

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. Adoption d'un projet d'avis Avis économique PADCEV (ASTELLAS PHARMA)

M^{me} PARIS.- Nous passons au dossier suivant, PADCEV.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Bonjour à tous. Nous sommes ici pour vous présenter l'avis relatif à la spécialité PADCEV, enfortumab vedotin du laboratoire Astellas dans le cancer urothélial localement avancé ou métastatique.

Au niveau du contexte réglementaire, il s'agit d'une primo-inscription, une demande d'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux, aux collectivités et divers services publics. Le produit a obtenu une AMM centralisée le 13 avril 2022 dans l'indication suivante : En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothéliale localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sel de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmé ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmé, Anti-PD1/PD-L1.

PADCEV a obtenu une autorisation d'accès compassionnel en juillet 2021, et le 16 juin 2022, une autorisation d'accès précoce dans la même indication que l'AMM.

Le principe actif de PADCEV est l'enfortumab vedotin, que nous nommerons EV par la suite. Il s'agit d'un conjugué anticorps-médicament ciblant la nectine-4, une protéine d'adhésion située à la surface des cellules urothéliales cancéreuses.

La pathologie qui nous concerne ici, il s'agit du cancer urothéliale, la forme la plus courante des tumeurs de la vessie. C'est une maladie grave, rare, avant 50 ans, et invalidante, qui engage le pronostic vital avec des impacts importants sur la qualité de vie des patients. En 2018, 13 074 nouveaux cas étaient diagnostiqués, avec 5 335 décès, dont 81 % chez l'homme.

La prise en charge actuelle recommandée au niveau européen – après rechute d'un traitement par une chimiothérapie à base de sel de platine et d'un traitement par immunothérapie anti-PD1/PD-L1 – repose sur les chimiothérapies à base de taxane (docétaxel, paclitaxel) hors AMM et la vinflunine qui a été radiée de la liste en sus depuis 2016.

Le laboratoire revendique une indication identique à l'AMM en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothéliale localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sel de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmé ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée.

Ils revendiquent :

- un SMR important et une ASMR III versus un bras comparateur unique composé de chimiothérapies à base de taxane (docétaxel, paclitaxel) et de la vinflunine (DPV) ;

- une place dans la stratégie thérapeutique en tant que traitement de première intention dans l'indication ;
- un chiffre d'affaires prévisionnel en deuxième année pleine de commercialisation de [REDACTED] d'euros ;
- une incidence sur l'organisation des soins.

Les données cliniques sur lesquelles repose l'évaluation proviennent de l'essai EV-301. Il s'agit d'un essai pivot de phase III de supériorité multicentrique international randomisé en ouvert, mené chez 608 patients en population en intention de traiter. La population étudiée correspondait aux patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie à base de sel de platine au stade métastatique localement avancé, néoadjuvant ou adjuvant, ayant progressé ou rechuté après un traitement par anti-PD1/PD-L1.

Les options comparées étaient EV, enfortumab vedotin, versus docétaxel, paclitaxel ou vinflunine, le bras DPV au choix de l'investigateur.

Les critères de jugement de l'essai pour le critère principal, la survie globale, et pour les critères secondaires hiérarchisés, la survie sans progression.

Sur les courbes de survie globale et les courbes de survie sans progression, l'essai EV-301 a un suivi médian de 23,75 mois. Au gel de données final de juillet 2021, les médianes de survie globale pour le bras EV étaient de 12,91 mois versus 8,94 mois pour le bras comparateur DPV, avec une réduction significative du risque de décès de 30 %. C'est le HR de 0,704. Pour la survie sans progression, les médianes dans le bras EV étaient de 5,55 mois versus 3,71 mois, avec une réduction significative du risque de décès ou de progression de 36,8 %.

Un chef de projet, pour la CEESP.- Bonjour à tous. Nous allons débiter la présentation de l'analyse de l'efficacité.

Les choix structurants de l'analyse sont conformes ou acceptables.

L'objectif est d'évaluer l'efficacité de PADCEV comparativement aux stratégies thérapeutiques utilisées actuellement dans la prise en charge des patients dans l'indication revendiquée :

- La population de l'analyse correspond à la population dans laquelle remboursement est sollicité.
- Le type d'analyse est une analyse coût-utilité accompagnée d'une analyse coût-efficacité.
- La perspective est restreinte au système de santé.

- L'horizon temporel retenu est à durée déterminée de cinq ans, avec des analyses de sensibilité de quatre et dix ans.
- Les taux d'actualisation sont conformes aux recommandations et sont explorés en analyse de sensibilité.
- Les options comparées sont PADCEV, enfortumab vedotin, comparé à unique bras comparateur composé des chimiothérapies en monothérapie à base de taxane (docétaxel, paclitaxel) et la vinflunine dont les données d'efficacité sont poolées.

Les options thérapeutiques comparées et leurs sélections ont été abordées et discutées en GT Eco. On va présenter une synthèse. Aucun médicament ne dispose d'une AMM superposable à celle d'enfortumab vedotin dans l'indication visée. L'industriel, pour l'identification des options, s'est reposé sur les recommandations de l'ESMO qui recommande en troisième ligne de traitement après chimiothérapie et après immunothérapie anti-PD1/PD-L1, les chimiothérapies à base de taxane (docétaxel, paclitaxel) et la vinflunine qui correspondent aux comparateurs de l'essai pivot.

L'industriel a également mis en regard ces recommandations à la pratique courante en France à travers l'étude EVEREST et a constaté que ces trois molécules, docétaxel, paclitaxel et vinflunine PDV, représentent 48 % de la prise en charge dans le cancer urothélial métastatique en troisième ligne. Il y a une petite nuance. Ce n'est pas totalement l'ensemble de l'indication parce qu'on n'a pas les patients avancés.

Dans cette même indication, les soins de support concernent 37 % de la population prise en charge. Comme on a pu en discuter, il y a une absence de données comparatives sur cette alternative.

Bien que les options thérapeutiques retenues ne couvrent pas l'ensemble de la prise en charge, 50 % environ, les traitements systémiques recommandés sont couverts. Concernant spécifiquement les soins de support, il n'est pas attendu que leur intégration à l'analyse invalide la comparaison d'enfortumab vedotin au bras comparateur DPV. Cette affirmation se fonde sur l'analyse exploratoire qui a été fournie, l'efficacité des soins de support et positionnant les soins de support au sud-ouest de DPV, avec toutes les précautions qu'il faut prendre concernant cette analyse et ces résultats.

La population simulée repose sur les caractéristiques de la population ITT de l'essai clinique EV-301, l'essai pivot, au gel de base finale du 30 juillet 2021. La représentativité des caractéristiques de la population simulée à la population française a été explorée et discutée

à partir des données issues de deux études de l'étude EVEREST et EVOLVE, également des données issues de l'accès dérogatoire au produit.

L'étude EVEREST est la même que celle qui a été mobilisée pour renseigner la prise en charge des patients dans l'indication. C'est une étude en vie réelle menée dans cinq pays européens, dont la France, entre novembre 2020 et avril 2021, chez les patients uniquement atteints d'un cancer urothélial métastatique.

L'étude EVOLVE est une analyse rétrospective longitudinale de 2017 à 2021 sur des données PMSI chez des patients de l'indication, les données de l'accès dérogatoire à travers l'accès compassionnel et l'accès précoce.

Les patients inclus dans l'essai EV-301 apparaissent globalement comparables à ceux de la population française de l'indication, bien que la population simulée soit légèrement plus jeune que la population française attendue. Toutefois, cela fait l'objet d'une réserve méthodologique mineure, il apparaît que l'absence totale de patients ayant un score ECOG > 1 dans l'essai clinique limite la transposabilité des résultats de l'essai à la pratique courante, d'autant que les données de l'accès précoce montrent que sur les deux premiers mois, 16,5 % des patients recevant enfortumab vedotin ont un score ECOG égal à 2.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Sur la modélisation, le laboratoire nous a fourni un modèle de survie partitionnée à trois états de santé. C'est un modèle classique d'aire sous la courbe avec les trois états de santé suivants : survie sans progression, survie post-progression et décès. Le choix du modèle et les trois états de santé sont cohérents avec l'histoire naturelle de la maladie, la maturité des données collectées dans l'essai clinique et les gains d'enfortumab vedotin sur la survie.

En termes de modélisation, les cycles modélisés durent un mois. Le laboratoire a appliqué une correction de demi-cycle.

En termes d'hypothèses d'extrapolation, le laboratoire a émis deux hypothèses. Tout d'abord, le maintien de l'effet de traitement sur tout l'horizon temporel dans le bras de traitement. Cette hypothèse est acceptable compte tenu de l'horizon temporel à durée déterminée de cinq ans, de la maturité des données et de la durée de suivi, ainsi que de l'exploration dans l'incertitude, bien que partielle, réalisée en analyse de sensibilité qui montre un faible impact sur le résultat. On voit que l'analyse de sensibilité menée suite à l'échange technique produit une augmentation du RDCR de 5,2 %.

Le laboratoire a émis une seconde hypothèse d'extrapolation. Il s'agit de l'utilisation des données de Kaplan-Meier, suivie de l'application des données extrapolées à partir d'un certain point

temporel. Le laboratoire a mis cette hypothèse afin de conserver les données de Kaplan-Meier au maximum, tout en limitant les biais d'estimations liées à une trop faible proportion de patients à risque. Le laboratoire a choisi un point temporel qui correspond au moment où le nombre de patients à risque devient inférieur ou égal à 10 % de l'effectif initial de chaque bras. À partir de ce point temporel, il a appliqué les données extrapolées. Cette hypothèse est acceptable au regard du taux d'évènement observé et de l'analyse en scénario fourni montrant un faible impact sur le résultat, une hausse du RDCR de 1,9 %.

On a remis les courbes extrapolées de survie globale et de survie sans progression. Le laboratoire a mené des extrapolations indépendantes des courbes. Il a ajusté les données par distribution paramétrique pour les courbes de survie globale et de survie sans progression, avec une application des données extrapolées à partir d'un point temporel, le 26^e mois pour la survie globale et le 21^e mois pour la survie sans progression. L'incertitude liée aux hypothèses est convenablement explorée.

Pour les événements indésirables, le modèle retient les événements indésirables de grade ≥ 3 survenus dans au moins un des deux bras chez au moins 2 % des patients traités. Cela a conduit l'industriel à modéliser 26 EI d'intérêt, soit 55 % des EI observés dans le bras de traitement enfortumab vedotin et 69 % des EI observés dans le bras comparateur DPV.

Nous proposons une réserve mineure sur le fait que le laboratoire a appliqué les coûts et les désutilités associées à ces événements indésirables au premier cycle de traitement. En effet, le non-ajustement sur la durée de résolution des événements indésirables, pour certains supérieurs à un cycle, produit une incertitude, notamment au niveau de leur impact sur l'utilité.

En ce qui concerne les arrêts de traitement, tout était conforme dans le modèle. L'industriel a utilisé les courbes de durée de traitement de l'essai retenu par bras. En ce qui concerne les traitements post-progression, suite à l'échange technique, le laboratoire n'a pas pris en compte, dans son analyse de référence, les traitements post-progression. Malgré l'hétérogénéité des données intégrées entre efficacité et coûts, ce choix est tout de même conservateur. En analyse de sensibilité, la prise en compte de ces traitements diminue le RDCR de 17 %.

En ce qui concerne la validation des données modélisées, la validation interne était conforme. Toutefois, pour la validation externe, nous vous proposons une réserve mineure. Je ne reviens pas sur les données de validité externe de la survie globale du bras DPV qui sont acceptables pour valider les données du bras comparateur. Toutefois, nous vous proposons une réserve mineure puisque le laboratoire n'a pas présenté, ni discuté, la validité des données modélisées de survie sans progression. Il s'est concentré uniquement sur les données de survie globale. Nous n'avons aucun exercice de validation externe des données de survie sans progression.

Ainsi, nous vous proposons une réserve mineure pour l'absence de présentation et de discussion de la validité des données modélisées de survie sans progression au-delà de la durée de suivi de l'essai clinique.

Un chef de projet, pour la CEESP.- En ce qui concerne l'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé, au cours de l'essai laissé pivot, il a été administré, aux patients, un questionnaire EQ-5D-5L. Les données recueillies à travers ce questionnaire ont été valorisées selon la matrice des préférences de la population française 2020.

Concernant la méthode d'estimation, il a été fait recours à un modèle d'équation d'estimation généralisée qui permet de fournir des estimations moyennes de la population. Le statut de progression a été spécifié comme variable indépendante. Ce choix de modèle est un choix acceptable. Il permet de tenir compte de l'aspect longitudinal des mesures et la spécification des co-variables et l'impact sur les résultats ont été testés en analyse de sensibilité.

La régression a été effectuée sur l'ensemble des données disponibles, sans imputation des données manquantes. Concernant spécifiquement l'état de santé et la survie post-progression, on observe un taux de remplissage de 43,1 %. L'absence d'exploration de l'incertitude ou a minima de discussion de l'impact sur les résultats des données manquantes concernant l'estimation du score d'utilité de cet état fait l'objet d'une réserve méthodologique mineure.

Concernant l'identification, la mesure et la valorisation des coûts, les différents postes de coûts sont les coûts d'acquisition du traitement, les coûts d'administration, les coûts de suivi de la maladie, les coûts liés à la prise en charge des événements indésirables, les coûts de transport et les coûts des soins palliatifs.

Deux éléments d'intérêt :

- Le coût d'acquisition du traitement enfortumab vedotin dépend de la posologie, de l'intensité de doses et du calcul de doses nécessaires à partir de la distribution du poids. Ce sont des données estimées à partir de l'essai pivot.
- Il suppose une absence de partage de flacons.

En ce qui concerne les coûts de suivi de la maladie, l'identification et la mesure des ressources ont été effectuées à partir de l'étude EVEREST et sont supposées indépendantes du traitement reçu.

D'une manière générale, les postes de coûts sont présentés, la mesure des ressources consommées est décrite et la valorisation est réalisée en conformité avec les recommandations le cas échéant.

Passons aux résultats de l'analyse. Pour rappel, sur un horizon temporel de cinq ans :

- La stratégie DPV est associée à des coûts actualisés d'environ 10 700 euros pour 0,85 QALY et 1,16 année de vie.
- La stratégie enfortumab vedotin est associée à des coûts d'environ 74 000 euros pour 1,16 QALY et 1,49 année de vie.

La comparaison de ces deux stratégies résulte en un RDCR d'environ 198 880 euros par QALY.

À noter que dans le bras enfortumab vedotin, les coûts d'acquisition représentent  % des coûts totaux.

Une analyse de sensibilité probabiliste a été menée à travers la courbe d'acceptabilité. Elle révèle que pour une disposition à payer d'environ 241 000 euros par QALY, le traitement par enfortumab vedotin a une probabilité de 80 % d'être efficient.

Les analyses de sensibilité déterministes ont mis en évidence que :

- Les choix et spécifications relatifs à la modélisation de la survie globale ont un impact important sur le RDCR.
- Lorsque l'on fixe une intensité de doses extrêmes de 100 %, cela a un impact important sur les résultats. Ce n'est pas l'intensité attendue, mais pour autant, cela met en évidence qu'une variation de cette intensité de dose, supposée à 78 % dans le modèle, a un impact important sur le résultat.
- La prise en compte des traitements ultérieurs a également un impact important sur les résultats.

En ce qui concerne les analyses déterministes sur la variabilité des paramètres, elles révèlent que les paramètres dont la variabilité impacte le plus les résultats sont le poids des patients, les coûts d'acquisition du traitement, les coûts d'administration, les niveaux, les scores d'utilité associés aux états post-progression et préprogression.

Nous passons à la synthèse des réserves. Ce dossier fait l'objet de cinq réserves méthodologiques mineures qui vous ont été présentées, mis à part une dernière réserve méthodologique mineure sur laquelle on n'a pas souhaité s'appesantir. Elle a été présentée en GT Eco. Elle porte sur un manquement au niveau des analyses de sensibilité suite à l'échange technique, mais on a estimé que cette réserve était mineure compte tenu de l'inclusion, dans l'analyse de sensibilité probabiliste, des paramètres manquants.

Nous allons vous projeter la proposition d'avis.

M^{me} PARIS.- On laisse parler les rapporteurs avant d'afficher cette proposition. Les rapporteurs sont Claire Granon et Jennifer Margier.

M^{me} GRANON.- Merci aux chefs de projet et à Jennifer pour les échanges qu'on a pu avoir.

Le dossier ne présente pas de problème méthodologique majeur. On a des données d'essai très matures et une efficience qui compare le PADCEV avec la chimiothérapie de référence. On aboutit à un RDCR d'environ 200 000 euros par QALY pour un gain de survie globale médian de cinq mois environ qui correspond à la population sélectionnée par l'essai pivot.

L'avis concerne une population restreinte, comparable à celle de l'essai pivot, mais ne prend pas en compte, comme dans beaucoup d'essais, les patients ECOG > 1 alors que l'AMM n'est pas restreinte à ce sujet. Il est également dommage que les traitements symptomatiques alternatifs considérés pour une partie des patients en indication, ce qu'on appelle les soins de support de façon un peu injustifiée, ne figurent pas parmi les options comparées puisqu'ils représentent plus du tiers des patients à ce stade de l'évolution de la maladie.

Je souscris complètement à la demande de veille complémentaire sur l'utilisation du produit en vie réelle et sur la demande de données, par exemple dans le cadre des essais cliniques en cours, puisque le produit est en expérimentation dans des situations cliniques correspondant à des cancers moins avancés. Il sera intéressant de voir si la durée de prescription est limitée ou pas par l'état général des patients.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Jennifer.

M^{me} MARGIER.- Je n'ai pas beaucoup de choses à dire en plus. Je crois qu'on était tous raccords. Merci à tous les trois pour tous les échanges qu'on a eus.

On était raccord. C'était plutôt un bon dossier qui ne posait pas de souci, à part les soucis qu'on a tout le temps : le fait que dans les essais, on ne met pas des populations qui ont des scores ECOG un peu plus dégradés et le fait qu'une partie des traitements donnés aujourd'hui ne sont pas représentés parce qu'on n'a pas de données. On n'a pas de données parce que les industriels ne prennent pas en compte ces bras-là, ce qui est dommageable pour l'évaluation médico-économique dans son ensemble. Ce n'est pas une particularité de ce dossier, malheureusement.

On a posé pas mal de questions lors de l'échange technique, mais c'étaient juste des imprécisions puisque cela n'avait pas de conséquences majeures sur la qualité du dossier. Comme l'a dit Claire, on est à un ratio à 200 000 euros par QALY, ce n'est pas négligeable. Par rapport à celui d'avant et à l'impact budgétaire, c'est peut-être moins important. Ce sont des sommes qui interrogent.

Je n'ai pas d'autres points à souligner. C'était un bon dossier.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. On passe à la proposition d'avis, seulement à la conclusion, j'imagine. Vous avez eu les documents à l'avance.

Un chef de projet, pour la CEESP.- La conclusion directement ou l'analyse de l'efficience ?

M^{me} PARIS.- Sauf s'il y a quelque chose que vous souhaitez préciser.

Un chef de projet, pour la CEESP.- Si vous le permettez, on ne va pas revenir sur l'ensemble des principaux résultats et les analyses de sensibilité. On a toutefois listé deux limites de l'analyse, en écho aux interventions de nos rapporteurs et des différents sujets présentés au cours de l'exposé.

La portée de l'analyse de l'efficience et les résultats produits sont limités notamment par les données cliniques comparatives à disposition issues exclusivement de l'essai pivot EV-301. Le choix des options thérapeutiques comparées couvre environ 50 % de la prise en charge actuelle française, correspondant aux traitements recommandés dans l'indication, les chimiothérapies à base de taxane en monothérapie et le vinflunine.

Les options non couvertes sont des options thérapeutiques faiblement prescrites et non recommandées dans l'indication visée, ainsi que les soins de support actuellement administrés à 37 % des patients d'après les données de l'étude EVEREST.

Il n'est pas attendu que l'intégration des soins de support modifie la frontière d'efficience, par conséquent la comparaison d'enfortumab vedotin à DPV.

D'autre part, compte tenu des critères d'inclusion dans l'essai pivot EV-301, les patients ayant un score de statut de performance ECOG > 1 ne sont pas représentés dans la population sur laquelle repose la simulation, alors que les données d'utilisation recueillies dans le cadre de l'accès précoce indiquent que 16,5 % des patients qui bénéficient du produit ont un score ECOG = 2.

M^{me} PARIS.- Sur cette phrase, vous avez dit la même chose dans la présentation, c'est bien égal à 2, ce n'est pas supérieur ou égal à 2. Les 16 %, j'ai un petit doute.

Un chef de projet, pour la CEESP.- En tout cas, c'est supérieur à un et on vérifiera si c'est égal à 2 ou supérieur ou égal à 2. Merci.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Dans le tableau qu'ils nous ont fourni, c'est ECOG 2.

M^{me} PARIS.- On ne sait pas quel pourcentage de la population a au-dessus de 2.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Il y a un patient en ECOG 3.

M^{me} PARIS.- Merci. Excusez-moi. C'est parfait.

Un chef de projet, pour la CEESP.- La conclusion de la Commission :

Compte tenu de ce qui précède, la CEESP conclut au prix retenu dans la modélisation, enfortumab vedotin est associé à un RDCR de 198 796 euros par QALY versus les chimiothérapies à base de taxane sur un horizon temporel de cinq ans. La probabilité qu'enfortumab vedotin soit l'intervention la plus efficace est de 80 % pour un seuil de disposition à payer de 241 000 euros par QALY.

Le coût d'enfortumab vedotin est principalement porté par le coût d'acquisition du produit, ■ % du coût total. À titre indicatif et toutes choses égales par ailleurs, les diminutions de ■ et ■ % du prix retenu dans la modélisation sont associées à des diminutions respectives du RDCR de 29 et 42 %.

L'incertitude générée par les choix méthodologiques retenus dans la modélisation et par la variabilité a été testée au travers des analyses en scénario et des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

L'analyse économique et les résultats sont limités par les données cliniques disponibles. D'une part, les soins de support alternatifs considérés pour une partie des patients de l'indication ne figurent pas parmi les options comparées. D'autre part, l'état de santé général de la population simulée est restreint aux patients dont le score ECOG est de 0 ou 1, alors que l'AMM n'est pas restreinte sur ce critère. Cela fait écho aux limites que l'on vous a présentées.

En ce qui concerne les données complémentaires, considérant les sources d'incertitudes identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par les données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter l'utilisation du produit en vie réelle et les caractéristiques de la population traitée par PADCEV, ainsi que la prise en charge des patients, notamment selon leur état de santé dans l'indication.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Y a-t-il des commentaires ou des remarques sur cet avis ?

Une chef de projet, pour la CEESP.- Je vous prie de m'excuser, j'ai oublié de remercier chaleureusement nos rapporteurs. Encore une fois, merci à Claire et Jennifer pour leur contribution et leur analyse critique sur ce dossier.

M^{me} PARIS.- Hassan.

M. SERRIER.- Je voulais revenir sur un point de détail dans la conclusion, le moment où on cite la baisse de prix, j'ai cru comprendre que c'était une partie qui était très regardée et très importante pour le CEPS. Je me demandais dans quelle mesure il ne fallait pas ajouter les RDCR correspondants. Autant une baisse de prix de ■ %, cela parle, autant 29, 42 % du RDCR, cela parle un peu moins. Ou ajouter une phrase en disant qu'une baisse de prix de 30 % est nécessaire pour atteindre un ratio de 100 000 euros par an, par exemple. C'est pour compléter parce que

justement, c'est très informatif et très intéressant. Je me demande s'il ne faut pas aller un petit peu plus loin.

Un chef de projet, pour la CEESP.- C'est vrai que c'était un parti pris de limiter les données chiffrées dans cette conclusion. Les données complètes sont présentées plus bas dans les tableaux des résultats. On peut toujours les ajouter dans cette ligne. Dans l'avis, les différents RDC associés seront rendus publics, un peu plus bas dans l'avis. Si c'est important pour vous que ce soit remonté dans le corps de l'avis de la CEESP, on pourra suivre ce choix.

M. BEAUFILS.- On peut montrer la page 26 de l'avis. Il y a tout le détail et la conclusion fait référence à une partie de cette page 26.

Un chef de projet, pour la CEESP.- Une baisse de ■ % produit un RDCR de 140 000 euros et 115 000 euros pour la baisse de ■ %.

M. SERRIER.- Ce n'est que mon avis. Encore une fois, ce n'est que du détail et peut-être que les autres ne sont pas d'accord avec moi. Autant un pourcentage de baisse du prix, c'est parlant, autant pour le RDCR, je trouve que c'est plus parlant d'avoir le niveau du RDCR. C'est pour cela que je vous proposais de l'ajouter.

M^{me} PARIS.- *A priori*, on peut l'ajouter.

Un chef de projet, pour la CEESP.- On peut l'ajouter et mettre le pourcentage de variation entre parenthèses.

M^{me} PARIS.- Tout à fait. Driss.

M. BERDAÏ.- Je me posais la question de l'équité entre dossiers. Est-ce qu'on l'a déjà fait pour d'autres dossiers dans des circonstances similaires ?

M^{me} PARIS.- Il me semble que oui.

M. BEAUFILS.- Sur les conclusions, je ne pourrai pas dire si la formulation qu'on va adopter dans la conclusion, on l'a fait systématiquement. Par contre, ces informations sont systématiquement disponibles. Pour chaque dossier, le CEPS est capable de voir quel est l'impact de la relation de baisse de prix sur variation du RDCR. Sur les conclusions, on n'est peut-être pas 100 % uniforme entre chaque dossier.

M^{me} PARIS.- Je pense qu'on n'a jamais cherché l'uniformité sur ce point particulier. On a toujours un impact de variation du prix, pas toujours la même variation. Parfois, c'est moins -5, -20 %. Là, c'est de ■ %. C'est l'industriel qui choisit ?

Un chef de projet, pour la CEESP.- À travers les échanges techniques, lorsqu'on estime que les variations proposées sont faibles, on demande des variations plus généreuses. Ici, on peut

estimer que le laboratoire a pleinement exploré une amplitude assez importante des variations du prix. C'est convenable. En tout cas, cela donne une information maximale.

M^{me} PARIS.- Pas de problème pour rajouter, entre parenthèses, le RDCR à laquelle cela correspond ou la variation entre parenthèses. Entendu, on le fera comme cela.

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

M^{me} PELISSIER.- C'est un commentaire plus général. Pour suivre ce qu'Hassan a dit, si on était dans l'optique de discuter de différents seuils de RDCR à terme, avoir pour 100 000 euros par QALY, quel est le prix qu'il faudrait négocier pour en être là, cela pourrait être repris dans les différents dossiers si on discutait d'un seuil et de toutes sortes de seuils. On pourrait imaginer pas qu'un seuil, plusieurs seuils d'acceptabilité sur lesquels, on remettrait chaque dossier et cette information-là apparaîtrait dans la conclusion de la commission. Et là, on serait sur la même chose. On se fiche de ce que l'industriel a simulé, ce qu'on veut, c'est à 100 000 euros par QALY, à 125 000 euros par QALY, c'est quel prix il faudrait négocier. C'est une suggestion.

M^{me} PARIS.- Dans l'absolu, ce serait très intéressant. Par contre, on a toujours été réticents à faire ce genre de choses parce que justement, cela suggère à une acceptabilité. Avec une réflexion de fond et je ne sais quel système de validation ou de légitimité, si on pouvait déterminer un tel seuil, oui, ce serait la solution.

M^{me} POLTON.- Si on avait des références externes, ce serait possible aussi.

Un chef de projet, pour la CEESP.- Sans toutefois aller exactement dans le sens de la requête, on a une production d'informations à travers les analyses probabilistes. À travers la courbe, on peut qualifier pour un seuil. Ce n'est pas exactement la même information.

M^{me} POLTON.- Cela ne joue pas ce rôle-là. C'est un rôle de faire un focus. On a l'information, mais la question, c'est : Est-ce qu'on doit le mettre en lumière ou pas ?

M^{me} PARIS.- C'est une question que nous ne résoudrons pas non plus à l'occasion de ce dossier. Jennifer.

M^{me} MARGIER.- Je me rappelle que quand ils sont venus au CEPS, ils avaient dit que la courbe prix ratio était un élément qu'ils aimaient bien. On peut demander que ce soit systématisé dans tous les dossiers.

M^{me} PARIS.- On l'a presque tout le temps, la courbe de prix.

M. BEAUFILS.- Ce n'est pas forcément mis de la même manière en exergue dans la conclusion, mais on pourrait le systématiser dans la conclusion.

Un chef de projet, pour la CEESP.- C'est une donnée un peu brute. Cela fait partie des attentes. Dans l'ensemble des dossiers économiques déposés, il y a une demande d'établir la relation entre le RDCR et le prix. C'est systématiquement présenté dans les résultats en annexe, mais pas dans les conclusions formelles.

M^{me} PARIS.- Tout à fait. On va même parfois jusqu'à réduire le prix du comparateur. On l'a au moins fait une fois dans un dossier pour lequel on avait le sentiment que le prix du comparateur n'était peut-être pas tout à fait celui qu'on avait dans le dossier.

Je vous propose qu'on vote cet avis.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEAUFILS.- 17 voix pour.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup.