

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

15 mars 2022

TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

1. Avis économique — OPDIVO (BRISTOL-MYERS SQUIBB) — ECO-EFFI 504

Mme PARIS.- Je dois signaler le déport de Lionel Perrier sur le dossier qui vient, celui d'OPDIVO, qui doit nous être présenté par nos chefs de projet. Les rapporteurs sont Hassan Serrier et Nicolas Vinay.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous allons vous présenter le dossier OPDIVO. Sur ce dossier, nous avons travaillé en collaboration avec Hassan et Nicolas, que nous remercions pour tous les échanges.

S'agissant du contexte, OPDIVO a obtenu une AMM centralisée en juillet 2021 dans l'indication suivante : en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique présentant des traces de maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante.

Dans cette nouvelle extension d'indication, l'industriel revendique un SMR important et une ASMR de niveau III versus la surveillance seule. L'industriel revendique également un impact sur l'organisation des soins et sur les modes de prise en charge des patients, avec une population estimée à 850 patients par an dans l'indication de l'AMM et un chiffre d'affaires en deuxième année pleine de commercialisation estimé entre [REDACTED] d'euros toutes taxes comprises. Nous n'avons pas reçu de contribution d'association de patients dans ce dossier.

Nous allons vous présenter rapidement la pathologie. Le cancer de l'œsophage se situe au septième rang des cancers les plus fréquents dans le monde et au neuvième rang des cancers les plus mortels en France. Le diagnostic est souvent tardif en raison du caractère agressif de ces tumeurs et de la non-spécificité des symptômes. Dans le cadre de l'indication visée par OPDIVO, malgré la radiochimiothérapie et la résection, donc la chirurgie, la majorité des patients présentent encore des traces de maladie résiduelle et sont considérés à haut risque de récurrence, avec une médiane de survie globale d'environ 29 mois.

Nous allons maintenant vous présenter la prise en charge thérapeutique. Elle est globalement identique selon l'histologie, épidermoïde ou adénocarcinome. Au stade localement avancé, le traitement est à visée curative et repose sur une radiochimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie, donc de la résection, qui peut être soit systématique, donc d'emblée, soit de rattrapage en cas de réponse incomplète à la radiochimiothérapie.

Actuellement, les recommandations n'indiquent aucun traitement après une résection complète post-radiochimiothérapie néoadjuvante. Actuellement, la seule stratégie pertinente est la surveillance du patient jusqu'à progression. C'est dans ce cadre-là que se situe l'indication visée

de nivolumab, c'est-à-dire après radiochimiothérapie néoadjuvante suivie d'une résection complète et chez les patients qui présentent une maladie résiduelle.

OPDIVO a été évalué au sein d'un essai CheckMate-577, qui est un essai de phase 3 randomisé, en double aveugle, dont l'objectif était de déterminer la supériorité du nivolumab dans l'indication visée versus le placebo, qui représente la surveillance seule. Le critère principal hiérarchisé était la survie sans récurrence. Le critère secondaire, qui était également hiérarchisé, était la survie globale. L'essai a inclus 794 patients, avec un suivi médian de 32,2 mois et un suivi maximal de 4 ans.

Vous avez la courbe de Kaplan-Meier de la survie sans récurrence à droite. La médiane de survie sans récurrence du nivolumab était de 22,4 mois versus 10,4 mois pour le bras surveillance. On avait un hazard ratio de 0,67.

Par contre, pour la survie globale, le nombre d'événements requis n'était pas atteint ce qui fait qu'au gel de base de données, l'aveugle était maintenu sur les données en lien avec le décès.

Du coup, en l'absence de données de survie globale dans l'essai CheckMate, l'industriel a utilisé une source de données externe pour la modélisation dans le cadre du dossier d'efficacité. Cette source de données externe est le registre IKNL, qui est un registre néerlandais dont l'objectif était de recueillir un certain nombre d'informations dont les modalités de traitement, les caractéristiques cliniques et démographiques des patients et les données de survie, donc le décès.

Dans le cadre de la modélisation, l'industriel a fait une étude rétrospective sur le registre IKNL, uniquement chez les patients qui répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai CheckMate, ce qui correspondait à 718 patients. Sur ces 718 patients, il y avait environ 359 patients ayant eu une récurrence, avec un suivi post-récurrence d'environ 4 ans. C'est cela qui a permis de modéliser la survie post-récurrence dans le modèle. L'avantage de cette source est qu'elle permettait également d'avoir cette survie post-récurrence selon le type de récurrence. Dans l'image de droite, vous avez les deux courbes selon que la récurrence soit locale ou à distance, parce que la particularité de la modélisation et du modèle qui vous sera présenté plus tard est que les états distinguent le type de récurrence.

Nous allons passer à l'analyse critique de l'efficacité. S'agissant des choix structurants, la population d'analyse correspondait à la population de l'essai CheckMate-577. Cela représentait 95 % de la population de l'AMM, donc la quasi-totalité de la population de l'AMM. Il n'y avait pas de problème sur ce point.

En termes de type d'analyse, c'était une analyse coût-utilité ainsi qu'une analyse coût-efficacité en sensibilité. La perspective était collective restreinte au système de santé, avec un horizon

temporel de 15 ans et un taux d'actualisation classique de 2,5 % sur les coûts et les résultats. Le comparateur était celui de l'essai CheckMate, donc la surveillance seule. L'ensemble de ces choix structurants était conforme pour nous.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Concernant la structure du modèle développé par l'industriel, c'est un modèle semi-Markov homogène. Comme vous pouvez le voir sur la figure ci-dessus, vous avez l'ensemble des patients qui arrivent dans l'état survie sans maladie, puis les patients peuvent passer dans l'état survie post-récidive lorsqu'ils ont une récurrence locorégionale ou à distance, puis les patients peuvent décéder de leur récurrence. Ils peuvent également décéder directement de l'état survie sans maladie.

Nous vous proposons ici une réserve sur ce point puisqu'en effet, l'industriel a réalisé un modèle semi-Markov homogène, et la typologie du modèle induit l'application d'un risque constant de décès sur la deuxième transition. Qu'est-ce que cela veut dire ? Cela veut dire que le risque de décès survenant après la récurrence ne dépend pas du temps. Ce risque est donc constant dans le temps et a été modélisé par le biais d'une fonction exponentielle. Ce point pose question cliniquement puisqu'il est peu attendu qu'un risque de décès soit indépendant du temps.

Lors de l'échange technique, nous avons donc demandé de clarifier ce point, qui a été présenté par l'industriel avec la figure que vous pouvez voir en haut à droite, où vous voyez l'analyse des risques instantanés de décès au cours du temps. Comme vous pouvez le voir avec la courbe en pointillés, le risque de décès n'est clairement pas constant au cours du temps puisque comme vous pouvez le voir, il y a de multiples variations sur toute la durée de suivi de l'essai clinique. Cet argument présente clairement que le risque de décès est non constant au cours du temps et donc que le modèle ne modélise pas ce qui est observé en clinique.

Il aurait pu toutefois être réalisé une structure alternative qui est un modèle semi-Markov non homogène où la deuxième transition dépend clairement du temps, pour permettre donc l'intégration plus réaliste d'un risque non constant de décès, comme nous vous l'avons présenté précédemment. Bien entendu, ce modèle est plus complexe. Le seul argument de simplifier la modélisation ne peut être retenu dans la mesure où la modélisation proposée ne permet pas de traduire la clinique observée.

Nous vous proposons donc sur ce point une réserve importante parce que la structure du modèle n'est pas adaptée et impose l'intégration discutable d'un risque de décès post-récurrence constant au cours du temps, dont la plausibilité clinique a été invalidée.

Mme FERRETTI, pour la HAS.- Excuse-moi, je crois qu'il n'y a plus de partage d'écran.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous avons été déconnectées.

Mme PARIS.- La dernière diapositive que nous avons vue est la numéro 11, mais vous étiez en train de commenter la diapositive 12. Nous avons entendu que tu évoquais ce sujet. Du coup, je ne sais pas ce qu'il y a sur la diapositive 12.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je reprends rapidement. Je vous résume donc ce qui était dit dans cette slide. Le risque de décès a été démontré comme étant non constant au cours du temps, donc la modélisation réalisée par l'industriel ne permet pas de traduire ce qui est observé cliniquement. Sur la slide suivante, vous pouvez voir ici une structure alternative qui aurait pu être réalisée par l'industriel, qui est un modèle semi-Markov non homogène qui aurait permis de modéliser un risque de décès qui dépend du temps. Il aurait été beaucoup plus plausible d'un point de vue clinique de modéliser un risque de décès dépendant du temps.

L'argument de simplifier le modèle est acceptable dans certains cas, puisqu'évidemment un modèle semi-Markov non homogène est plus complexe, sauf que la simplification du modèle ne peut être acceptée dans la mesure où il ne reflète en aucun cas ce qui est observé cliniquement.

Sur ce point, nous vous proposons donc une réserve importante puisque la structure du modèle n'est pas adaptée et impose l'intégration discutable d'un risque de décès post-récidive constant au cours du temps, dont la plausibilité clinique a été invalidée.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ensuite, nous souhaitons vous présenter une réserve mineure que nous proposons sur la modélisation de l'effet traitement. L'industriel intègre dans son dossier une hypothèse de baisse linéaire de l'efficacité à partir de 5 ans sans toutefois justifier de ce seuil de 5 ans. Pour rappel, le guide méthodologique recommande de faire une hypothèse de déclin d'efficacité à la fin de la période de suivi dans l'essai, et dans l'essai CheckMate, en l'occurrence, le suivi maximal était de 4 ans. C'est donc un premier point sur le manque de justification.

Par ailleurs, ce qui est beaucoup plus embêtant c'est qu'en réalisant cette hypothèse de déclin d'efficacité, cela introduit un résultat non plausible ou en tout cas aberrant, puisque vous voyez sur la courbe de droite qu'à environ 80 mois, là où se trouve la flèche, le risque de récurrence dans le bras nivolumab est inférieur à ce qui est observé dans le bras placebo, donc le bras surveillance. La courbe en pointillés est au-dessus de la courbe grise. Or, ceci n'est pas plausible en tout cas cliniquement. Cela aurait pu être corrigé par l'industriel en introduisant un risque équivalent entre les deux bras au moment du croisement, donc en faisant en sorte que la courbe en pointillés suive la tendance de la courbe grise.

Toutefois, la réserve que nous proposons est seulement mineure parce que d'une part, cette méthode est en quelque sorte en défaveur du produit. D'autre part, l'analyse de sensibilité sans modélisation de la diminution de l'effet traitement a un impact limité sur le RDCR, avec une baisse sur le RDCR de moins de 6 %. Dans l'encadré rouge, vous trouvez le libellé de la réserve, avec

l'absence de justification du temps à partir duquel une diminution de l'effet traitement est appliquée, et par ailleurs le fait qu'il y a un résultat aberrant intégrant un risque de récurrence supérieur dans le bras nivolumab par rapport au bras surveillance à partir de 7 ans, qui aurait pu être corrigé par l'industriel, et c'est ce que nous voulions souligner.

Ensuite, nous souhaitons aussi vous présenter une réserve mineure qui porte sur la source de données utilisée pour informer les distributions de type de récurrence. Pour rappel, comme vous l'avez vu dans la structure du modèle, les données de survie post-récurrence proviennent du registre IKNL, en fonction du type de récurrence. Cette survie est pondérée par la proportion du type de récurrence issue de l'essai CheckMate. En analyse de référence, c'est la source de l'essai CheckMate qui est intégrée dans le modèle, à savoir 30 % de récurrences locorégionales versus 70 % de récurrences à distance alors que dans le registre en vie réelle IKNL, on observe une très grande majorité de récurrences à distance. Cela peut s'expliquer, et on le comprend tout à fait, par des modalités de suivi des patients qui diffèrent entre un essai clinique, où les patients sont suivis de manière très rapprochée, et la vraie vie où les patients sont suivis de façon moins rapprochée.

Ce que nous reprochons ici c'est que selon nous, l'utilisation du registre IKNL pour informer la distribution du type de récurrence aurait dû être à privilégier par rapport à celle observée dans l'essai dans la mesure où il est attendu qu'en vraie vie, donc en pratique courante, le suivi des patients soit moins régulier et que la récurrence soit majoritairement diagnostiquée au stade distal. Toutefois, la réserve n'est que mineure puisque l'industriel a fourni une analyse de sensibilité utilisant le registre IKNL où le RDCR ne baisse que de 2 %.

Nous allons passer aux résultats de l'analyse de référence. En analyse de référence, et selon tous les choix réalisés par l'industriel, le RDCR de nivolumab versus la surveillance seule est estimé à 49 572 euros par QALY versus la surveillance seule, et nivolumab a une probabilité d'être coût-efficace de 80 % à un seuil de 75 000 euros par QALY.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous allons maintenant vous présenter l'analyse critique de l'impact budgétaire. L'objectif de cet impact budgétaire était d'étudier l'impact sur les dépenses de l'assurance maladie de l'introduction de nivolumab dans l'indication précédemment citée.

L'horizon temporel était de 3 ans, la perspective était la perspective assurance maladie. La population était identique à celle de la population de l'analyse de l'efficacité. Les comparateurs étaient similaires, puisque cela correspondait à la surveillance seule.

Les parts de marché et la population cible vous sont présentées dans le tableau, où l'on peut voir que la première année, [REDACTED] et à partir de l'année 2, le nivolumab prend [REDACTED] des parts de marché avec également [REDACTED] des parts de marché en année 3.

Le seul petit point que nous souhaitons vous partager ici est qu'il a été avancé que nivolumab couvrirait un besoin médical aujourd'hui non couvert. Il aurait donc été attendu que nivolumab capte d'emblée, dès l'année 1, une part de marché beaucoup plus importante en sachant que le comparateur était la surveillance seule. Toutefois, l'ensemble des hypothèses et des choix structurants faits par l'industriel dans cette analyse d'impact budgétaire sont acceptables.

Concernant les résultats, ici vous avez les résultats à 3 ans cumulés. Le traitement est pour [REDACTED] patients qui seront traités avec le nivolumab. L'impact sur les dépenses de l'assurance maladie est attendu à [REDACTED] d'euros, avec un coût du nivolumab qui représentera 93 % de l'impact budgétaire. Nous pouvons également observer une augmentation de 256 % des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication avec l'arrivée de nivolumab.

Pour finir sur la synthèse des réserves, c'est globalement un dossier clair et bien rédigé, ce qui se traduit par un nombre limité de réserves avec une réserve importante portant sur la structure du modèle et trois réserves mineures :

- la première portant sur la méthode d'intégration de l'effet traitement ;
- la deuxième portant sur la distribution du type de récurrence qui aurait dû être celle du registre IKNL ;
- enfin, une réserve mineure portant sur la validation externe présentée par l'industriel.

Concernant la proposition de réserve sur l'analyse d'impact budgétaire, cela a fait l'objet uniquement d'une réserve mineure en raison d'un choix qui a été fait de manière différente entre le modèle coût-efficacité et le modèle d'analyse d'impact budgétaire sans que cela n'ait été argumenté par l'industriel.

Nous allons maintenant vous présenter la conclusion que nous vous proposons, si cela vous convient.

Comme vous pouvez le voir ici, tout d'abord, dans la conclusion nous vous proposons de rappeler les principaux résultats du modèle. Nous souhaitons ensuite préciser que l'incertitude au sein de ce dossier a été correctement explorée au travers des différentes analyses de sensibilité déterministes et probabilistes et que l'incertitude est relativement limitée. Nous souhaitons quand même ajouter qu'il existe une incertitude non quantifiable sur l'impact de l'intégration de la survie post-récurrence en raison de l'application d'un risque de décès constant au cours du temps issu d'une étude néerlandaise, dont la transposabilité à la population française est discutable.

Nous vous proposons par la suite de rappeler les résultats principaux de l'analyse d'impact budgétaire, puis de discuter du mécanisme d'action systémique des immunothérapies, qui se traduit par une multiplication des indications dans la prise en charge des cancers dont les impacts

budgétaires attendus mettent en danger la soutenabilité du système de santé et l'équité dans l'allocation des ressources. Le déploiement massif des immunothérapies dans le traitement du cancer justifierait une réflexion sur les mécanismes de régulation et de tarification de ces produits.

Enfin, nous demandons le recueil de données complémentaires visant notamment à documenter l'efficacité du nivolumab à plus long terme.

Merci pour votre attention. Nous sommes disponibles pour répondre à vos différentes questions.

Mme PARIS.- Merci beaucoup à toutes les deux. Est-ce que nos rapporteurs, Hassan Serrier et Nicolas Vinay, souhaitent commenter cette présentation ?

M. SERRIER.- Oui. De toute façon, je vais être très bref. Je vais remercier les chefs de projet ainsi que Nicolas pour les échanges. Je n'ai pas grand-chose à dire de plus que ce qui a été présenté, tout simplement parce que c'était un dossier déjà plutôt bon au départ même s'il y avait quelques zones d'ombre, et pour lequel il y a eu un échange technique très intéressant qui a permis de lever pas mal de doutes.

Je vais justement partager une frustration, parce que c'est un dossier qui était de bonne qualité, avec un échange technique intéressant, dans lequel nous avons beaucoup d'analyses de sensibilité et pour lequel nous avons eu pas mal de justifications des points discutables, et malgré tout il reste cette réserve importante qui en plus entraîne une incertitude qui n'est pas quantifiable. Il y a juste cette petite frustration liée au fait qu'il reste ce point-là.

Je n'irai pas plus loin, je suis totalement en accord avec tout ce qui a été dit et avec les réserves émises sur ce dossier.

Mme PARIS.- Merci beaucoup. Nicolas ?

M. le Dr VINAY.- Comme le disait Hassan, c'est un dossier qui n'a pas présenté de point de difficulté majeur. Nous avons eu un échange technique qui a permis de lever quelques points, quelques interrogations. Le périmètre d'analyse a notamment été restreint aux patients qui ont subi une résection complète de la tumeur, mais c'est quelque chose qui n'a pas eu beaucoup de conséquences et qui n'aura pas de conséquence sur la plausibilité des résultats en vie réelle, puisque nous sommes à 95 % de la population d'AMM. Cela a peu de conséquences sur la plausibilité des résultats.

Il reste cependant dans ce dossier des choix méthodologiques peu crédibles cliniquement, comme l'hypothèse de risque de décès constant après la récurrence qui a amené la réserve importante, et également la méthode d'intégration de l'effet traitement dans le temps avec une

diminution linéaire qui amène un résultat aberrant, comme on l'a dit. C'est quelque chose qui aurait pu être corrigé par l'industriel et pour lequel nous avons proposé la réserve mineure.

Concernant l'impact budgétaire, celui-ci a été estimé à [REDACTED] d'euros sur 3 ans, mais comme cela a été dit c'est probablement sous-estimé puisque l'industriel n'estimait ses parts de marché qu'à [REDACTED] en année 1, ce qui apparaît quand même un peu faible compte tenu du besoin médical non couvert et de l'attente certaine des malades et des cliniciens pour prescrire OPDIVO dans l'indication. On pouvait d'ailleurs regretter qu'il n'y ait pas eu de contribution de patients dans ce dossier.

Sinon, globalement l'avis est parfaitement clair et bien rédigé. Je suis en accord avec l'ensemble des réserves et des conclusions posées. Merci aux chefs de projet et à Hassan pour leur collaboration.

Mme PARIS.- Merci beaucoup. Dominique, tu avais un commentaire ?

Mme POLTON.- C'était plutôt deux questions que j'avais, qui sont plutôt des questions de compréhension et de logique. À un moment donné, vous avez dit, ce qui est tout à fait logique, « dans le registre en vie réelle on diagnostique les récurrences plus tardivement parce que les patients sont suivis de manière beaucoup moins serrée et régulière que dans un essai ». Cela paraît tout à fait logique.

Du coup, vous dites que finalement cela n'a pas beaucoup d'impact parce que le fait de considérer plutôt les données du registre que les données de l'essai ferait baisser le RDCR de 2 %, si j'ai bien compris. Je me serais attendue à ce que cela fasse plutôt augmenter le RDCR, ou alors je ne comprends pas bien, parce que je me dis que si l'on diagnostique une récurrence locale, cela doit sans doute être plus facile à prendre en charge. Plus l'on diagnostique tardivement et avec des récurrences qui sont ailleurs, moins on a d'efficacité. Est-ce que je me trompe en disant cela ?

S'agissant de considérer que c'était un peu conservateur, j'aurais plutôt pensé que le fait de prendre les données de vie réelle aurait tendance à augmenter le RDCR, mais ce n'est pas du tout ce que vous avez dit. C'est juste une question de compréhension.

J'ai une deuxième question de compréhension. Sinon, je trouve cela très clair. Votre exposé était hyper clair et vous avez tous l'air de dire que c'est un dossier qui ne pose pas d'énorme problème. À un moment donné, sur l'histoire des risques constants dans le temps, tu as montré la courbe où l'on voit bien que les risques ne sont en fait pas constants dans le temps. Les diapositives passent vite. Est-ce que cette courbe vient de l'essai ou du registre ? Dans la conclusion, on dit que l'on a appliqué le registre, ou alors je n'ai peut-être pas bien vu ce passage de la conclusion où l'on remet en lumière cet aspect de risque constant.

C'était mes deux questions, qui sont plutôt de compréhension. Sinon, tout est très clair.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Sur la première question, pour être bien sûre de comprendre, vous posez un peu la question de savoir pourquoi le RDCR diminue lorsqu'on applique la distribution des récidives issue du registre IKNL, qui est plutôt en défaveur des patients puisqu'il y a plus de récidives à distance.

Pour être totalement transparente, je ne suis pas sûre de ce que je vais vous avancer là-dessus. Nous avons un peu regardé. Les patients avec une récidive à distance vont avoir un risque de décès augmenté. Ils vont décéder plus vite. Sur la survie post-récidive, il n'y a pas de différence sur la survie post-récidive entre le traitement évalué, donc nivolumab, et la surveillance. Par conséquent, finalement le coût total de prise en charge va être inférieur puisque les patients vont vivre moins longtemps, mais comme cette différence n'est pas répertoriée sur les deux bras, et comme le coût total sera moins gros, cela diminue un peu le RDCR. C'est la seule explication que je voie.

Mme POLTON.- D'accord, merci beaucoup. Maintenant, je comprends.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je pense que c'est cela. Du coup, pour vous répondre sur la courbe des risques de décès non constants, comme vous pouvez le voir ici, nous reprochions le risque de décès constant au cours du temps sur la deuxième transition, qui correspond au passage de la survie post-récidive au décès. Comme notre chef de projet vous l'a présenté, il n'y a pas de données de survie globale issues de l'essai clinique, donc cela vient à 100 % du registre IKNL. Comme nous n'étions pas sûrs de ce risque constant, l'industriel nous a présenté les risques instantanés et il nous montre clairement que ce risque est inconstant au cours du temps, et ceci vient bien du registre IKNL.

Mme POLTON.- Merci beaucoup, c'est très clair.

Mme PARIS.- Merci. Y a-t-il d'autres remarques ou d'autres questions ? Non ? Très bien. Dans ce cas, je propose que nous passions à l'adoption de l'avis. Je vais juste faire une remarque, puisque la CEESP a évalué plusieurs fois ce produit dans diverses indications. Cette indication n'est pas celle qui a le RDCR le plus élevé. C'est un RDCR de 50 000 euros par QALY qui, par rapport à ce que l'on observe habituellement en oncologie, est relativement faible. Vous me direz si je me trompe.

Mme FERRETTI, pour la HAS.- Avant de procéder au vote, je vois que Marc Bardou a une question.

M. le Pr BARDOU.- Je suis désolé, je me réveille un peu tardivement, j'ai une toute petite question.

Mme PARIS.- Il n'y a pas de problème.

M. le Pr BARDOU.- Dans l'analyse d'impact budgétaire, il y a une hypothèse de prise des parts de marché qui est de [REDACTED] puis de [REDACTED]. C'est vraiment de la naïveté, mais comment est déterminée cette estimation de la part de marché attendue ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour répondre à la question, ce sont des hypothèses de l'industriel.

M. le Pr BARDOU.- Je l'ai bien compris, mais ma question est de savoir ce qui sous-tend ces hypothèses de l'industriel. Plus exactement, sont-elles valides ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En quelque sorte, nous avons mis en avant dans le dossier qu'au vu du besoin et au vu du fait qu'actuellement les patients ne sont pas traités dans l'indication visée, pour nous, l'hypothèse de [REDACTED] en première année est clairement sous-estimée et on serait plus autour de [REDACTED]. D'ailleurs, nous leur avons partagé cette remarque et à la suite de l'échange technique ils nous ont présenté un scénario avec une pénétration plus rapide d'OPDIVO la première année à hauteur de [REDACTED] mais même là, pour nous, [REDACTED] restent un peu trop bas. Par contre, nous n'avons pas de réponse définitive entre [REDACTED] et [REDACTED] en première année.

M. le Pr BARDOU.- D'accord. J'ai une deuxième petite question. Je suis désolé, je reviens en arrière. Les durées de survie globale étaient non matures, donc vous avez dit que les données restaient en aveugle pour la survie globale et que du coup, c'était pour cela qu'ils s'appuyaient sur un registre néerlandais pour estimer cela. Là aussi, c'est une question de novice à la CEESP. Quelle est la robustesse de construire des données de survie globale non pas à partir des données de l'essai mais à partir d'un registre, et comment s'en sert-on derrière pour avoir une bonne estimation de la survie globale et du coup des QALY ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Là, en fait, le modèle a été réalisé avec les données dont nous disposons, c'est-à-dire l'essai clinique qui a démontré son efficacité uniquement sur la survie sans maladie. Ensuite, l'industriel a intégré des données externes. Bien sûr, il y a une incertitude sur ces données externes puisque peut-être que nivolumab a un effet sur la survie post-récidive, sauf que l'industriel a intégré dans son modèle une équivalence entre nivolumab et la surveillance seule sur la survie post-récidive.

Pour l'instant, c'est vrai qu'à ce jour, on ne sait pas. Si on avait eu des données plus matures sur la survie globale, peut-être que l'on aurait pu intégrer des données spécifiques au traitement sur la survie post-récidive, mais aujourd'hui on n'a aucune idée de l'efficacité de nivolumab sur cette survie à plus long terme, donc l'effet de nivolumab est uniquement intégré sur la survie sans maladie. Je ne sais pas si cela répond à votre question.

M. le Pr BARDOU.- Cela répond à ma question. Merci.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ce que l'on peut dire, c'est que la structure du modèle de Markov se prête bien à l'utilisation de données externes quand il y a un contexte de données de survie globale immatures. À ce niveau c'est le plus adapté, même s'il y a une critique ensuite sur les transitions dans les probabilités de transition et l'intégration du temps dans ces probabilités.

M. le Pr BARDOU.- Merci.

Mme PARIS.- Merci. Pierre-Jean a une question.

M. le Dr BÉNEZET.- Oui. Dans la conclusion, il y a une remarque générale sur le coût des immunothérapies et l'incidence que cela peut avoir sur les dépenses de l'assurance maladie, que nous voyons bien apparaître effectivement. Est-ce une remarque qui est faite habituellement dans les conclusions de ce type de dossier, ou est-elle faite plus particulièrement sur ce dossier ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Elle est systématiquement faite pour les immunothérapies. Elle n'est pas faite systématiquement sur tous les traitements innovants en oncologie, mais elle est faite systématiquement pour les immunothérapies, qui ont de nombreuses indications dans plusieurs localisations tumorales.

M. le Dr BÉNEZET.- Merci.

Mme PARIS.- Effectivement, en la voyant défiler j'ai bien reconnu les termes « soutenabilité », « allocation équitable », dont nous avons longuement discuté avec cette CEESP ou la précédente, je ne sais plus. C'est écrit au conditionnel, « devrait engager une réflexion » ? Je ne sais plus exactement. De toute façon, vous avez fait un copié/collé de ce que nous avons longuement discuté.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.

Mme PARIS.- Voilà. Elle est systématiquement répétée, et d'ailleurs il n'est pas exclu que le CEPS y réfléchisse et que nous ne soyons pas complètement au courant des réflexions en cours du CEPS ou des activités, puisque bien sûr, comme vous le savez, une partie des négociations reste confidentielle.

Pouvons-nous passer au vote ? J'ai l'impression.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Avis favorable : 23 voix

Mme FERRETTI, pour la HAS.- Nous avons 23 votes, 23 voix favorables.