

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

29 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) en association avec YERVOY — ECO-EFFI 487

Mme PARIS.- Les chefs de projet vont nous présenter le dossier OPDIVO. Sandrine et Maria-Laura sont les rapporteurs. Vous pouvez commencer.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter le dossier OPDIVO + YERVOY, donc nivolumab + ipilimumab, dans le traitement de première ligne des patients atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable. Ce dossier fait suite au dépôt du laboratoire BMS. Nous remercions chaleureusement nos rapporteurs, Sandrine Loubière et Maria-Laura Silva, qui ont travaillé avec nous sur ce dossier.

Concernant tout d'abord le contexte et les revendications, l'indication porte sur le traitement de première ligne des patients atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable. La demande de remboursement est superposable à l'AMM, qui a été octroyée en juin 2021.

Concernant le mécanisme d'action de cette association, OPDIVO est un inhibiteur hautement spécifique du récepteur de contrôle immunitaire PD-1 et YERVOY est un régulateur de l'activité des cellules T.

En termes de stratégie thérapeutique de référence, en première ligne de traitement, le référentiel Auvergne Rhône-Alpes recommande une chimiothérapie de référence cisplatine + pemetrexed. Chez les patients âgés de moins de 75 ans et en l'absence de contre-indication, il y a l'adjonction du bévacizumab à la chimiothérapie de référence, suivie d'une maintenance de bévacizumab. Chez les patients âgés en mauvais état général, une monothérapie par chimiothérapie peut être proposée. Il est à noter que l'association nivolumab + ipilimumab est intégrée aujourd'hui dans les recommandations, mais seulement les recommandations américaines de 2020. Dans le cadre de ce dossier, il n'y a pas eu de contribution de patients.

Concernant les revendications de l'industriel, il s'agit d'une extension d'indication. Un SMR important est revendiqué et une ASMR III par rapport à la chimiothérapie à base de pemetrexed associée aux sels de platine. Les prix publiés au Journal officiel sont rapportés dans le tableau. Il y a trois présentations pour OPDIVO suivant les flacons de 4 à 24 millilitres. Pour ipilimumab, il y a deux présentations. En termes d'impact attendu, on a une population cible d'environ 1 100 patients par an et un chiffre d'affaires prévisionnel pour OPDIVO de [REDACTED] d'euros par an à 2 ans.

Concernant les sources de données intégrées, nous avons l'essai clinique CHECKMATE-743. Il s'agit d'une étude pivot de phase 3 de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, en

groupes parallèles, qui a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association nivolumab + ipilimumab par rapport à l'association de pemetrexed et cisplatine ou carboplatine.

Le critère principal de cette étude était la survie globale. Le taux de survie globale à 12 mois était de 68 % dans le groupe nivolumab + ipilimumab versus 58 % dans le bras chimiothérapie, avec un HR estimé de 0,74, donc une diminution statistiquement significative en termes de risque de décès de 26 % pour nivolumab + ipilimumab par rapport à la chimiothérapie.

Concernant les critères secondaires, nous retrouvons notamment la survie sans progression, qui était un critère de jugement non hiérarchisé en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha. Par conséquent, ce résultat est considéré comme exploratoire. Il y a une médiane de survie sans progression de 6,77 pour le bras nivolumab + ipilimumab versus 7,20 pour le bras chimiothérapie.

Nous allons passer à l'analyse critique de l'efficience. Nous allons commencer avec les choix structurants.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Avant toute chose, je fais une petite précision. À travers l'exposé de l'analyse critique de l'efficience et de l'impact budgétaire, nous reviendrons sur les réserves importantes et nous ne serons pas forcément exhaustifs sur les réserves mineures qui seront formulées.

L'objectif de l'analyse de l'efficience est d'établir la frontière d'efficience dans le traitement de première ligne de l'indication en considérant les principaux traitements actuellement utilisés en pratique courante. L'analyse repose sur une analyse coût-utilité accompagnée d'une analyse coût-efficacité. La perspective est collective. L'horizon temporel de vie entière a été censuré à 7 ans. Il a été réduit après échange technique. Le taux d'actualisation est conforme aux recommandations. La population d'analyse est superposable à celle de la population de l'indication. La population en analyse totale est complétée par une analyse en sous-populations selon le type histologique des patients avec deux sous-populations : une population épithélioïde et une population non épithélioïde. La présentation de cette analyse en sous-populations repose sur le fait que le statut histologique de la tumeur était un critère de stratification préspecifié au protocole, et compte tenu également des différences d'efficacité relative de l'association versus la chimiothérapie.

Concernant l'identification et la sélection des comparateurs, l'identification des traitements dans l'indication a reposé sur les recommandations nationales et principalement sur le référentiel AURA, le dernier en date à l'époque.

Ces recommandations étaient croisées aux données de prescription, qui ont été étudiées à travers une étude observationnelle transversale et rétrospective sur dossiers médicaux conduite par BMS France. Faute de données cliniques disponibles, l'ensemble des autres options thérapeutiques dont le taux d'utilisation était inférieur ou égal à 5,3 % n'ont pas été retenues et ont donc été exclues. Sur votre droite, vous pouvez observer les deux comparateurs qui sont retenus. Le premier est le pemetrexed + sels de platine. Cette association constitue actuellement l'option la plus utilisée, à hauteur de 71 %. Les données sont également disponibles en sous-populations.

La deuxième option retenue est l'adjonction du bévacizumab à ce protocole pemetrexed + sels de platine. Elle représente 7,3 % des prescriptions. Cependant, elle est recommandée uniquement chez les patients jusqu'à 75 ans et en l'absence de contre-indication, sur la base des données d'un essai clinique de phase 3 randomisé, contrôlé et conduit sur une population de patients âgés de 18 ans à 75 ans. L'union de ces deux options thérapeutiques représente 80 % de la prise en charge.

Nous souhaitons cependant souligner, à travers une réserve mineure, la considération de l'association bévacizumab + pemetrexed + sels de platine pour l'ensemble de la population bien que comme expliqué cette dernière soit recommandée uniquement chez les patients âgés jusqu'à 75 ans.

Les caractéristiques de la population simulée reposent sur les données de l'essai clinique pivot CHECKMATE-743. Nous avons un âge médian de 69 ans, une proportion d'environ 77 % d'hommes et un poids moyen d'environ 73 kilogrammes. Ces caractéristiques sont comparées aux caractéristiques des patients français à travers deux sources différentes : l'étude BMS qui a été évoquée précédemment pour estimer les parts de marché, et les données de l'ATU de cohorte qui, à date, a inclus 180 patients.

Il ressort de cette comparaison une comparabilité de certains des critères. Nous avons le sexe, le poids et le statut histologique qui sont comparables entre l'essai clinique et les données françaises. Par contre, nous remarquons que le score de performance ECOG et le stade de la maladie sont moins comparables. Enfin, en ce qui concerne l'âge, on remarque que les patients inclus dans l'ATU de cohorte sont en médiane plus âgés que les patients dans l'étude BMS et également que les patients de l'essai clinique.

Sur la base de ces observations, au regard du score ECOG et du stade de la maladie, la représentativité de la population simulée n'est pas assurée. Cela fait l'objet d'une réserve méthodologique importante.

Le modèle repose sur un modèle de survie partitionnée, un modèle d'aire sous la courbe constitué de trois états standards : un état survie sans progression, un état survie post-progression et un état décès.

Les événements intercurrents pouvant intervenir au cours de la modélisation sont :

- les événements indésirables, avec une distinction entre les événements de grade 3 et 4 et les événements de grade 1 et 2 ;
- les arrêts de traitement ;
- les traitements ultérieurs.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je vais continuer sur la section de modélisation avec l'estimation des courbes de survie.

Quelles sont les sources de données utilisées pour pouvoir documenter l'efficacité ? Tout d'abord, pour intégrer les deux comparateurs, nivolumab + ipilimumab et pemetrexed + sels de platine, nous avons l'essai clinique CHECKMATE-743, qui vous a été présenté précédemment. Ensuite, pour intégrer le comparateur externe, donc le bévacizumab + chimiothérapie, une comparaison indirecte de type méta-analyse a été menée pour estimer l'efficacité relative avec ce comparateur externe, pour lequel nous avons un essai clinique, l'étude MAPS, Zalcman et al. 2016, une étude de phase 3 comparant bévacizumab + pemetrexed + sels de platine à pemetrexed + cisplatine en première ligne des patients âgés de 18 à 75 ans atteints d'un mésothéliome pleural malin avancé.

Toutefois, comme ce qui vous a été présenté tout à l'heure, il y avait une absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha sur la survie sans progression, ce qui fait que ce résultat est considéré comme exploratoire. Nous proposons donc une réserve importante sur le manque de robustesse sur l'estimation de la survie sans progression, critère de jugement secondaire exploratoire dans l'essai clinique CHECKMATE-743. L'impact sur les résultats est inconnu.

Ensuite, sur la méthode d'estimation de l'efficacité en termes de survie sans progression et de survie globale, qui repose sur une méta-analyse en réseau, la méthode choisie pour la méta-analyse va dépendre de la disponibilité des données cliniques dans les études, à savoir les hazard ratios et les courbes de Kaplan-Meier, et la vérification de l'hypothèse des risques proportionnels.

Ici, nous constatons que l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas vérifiée dans l'étude CHECKMATE-743. Ainsi, il va être retenu une méta-analyse en réseau avec une méthode alternative qui ne va pas dépendre de cette hypothèse de proportionnalité des risques. Ici, c'est la méthode de Ouwens qui est retenue pour l'estimation de l'efficacité. Cependant, trois éléments ont retenu notre attention sur l'analyse de l'hétérogénéité.

Tout d'abord, certaines caractéristiques des patients ne sont pas rapportées, comme le score ECOG et le stade de la maladie, ce qui ne permet pas d'assurer la comparabilité dans les populations. Le deuxième point est que la discussion sur les facteurs modificateurs de l'effet de traitement est limitée. Il y a un manque d'une description approfondie de ces potentiels modificateurs d'effet, ce qui induit une incertitude sur l'estimation de l'effet de traitement.

Il y a une analyse de l'hétérogénéité quantitative qui est proposée dans le dossier, mais qui à notre sens reste limitée puisqu'il y a peu d'études dans le réseau. Nous avons donc proposé une réserve importante sur ces éléments.

Ensuite, la disponibilité des données a nécessité une extrapolation de ces données sur le plus long terme. À gauche, vous allez voir les extrapolations de la survie globale, et à droite les extrapolations de la survie sans progression. Le choix des distributions paramétriques les plus pertinentes a été fait sur la base de l'inspection visuelle, des critères statistiques d'ajustement et d'une validation externe, mais il y a une absence de discussion de la plausibilité clinique sur le bras nivolumab-ipilimumab. Cela a fait l'objet d'une réserve mineure.

Ensuite, sur l'estimation des arrêts de traitement, je laisse la parole.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour estimer les arrêts de traitement, l'industriel a proposé une approche fondée sur les courbes de time to treatment discontinuation. Pour justifier cette approche, il a avancé deux éléments, le premier étant la maturité des données et le deuxième étant la volonté de modéliser au mieux les durées et les règles d'arrêt spécifiques des différents traitements.

Cependant, en l'absence de courbes de TTD pour l'association bévacizumab + pemetrexed + sels de platine, il a proposé le développement d'une courbe synthétique à partir de la proportion de patients ayant arrêté le traitement pour d'autres raisons que la progression de la maladie, soit 36 % environ.

Cette proportion a été transformée en taux hebdomadaire d'arrêt, qui lui-même a été appliqué à la courbe de survie sans progression pour obtenir la courbe synthétique qui vous est présentée et que vous pouvez visualiser en bleu foncé sur votre droite.

Cependant, il apparaît, à travers les analyses de sensibilité, que cette approche fondée sur les courbes de TTD semble être favorable au traitement en comparaison à une approche qui utiliserait comme critère de substitution la survie sans progression pour estimer la durée de traitement. Conjugué à l'absence de discussion de la plausibilité clinique de cette courbe synthétique simulée alors que nous avons demandé, à l'occasion de l'échange technique, des

éléments pour valider cette plausibilité, cela fait l'objet d'une réserve méthodologique importante.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Concernant la qualité de vie, et concernant tout d'abord la source de données utilisée pour estimer les scores d'utilité, l'industriel a utilisé l'essai clinique CHECKMATE-743, donc son essai clinique, via le questionnaire EQ-5D-3L puis une valorisation par la matrice de pondération française, et ensuite une application des désutilités pour les événements indésirables qui sont issus de la littérature.

Concernant la méthode d'estimation, l'industriel a eu recours à un modèle mixte à mesures répétées avec comme variables d'ajustement retenues les scores d'utilité à baseline, l'histologie et le genre. Ensuite, ces scores d'utilité moyens qui ont été estimés l'ont été selon les états de santé et de manière indépendante des traitements. Ainsi, en analyse de référence, il a été retenu un score d'utilité pour la survie sans progression de 0,716 et un score d'utilité en post-progression de 0,580.

Toutefois, le choix des co-variables qui ont été retenues pour le modèle mixte à mesures répétées n'a pas été justifié et il n'y a pas eu de choix alternatif proposé, en termes de co-variables, afin de pouvoir tester ce choix. Nous avons donc proposé une réserve importante sur cet élément.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En ce qui concerne la mesure et la valorisation des coûts, les postes sont les suivants :

- le coût d'acquisition des traitements ;
- le coût d'administration des traitements ;
- le coût de suivi de la maladie ;
- le coût des traitements ultérieurs ;
- le coût de prise en charge des événements indésirables ;
- le coût du transport sanitaire ;
- le coût des soins de fin de vie.

La mesure et la valorisation des coûts dans ce dossier reposent sur des sources standards et ne font pas l'objet de réserves plus qu'importantes. Nous pouvons donc passer aux résultats.

Nous avons ici les trois options retenues. L'association de pemetrexed et sels de platine est associée à des coûts totaux d'environ 25 000 euros sur un horizon temporel de 7 ans pour 1,114 QALY. L'association bévacicumab + pemetrexed + sels de platine est associée à des coûts

totaux d'environ 71 000 euros pour 1,315 QALY. L'association nivolumab + ipilimumab est associée à des coûts totaux d'environ 98 000 euros pour 1,444 QALY.

Ces trois options thérapeutiques sont positionnées sur le plan coût-efficacité sur votre droite, ce qui permet de tracer la frontière d'efficience. Vous observez que la stratégie bévacizumab + pemetrexed + sels de platine se retrouve dominée par extension. Le RDCR de nivolumab + ipilimumab est exprimé en comparaison à pemetrexed + sels de platine et équivaut à environ 222 000 euros par QALY.

En ce qui concerne les résultats en sous-populations, pour rappel, la comparaison est uniquement effectuée versus pemetrexed + sels de platine compte tenu de la disponibilité des données. Avec nivolumab versus pemetrexed + sels de platine, nous avons un RDCR de 89 000 euros environ, presque 90 000 euros, dans la sous-population non épithélioïde. Dans la population épithélioïde, la comparaison de nivolumab + ipilimumab versus pemetrexed + sels de platine est associée à un RDCR d'environ 434 000 euros par QALY.

L'analyse de sensibilité probabiliste révèle que les probabilités de 50 % et d'environ 80 % pour l'association nivolumab + ipilimumab d'être coût-efficace sont atteintes pour des dispositions à payer respectives de 250 000 euros par QALY et de 600 000 euros par QALY.

Les analyses de sensibilité sur les paramètres révèlent qu'aux bornes considérées, les variations du RDCR engendrées sont inférieures à 7 %. Les paramètres qui ont le plus d'impact, mis à part le taux d'actualisation, sont les scores d'utilité post-progression puis pré-progression, suivis des coûts. Enfin, les analyses de sensibilité conduites sur les variations du prix du produit révèlent une quasi-proportionnalité de la variation du prix de l'association et de la variation du RDCR associé.

Les analyses en scénario conduites révèlent que cinq d'entre elles conduisent à une modification de la frontière d'efficience. Elles sont les suivantes :

- une réduction de l'horizon temporel à cinq ans ;
- le choix, pour extrapoler la survie globale, d'une distribution paramétrique log-normale ;
- le choix d'une distribution log-normale également pour extrapoler conjointement la survie sans progression et la survie globale ;
- la diminution de l'effet traitement à partir de 2 ans ;
- enfin, comme mentionné précédemment, le choix, comme critère de substitution de la durée de traitement, de la survie sans progression.

Nous pouvons désormais passer à l'analyse critique de l'impact budgétaire. La perspective retenue est conforme, il s'agit de celle de l'assurance maladie. L'horizon temporel est de cinq ans.

Les scénarios comparés sont avec et sans l'association évaluée. Le type de modèle est un modèle incident prévalent. En ce qui concerne l'estimation de la population cible, elle repose sur les données du programme national de surveillance du mésothéliome publiées au bulletin épidémiologique hebdomadaire en 2020. Elles rapportaient 1 110 cas incidents en 2015-2016, ce à quoi est retranchée la proportion de patients bénéficiant d'une résection de 1 %, une donnée qui repose sur une étude conduite par le PMSI et publiée par Chouaïd et al. en 2018, ce qui nous conduit à une population cible d'environ 1 100 patients en année 1, et qui croît jusqu'à 1 224 patients en année 5.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous passons aux résultats de l'impact budgétaire. En termes de nombre de patients traités, nous allons regarder d'abord le scénario sans l'association nivolumab + ipilimumab, avec une population totale de [REDACTED] traités par pemetrexed et sels de platine et [REDACTED] traités par bévacicumab, pemetrexed et sels de platine.

Si nous nous intéressons maintenant au scénario avec l'association nivolumab + ipilimumab, au total, selon les parts de marché retenues par l'industriel, on estime que [REDACTED] seront traités par l'association nivolumab + ipilimumab au cours des cinq années de l'horizon temporel.

En termes de coûts, l'analyse estimée en impact budgétaire lié à l'introduction de l'association nivolumab + ipilimumab est d'environ [REDACTED] d'euros et le poste principal de l'impact budgétaire est le coût d'acquisition des traitements. Pour un peu plus de détails, le graphique sur la droite rapporte l'impact budgétaire par an. L'introduction sur le marché de nivolumab + ipilimumab entraînerait des dépenses supplémentaires de [REDACTED] d'euros en année 1, de [REDACTED] d'euros en année 2, de [REDACTED] d'euros en année 3, puis de [REDACTED] d'euros pour les années 4 et 5.

Si nous nous intéressons désormais aux analyses de sensibilité de l'impact budgétaire, les analyses de sensibilité déterministes ont montré une influence relativement mineure sur les résultats de l'impact budgétaire avec une variation de l'impact budgétaire inférieure ou proche de 5 %. Toutefois, si nous regardons ensuite les analyses de sensibilité en scénario, nous avons une variation des parts de marché qui va avoir un impact sur les résultats de l'impact budgétaire.

Ensuite, nous avons les baisses de prix de l'association. Si jamais on baisse les prix de l'association de 20 %, on a environ une baisse de 22 % de l'impact budgétaire. Avec une baisse du prix de 25 % environ, on a une baisse de 28 % de l'impact budgétaire. Avec une baisse du prix de l'association de 30 %, on a une baisse de l'impact budgétaire de 33 %.

Ensuite, si on retient la durée de traitement estimée à partir des courbes de survie sans progression, on augmente l'impact budgétaire de +18 %. Mécaniquement, en réduisant l'horizon temporel à trois ans, on diminue l'impact budgétaire de 48 %.

Si nous regardons la synthèse des réserves méthodologiques sur ce dossier, sur l'analyse de l'efficience il y a une proposition de cinq réserves importantes, huit réserves mineures et une absence de réserve méthodologique majeure. Pour l'analyse d'impact budgétaire, ce sont une réserve importante et quatre réserves mineures, en sachant que pour l'impact budgétaire, il y a des réserves qui sont proposées en cohérence avec l'analyse de l'efficience. Voilà pour la présentation de l'analyse critique.

Mme PARIS.- Merci. Les rapporteurs ont-ils des commentaires à faire ? Sandrine, Maria-Laura ?

Mme LOUBIERE.- Je peux peut-être prendre la parole, Maria-Laura. Ensuite, je te la laisse.

Je voulais remercier les chefs de projet pour ce travail et cette expertise très fouillée qu'ils ont faite avant l'échange technique pour nous amener à considérer qu'un échange technique avec l'industriel était nécessaire pour comprendre certains points méthodologiques. Après, c'est vrai que malgré cet échange, il reste quand même pas mal de réserves. Vous voyez qu'il y a quand même encore un ensemble de réserves.

Pour ma part, j'insisterais sur le fait que je trouve qu'il y a quand même beaucoup de choix qui ont été faits de la part de l'industriel qui sont pour moi des choix qui favorisent le traitement et que je ne considérerais pas comme très conservateurs. Il y a des hypothèses qu'ils ont faites et que je ne vais pas reprendre, puisqu'elles ont été citées par les chefs de projet, mais il faut rappeler que sur les analyses en scénario nous avons quand même cinq scénarios qui inversent la frontière d'efficience, ce qui n'est quand même pas anodin. Ce n'est pas juste un changement de valeur du ratio. C'est qu'une stratégie qui était coût-efficace devient dominée par l'un des comparateurs. C'est un point que j'aimerais vraiment que l'on entende, mais de fait, nous n'avons pas mis de réserve majeure et cela reste des réserves importantes.

Enfin, je voulais rapporter un RDCR quand même autour de 222 000 euros par QALY en analyse de référence, mais il a été aussi rappelé que nous avons un ratio de 600 000 euros par QALY pour avoir une probabilité de 80 % pour nivolumab + ipilimumab d'être coût-efficace. Ce sont quand même des valeurs très élevées. Je pense qu'il faut vraiment mettre ce RDCR élevé en regard de l'ASMR modérée qui est demandée.

Je remercie encore nos deux chefs de projet.

Mme PARIS.- Merci. Maria-Laura ?

Mme SILVA.- Merci évidemment aux chefs de projet pour les échanges que nous avons eus jusqu'au bout. Je rebondis tout de suite sur ce que Sandrine a dit en dernier, sur la question de l'ASMR de niveau III revendiquée. Si je ne me trompe pas, et j'ai regardé cela hier, ils ont obtenu en novembre dernier une ASMR mineure, une ASMR IV. Cela veut dire que c'est un progrès

thérapeutique que l'on peut considérer comme étant au moins de plus bas niveau que ne le serait une ASMR III.

Enfin, j'aimerais aussi souligner le fait que le dossier était globalement bon, mais que malgré les échanges techniques, comme cela a été rappelé par Sandrine, nous avons eu quand même beaucoup de réserves en général, notamment importantes, qui sont issues de l'absence de justifications et de choix qui n'ont pas pu être vérifiés. Je regrette ce type de vérifications qui n'ont pas pu être faites malgré l'échange technique, encore une fois.

Tout a été dit. Je vous remercie encore une fois.

Mme PARIS.- Merci beaucoup. Y a-t-il des commentaires sur cet avis avant que nous ne passions au vote ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Projetons-nous la conclusion ou est-ce qu'il n'y a pas de commentaires ?

Tout d'abord, sur l'efficience, la conclusion aborde ce qui concerne la conformité méthodologique, puisque c'est un rappel des réserves. Ensuite, en ce qui concerne l'efficience, au prix revendiqué dans cette indication, sur un horizon temporel de 7 ans, et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la frontière d'efficience est composée de l'association nivolumab + ipilimumab et de l'association pemetrexed + sels de platine, alors que l'association bévacizumab + pemetrexed + sels de platine est dominée par extension par ces derniers.

L'analyse de l'efficience de l'association nivolumab + ipilimumab par rapport à l'association pemetrexed + sels de platine a abouti à :

- un différentiel des coûts totaux actualisés par patient de 73 427 euros. Les coûts du bras nivolumab + ipilimumab proviennent à 82 % du coût d'acquisition du traitement, et à 6 % des coûts d'administration. Pour le bras pemetrexed + sels de platine, les coûts d'acquisition et d'administration représentent respectivement 25 % et 11 % du coût total ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 0,51 en années de vie gagnées et de 0,33 pour les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie ;
- un RDCR de l'association nivolumab + ipilimumab de 143 971 euros par année de vie gagnée et de 222 582 euros par QALY par rapport à l'association pemetrexed + sels de platine.

La probabilité que l'association nivolumab + ipilimumab devienne la stratégie la plus coût-efficace est d'environ environ 80 % à 600 000 euros par QALY.

Toutes choses égales par ailleurs, les analyses en scénario révèlent que :

- la composition de la frontière d'efficience est modifiée au travers de cinq scénarios qui sont listés. Dans ces scénarios, l'association bévacizumab + pemetrexed + sels de platine revient sur la frontière d'efficience, et le RDCR de nivolumab + ipilimumab est exprimé en comparaison à l'association bévacizumab + pemetrexed + sels de platine ;
- des baisses du prix revendiqué de l'association nivolumab + ipilimumab de 20 % et 30 % conduisent à des diminutions du RDCR respectives de 21 % et 32 %.

Des limites, notamment liées à la disponibilité des données cliniques des traitements prescrits dans l'indication, génèrent une incertitude structurelle dont l'impact sur les résultats de l'analyse demeure inconnu :

- Bien que le choix des comparateurs soit justifié, l'analyse couvre environ 80 % de la prise en charge actuelle représentée par les deux traitements actuellement les plus prescrits. Les comparateurs non couverts sont quant à eux représentés par de multiples options thérapeutiques faiblement prescrites.
- L'association bévacizumab + pemetrexed + sels de platine est considérée pour l'ensemble de la population d'analyse, bien que non recommandée chez les patients âgés de plus de 75 ans. Ce comparateur est dominé par extension dans l'analyse de référence.

Il y a ensuite une petite note sur les analyses complémentaires qui ont été réalisées selon le sous-type histologique, à savoir le sous-type non épithélioïde et le sous-type épithélioïde, qui conduisent à des RDCR estimés de 89 000 euros par QALY et de 434 000 euros par QALY pour l'association nivolumab + ipilimumab par rapport à pemetrexed + sels de platine. Ces différences entre les analyses sont en partie expliquées par des différences d'efficacité relative entre les analyses des traitements selon le sous-type histologique.

Sur l'analyse d'impact budgétaire, je vais passer la conformité méthodologique. En ce qui concerne l'impact budgétaire, nous rappelons que l'impact budgétaire s'élève à [REDACTED] d'euros cumulés sur cinq ans et que la population rejointe cumulée de l'association nivolumab + ipilimumab s'élève à [REDACTED] sur cinq ans pour une population cible de 5 807 patients.

Nous rappelons également que dans le scénario sans l'association évaluée, le coût total de prise en charge est estimé à [REDACTED] d'euros sur cinq ans versus [REDACTED] sur cinq ans dans le scénario avec l'association évaluée, ce qui correspond à une augmentation des coûts totaux de 201 %.

Ensuite, nous rappelons les principaux paramètres qui vont impacter l'impact budgétaire, à savoir les parts de marché, l'approche retenue pour estimer les durées de traitement et le prix des associations. Nous rappelons la variation de l'impact budgétaire avec une augmentation de

20 % des parts de marché. Nous rappelons que l'estimation des durées de traitement à partir des données de survie sans progression et des règles d'arrêt spécifiques entraîne une augmentation de l'impact budgétaire de 18 %. Nous rappelons ensuite le scénario associé avec une diminution de prix.

Je passe maintenant à la conclusion de la commission.

Tout d'abord, sous les hypothèses retenues par l'industriel et sur un horizon temporel de 7 ans, il est rappelé la frontière qui est composée de l'association pemetrexed + sels de platine et de l'association nivolumab + ipilimumab avec le RDCR associé, en rappelant que l'association bévacizumab + pemetrexed + sels de platine est dominée selon le principe de dominance généralisée.

Il est rappelé également que la composition de la frontière d'efficience est notamment sensible aux choix relatifs à la modélisation de la survie et de l'efficacité des traitements dans le temps et de la méthode d'estimation des durées de traitements.

Pour terminer, nous rappelons l'impact budgétaire lié à l'introduction de l'association nivolumab + ipilimumab, qui s'élève à [REDACTED] d'euros cumulés sur cinq ans, avec une augmentation de 201 %, et nous rappelons que cet impact budgétaire est principalement porté par les coûts d'acquisition des traitements, qui augmentent de 588 % et qui représentent 78 % des dépenses totales.

Il est également rappelé que l'évaluation économique proposée couvre environ 80 % de la prise en charge de l'indication étudiée.

Concernant les données complémentaires, les résultats ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter la durée de traitement de l'ensemble des comparateurs en pratique courante et les caractéristiques des patients traités en pratique courante.

Pour terminer, Sandrine proposait d'ajouter une phrase qui avait été précédemment mise dans d'autres avis sur les mécanismes de régulation des immunothérapies. J'ai mis cette phrase en commentaire, elle est à discuter avec vous.

Mme PARIS.- C'est vrai que nous avons mis cette phrase.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'était pour OPDIVO dans l'œsophage, ou pour KEYTRUDA. Je ne sais plus.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui. Nous le mettons à chaque fois. Dans mes dossiers KEYTRUDA et OPDIVO, nous avons mis cette phrase.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ici, la spécificité est que c'est une association, mais cela reste valable pour au moins l'un des deux traitements.

Mme PARIS.- Je n'ai rien contre. De toute façon, de fait, le CEPS réfléchit à la tarification, j'imagine. C'est vrai que nous l'avons mise il y a quinze jours.

Mme SILVA.- Ce serait pour rester cohérents, peut-être.

Mme PARIS.- Peut-être. Nous pouvons l'ajouter, à moins qu'il y ait une forte opposition, mais c'est vrai que nous l'avons mis il y a quinze jours. Je ne sais pas.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous la mettrions en dernier point de la conclusion de la commission ?

Mme PARIS.- Où est-ce, d'habitude ? C'est juste après l'efficience ? Je ne sais pas.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous la mettrons à la même place que dans les précédents avis.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous nous rapprocherons des chefs de projet.

Mme PARIS.- C'est entendu. Y a-t-il d'autres questions ou propositions ? Non ? Nous passons donc au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 18 voix

Mme FERNANDES, pour la HAS.- Si je ne me trompe pas, nous avons 18 voix pour.

Mme PARIS.- Je pense que c'est bon. Nous avons 18 votes et 18 votes pour. Merci beaucoup.