

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

11 octobre 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)

Une chef de projet, pour la CEESP.- Bonjour, nous allons commencer par le dossier KEYTRUDA, pembrolizumab, en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un seuil de CPS ≥ 1 . Sur ce dossier, nous avons travaillé avec Pierre-Jean Bénézet et Hans-Martin Spath, qu'on remercie.

KEYTRUDA a obtenu l'AMM le 25 avril 2022 dans l'indication que je viens de vous citer. La demande de remboursement est superposable à l'AMM. Dans cette indication, le laboratoire revendiquant un SMR important et une ASMR II dans la stratégie de prise en charge, avec un prix revendiqué de 2 647 euros. L'industriel ne revendique aucune incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des malades.

En termes d'impact attendu, la population cible est estimée à 753 patients par an, avec un chiffre d'affaires prévisionnel dans l'indication de [REDACTED] d'euros à deux ans de commercialisation et environ [REDACTED], toutes indications confondues.

Dans ce dossier, nous avons reçu les contributions de deux associations françaises : Association Patients en Réseau et IMAGYN.

Pour les sources de données, la modélisation repose sur les données de l'essai KEYNOTE-826. C'est une étude de phase III multicentrique randomisée en double aveugle, qui a comparé l'association pembrolizumab/chimiothérapie composée de paclitaxel/cisplatine avec ou sans bevacizumab. Le bras de contrôle se composait de la chimiothérapie, plus ou moins bevacizumab.

L'essai inclut des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique. Vous avez les résultats uniquement pour le sous-groupe de patientes qui présentait un CPS ≥ 1 . Ce sous-groupe représentait la quasi-totalité de la population totale, environ 88 %.

En termes de survie sans progression, une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente a été démontrée pour la survie sans progression, avec une diminution du risque de progression ou de décès de 38 %, ce qui se traduit par un gain de 2,2 mois de survie sans progression.

En termes de survie globale, une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente a également été démontrée, avec une réduction de 36 % du risque de décès, qui se traduit par une médiane de survie globale de 16,3 mois pour le groupe *standard of care* versus une médiane non atteinte pour le groupe composé de KEYTRUDA.

Au niveau de la tolérance, dans le groupe KEYTRUDA, on observait une légère supériorité des grades 3 à 5, avec 82 % d'événements indésirables de grade 3 à 5 dans le groupe KEYTRUDA versus 75 % dans le groupe *standard of care*.

On passe à l'analyse de l'efficience. L'objectif clairement formulé par l'industriel correspondait au périmètre de l'AMM et à la demande de remboursement. L'industriel a déposé une étude coût-utilité et coût-efficacité, ce qui était conforme aux attentes du service. Il a présenté une perspective collective. L'horizon temporel a été réduit suite à l'échange technique et a été fixé à sept ans. L'industriel a présenté deux scénarios en complément, un scénario avec un horizon temporel de cinq ans et un autre avec un horizon temporel de dix ans, pour lesquels vous voyez la variation du RDCR associé. L'actualisation était de 2,5 %.

En termes de population d'analyses, elle correspondait à la population de l'indication.

En termes de population simulée, nous vous proposons une réserve mineure sur ce point puisque nous avons observé un manque de représentativité à la population française en vie réelle en termes d'âge et de score ECOG. La population simulée est globalement plus jeune, 51 ans dans l'essai versus 58 ans en pratique courante. Par ailleurs, la population de l'essai était en meilleure condition que les patients susceptibles de recevoir pembrolizumab en vie réelle.

En effet, dans l'essai, il y avait un critère d'inclusion vis-à-vis du score ECOG avec uniquement l'inclusion des scores ECOG 0 et 1, alors que la population réelle, en pratique courante, est attendue, pour 22 %, avec un score ECOG ≥ 2 , ce qui ne permet pas de garantir la transposabilité des résultats obtenu à une population dans un état de santé plus dégradé.

Pour ces deux raisons, on propose une réserve mineure : population ciblée peu représentative de la population qui sera traitée en pratique courante au niveau de l'âge et du score ECOG.

Pour la prise en charge et les comparateurs, l'industriel a sélectionné les comparateurs pertinents sur la base des recommandations françaises, européennes et internationales. Il a également présenté une étude de prescription dans le cancer du col de l'utérus réalisée entre novembre 2021 et janvier 2022 auprès de 59 médecins.

Dans cette étude en vie réelle, on observe que plus de la moitié des patients, soit 56 %, reçoit une chimiothérapie en première ligne de traitement, à base de sel de platine + paclitaxel, et environ 34 % des patients reçoivent une chimiothérapie + bevacizumab. Les protocoles restants ne représentent que 2 % des alternatives.

Toutefois, ce qui pose problème dans ce dossier, c'est que dans l'essai KEYNOTE-826, les proportions d'utilisation et la composition des comparateurs ne sont pas tout à fait similaires. En

effet, 37 % des patients recevaient la chimiothérapie et 63 % recevaient du bevacizumab plus de la chimiothérapie.

Deux constats peuvent se poser. Le premier, qui est assez positif, c'est que les comparateurs de l'essai KEYNOTE-826 permettent de prendre en compte 90 % de la prise en charge actuelle, ce qui est plutôt très bien. Par contre, on peut noter un défaut de comparabilité des pourcentages d'utilisation entre l'essai KEYNOTE-826 et la pratique réelle attendue vis-à-vis de l'utilisation du bevacizumab avec une utilisation plus importante dans l'essai KEYNOTE-826.

Cela nous a questionnés sur la position du bevacizumab en termes d'efficacité et de coûts pour voir si cette distorsion dans les pourcentages d'utilisation pouvait influencer les résultats, notamment le RDCR. Dans son avis de 2016 sur AVASTIN, la Commission de Transparence a accordé un SMR IV à AVASTIN en jugeant un gain modéré en survie globale liée à l'ajout du bevacizumab, avec cependant des réserves sur la robustesse de ce résultat.

Je vous lis certains éléments de l'avis de la Commission de Transparence de 2016 : « La valeur du *p value* était très proche de la limite de significativité recalculée pour la deuxième analyse intermédiaire qui n'était pas prévue au protocole, ce qui sous-entend que le résultat de l'étude pourrait être sensible à une variation de la durée de suivi ou au nombre de perdus de vue ».

Par ailleurs, la Commission de Transparence a estimé une probable surestimation de la valeur de médiane de survie globale de 3,9 mois, en raison d'un arrêt prématuré de l'étude réalisé en ouvert. Elle note également une toxicité accrue de l'AVASTIN, en particulier au niveau des fistules recto-vaginales.

En termes de recommandations ESMO 2017, il est clairement noté que le protocole chimiothérapie + bevacizumab est considéré comme le régime de première intention dans le cancer du col de l'utérus. Néanmoins, l'arbitrage se fait patient par patient, en fonction de la balance bénéfice-efficacité-toxicité. C'est clairement ce que l'on observe dans l'essai KEYNOTE où l'on voit que les patients qui ont eu du bevacizumab ajouté à de la chimiothérapie ou ajouté à KEYTRUDA sont des patients plus jeunes et en meilleur état de santé général.

Concernant les analyses en sous-groupes exploratoires sur la survie globale, on observe les mêmes conclusions pour la survie sans progression. Il est important de souligner que ces résultats en sous-groupe, ainsi que les tests d'interaction qui ont été présentés par l'industriel n'ont pas montré de différences d'effets statistiquement significatives en fonction de l'utilisation du bevacizumab. Néanmoins, les analyses en sous-groupe peuvent suggérer d'un effet supérieur avec l'ajout du bevacizumab.

En termes de coût du bevacizumab, il a été inscrit dans la liste en sus en juillet 2022 avec un coût assez conséquent estimé à 1 500 euros environ par cycle, sachant que le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ce qui laisse sous-entendre que bevacizumab est coûteux pour la collectivité. Son utilisation augmentée ou diminuée pourrait influencer les résultats du modèle, ce qui entraîne une incertitude dans les résultats obtenus.

Suite à ces interrogations et à l'échange technique, l'industriel a présenté des analyses en sous-groupes exploratoires en testant différents scénarios d'utilisation du bevacizumab. L'analyse de référence simule les résultats de l'essai, 63 % d'utilisation du bevacizumab. On obtient un RDCR de 168 000 euros par QALY.

Dans les deux extrêmes, vous avez les deux analyses en sous-groupe exploratoire. On souhaite souligner le terme exploratoire. D'une part, vous avez le scénario sans bevacizumab, utilisation nulle de bevacizumab, dans lequel le RDCR se rapproche de 200 000 euros par QALY. Dans l'autre extrême, vous avez le sous-groupe avec bevacizumab, 100 % d'utilisation dans lequel le RDCR est environ de 158 000 euros par QALY.

En vie réelle, si on simule la vie réelle et l'utilisation du bevacizumab à hauteur de 34 % tel qu'il est informé dans l'étude de prescription française, cela se traduirait potentiellement par une augmentation du RDCR. *In fine*, le RDCR soumis dans l'évaluation pourrait être sous-estimé.

En raison de tous ces éléments, on vous propose une réserve importante avec la formulation suivante : Proportion modélisée concernant l'utilisation du bevacizumab issu de l'essai clinique, 63 %, différence de celle observée dans l'étude d'utilisation française, 34 %, engendrant un défaut de comparabilité et laissant présager une sous-estimation du RDCR.

Je passe la parole à la chef de projet.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Bonjour à tous. Merci pour cette première partie.

Passons à la modélisation. Le modèle utilisé dans ce dossier économique est un modèle de Markov. Ce type de modèle a été privilégié par rapport à un modèle de survie partitionnée, compte tenu de l'immaturité de la survie globale, puisqu'on avait une médiane de survie non atteinte pour le bras KEYTRUDA. Ce type de modèle permet de ne pas intégrer directement ce critère immature dans le modèle. Comme vous pouvez le voir dans le schéma, le passage de préprogression à décès ou le passage de post-progression à décès n'intègre pas directement les données de l'essai. Vu que dans les probabilités de transition, la somme fait 100, on va soustraire le passage entre post-progression et décès. On va faire un moins la survie post-progression pour modéliser le décès dans l'état.

Ce type de modèle nécessite d'avoir des critères supplémentaires, des critères évalués dans le temps tels que la DTP. Il s'agit du temps jusqu'à progression. Ce critère n'a pas été renseigné. On ne sait pas s'il s'agit d'un critère mesuré dans l'essai. On imagine que oui, puisqu'on a les courbes issues de l'essai, mais on ignore s'il s'agit d'un critère secondaire, hiérarchisé, non hiérarchisé. Il nous manque ce type d'information pour ce critère, mais ce n'est pas rédhibitoire. On accepte l'utilisation de ce type de modèle au vu de l'immaturité de la survie globale. On n'émet pas de réserve à ce sujet.

On a eu la chance d'avoir, dans ce dossier économique, un second modèle fourni en analyse complémentaire. Il s'agissait du modèle de survie partitionnée. C'est le modèle le plus utilisé en oncologie. Le RDCR, avec l'utilisation de ce modèle, augmente de 15 %.

Ce modèle a été privilégié par rapport à un modèle de survie partitionné puisque le modèle de survie partitionné conduisait au croisement des courbes de survie globale et survie sans progression. Une hypothèse conservatrice a dû être émise sur cette problématique, d'où l'augmentation du RDCR entre le modèle de Markov et le modèle de survie partitionné.

Concernant les propriétés du semi-Markov, pour répondre à toutes les hypothèses du semi-Markov, il faut que les probabilités de transition dépendent de l'état dans lequel les patients se trouvent, mais également du temps passé depuis l'entrée dans le modèle. Ce n'est pas le cas pour les probabilités de transition, la probabilité de rester dans l'état post-progression et la probabilité de passer de l'état post-progression à décès. Pour remédier à ce problème, l'industriel a intégré des états tunnels pour respecter toutes les propriétés du semi-Markov. Ces états tunnels permettent d'intégrer une entrée progressive des patients dans l'état.

On propose une réserve mineure sur ce point. Ces états tunnels ont été bien intégrés, on a vérifié le modèle Excel, mais on n'a pas eu de description assez détaillée dans le rapport pour permettre d'apprécier la méthode utilisée des états tunnels.

Concernant les extrapolations des courbes de survie de survie sans progression, de la durée jusqu'à progression et de la survie post-progression, c'est une approche standard qui a été effectuée par l'industriel. Dans un premier temps, on va vérifier l'hypothèse des risques proportionnels par le biais de différentes méthodes, notamment l'inspection visuelle des courbes de Kaplan-Meier, les études de (inaudible son 2, 00'20'13), les courbes des risques cumulés et le test global des risques proportionnels, donc pour chacun des critères.

Dans un second temps, on va regarder si les risques sont constants ou non au cours du temps, le risque est le HR de pembrolizumab versus le bras comparateur. Si l'on observe une non-constance au cours du temps, on va privilégier un modèle par morceau. Si l'on observe une constance des risques au cours du temps, on va extrapoler à partir de T0. Par contre, dès lors qu'on observe des

risques non constants qui vont fluctuer plus ou moins, on va privilégier un modèle par morceau. On va extrapoler à partir du temps où on a une rupture qui va être renseignée par le test de Chow.

Troisième et dernière étape, on va sélectionner la distribution statistique par les différents critères que vous connaissez, les critères de qualité AIC, BIC. Enfin, on va regarder s'il est plausible cliniquement d'utiliser telle ou telle fonction paramétrique.

Pour décrire ce qui a été fait pour chacun des critères :

Pour la durée jusqu'à progression et la survie sans progression et également pour la survie post-progression, on a une hypothèse des risques qui n'est pas respectée, des risques proportionnels non respectés. On va utiliser des modèles indépendants entre les deux bras de traitement. On va extrapoler le bras pembrolizumab dans un premier temps, puis dans un second temps, le bras comparateur. Au niveau des extrapolations, on peut s'apercevoir que le temps jusqu'à progression et la survie sans progression, des modèles en morceaux seront privilégiés. Cela veut dire qu'on va utiliser les courbes de Kaplan-Meier jusqu'à la 37^e semaine et à partir de la 37^e semaine, on va extrapoler par une fonction logistique. Par contre, pour la survie post-progression, un modèle *one piste*, en un seul morceau, sera privilégié dès T0, puisque les risques étaient constants au cours du temps. On peut extrapoler dès T0.

Les fonctions choisies pour la durée jusqu'à progression la survie sans progression : la loi log logistique pour la survie post-progression et la loi log normale.

Au niveau des événements intercurrents, des choses assez standards ont été effectuées par l'industriel. On va sélectionner les effets indésirables sur la base de la fréquence de survenue, $\geq 2\%$ observée dans l'essai.

Au niveau des arrêts de traitement, on va modéliser les durées de traitement telles qu'observées dans l'essai en considérant des règles d'arrêt, notamment pour le bras pembrolizumab. C'est ce qui est fait dans l'essai. À partir de deux ans, les patients ne continuent plus leur traitement. Cela va poser problème.

Pour les traitements post-progression, la répartition sera repondérée pour ne retenir que les six traitements les plus utilisés et on va valoriser leurs coûts selon la durée moyenne, toutes lignes confondues, observée dans l'essai.

Je reviens sur le deuxième aspect sur les arrêts de traitement. On vous propose une réserve importante sur ce point puisqu'une durée de traitement maximum de deux ans va être modélisée pour le pembrolizumab, alors que le RCP mentionne une durée de traitement jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

Suite à l'échange technique, on leur a demandé de nous fournir une analyse simulant, soit une durée de traitement jusqu'à progression, conformément au RCP puisque c'est ce qui sera observé en pratique réelle française. Le RDCR augmente de 18 % lorsqu'on simule une durée jusqu'à progression.

Au niveau des estimations des scores d'utilité, on va recueillir les données de qualité de vie issues de l'essai pivot KEYNOTE-826 via le questionnaire EQ-5D-5L. On va estimer les désutilités reliées aux EI issus toujours de l'essai, qui correspondent à la différence entre l'utilité moyenne sans EI et celle avec EI. Notre question centrale était : Comment s'apercevoir, au moment où on a recueilli la qualité de vie du patient, qu'il y a également eu la survenue d'un événement indésirable ? Suite à l'échange technique, l'industriel nous a fourni une analyse de sensibilité qui va intégrer des désutilités spécifiques à chaque EI issues de la littérature. C'est la méthode standard que la CEESP accepte dans les dossiers. Finalement, l'impact est assez marginal. Le RDCR va diminuer de 0,4 %. On a jugé acceptable de recueillir cette désutilité de cette façon.

Une fois que l'on a recueilli cette qualité de vie, pour estimer les scores d'utilité, on va utiliser un modèle mixte à effet aléatoire pour les intégrer dans l'analyse de référence. L'intégration des scores d'utilité a été faite indépendamment des traitements et dépendant des états de santé. En préprogression, le score est de 0,86, et en post-progression, de 0,80.

Au niveau des coûts pris en compte, il s'agit des coûts d'acquisition, des coûts d'administration, de suivi des traitements ultérieurs (post-progression), la prise en charge des événements indésirables et les coûts de fin de vie. Les coûts d'acquisition sont le poste le plus important. Pour le bras comparateur, cela représente 15 % et pour le bras pembrolizumab, 62 %.

Au niveau des résultats, nous n'avons pas de réserve majeure ou d'incertitude majeure pour invalider le résultat. On vous propose de le présenter.

Le RDCR de pembrolizumab/chimiothérapie + /bevacizumab versus chimiothérapie + /bevacizumab s'établit à 168 000 euros par QALY. Le coût incrémental s'établit à 111 000 euros et le QALY incrémental de 0,66.

Au niveau des analyses de sensibilité en scénario, les principales variables qui vont impacter le RDCR sont l'horizon temporel, lorsqu'on a un horizon temporel de cinq ans versus sept ans dans l'analyse de référence, et tout ce qui va toucher à l'hypothèse d'effet de traitement. Dans l'analyse de référence, l'industriel va considérer une hypothèse d'effet traitement maintenue dans le temps sur tout l'horizon temporel. Lorsqu'on a un effet traitement nul après 24 mois et nul après la fin de l'essai à 26 mois, on aura une augmentation du RDCR assez importante, de 29 et 34 %. Cette hypothèse a fait l'objet d'une réserve mineure qu'on n'a pas présentée puisqu'elle n'était que mineure. La chef de projet reviendra sur ce point lors du récapitulatif des réserves.

Les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes. Concernant la déterministe, sur le diagramme de Tornado, les principaux *key drivers* sont le taux d'incidence des événements indésirables dans les deux bras. L'analyse probabiliste, qui permet de renseigner la disposition à payer pour laquelle la probabilité que pembrolizumab devienne la stratégie la plus coût-efficace à 80 %, est de 122 000 euros par QALY.

Au niveau de l'analyse probabiliste, on vous propose une réserve importante puisque l'industriel n'a pas intégré la durée de traitement dans cette analyse, malgré la disponibilité des statistiques descriptives le permettant. On a besoin des CAR-T et des intervalles de confiance. Il disposait de ces données puisqu'il s'agit de critères mesurés dans l'essai, mais il ne les a pas intégrés. Ceci aurait été encore plus légitime puisque c'est une source d'incertitude. Il simule une durée jusqu'à deux ans et le RCP jusqu'à progression, donc on a une incertitude autour de ces critères. Il aurait été légitime et pertinent de l'intégrer dans l'analyse probabiliste.

Je passe la parole à la chef de projet pour vous présenter l'analyse d'impact budgétaire.

Une chef de projet, pour la CEESP.- L'objectif était clairement formulé : évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance maladie de l'introduction de pembrolizumab en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab dans l'indication évaluée. La perspective était tout à fait correcte, avec un horizon temporel de trois ans. La population d'analyses ne posait pas de problème et les options comparées étaient les mêmes que celles de l'analyse d'efficience. Nous n'avons pas émis de critiques sur les choix structurants.

Pour les parts de marché, la population rejointe, l'industriel a intégré dans son modèle une population incidente qui décroît dans le temps, avec en Année 1, une population égale à 739 patients et en Année 3, 732 patients, soit un cumul sur trois ans de 2 207 patients. En termes de parts de marché dans le scénario avec pembrolizumab, l'industriel a fait ses projections sur la base du besoin médical des résultats de son essai en appliquant les hypothèses de marché qui ont été observées dans d'autres indications dans lesquelles KEYTRUDA est arrivé et où il y a des similitudes avec le cancer du col de l'utérus.

Il a simulé une prise de parts de marché de [REDACTED] en Année 1 et, en Année 2 et 3, une stabilisation à hauteur de [REDACTED] donc une très forte prise de marché qui reste à être confirmée en vie réelle.

Pour les parts de marché de pembrolizumab/chimiothérapie + /- bevacizumab, [REDACTED]

[REDACTED] L'industriel, pour répondre à une question qui avait été posée au GT Eco la dernière fois, intègre les données d'utilisation en vie réelle dans son analyse d'impact budgétaire pour simuler les projections d'utilisation de bevacizumab.

L'impact budgétaire est estimé à environ [REDACTED] d'euros sur trois ans, ce qui correspond au traitement de [REDACTED] patientes par pembrolizumab et une augmentation du budget de l'Assurance maladie de 285 %.

L'impact budgétaire correspondant au coût d'acquisition s'élève à [REDACTED] d'euros, soit près de 94 % de l'impact budgétaire total cumulé à trois ans.

Pour les analyses de sensibilité déterministes, les paramètres qui font varier le plus l'impact budgétaire dans des valeurs très limitées, sont les paramètres épidémiologiques. On note également une diminution ou une augmentation de 10 % de la population cible fait varier l'impact budgétaire dans les mêmes proportions.

Pour le reste des analyses de sensibilité, nous n'avons pas d'éléments à vous partager.

En synthèse des réserves, beaucoup de choses ont été dites, mais nous allons revenir sur l'hypothèse de maintien de l'effet de traitement de pembrolizumab sur tout l'horizon temporel qui est non corroboré dans le cancer du col de l'utérus et partiellement exploré dans des analyses de sensibilité. On a accordé uniquement une réserve mineure. À la différence d'autres dossiers, on a trouvé que l'industriel avait plus ou moins bien argumenté ce choix. L'élément important est que l'incertitude associée à cette hypothèse nous semble limitée du fait du choix de l'horizon temporel de sept ans, ce qui nous a faits tendre vers une réserve mineure par rapport à une réserve importante, comme d'autres dossiers qu'on a vus récemment.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Pour l'impact budgétaire, pour être en parallèle avec l'analyse d'efficience, nous proposons une réserve importante sur la modélisation de la durée de traitement de pembrolizumab qui ne correspond pas au RCP actuel du produit.

Valérie, souhaites-tu que l'on présente la conclusion tout de suite ou après ?

M^{me} PARIS.- On va laisser parler les rapporteurs. Merci beaucoup pour cette présentation très claire. Les rapporteurs étaient Pierre-Jean Bénézet et Hans-Martin Spath.

M. le D^r BÉNÉZET.- Merci. Remercier tout d'abord les chefs de projet pour leur soutien et tous leurs éclairages tout au long de ce groupe de travail.

Beaucoup de questions ont été posées à l'industriel, pour lesquelles on a obtenu pas mal de réponses et des quelques points forts, comme de ramener l'horizon temporel de dix à sept ans, entre autres. Et beaucoup d'explications, notamment tous les éléments sur le sous-groupe qui ont été exposés.

Je retiens trois points qui présentent des incertitudes qui seront probablement éclairées par la pratique dans le futur, mais pour le moment, elles restent des interrogations :

- L'association, comme cela a été bien dit ou non, avec le bevacizumab, c'est le premier point sur lequel nous avons insisté tout de suite et qui a été relevé tout au long du travail.
- Le deuxième point, c'est l'arrêt du traitement à 24 mois réalisé dans l'étude alors qu'en pratique, le traitement est conduit jusqu'à progression.
- La proportion de patientes dans l'avenir qui auront un ECOG ≥ 2 . Ces proportions, pour le moment, ne peuvent être déterminées. Cela constitue aussi une incertitude qui, sur le plan clinique, me semble importante.

Voilà les quelques éléments. Et remercier Hans-Martin aussi pour son aide et son soutien. Je lui laisse bien volontiers la parole.

M. SPATH.- Merci Pierre-Jean et surtout merci à aux chefs de projet pour la présentation très claire de ce matin et pour les échanges lors de nos échanges, justement.

Comme Pierre-Jean, je suis tout à fait d'accord. Le dossier à l'origine était déjà bien présenté, également les informations après l'échange technique. C'est déjà un bon point pour le dossier en général.

Je suis d'accord également avec les réserves, notamment concernant la sélection des patients ECOG, le comparateur et la durée du traitement. Les trois ont un impact assez important sur les ratios coût-efficacité et coût-utilité.

L'impact budgétaire, je n'ai rien à ajouter. Je rappelle que l'impact budgétaire dans le dossier concerne cette énième indication supplémentaire. L'impact budgétaire, toutes indications confondues, est presque de [REDACTED], c'est un chiffre assez important, toutes indications confondues pour ce médicament KEYTRUDA. Il y aura d'autres indications dans les mois et années à venir, probablement. Merci.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup pour ces commentaires. Y a-t-il des questions ou des remarques ? Je vous propose de lire les conclusions.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Je vous propose de lire directement la conclusion et pas les éléments méthodologies :

Compte tenu de ce qui précède, la CEESP conclue qu'au prix revendiqué de 2 600 euros pour un flacon de 100 mg de pembrolizumab, l'analyse de l'efficacité de pembrolizumab/chimiothérapie + /- bevacizumab dans l'indication évaluée aboutie à un RDCR de 168 000 euros par QALY, versus la chimiothérapie + /- bevacizumab sur un horizon temporel de sept ans. Il s'agit du prix public publié pour les autres flacons et qui a été modélisé dans le dossier.

Plusieurs données et hypothèses introduites dans le modèle génèrent une incertitude pouvant potentiellement se traduire par une sous-estimation du RDCR représenté. La première source d'incertitude est du fait que ce ratio estimé sur l'ensemble de l'indication regroupe deux situations relativement différentes, tant en termes de résultats de santé qu'en termes de coûts, selon que le traitement soit administré avec ou sans le bevacizumab. Dans l'essai, 63 % des patients ont reçu du bevacizumab, alors que cette proportion, en pratique courante française, s'établit à 34 %.

Au regard des résultats des analyses sous-groupes exploratoires testant l'impact de l'utilisation ou non du bevacizumab, le RDCR en pratique courante pourrait être plus élevé que l'estimation proposée dans ce dossier.

La seconde source d'incertitude est l'hypothèse de maintien de l'effet de traitement sur tout l'horizon temporel, qui est non corroboré à ce jour dans le cancer du col de l'utérus et a un impact sur le RDCR. Celui-ci est circonscrit par le choix d'un horizon temporel fixé à sept ans et exploré dans des analyses de sensibilité.

À cela, s'ajoutent d'autres éléments susceptibles de limiter la transposabilité des résultats en conditions réelles d'éducation. En effet, les résultats sont conditionnés à la proportion de patientes ayant un score ECOG ≥ 2 qui seront traitées en pratique courante. La population simulée n'intégrait aucune patiente de score ECOG ≥ 2 . Il s'agissait d'un critère d'exclusion de l'essai. L'efficacité est estimée sur une population en meilleur état de santé que celle observée en pratique courante, puisque ces patientes qui ont ECOG ≥ 2 représentent 22 % de la pratique réelle française. Cela ne permet pas de garantir la transposabilité des résultats à une population dans un état de santé plus dégradé.

L'impact sur le RDCR n'est pas quantifiable.

La seconde limite qui peut limiter la transposabilité des résultats est la durée de traitement par pembrolizumab qui sera observée en pratique courante. Dans l'analyse liste de référence, conformément au protocole de l'essai, une durée maximale de traitement de deux ans a été considérée pour le pembrolizumab dans le modèle, sans que cela ne soit rapporté dans son RCP.

Si les patientes venaient à recevoir le traitement sans durée maximale et/ou jusqu'à progression, le RDCR pourrait être mésestimé. D'après les hypothèses de l'industriel, la mise à disposition de pembrolizumab/chimiothérapie +/- bevacizumab dans cette nouvelle indication pourrait engendrer un surcoût de [REDACTED] sur trois ans pour une population urgente estimée à [REDACTED] patientes, soit une hausse de 285 % du budget de l'Assurance maladie par rapport au traitement chimiothérapie +/- bevacizumab.

Au même titre que l'analyse de l'efficacité, l'impact budgétaire pourrait être sous-estimé si les patientes venaient à recevoir en pratique courante du pembrolizumab sans durée maximale de traitement, conformément à son RCP.

Pour les demandes de données complémentaires, on propose à l'industriel de documenter la durée de traitement de pembrolizumab, l'efficacité et la tolérance du traitement observé à moyen terme, en particulier chez les patientes ayant un score ECOG ≥ 2 .

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Il me semble que les conclusions mettent bien en évidence les limitations du RDCR que l'on peut interpréter. Tout cela est indiqué au prix de liste de KEYTRUDA qui n'est probablement pas son vrai prix, mais le CEPS aura tous les éléments en main ou à peu près au moment de lire cet avis.

S'il n'y a pas de commentaire, je vous propose de l'adopter. Emmanuel.

M. RUSCH.- J'avais un commentaire un peu décalé, peut-être provocateur. On est avec un impact budgétaire de [REDACTED] à peu près sur trois ans pour [REDACTED] patientes. On a une incidence des cancers du col de l'utérus de 3 000 par an. Cela fait 9 000 sur trois ans. On estime que 70 à 90 % des cancers de l'utérus sont impliqués par le HPV. Si j'utilisais les [REDACTED] d'euros, qui sont les surcoûts de ce traitement, cela me permettrait, si je ne me trompe pas, d'acheter [REDACTED] de doses de vaccin Gardasil à 115 euros et cela me permettrait, si je rajoute les 25 euros de la consultation, de vacciner 1,7 million d'adolescentes, ce qui me permettrait d'arriver à une couverture vaccinale théorique, si j'arrivais à vacciner toutes les jeunes filles, puisque, actuellement, à deux doses, elle est autour de 25 % de couverture vaccinale. Cela me permettrait d'avoir une couverture vaccinale de 100 % des adolescentes – je n'ai pas intégré les garçons, mais on pourrait – sur deux générations. Les éléments que je voulais préciser. Je me demandais si cela ne pouvait pas, à un moment ou à un autre, être spécifié.

M^{me} PARIS.- Ce n'est pas décalé du tout et c'est très intéressant. Je suis en train de réfléchir à la façon. C'est totalement pertinent, ces questions. Est-ce qu'on peut l'intégrer dans un avis ou non ? Je ne sais pas. Les ressources que l'on alloue à ce produit dans cette indication ne peuvent pas être allouées ailleurs. Ceci dit, je ne suis pas sûre que la barrière à l'accès au vaccin Gardasil. J'ai l'impression de toute mon expérience de CTV et de tout ce que je sais des taux de couverture vaccinale, que le problème malheureusement est ailleurs que financier. Malgré tout, je comprends bien la logique. Le RDCR, c'est aussi une façon de mesurer le coût d'opportunité. Je n'ai plus en tête le RDCR de la vaccination HPV, mais il était bien plus bas que le RDCR de ce produit dans cette indication.

Y a-t-il d'autres commentaires ? Emmanuel.

M. RUSCH.- C'est pour cela que j'ai dit que c'était une couverture vaccinale théorique. Pour atteindre une couverture vaccinale, il faut faire le plaidoyer de la vaccination et s'assurer de l'adhésion, ce qui n'est pas simple et nécessite certainement des ressources également. Dans un moment où le curatif est très sollicité, c'est aussi une façon de diminuer la pression sur les établissements de santé et sur un certain nombre de structures curatives.

M^{me} PARIS.- Oui, tout à fait. C'est un raisonnement pertinent.

Fanny, Pierre-Jean, Claire, puis Dominique.

M^{me} MONMOUSSEAU.- C'était au sujet de la première réserve sur les choses structurantes. Quand je confronte ce qui est écrit page 8 et page 13, j'aurais peut-être ajouté, dans le tableau des réserves, que l'incertitude associée n'a pas été explorée, alors que les analyses en sous-groupes, etc., de façon à faire une transition entre les deux phrases qui sont actuellement écrites.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Vous proposez, par rapport à l'utilisation du bevacizumab, la différence entre l'essai et la pratique française.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Engendrant un défaut de représentativité laissant présager d'une sous-estimation du RDCR, l'incertitude associée n'a pas été explorée, alors que les analyses en sous-groupes...

Une chef de projet, pour la CEESP.- Elle a été explorée puisqu'ils nous ont fourni des analyses en sous-groupes et ils nous ont donné le RDCR par sous-groupe. Est-ce qu'on peut rajouter en disant l'analyse de sensibilité autour de ces analyses complémentaires n'a pas été explorée. Il faut que je regarde dans l'analyse critique.

M^{me} MONMOUSSEAU.- C'est page 13, il y a la phrase : « L'incertitude associée n'a pas été explorée ».

Une chef de projet, pour la CEESP.- On l'a modifié. Je vous prie de nous excuser, c'est un oubli. Entre l'envoi et hier, on s'en est rendu compte en le relisant et on a enlevé cette phrase. Merci Fanny.

M^{me} PARIS.- La cohérence sera assurée par une modification dans le grand tableau d'analyse. Merci, Fanny. Merci pour cette lecture attentive.

Pierre-Jean.

M. le D^r BÉNÉZET.- Je voulais rebondir sur les observations quant à la vaccination, dont on est tous convaincus qu'elle est une nécessité absolue, mais je m'interrogeais sur l'adhésion actuelle à cette vaccination. Si le frein était un frein financier, je ne le pense pas. Il est clair que le préventif est nettement supérieur au curatif.

M^{me} PARIS.- Claire.

M^{me} GRANON.- C'est pour rebondir sur ce qu'a dit Emmanuel. C'est un problème plus général de tous nos dossiers lorsque la tumeur est liée à un toxique. On va le voir dans le dossier sur lequel je suis rapporteur. On a le problème du tabac. À chaque fois, on se dit qu'on aimerait beaucoup mettre en regard au moins les sommes consacrées au curatif par rapport à ce que l'on met dans le préventif. Le préventif, ce n'est pas uniquement payer les doses de vaccin, ce sont aussi toutes les campagnes de sensibilisation et toute l'éducation que l'on peut faire auprès des gens. On ne peut pas baisser les bras en disant : « De toute façon, le vaccin est remboursé, ils ne l'utilisent pas, donc on ne le compte pas ». C'est vraiment l'argent consacré, ce n'est pas uniquement payer les doses. Peut-être réfléchir à toutes ces pathologies liées à des cancers évitables et mettre quelque part une remarque sur le ratio entre ce qu'on paye pour traiter et ce qu'on ne paye pas pour prévenir.

M^{me} PARIS.- Merci. Dominique.

M^{me} POLTON.- C'est sur le même sujet. Avec Valérie, on a le projet, au-delà de l'examen dossier par dossier, de donner à voir et de mettre en perspective ces niveaux de coût par année de vie gagnée avec d'autres secteurs, avec la prévention et aussi d'autres types de soins. Cela en fait partie. Ce que cela me donne comme idée, au-delà de comparer des RDCR, ce qui se fait dans la littérature, c'est aussi de regarder des éléments d'impact budgétaire. Cela peut être intéressant. C'est ce que tu as fait, de calculer un petit impact budgétaire. Ce qui est vrai, c'est qu'il faudrait aller jusqu'au bout en disant combien de cancers on évite par rapport à cette vaccination, tout en sachant que la question n'est pas financière, on a été plusieurs à le dire. Cela pourrait faire partie de ce travail si on arrivait à le mener. Ce serait essentiel, pour la lisibilité de tout ce qu'on fait ici, de prendre du recul et de donner de la perspective sur ces niveaux d'investissement que la société fait dans différents domaines extrêmement différents.

M^{me} PARIS.- Emmanuel.

M. RUSCH.- Est-ce qu'un premier pas ne pourrait pas être de mettre la comparaison entre ce RDCR et celui du vaccin ?

M^{me} POLTON.- C'est faire des comparaisons de RDCR, peut-être d'impact budgétaire aussi. À titre personnel, je ne pense pas qu'il faut que cela figure dans l'avis. Si on le fait, il faut d'abord bien y réfléchir, est-ce qu'on le fera à chaque fois. Il ne faut pas le faire sur un exemple qui nous accroche et sur lequel on pourrait le faire facilement.

M^{me} PARIS.- Daniel.

M. BIDEAU.- Dans les politiques de prévention, il ne faut pas oublier qu'il n'y a pas que le vaccin. Il y a aussi beaucoup d'autres choses qui sont nécessaires. On parlait de l'alcool, du tabac. Ce sont aussi des politiques de prévention nécessaires pour lesquelles les moyens sont particulièrement limités, alors que les budgets pour les médicaments sont très élevés. J'insiste aussi sur le fait que si l'on cible une politique de prévention, elle doit être élargie aux actes et aux politiques de prévention nécessaires pour prévenir tel et tel problème, y compris dans l'alimentation par exemple.

M^{me} PARIS.- Merci. Aurore.

M^{me} PELISSIER.- Une façon de faire serait de prendre quelques-unes des grandes pathologies qu'on traite en CEESP et de voir comment faire des petites notes *one shot* qui prennent un peu de recul sur ce qu'on a fait et avec d'autres données de la littérature ou d'autres façons de faire dans d'autres pays, d'autres chiffres, d'identifier les leviers ou les obstacles. Il y a deux façons de faire. Soit on fait quelque chose d'un petit peu conséquent, c'est ce qu'on fait dans les groupes de travail ad hoc, et là, c'est un gros, gros boulot. Soit on a une quelque chose de plus court et percutant sur certains points qui nous apparaissent à force de notre pratique et des choses sur lesquelles on veut alerter tout de suite, avec une petite note plus courte. Cela peut être des perspectives d'évolution ou de nouvelles choses que l'on pourrait se rajouter.

M^{me} PARIS.- C'est très intéressant. Vous prêchez une convaincue. Franchement, c'est l'une des plus grandes frustrations de mon mandat. Avec l'ancienne CEESP, on avait prévu de faire un rapport de mandature qui n'a jamais vu le jour. Un des projets était de travailler sur la comparaison des RDCR selon les types d'interventions par domaine pathologique, etc. Je ne désespère pas complètement qu'on arrive à faire ce travail. Ce serait très important et très pédagogique aussi, peut-être moins utile dans la négociation de prix pour le CEPS à partir d'un projet individuel. Mais pour mieux expliquer et situer les RDCR sur lesquels on travaille, pour moi, ce serait très important et éclairant.

Je retiens l'idée, au lieu de faire un panorama complet, de prendre le problème pathologie par pathologie. On va réfléchir à une méthode pour travailler. Franchement, si je pouvais faire ce travail avant de quitter le mandat.

Driss.

M. BERDAÏ.- Dans ce cas-là, on a des données cliniques par rapport à l'impact de la vaccination. C'est très séduisant. J'adhère complètement et je trouve que la réflexion est tout à fait intéressante parce qu'on a une pathologie pour laquelle on a des moyens d'intervention, y compris de prévention, pour lesquels on a des données solides en termes de mesures d'impact clinique. Appliquer le modèle à l'ensemble des moyens d'intervention, y compris de prévention

lorsque l'on a des coûts équivalents à ce que l'on est amené à évaluer pour ce dossier, me paraît intéressant. Il y aura des hypothèses simplificatrices parce que la prévention comporte quantité d'actions possibles à mener, mais de choisir certains exemples à visée pédagogique pour élargir le modèle à des actions préventives me paraît pertinent. C'est plus compliqué. Cela prend plus de temps.

M^{me} PARIS.- Tout à fait. Comme Dominique, je pense qu'il ne serait pas raisonnable d'inclure quelque chose dans l'avis sur lequel nous votons aujourd'hui. Par contre, on garde l'idée de travailler sur le fond de ces questions pour produire des documents qui permettront à tous de mettre en perspective à la fois ces ratios coût-efficacité et éventuellement les masses budgétaires impliquées.

Emmanuel.

M. RUSCH.- C'est pour cela que je disais que j'étais un peu provocateur. Ce n'était pas forcément pour résoudre le problème, mais pour engager la réflexion. Valérie, c'est toi qui verras, peut-être qu'on pourrait imaginer un groupe de travail sur ce sujet pour les personnes qui seraient intéressées. Je rajoute que la cible du Plan cancer 2015-2019 sur la couverture vaccinale HPV est de 60 %.

M^{me} PARIS.- Daniel.

M^{me} POLTON.- Cela répond à la fin de la définition de notre CEESP, c'est-à-dire la santé publique. Cela a toujours été le parent pauvre de la CEESP. C'est toujours très important d'insister là-dessus et de dire que nous devons aussi travailler sur ce versant-là qui, pour moi, est le versant de la prévention.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Très intéressant débat. Nous allons passer à l'action d'une manière ou d'une autre. Un groupe de travail pourrait nous aider à avancer plus rapidement.

Je propose que l'on vote KEYTRUDA en l'état.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES.- 17 voix pour un avis favorable.

M^{me} PARIS.- Merci.