

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 — KEYTRUDA (MSD France) — ECO-EFFI 517

Mme PARIS.- Nous passons à l'avis KEYTRUDA, que nous avons déjà vu. Pierre Hertz peut entrer, il faut que nous le prévenions. Par contre, Lionel doit nous quitter, je crois.

M. PERRIER.- Oui, je préfère me déporter sur ce dossier.

(Pierre Hertz rejoint la séance.)

(Lionel Perrier quitte la séance.)

Mme PARIS.- Nous pouvons commencer sur l'avis KEYTRUDA. C'est un dossier que nous avons déjà examiné en GT. Nos chefs de projet vont nous le présenter.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein triple négatif. Nos rapporteurs sont Sébastien et Hans-Martin, que nous remercions pour tous ces échanges dans le cadre de l'instruction de ce dossier.

Pour commencer, nous allons rapidement vous décrire la pathologie et pembrolizumab, ainsi que les revendications de l'industriel.

Le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Concernant le cancer du sein triple négatif, il représente 15 % des cancers du sein, avec un âge moyen au diagnostic de 53 ans et une médiane de survie de 14 mois. Au niveau de la prise en charge en première ligne métastatique, comme vous pouvez le voir il n'y a pas vraiment de consensus au niveau des stratégies thérapeutiques. Tout va dépendre des traitements qui ont été administrés avant la forme métastatique.

L'AMM a été octroyée dans le libellé suivant : « le pembrolizumab en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent, non résécable ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS supérieur à 10, et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique ».

Il s'agit également du même libellé pour la demande de remboursement, pour lequel une ASMR II est revendiquée, et un prix de 5 000 euros par administration de 200 milligrammes.

Concernant les impacts attendus, selon l'industriel, entre 1 000 et 1 180 patients par an seraient concernés par cette indication. Le chiffre d'affaires dans cette indication est de [REDACTED] d'euros à 2 ans de commercialisation. Pour information, il est donc de [REDACTED] d'euros pour pembrolizumab toutes indications confondues.

Au niveau des sources de données intégrées, l'évaluation économique est documentée par l'essai clinique pivot KEYNOTE-355. Il s'agit d'une étude de phase 3 de supériorité, randomisée, etc., qui va comparer le pembrolizumab en association à une chimiothérapie, qui est le paclitaxel ou le nab-paclitaxel ou la gemcitabine-carboplatine au choix de l'investigateur, à cette même chimiothérapie seule.

Concernant la population, il s'agit de la population revendiquée au remboursement.

Au niveau des critères principaux, le pembrolizumab a démontré sa supériorité, que ce soit au niveau de la survie globale ou au niveau de la survie sans progression, avec des HR significatifs. Au niveau de la tolérance, si nous regardons les grades 3-5, nous pouvons dire que les deux groupes de traitement sont à peu près comparables puisque 77 % des patients ont eu un événement de grade 3-5 versus 73 % pour le bras chimiothérapie.

Passons désormais à l'analyse de l'efficience. Les choix structurants sont conformes au guide méthodologique, à savoir un objectif qui respecte le libellé d'AMM et la demande de remboursement. Il s'agit d'une analyse coût-utilité complétée d'une analyse coût-efficacité. La perspective est collective, avec un horizon temporel de 10 ans et une actualisation à 2,5 %. La population d'analyse concerne la population de l'indication. Il n'y a donc rien à signaler à ce niveau-là.

Concernant les comparateurs, comme je vous l'ai mentionné, dans l'essai il y a trois comparateurs, le paclitaxel, le nab-paclitaxel et la gemcitabine-carboplatine. Dans le cadre de ce dossier, l'industriel a regroupé tous ces traitements pour ne former qu'un pool de chimiothérapie. Ce regroupement nous a semblé acceptable vu que dans cette indication, nous avons une absence de consensus thérapeutique. Il n'existe par ailleurs pas de données spécifiques pour représenter chacune de ces chimiothérapies une à une, et les analyses en sous-groupes dans l'essai ne permettaient pas de différencier ces chimiothérapies entre elles.

Néanmoins, nous vous présentons une réserve importante sur ce point puisqu'il est à souligner que nous avons un manque de transposabilité des traitements utilisés dans l'essai pivot KEYNOTE-355 à la pratique courante française, puisque le nab-paclitaxel, qui est inclus dans l'essai, n'est pas remboursé en France et la stratégie carboplatine + gemcitabine est trop surreprésentée dans l'essai par rapport à la pratique française, et notamment par rapport à une étude de marché qui a été fournie par l'industriel et par rapport à l'avis de leur expert.

Concernant les traitements qui n'ont pas été inclus dans l'essai, à savoir tout ce qui est taxanes en monothérapie, notamment le docétaxel, et les polychimiothérapies à base de carboplatine, l'industriel a fait l'hypothèse que les traitements qui étaient présents dans l'essai étaient représentatifs de tous ces traitements qui sont indiqués dans cette indication.

Le fait de dire que ces comparateurs sont représentatifs des autres traitements nous a semblé acceptable puisqu'aucune chimiothérapie n'a démontré de supériorité évidente et qu'aucune différence d'efficacité n'a été démontrée entre les taxanes ou entre les chimiothérapies à base de carboplatine. Par ailleurs, il n'y aurait pas d'impact sur les coûts ou peu d'impact, puisque le financement est le même entre ces chimiothérapies financées au sein d'un GHS.

Par contre, l'absence d'un comparateur dans l'analyse de référence, le bévacizumab-paclitaxel, nous a semblé problématique ici puisqu'il représente quand même 22 % de la pratique courante française selon l'étude de marché fournie par l'industriel. Ce comparateur n'a pas été inclus en analyse de référence, mais il a été inclus dans des analyses exploratoires par différentes hypothèses que je vais vous énumérer.

Par exemple, pour la survie sans progression, les données de bévacizumab + paclitaxel sont issues d'un autre essai conduit quand même chez des patients atteints de cancer du sein triple négatif. Le HR estimé a été appliqué sans que l'hypothèse des risques proportionnels ne soit vérifiée, et pour la survie globale, des hypothèses arbitraires ont été posées. Deux HR ont été testés, l'un égal à 0,83 et l'autre égal à 1.

Nous avons également identifié d'autres limites méthodologiques qui étaient imputables à cette méta-analyse en réseau. Nous comprenons bien que l'industriel ne pouvait pas faire autrement, mais en tout cas on ne peut pas dire que ces analyses exploratoires soient recevables et robustes pour interpréter son intégration.

C'est pour ces raisons que nous vous proposons une réserve importante sur ce point, donc sur l'absence de prise en compte de l'association bévacizumab + paclitaxel dans l'analyse de référence, entraînant une forte incertitude sur l'estimation de la frontière d'efficience du fait que toutes les analyses exploratoires qui l'intègrent manquent de robustesse. Ici, nous faisons référence aux données de survie qui sont fragiles et à des hypothèses arbitraires et/ou non testées.

Passons maintenant à la modélisation. Il s'agit d'un modèle standard que l'on retrouve en oncologie, un modèle d'aire sous la courbe, qui était acceptable dans ce dossier.

Au niveau de l'extrapolation des courbes de survie, l'industriel a identifié s'il y avait à un moment un point temporel à partir duquel la forme de la courbe de Kaplan-Meier se stabilisait. Ensuite, deuxièmement, il a regardé si les hypothèses des risques proportionnels étaient vérifiées. Pour ce faire, le diagnostic statistique, et notamment les courbes de risques cumulés d'événements, ont été fournis. Ce diagnostic a abouti au rejet de cette hypothèse, que ce soit pour la survie globale ou la survie sans progression, ce qui a conduit l'industriel à extrapoler de façon indépendante les deux bras de traitement.

Ensuite, l'extrapolation de la courbe de Kaplan-Meier à partir du point qui a été identifié a été appliquée en utilisant des fonctions de survie paramétriques conformément aux recommandations du NICE DSU pour la survie globale et la survie sans progression. Le choix de cette fonction s'est fondé sur les indicateurs d'ajustement AIC et BIC.

En conclusion, ce qui a été retenu dans le cadre de ce dossier, c'est que pour la survie globale, l'industriel a appliqué une fonction log-normale au vu des critères AIC et BIC dès T0, puisque finalement, visuellement il n'était pas identifié qu'il y avait un point de rupture.

Par contre, pour la survie sans progression, ils ont appliqué leur fonction gamma-généralisée à partir de la semaine 9, puisque visuellement on pouvait s'apercevoir qu'il y avait une rupture à un moment donné au niveau de la courbe de Kaplan-Meier.

Pour illustrer ce propos, voici des petits graphiques au niveau de la survie sans progression. À gauche, vous avez le bras chimiothérapie et à droite le bras pembrolizumab. Comme vous pouvez le voir, ces courbes ont été appliquées à partir de la semaine 9. Ensuite, une de ces lois a été choisie en fonction des critères AIC et BIC.

Nous vous proposons une réserve importante sur ce point puisque l'argumentation a été insuffisante, notamment sur l'identification d'une rupture de tendance. En effet, l'identification de cette rupture se fondait vraiment sur une analyse visuelle. Il n'y avait aucune argumentation clinique ni de test statistique permettant de confirmer qu'une rupture de tendance était observée. C'est pour cette raison que nous vous proposons une réserve importante. Par ailleurs, cette incertitude n'a pas été explorée malgré une demande formulée en échange technique. C'est important aussi à souligner.

La seconde réserve importante a été émise sur le fait que l'industriel n'a pas justifié l'application d'un effet traitement relatif maintenu au cours du temps, qui n'a par ailleurs pas été testé en analyse de sensibilité.

Je vais désormais laisser la parole à l'autre chef de projet, qui va continuer le reste de l'analyse.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Un grand merci. Je vais prendre la relève et continuer l'analyse critique. Concernant la modélisation du modèle, les exercices classiques de validation technique et interne ont été faits, d'une manière globale sans aucun souci.

L'exercice de validation externe, qui est plus important, mentionne deux publications récentes intégrant des données françaises pour le bras comparateur de l'essai pivot sur la survie globale, et une autre étude récente portant sur la cohorte ESME, qui porte sur la survie globale à plusieurs temps.

À ce propos, nous avons proposé une réserve importante. Cette réserve porte sur l'exercice de validation externe, qui ne nous semblait pas complet ou bien documenté, parce que les valeurs des taux de survie globale dans la publication de Grinda ne sont pas reportées, a minima les valeurs graphiques estimées si elles existent. Sont reportées uniquement les bornes inférieures et supérieures du taux de survie globale et du taux de survie à 5 ans. Il y a aussi absence de validation externe sur la survie sans progression du bras chimiothérapie. Quand on dit « absence de validation externe », il faut au moins une discussion de la validation d'un point de vue qualitatif.

Ensuite, concernant maintenant les résultats de santé, quand on parle des résultats de santé on va évidemment parler des scores d'utilité. Pour les scores d'utilité, nous avons élaboré une démarche qui vous permettra de voir d'un point de vue pédagogique les différentes étapes. Tout d'abord, quid des sources de données de valorisation ? Les données ont été collectées dans l'essai pivot en utilisant le questionnaire EQ-5D-3L, en utilisant la matrice de valorisation française de 2013. L'industriel ne pouvait pas utiliser l'EQ-5D-5L parce qu'il a commencé avec le 3L et au moment de la mise en place de l'essai, le guide ne proposait pas le 5L. Ce raisonnement était donc probant et pertinent.

En ce qui concerne la deuxième étape, sur la méthode d'estimation, quand on dispose de mesures sur les scores d'utilité on a souvent des mesures brutes qui sont bien sûr valorisées par la matrice de pondération, comme je viens de le décrire. L'industriel a donc estimé ces scores d'utilité avec un ajustement statistique, un modèle mixte plutôt linéaire. Dans ce modèle, il a déterminé dans un premier temps les scores d'utilité associés à deux catégories :

- une catégorie combinant la pré-progression, c'est-à-dire l'état de survie sans progression, avec la survenue d'événements indésirables de grades 3 et 4 ;
- une deuxième catégorie combinant la pré-progression sans survenue d'événements indésirables de grades 3 et 4.

Il a bien sûr déterminé ensuite les utilités associées à la survie post-progression, l'autre état du modèle classique de la survie partitionnée.

L'industriel a proposé de calculer un score de désutilité, un score de perte de qualité de vie associé à chaque événement indésirable de grades 3 ou 4, de la manière suivante. Il calcule les scores d'utilité sans progression sans survenue d'EI, moins le score d'utilité sans progression avec survenue d'EI, ce qui est égal à une valeur estimée de -0,052.

Cette méthode d'estimation des scores de désutilité est acceptable notamment au regard des avis d'efficience antérieurs, en l'occurrence les avis KEYTRUDA. Elle était acceptable dans le sens

où elle propose une idée ingénieuse parce qu'on dit « à quoi bon ajouter à chaque fois les désutilités puisqu'on peut avoir un problème de double comptage ? ».

Là, on propose dès le départ de prendre un effet net d'utilité auquel on additionne une désutilité associée aux événements indésirables survenus, convenus de grades 3 et 4. De plus, il n'y a pas dans la littérature récente à notre connaissance de méthode standard à ce propos. Les désutilités qui ont été intégrées dans le modèle sont la pré-progression sans survenue d'événement indésirable et la post-progression. Comme vous le voyez dans le graphique, il y a l'ajout de la désutilité à chaque événement indésirable de la survie sans progression.

Cependant, au-delà de ces événements positifs qui montrent l'intérêt de cette méthode, nous notons dans le cadre d'une réserve importante l'absence d'une documentation sur la méthode, ou en d'autres termes sur l'algorithme de catégorisation des réponses au questionnaire EQ-5D selon la survenue ou non d'un événement indésirable de grade 3-4.

Bien sûr, vous allez demander si au cours de la collecte des questionnaires de l'essai clinique, quand un patient répondait, on vérifiait en même temps s'il y avait un événement indésirable. Non, la méthode a été faite a posteriori. Par rapport aux réponses collectées, on cherchait à savoir si ces réponses correspondaient ou non à la survenue d'événements indésirables lors de l'état survie sans progression. Par conséquent, une documentation nous manque là-dessus, un audit de données en quelque sorte, ce que l'on appelle dans le jargon actuel des vérifications techniques de l'évaluation économique. Nous avons identifié cette absence de documentation.

En plus, comme nous avons repéré cette absence de documentation, nous avons demandé d'explorer l'incertitude en utilisant l'approche la plus classique ou plutôt la plus fréquente, puisqu'elle n'est pas classique. En effet, je disais tout à l'heure qu'il n'y avait pas d'approche standard. L'approche la plus fréquente est d'avoir une utilité et d'associer des désutilités qui sont identifiées dans la littérature, Nafees, Lloyd et ainsi de suite. L'industriel n'a pas proposé cette analyse de sensibilité en scénario, et ce malgré une demande faite en échange technique.

La réserve importante porte donc sur ces deux aspects qui, bien sûr, impactent par la suite la variabilité du RDCR.

Maintenant, je passe aux coûts. Là-dessus, l'analyse de l'industriel est claire, simple et bien structurée. Il a proposé les coûts classiques. Comme vous le constatez souvent dans tous les avis, les coûts d'acquisition du traitement représentent la part la plus importante. Ici, dans le graphique, à titre indicatif, ils représentent une part de  %.

Je passe aux résultats des analyses de sensibilité. Vous remarquez que l'on a identifié un RDCR de 106 000 euros par année de vie gagnée et de 138 000 euros par QALY, en utilisant bien sûr

l'analyse principale, l'analyse de référence. Dans les analyses de sensibilité, l'exploration déterministe sur les bornes des paramètres de variabilité toutes choses égales par ailleurs montre par exemple ici qu'il y a une variation très forte selon les analyses qui portent sur les paramètres des survies globales, par exemple. Quand les paramètres des bornes varient, selon leurs bornes inférieure et supérieure, le RDCR varie de -29 % à 89 %.

En parallèle à gauche, concernant l'analyse probabiliste, on trouve à titre indicatif que le traitement est coût-efficace à 80 % de probabilité pour une disposition à payer de 200 000 euros.

Voilà en ce qui concerne l'analyse de sensibilité sur les bornes des paramètres.

Je donne quelques éléments quand même sur les analyses de sensibilité en scénario pour vous montrer que l'horizon temporel était un élément très important. Nous avons beaucoup insisté avec l'autre chef de projet, avec Sébastien et Hans, sur ces aspects d'horizon temporel. On a choisi l'horizon temporel de 10 ans parce que c'était à peu près cohérent avec d'autres avis et selon l'état de l'art des données épidémiologiques actuelles, mais il y a une forte incertitude là-dessus. Il y a par exemple une absence de prise en compte de la dose relative, qui correspond à peu près à la même valeur dans l'analyse d'impact budgétaire.

Enfin, à titre indicatif pour les variations des prix, toutes choses égales par ailleurs et en acceptant l'hypothèse de linéarité, le RDCR baisse de 24 % à 39 %. Il atteindra donc la valeur d'environ 85 000 euros pour une réduction du prix de 40 %.

Concernant l'analyse d'impact budgétaire, je vais essayer de synthétiser les principaux éléments marquants. La majorité des choix structurels ont été plutôt acceptables, avec une réserve qui porte sur les options comparées, le bévacicumab-paclitaxel. Nous avons déjà soulevé une réserve importante sur la prise en compte de ce comparateur très pertinent et assez fréquent en pratique réelle dans l'analyse de l'efficacité.

Ici, dans l'analyse d'impact budgétaire, l'industriel l'a intégré. En revanche, ce que nous reprochons à l'industriel ici est le fait que l'intégration de cette association n'a pas été accompagnée d'une discussion sur la robustesse des données d'efficacité relatives issues de l'analyse exploratoire dont la qualité méthodologique pose problème, et sans exploration de son incertitude.

Vous remarquez que chaque fois, dans nos réserves, c'est factuel. Il y a l'absence de quelque chose et en plus, pour consolider l'importance de la réserve, nous disons s'il y a absence ou présence d'une analyse exploratoire. C'est un peu toujours le même principe.

Ensuite, concernant les autres aspects de l'impact budgétaire, l'estimation de la population cible a été marquée par l'utilisation des avis d'experts au niveau de deux phases, par exemple au niveau

de la phase d'estimation des données concernant le stade métastatique ou le stade localisé. Il y avait donc l'utilisation de certains avis d'experts. Certes, l'utilisation de ces avis portait d'une manière générale sur certaines informations portant sur des avis CT. En revanche, et nous avons synthétisé cela dans la réserve importante, cette estimation demeure incertaine parce qu'elle est combinée aussi au fait que dans la phase finale de l'estimation de la population cible, les données sur les PD-L1 avec CPS supérieur à 10 portent uniquement sur des données d'essai clinique. Il y a donc des données incertaines qui sont aussi combinées encore une fois avec une incertitude sur ces éléments qui n'est pas explorée.

Il nous reste maintenant deux choses à dire par la suite. Ce sont les résultats de l'impact budgétaire, puis les quelques éléments sur la variabilité de cet impact budgétaire. L'impact budgétaire est foncièrement porté par les coûts d'acquisition, un peu comme je le disais tout à l'heure, mais ici d'une manière encore très prononcée, à 93 %. C'est un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans, qui est l'horizon temporel qui a été validé dans le cadre de cette étude.

Je donne ensuite quelques éléments sur l'analyse de variabilité de cet impact budgétaire. Tout d'abord, les principaux éléments qui affectent l'impact budgétaire sont l'intensité de la dose relative, la population cible et la pénétration de l'association étudiée, pembrolizumab-chimiothérapie, sur le marché.

Dans un deuxième temps, on vous donne un chiffre à titre indicatif. La variation de la population cible fait varier l'impact budgétaire à 3 ans de manière proportionnelle. C'est la seule analyse qui a été faite par l'industriel. Nous voyons dans le tableau les différentes variations toutes choses égales par ailleurs et si l'on utilise l'hypothèse de la linéarité des variations entre l'impact budgétaire et les paramètres étudiés dans l'impact budgétaire.

Maintenant, je vais laisser l'autre chef de projet synthétiser et résumer les différentes réserves. Par la suite, nous laisserons la parole à Valérie et aux autres intervenants.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Cela va être très rapide. Ici, nous vous avons présenté toutes les réserves. Au total, nous avons six réserves importantes ainsi que cinq réserves mineures, que nous ne vous avons pas présentées mais sur lesquelles nous pourrions revenir au besoin. Au niveau de l'analyse d'impact budgétaire, nous avons deux réserves importantes et une réserve mineure. Je laisse la parole aux rapporteurs et à Valérie, sauf si vous souhaitez que nous vous présentions la conclusion.

Mme PARIS.- Comment préférez-vous procéder ? C'est un dossier que nous avons déjà examiné. Sébastien et Hans-Martin, souhaitez-vous ajouter quelque chose ? Voulez-vous que nous déroulions la proposition d'avis, la conclusion ?

M. LAZZAROTTO.- Comme vous le voulez, Madame la Présidente.

M. SPATH.- Oui, les deux sont possibles.

Mme PARIS.- Déroulez la proposition d'avis, comme cela nous pourrions parler de tout en même temps.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il est également important de souligner qu'il y a une contribution de patients. Il s'agit de la contribution du collectif #MobilisationTriplettes. L'objectif de cette contribution était de recueillir le point de vue d'associations et groupes concernant une demande d'autorisation d'accès précoce. Cette contribution se fondait sur l'avis de deux patientes, principalement, atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique qui reçoivent actuellement le pembrolizumab. Je ne vais peut-être pas vous décrire ce qu'a mis en avant cette contribution, mais au besoin nous pourrions y revenir, vu que cela a fait l'objet de discussions en GT.

Je vais vous lire directement la conclusion de la commission.

Au prix revendiqué de 2 647 euros pour un flacon de 100 milligrammes, l'analyse de référence de l'efficacité de pembrolizumab + chimiothérapie dans la prise en charge de ces patientes aboutit à un RDCR de 138 000 euros par QALY versus chimiothérapie.

Nous soulignons le fait que ce RDCR se caractérise par une forte incertitude exigeant de l'interpréter avec prudence, car l'évaluation économique proposée ne couvre pas la totalité de la prise en charge de l'indication étudiée en n'intégrant pas l'association bévacizumab + paclitaxel, qui représenterait le traitement actuellement le plus utilisé en pratique courante. Nous en donnons le pourcentage, qui est de 22 % du total des prescriptions.

Nous soulignons également le fait que malgré l'exploration de la variabilité des résultats cliniques clés tels que la survie globale et la survie sans progression, la prise en compte d'un effet de traitement constant tout au long de l'horizon temporel et l'absence de données qui permettraient sa validation génèrent une incertitude structurelle dont l'impact sur l'estimation du RDCR demeure non exploré.

Ici, nous mettons un petit paragraphe sur le fait que le coût total de pembrolizumab soit principalement porté par son coût d'acquisition, qui représente ■ % du total, et nous donnons des indications sur les baisses de prix et le RDCR engendré par ces baisses de prix.

Ensuite, nous inscrivons un paragraphe sur l'impact budgétaire. Nous soulignons que l'introduction de pembrolizumab + chimiothérapie se traduit par une augmentation des dépenses de l'assurance maladie de ■ d'euros cumulées sur 3 ans, soit une augmentation de

151 % des dépenses de l'assurance pour une population rejointe estimée à [REDACTED] patients, soit [REDACTED] % de la population totale.

Nous mettons en avant le fait que cette estimation est marquée par une forte incertitude liée à l'estimation de la population cible et à la fragilité des données cliniques relatives à l'association bévacizumab + paclitaxel.

Enfin, pour terminer, nous soulignons le fait que de façon similaire à l'analyse de l'efficience, le coût d'acquisition des traitements est la composante la plus importante de l'impact budgétaire puisque cela représentait 93 % de cet impact sur 3 ans. Nous évoquons ensuite les baisses de prix et l'impact que cela peut engendrer. À titre indicatif et toutes choses égales par ailleurs, lorsque le prix revendiqué de pembrolizumab baisse de 25 % et de 50 %, l'impact budgétaire sur 3 ans s'élève respectivement à [REDACTED] d'euros et à [REDACTED] d'euros.

Concernant les demandes de données complémentaires, considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats l'analyse de l'efficience ont besoin d'être corroborés par des données comparatives (efficacité, tolérance, qualité de vie), visant notamment à documenter les comparateurs utilisés en pratique courante.

Voilà pour la conclusion de la commission. Je ne vous ai pas présenté ce qui concerne la conformité méthodologique. C'est un peu long et si besoin je pourrai revenir dessus, mais je ne pense pas que ce soit nécessaire.

Mme PARIS.- Tout à fait. Merci beaucoup. Sébastien et Hans-Martin, je vous en prie.

M. LAZZAROTTO.- Je vais commencer. Madame la Présidente, mes chers collègues, j'adresse mes remerciements au service en général et aux deux chefs de projet en particulier pour la qualité des travaux effectués sur ce dossier, ainsi que pour votre présentation très claire et très structurée pour nos petits esprits. J'adresse mes remerciements également à mon collègue Hans-Martin Spath pour les échanges que nous avons pu avoir tout au long de l'instruction de ce dossier. Je remercie enfin tous les membres du GT qui ont pu faire avancer notre compréhension.

Nous sommes dans une pathologie au pronostic particulièrement péjoratif, touchant souvent des femmes de moins de 40 ans, avec une population cible de 1 000 patients environ.

Ce qui est vraiment important pour moi, hormis toute la technique de ce dossier, c'est que nous avons une contribution d'un collectif, MobilisationTriplettes, qui se fonde, oui, sur les avis de deux patientes. Ok, mais cette contribution nous apporte vraiment l'espoir de ces deux femmes sur la survie, associée à une qualité de vie vraiment subnormale, avec des inconvénients qu'elles décrivent lorsque cette immunothérapie fonctionne.

Je tiens à souligner l'importance et la rareté des contributions de patients, même si nous avons encore du mal à appréhender celles-ci pour rédiger nos avis. C'est vraiment fondamental et il faut que cette commission pousse pour que nous ayons un maximum de contributions. C'est mon avis.

Devant un produit qui semble quand même apporter un bénéfice considérable à ces patients, je trouve que nous pouvons éclairer le décideur sur l'incertitude autour du RDCR, d'une part, et sur l'impact budgétaire d'autre part, qui augmente de 151 % pour l'assurance maladie, c'est-à-dire de l'ordre de [REDACTED] d'euros cumulés sur trois ans. Ce n'est pas rien non plus.

Devant tout cela, je suis favorable à l'ensemble des réserves qui ont été évoquées et évidemment à la conclusion de la CEESP. Je vous remercie, Madame la Présidente.

Mme PARIS.- Merci beaucoup. Hans ?

M. SPATH.- Effectivement, il s'agit d'une nouvelle demande d'extension d'indication du KEYTRUDA, cette fois-ci pour le cancer du sein triple négatif. Effectivement, il y a très peu de traitements actuellement. Ce sont souvent des femmes jeunes. C'est une situation clinique et un dossier très intéressants. Les échanges avec les chefs de projet et Sébastien ont été très riches et très intéressants, aussi bien en lien avec le dossier directement, mais aussi sur les sujets plus généraux concernant les enjeux d'évaluation, de prise de décision mais aussi, et ce n'était pas le seul sujet, la contribution de patients concernés. Comment les intégrer ? Comment les susciter ? Comment les intégrer encore plus, en quelque sorte ? Je pense que c'est une discussion que nous allons avoir dans les mois et les années à venir, probablement.

Pour revenir sur l'avis économique et la présentation, comme Sébastien je trouve tout à fait clairs autant l'avis que la présentation d'aujourd'hui. Je m'associe également très clairement à toutes les réserves mentionnées, aussi bien dans l'avis d'impact budgétaire que dans l'avis d'efficience, notamment dans l'avis d'efficience sur le manque de transposabilité des traitements utilisés dans l'essai clinique à la pratique courante française, et l'incohérence entre le comparateur principal d'un côté dans l'avis d'efficience et de l'autre côté dans l'analyse d'impact budgétaire. On avait un peu l'impression qu'à chaque fois, le laboratoire avait choisi le comparateur qui était le « plus avantageux ». On en avait l'impression, en quelque sorte.

Bien sûr, il y a aussi certaines incertitudes qui sont restées, notamment concernant les scores d'utilité et l'horizon temporel.

J'aimerais terminer par deux remarques un peu plus générales concernant le KEYTRUDA, qui arrive avec une nouvelle extension d'indication, et a priori il y en aura encore d'autres dans les mois et années à venir. J'ai une remarque qui concerne l'échange technique. J'en ai déjà parlé un peu dans les échanges en groupe technique. Dans les réponses, parfois nous avons l'impression

que les réponses n'étaient pas complètes, que le laboratoire aurait pu en dire plus. Parfois, mais pas toujours, la justification était « oui, mais dans d'autres avis d'efficience KEYTRUDA, la question n'avait pas été posée », ou « elle n'avait pas été posée de cette façon-là », ou « telle ou telle réponse a déjà été acceptée ».

Par exemple, l'autre chef de projet a souligné un exemple de retour incomplet où le laboratoire aurait pu nous dire plus, ce qui a fait que finalement, pratiquement toutes les réserves que nous avons au début dans le dossier restent toujours, en quelque sorte. Je pense que c'est notamment, mais pas seulement, lié au fait que c'est encore un dossier KEYTRUDA. Nous allons avoir d'autres dossiers KEYTRUDA avec ce phénomène, peut-être encore dans d'autres dossiers à venir.

Bien sûr, il y a ce que nous avons déjà dit sur KEYTRUDA et pour d'autres immunothérapies pour le cancer, à savoir qu'avec ces extensions d'indication au fur et à mesure, il faudrait aussi réfléchir — pas seulement nous seuls bien sûr, mais avec le CEPS et d'autres acteurs — à faire évoluer les négociations de prix. Cela pourrait être une tarification dynamique en fonction des différentes indications qui arrivent et qui s'ajoutent, peut-être pas tous les mois, mais presque. Chaque fois, c'est une situation différente, c'est un dossier différent, ce sont des résultats différents, ce sont des patients différents, donc il serait intéressant aussi d'avoir une révision des prix au fur et à mesure, mais ce n'est pas à nous seuls de le faire, bien sûr.

Mme PARIS.- Merci beaucoup, Hans. Y a-t-il d'autres commentaires ? Driss ?

M. le Dr BERDAI.- Mon commentaire ne va pas être spécifique à ce dossier. C'était par rapport au retour d'expérience des patientes. Je vais peut-être paraître un peu négatif. Je ne néglige pas l'intérêt de ce retour, mais l'effectif est extrêmement limité. Nous avons deux cas de patientes qui nous rapportent des informations pour une pathologie qui représente un nombre conséquent de patientes, ne serait-ce qu'en France.

Encore une fois, je ne néglige pas l'intérêt d'avoir ce retour même en nombre extrêmement limité, mais je me pose la question, comme on se la pose dans toute question d'évaluation, de la représentativité et de l'importance relative à y porter dans l'exercice d'évaluation que nous avons. Une fois dit cela c'est un peu facile, mais peut-être que nous pourrions reprendre cette discussion en dehors de ce dossier spécifique, par rapport à des méthodes que nous pourrions appliquer et j'imagine que les associations de patients y ont beaucoup réfléchi.

Tout cela pour dire que j'apprécie effectivement ce retour, mais que par rapport à ce que j'ai entendu de positif, j'ai envie de donner une note un peu négative à ce chiffre extrêmement limité. Merci.

Mme PARIS.- Merci, Driss. C'est effectivement une question que nous avons commencé à aborder avec la CEESP précédente sans vraiment la traiter, en nous demandant comment nous pourrions mettre en place des contributions de patients qui pourraient être peut-être plus représentatives, ou comment nous pourrions les prendre en compte de manière plus formalisée. C'est vrai que nous n'avons pas répondu à la question.

M. le Pr BARDOU.- Je voulais poursuivre un peu l'avis de Driss. Je voyais les échanges dans le tchat pendant la discussion. J'étais aussi très perturbé par cette prise de position. Encore une fois, il ne s'agit pas du tout de les négliger mais d'un point de vue méthodologique, si on se met à dire « j'ai un avis », on va dire « je prends un avis de clinicien qui me dit que le traitement marche » et c'est terminé. On n'a plus besoin de faire des essais cliniques.

La prise en compte des avis de patients est importante pour moi, mais elle est importante pour éclairer et pour transposer éventuellement en quelque chose qui soit plus immédiatement plus compréhensible des données malgré tout un peu consolidées. On peut ne sélectionner que des patients qui ont fait un événement indésirable du traitement, donc on va mettre le dossier à la poubelle en disant « regardez, on a interrogé deux patients et le traitement est absolument impossible à supporter ».

Encore une fois, il est important d'avoir des avis au-delà des représentants d'associations de patients, mais pour le moment je n'ai aucune idée de la façon dont cela peut s'intégrer dans un processus d'évaluation qui essaie d'être autant que possible factuel.

Mme PARIS.- Oui, tout à fait. Merci. Sylviane ?

Mme DARQUY.- Tout à fait. Pour moi, c'est complémentaire, de toute façon. Je pense qu'il faut y réfléchir parce que comme vous le savez, de plus en plus, dans les essais cliniques précoces on fait participer les associations de patients. Je pense que c'est une démarche à laquelle il faut réfléchir. Je pense que c'est important dans le travail que vous faites et que nous faisons ici. Cela se passe très bien dans les essais cliniques précoces. On a même des patients qui donnent leur avis sur le protocole même. Je pense que c'est une idée qu'il faut avoir en tête, parce que les choses évoluent beaucoup dans les autres pays. Je pense qu'il y a sûrement quelque chose de très intéressant à faire dans ce domaine.

Mme PARIS.- Très bien. Gaëtan ?

M. DUPORT.- Sur ce sujet, j'étais déjà intervenu en GT. Il faut bien garder à l'esprit la médiane de survie qui est de 15 mois sur cette pathologie, qui fait que la condition dans laquelle les associations peuvent travailler pour trouver des patients et construire des questionnaires avec

des méthodologies approfondies est extrêmement limitée. C'est la seule remarque que je veux faire, parce que j'avais déjà évoqué le reste en groupe économie il y a quinze jours.

Mme PARIS.- Merci beaucoup. Driss ?

M. le Dr BERDAI.- Je voulais réagir à ce que Gaëtan disait à juste titre, mais en même temps on ne peut pas d'un côté demander à réaliser des essais cliniques avec un nombre suffisant de patients sur une population que l'on va inclure, avec d'ailleurs tous les risques et les opportunités qu'un essai clinique peut apporter, et se contenter d'un nombre extrêmement limité sur des avis portant sur du vécu, qui encore une fois m'apparaissent essentiels en l'occurrence dans cette pathologie. Malheureusement, y compris si on sélectionne les cas concernés de cancer du sein dont nous discutons, ils se limitent au nombre de deux.

Comme le disait très justement Marc, on pourrait solliciter quatre autres patientes ou susciter leur réaction, ce qui est tout à fait possible avec des méthodes appropriées, pour avoir un avis tout aussi négatif.

Vraiment, sur la méthode et le nombre, encore une fois il y a un gros travail qui a été fait, en termes de sondage et en termes de méthodes diverses. Je m'arrête là.

Mme PARIS.- À notre décharge, pour l'évaluation médicoéconomique je fais remarquer quand même que nous considérons la qualité de vie de manière tout à fait explicite et quantifiée, ce que ne font pas forcément d'autres types d'évaluation. On ne peut pas dire que nous n'avons aucune prise en compte quantitative, formalisée et validée de ces éléments.

C'est vrai que nous avons déjà parlé de la forme des contributions de patients ou d'usagers, qui sont plus ici des verbatim. Peut-être qu'il faudrait que nous nous reposions la question en séminaire pour voir si nous pourrions l'aborder de manière différente. Christophe ?

M. DUGUET.- Nous le voyons bien, selon les situations, selon les dossiers et selon les associations de patients, nous avons une très grande variété de contributions. Je pense qu'il faudrait éviter de tomber dans une logique de règle pour dire comment faire et quelle est la méthode.

Je pense que les contributions sont là pour apporter des éclairages, apporter des avis. Certains avis méritent parfois, comme tous les autres avis, une analyse qui peut être aussi une analyse critique et au cas par cas nous pouvons voir comment ils peuvent être pris en compte.

Penser que l'on pourrait avoir une approche unique serait erroné, à mon avis. Je pense qu'il faut probablement rester vraiment dans le cas par cas en fonction de ce qui est apporté et de la façon dont cela peut éclairer ou non un débat. Je pense que c'est ainsi que nous pourrions valoriser ces apports.

Mme PARIS.- Merci. Océane ?

Mme le Dr MINKA.- Merci. Je trouve ce débat sur le fait de pouvoir inclure les contributions des patients dans les avis vraiment très intéressant. En tant que clinicienne, j'ajouterais également la question de savoir ce que nous faisons des avis négatifs. Ne prenons-nous en compte que les patients qui ont un retour positif sur le traitement, sur l'impact que cela a eu sur leur qualité de vie ? Ce débat devrait également s'ouvrir dans ce sens, parce qu'un avis ce n'est pas simplement un avis positif. Les avis peuvent être également négatifs, parce que nous parlons de cancers et de traitements qui sont quand même lourds.

Mme PARIS.- Je vous propose que nous réfléchissions en interne à la façon de porter ce débat.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour compléter, en tout cas dans le cadre de cette contribution, nous avons eu la chance d'avoir des patientes qui ont été traitées par le pembrolizumab, mais ce qui se fait de façon plus générale, c'est une contribution de patients, mais pas dans le cadre d'accès précoce. C'est-à-dire que les patients vont décrire la pathologie, la façon dont ils le vivent, mais pas quel est l'apport du produit.

C'est la première fois que je vois une contribution de patients dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce, et en tout cas ce que la contribution a vraiment mis en avant dans notre analyse critique, c'est le fait de dire qu'il n'existe pas de consensus thérapeutique. Le laboratoire nous le dit, mais cette contribution nous a permis de valider le fait qu'il n'y a pas de traitement standard aujourd'hui, d'où la réserve importante également. Cela valide ou pas certaines critiques, notamment sur les comparateurs. C'est en tout cas ce que je constate dans le cadre cette contribution.

M. DUPORT.- Toutes choses égales par ailleurs, il est bien expliqué qu'il y a une des patientes qui se fait traiter en Suisse parce qu'elle n'avait pas accès au traitement en France.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Dans le cadre de ce dossier ?

M. DUPORT.- Oui.

Mme PARIS.- Daniel ?

M. BIDEAU.- Je voulais insister aussi sur la notion d'un échantillon assez faible. Je le reconnais, mais au moins quelqu'un s'est manifesté et c'est bien que ce soit des patientes.

D'autre part, je voulais surtout insister sur les données de vie réelle. Ce qui est très important, c'est non seulement que nous ayons des contributions en amont, mais que nous ayons aussi des retours sur les données de vie réelle par la suite avec des échantillons significatifs qui permettent d'avoir réellement un retour sur l'effet du traitement, c'est-à-dire bien sûr les effets positifs mais

aussi les effets négatifs et les effets désagréables sur la vie des patients en question. Je voulais insister sur cet aspect des choses. Deux patientes c'est trop peu, mais c'est déjà quelque chose par rapport à rien du tout.

Mme PARIS.- Merci beaucoup pour tous ces échanges. Quelqu'un souhaite-t-il reprendre la parole ? Océane ?

Mme le Dr MINKA.- J'ai une dernière question sur la présentation, sur cette estimation de la population cible à partir de l'avis d'experts. Les industriels expliquent-ils pourquoi ils ont fait ce choix ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je parle sous le contrôle de l'autre chef de projet, mais je crois qu'il n'existait pas de données dans la littérature permettant d'estimer le nombre de patients métastatiques. Pour information, l'avis CT n'a pas encore été rendu, et ils refont un travail derrière pour estimer la population cible. En tout cas, en l'état, cela se base sur un avis d'expert, et d'un seul expert en plus, d'où la fragilité. Cela n'a pas été testé en sensibilité, donc nous ne pouvons pas quantifier cette incertitude.

Mme le Dr MINKA.- D'accord, merci.

M. SPATH.- Je confirme ce que vient de dire le chef de projet. J'ai compris la même chose dans le dossier, à savoir qu'il n'y avait pas de données dans la littérature. C'est classique à ce moment-là que le laboratoire fasse une enquête auprès de prescripteurs pour savoir quelles sont les habitudes de prescription. Là, le grand problème est qu'ils ont interrogé un seul expert et pas plusieurs.

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

Mme PARIS.- Merci beaucoup. S'il n'y a pas d'autres commentaires, je propose que nous votions.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Avis favorable : 22 voix

Mme PARIS.- Nous avons 22 votes, 22 voix pour.

Mme FERRETTI, pour la HAS.- C'est cela.