



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.

Avis économique KEYTRUDA (MSD) - ECO-EFFI 576 - Adoption

M^{me} PARIS.- Nous pouvons entamer avec une heure de retard le dossier KEYTRUDA. Normalement, il devrait être assez rapide, parce qu'on l'a vu en GT la semaine dernière. Il me semblait qu'à ce moment-là, il n'y avait pas de questions particulières. *[coupure connexion 1.12.33 - 1.12.49]* déporte sur les deux prochains sujets, KEYTRUDA et WEGOVY. Au revoir Lionel.

M. PERRIER.- Au revoir. Je vous souhaite une bonne fin de CEESP et de très belles fêtes de fin d'année.

M^{me} PARIS.- A toi aussi, bon après-midi.

Un chef de projet du SESPEV.- On va essayer d'être efficaces pour rattraper le retard. On vous présente aujourd'hui le dossier KEYTRUDA. Nos rapporteurs étaient Aurore Pélissier et Nicolas Vinay, que nous remercions chaleureusement.

Nous allons vous rappeler tout d'abord quelques éléments de contexte. On reviendra sur le contexte administratif plus en détail, notamment sur l'AMM obtenue, qui fait l'objet de trois indications. Globalement, le produit a obtenu son AMM sur trois indications :

- la première en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ou de stade III après résection complète,
- la deuxième indication concerne le pembrolizumab en monothérapie chez les adolescents atteints d'un mélanome avancé,
- la troisième indication concerne une extension pédiatrique pour les patients atteints d'un mélanome de stade III.

L'industriel revendique un SMR important et une ASMR II, par rapport à la surveillance active. La population cible est estimée à 1 494 patients. Le chiffre d'affaires, la deuxième année de commercialisation, est estimé à [REDACTED] d'euros. L'industriel ne revendique *[coupure connexion 1.14.39 - 1.14.56]*

Revenons tout d'abord sur le premier sujet, dont il est important de discuter. Cela concerne l'indication de pembrolizumab, même dans la prise en charge du mélanome. Comme je vous l'ai dit, il y avait trois indications :

- la première qui concerne le mélanome stade IIB, IIC chez les adultes et les adolescents, qui a obtenu son AMM en juin 2022, pour laquelle l'industriel revendique une ASMR II,

- la deuxième indication concerne le mélanome de stade III, résécable qui avait déjà obtenu son AMM en 2018 et qui a demandé son extension pédiatrique plus spécifiquement chez les adolescents, et pour laquelle l'industriel revendique une ASMR III,
- enfin, la dernière indication qui concerne le mélanome avancé, non résécable et métastatique, qui a obtenu son AMM en 2015 et pour lequel il a obtenu une extension pédiatrique, en juin 2022 chez les patients adolescents. Pour celui-là, l'industriel revendiquait une ASMR IV, donc cela ne rentrait pas dans le champ de l'évaluation médico-économique.

Se pose la question de l'intégration du mélanome de stade III résécable, l'extension pédiatrique, dans le cadre de l'évaluation économique. Ici, il est important de noter que seule l'évaluation économique va être évaluée chez les patients atteints d'un mélanome de stade IIB et IIC et n'inclut pas l'extension pédiatrique des patients atteints d'un mélanome de stade III. Pourquoi ? Puisque la survenue d'un mélanome de stade III chez un patient pédiatrique est extrêmement rare et n'est pas attendue pour avoir un impact sur les résultats des précédentes analyses d'efficacité. Ce choix est donc tout à fait acceptable. On se concentre uniquement sur le stade IIB et de IIC dans le cadre de cette évaluation.

Rapidement la description de la pathologie de la prise en charge. En France, le mélanome cutané est un cancer qui est relativement fréquent puisqu'il se situe au huitième rang des cancers chez l'homme, et au sixième rang des cancers les plus fréquents chez la femme. Il a une incidence croissante. C'est un phénomène connu qui augmente chaque année de par l'exposition au soleil, qui explique une partie de cette incidence croissante dans les pays à la population majoritairement caucasienne.

Le mélanome a deux grandes classes :

- les stades localisés, qu'on va appeler les stades I et II, qui font vraiment référence à une forme qui reste au niveau cutané,
- et les mélanomes que l'on dit plutôt avancés, qui sont considérés de stade III qui incluent un envahissement ganglionnaire, ou de stade IV en cas d'une atteinte métastase.

Concernant la pathologie, on est dans le cadre d'un cancer cutané qui est assez visible. La plupart des patients sont diagnostiqués à un stade précoce de 75 % environ, et le plus petit stade précoce, puisque c'est au stade I. Il est important de noter que 15 à 20 % des patients vont tout de même être diagnostiqués au stade II, et moins de 10 % à un stade III ou IV.

Concernant la prise en charge pour les mélanomes qui sont dits de stade localisé, le stade I et II, la chirurgie locale d'exérèse est vraiment le traitement de référence. On peut également accompagner cela par une biopsie des ganglions pour vérifier s'il y a, ou pas, une atteinte ganglionnaire. Il n'y a aucun traitement systémique qui est mis en place.

Il y a simplement, pour les mélanomes qui sont dits « à haut risque de récurrence », une surveillance médicale active qui va être mise en place, ou il est préconisé d'inclure le patient dans un essai clinique.

En termes d'essais cliniques, pembrolizumab, qui est le traitement que nous évaluons aujourd'hui, a démontré son efficacité à partir de l'essai KEYNOTE-716, qui est une étude clinique de phase trois randomisée en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du pembrolizumab dans l'indication précédemment citée par rapport à la surveillance active.

Le critère de jugement principal était la surveillance sans récurrence. Là, il est important de comprendre qu'il existe trois types de récurrences : le décès, la récurrence locorégionale ou la récurrence à distance. Le critère de jugement principal ne spécifie pas selon le type de récurrence.

Les critères de jugement secondaire étaient hiérarchisés : on avait la survie sans métastase à distance et la survie globale. Environ 1000 patients ont été inclus, avec un suivi médian de plus de deux ans.

Concernant le critère de jugement principal, la survie sans récurrence, il a été démontré comme étant statistiquement significatif, ainsi qu'également le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé qui est la survie sans métastase à distance.

Concernant la survie globale, ce point est toujours en cours, en cours d'analyse.

Nous allons à présent vous présenter l'analyse critique de l'efficacité. Je ne vais pas revenir sur la population d'analyse, nous en avons déjà parlé, mais elle correspond à une sous-partie de la population de remboursement, puisqu'elle correspond uniquement aux patients atteints d'un mélanome de stade IIB et IIC.

En termes d'horizon temporel, on est sur un horizon temporel de 30 ans. Les interventions qui sont comparées sont le pembrolizumab par rapport à la surveillance active. L'ensemble de ces choix structurants est conforme.

Concernant la structure du modèle, l'industriel nous a présenté un modèle de semi-Markovien homogène. Ici, vous voyez un modèle à quatre états de santé. Les patients rentrent tous dans l'état survie sans récurrence puisqu'ils peuvent avoir une récurrence locorégionale ou une métastase à distance puis décéder. Le modèle semi-Markovien est dit homogène puisqu'il tient compte du

temps passé depuis l'entrée dans le modèle, mais ne tient pas compte du temps passé dans chacun des états de santé. Cette structure du modèle est totalement acceptable.

Par contre, l'intégration des données cliniques au sein des états sans récurrence et récurrence locorégionale pose plus question. Sur la gauche, vous voyez une figure qui a été présentée dans le rapport de l'industriel, faisant apparaître le modèle avec les différents états de santé, et les sources qui ont permis de documenter les probabilités de transition à partir de chacun des états de santé. Vous pouvez voir que pratiquement 100 % des probabilités de transition sont issues de l'essai clinique KEYNOTE-716 mises à part les données permettant d'estimer les probabilités de transition à partir de l'état métastase à distance.

Si on se concentre sur les données qui sont intégrées à partir de l'essai KEYNOTE-716, à partir de l'état de survie sans récurrence, l'industriel a intégré des probabilités de transition spécifiques selon le type de récurrence. Il est important ici de noter qu'il y a eu 20 % d'événements de survie sans récurrence, avec moins de 10 % des patients qui ont une récurrence métastatique, et moins de 10 % des patients qui ont eu une récurrence locorégionale. Enfin, moins de 1 % des patients sont décédés dans le bras pembrolizumab.

Ici, on vous présente les éléments de contexte de notre analyse critique, qui sont majoritairement portés par deux points.

Le premier point concerne le critère de jugement principal de l'essai clinique, qui est la survie sans récurrence. Un point est critiquable, il concerne l'intégration d'un effet traitement selon le type de récurrence, ce qui est discutable, puisque le critère de jugement principal ne permettait pas de définir cet effet de traitement selon le type spécifique de récurrence.

Toutefois, l'industriel a réalisé une modélisation de ces événements de survie sans récurrence, basée sur un modèle à risque compétitif, ce qui va permettre de limiter les biais d'une intégration de l'effet traitement spécifique à chaque type de récurrence. De plus, il est important de noter que ce modèle, dans le cadre des cancers adjuvants, a déjà été présenté, publié et utilisé.

L'autre élément concerne l'extrapolation des données cliniques. Comme je vous l'ai présenté précédemment, vous avez pu voir qu'on se repose sur des données qui sont globalement très immatures, avec moins de 10 % d'événements observés, par exemple, depuis l'état de survie sans récurrence. On peut considérer que l'impact peut être limité de ce choix, puisque le modèle intègre une diminution de l'effet traitement à partir de quatre ans, ce qui va limiter l'incertitude à ce choix.

Lors de notre échange technique, on avait présenté à l'industriel une structure de modèles alternatifs qui permettait vraiment d'intégrer les données disponibles. Sur la droite, vous voyez

la structure qui aurait pu être réalisée avec, depuis l'état de survie sans récurrence, l'intégration du critère de survie sans récurrence, sans spécifier le type de récurrence que pouvait avoir le patient. On pouvait appliquer simplement une simple proportion du type de récurrence au sein de l'état récurrence, avec pour documenter les données, les probabilités de transition du décès, les données de mortalité de la population générale.

Effectivement, c'est ce que nous a présenté l'industriel comme réponse à notre question. Ce modèle permet de modéliser moins finement l'évolution naturelle de la maladie. Toutefois, il permettait de mieux traduire les données dont il disposait.

Sur ce sujet, nous vous proposons une réserve importante puisque la structure du modèle choisi est discutable au regard des données cliniques disponibles.

Le deuxième point que nous souhaitons vous partager concerne l'estimation des probabilités de transition au sein de l'état métastase à distance. Au sein de l'état métastase à distance, il y a de nombreux traitements qui sont indiqués au stade métastatique. Pour cela, l'industriel a dû réaliser une méta-analyse en réseau, avec une hypothèse des risques proportionnels, qui n'est pas vérifiée. Toutefois l'industriel a appliqué un HR constant qui était contraint par le type de modèle utilisé, qui est un modèle semi-Markovien homogène.

Nous vous proposons l'analyse critique suivante : l'hypothèse simplificatrice, qui accepte l'hypothèse de la proportionnalité des risques des traitements du mélanome avancé, n'est pas acceptable. L'argument de simplification du modèle est difficilement recevable puisque l'industriel, bien que beaucoup plus complexe, aurait pu discuter l'opportunité de réaliser un modèle qui est dit non homogène et qui aurait permis l'intégration plus réaliste d'un HR qui dépendait du temps.

Toutefois, cette incertitude inhérente à ce choc va être limitée par deux éléments.

- Le premier, c'est que l'industrie nous a présenté un scénario qui teste une équivalence d'effet de traitement à l'ensemble des traitements intégrés dans la méta-analyse, ce qui montre un impact d'environ 20 % sur le résultat, et ce qui peut montrer que l'impact est attendu comme étant plus ou moins limité.
- De plus, au sein de l'état récurrence métastatique, il n'y a aucun effet du traitement adjuvant de pembrolizumab qui n'est observé et qui n'est intégré à ce niveau.

Finalement, l'impact de ces choix semble limité dans le cadre de l'évaluation de pembrolizumab en adjuvant.

Nous vous proposons donc sur ce sujet une réserve importante concernant une hypothèse simplificatrice de proportionnalité des risques des traitements au stade métastatique, qui n'est pas acceptable.

Je redonne la main à l'autre chef de projet.

Un chef de projet du SESPEV.- Concernant l'intégration des événements indésirables dans la modélisation, l'industriel a fait le choix d'intégrer les données de tolérance à partir de l'essai KEYNOTE-716. Ainsi, il va intégrer les effets indésirables de grade allant de 3 à 5, et les effets indésirables de grade 2+ chroniques, ayant eu une fréquence de survenue supérieure à 1 %.

Cependant l'industriel n'a pas pris en compte les effets indésirables liés aux lignes ultérieures de traitement. Le choix de ne pas intégrer les effets indésirables spécifiques aux lignes ultérieures des traitements n'est pas représentatif de ce qui est attendu dans la pratique courante. Elle vient ainsi limiter la conformité de la modélisation à ce qui est attendu en pratique courante. Cet élément est d'autant plus important que nous sommes dans le cadre d'un traitement adjuvant, c'est-à-dire au début des lignes de traitement, et que les traitements des lignes ultérieures vont dépendre des réponses en ligne adjuvantes, notamment concernant des effets indésirables.

Toutefois, l'impact attendu sur les résultats est limité du fait que la désutilité associée aux effets indésirables est déjà intégrée dans le score d'utilité des états de santé récidive locorégionale et métastase à distance. Par ailleurs, le coût des effets indésirables représente 1,6 % du coût total de l'état survie sans récidive. Ainsi, l'impact économique est attendu comme étant limité.

Au regard de ces éléments, nous proposons une réserve mineure dont l'intitulé est : le choix de ne pas prendre en compte les événements indésirables spécifiques aux lignes ultérieures n'est pas représentatif de la pratique clinique courante.

Concernant la partie relative aux utilités, l'industriel a réalisé un recueil des données de qualité de vie au cours de l'essai KEYNOTE-716 lié au questionnaire EQ-5D-5L. Par la suite, une désutilité moyenne liée aux effets indésirables a été estimée à partir de ces données. Ce choix méthodologique est discutable d'une part, car la collecte des questionnaires de qualité de vie a été réalisée dans différents temps, et non spécifiquement au moment de la survenue des événements indésirables.

Par ailleurs, la désutilité associée à chaque événement indésirable dépend de la gravité de ce dernier. Ainsi, l'application d'une désutilité moyenne, et représentant l'ensemble des effets indésirables, ne permet pas de capter correctement l'impact sur la qualité de vie des patients de ces effets indésirables. Il convenait de s'assurer que l'éventuelle gravité plus importante de

certaines évènements moins fréquents ne viendrait pas inverser la désutilité totale associée aux effets indésirables.

Enfin, l'application d'une désutilité moyenne entraîne l'application d'une méthode hétérogène, avec l'intégration des coûts des effets indésirables qui ont été valorisés spécifiquement pour chaque effet indésirable. Cependant, l'analyse de sensibilité intégrant une désutilité spécifique à chaque effet indésirable issu de la littérature a permis de montrer l'impact limité de ce choix. En effet, le RDCR va varier de +2 %.

Ainsi, il est proposé une réserve mineure concernant ce point de méthode.

Concernant les coûts, l'intégration des données de coûts dans la modélisation n'a pas soulevé de réserve, à l'exception de la partie relative aux coûts des traitements ultérieurs. L'industriel a intégré les coûts des traitements ultérieurs sur la base des données de l'étude de Kantar health, qui visait à documenter la distribution des traitements en France, ainsi que sur la base d'avis d'experts. Une cohérence entre les données d'efficacité et de coûts aurait été préférable.

Dans ce contexte, la distribution des traitements standards observés au sein de l'essai KEYNOTE-716, et non celle de l'étude Kantar health aurait été à privilégier en analyse de référence. C'est pour cela que nous vous proposons une réserve mineure pour ce point de méthodologie.

Concernant les résultats de l'analyse de référence au prix public de 2 647,04 euros TTC. L'analyse de référence de l'efficacité de pembrolizumab dans l'indication visée conduit à un RDCR de 31 110 euros par QALY, versus la surveillance active. Par ailleurs, la probabilité de 80 % pour pembrolizumab d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer d'environ 100 000 euros par QALY.

Toujours en rapport avec les résultats de la modélisation de l'efficacité, la partie relative à la présentation des résultats a soulevé une réserve mineure en rapport avec l'équation de la courbe reliant le RDCR au prix. En effet, une incohérence a été constatée entre l'équation de la courbe reliant le RDCR et le haut prix. Ainsi, l'équation fournie par l'industriel s'est avérée être erronée. Ceci nous a amenés à estimer une équation adéquate et à proposer une réserve mineure sur ce point.

Par la suite des discussions du GT Eco, l'orientation de l'axe des abscisses de la droite reliant le RDCR au prix a été inversé.

Concernant l'analyse d'impact budgétaire, l'objectif de l'analyse d'impact budgétaire était d'estimer les conséquences financières liées à l'introduction sur le marché de pembrolizumab sur un horizon temporel de cinq ans en France, et ce dans le traitement adjuvant des patients adultes

et adolescents de 12 ans et plus, atteints d'un mélanome de stades IIB et IIC, ayant eu une résection complète. Les choix structurants étaient de façon globale conformes aux attentes méthodologiques.

Concernant la modélisation de l'impact budgétaire, les données cliniques nécessaires au calcul des coûts de l'impact budgétaire sont celles mobilisées dans l'analyse de l'efficacité. Ainsi, deux réserves importantes sont proposées et concernent respectivement l'intégration des données cliniques au sein des états sans récurrence et récurrence locorégionale, pour laquelle la structure du modèle choisi est discutable au regard des données cliniques disponibles.

D'autre part, l'estimation des probabilités de transition au sein de l'état métastase à distance pour laquelle l'hypothèse simplificatrice de proportionnalité des risques des traitements au stade métastatique est jugée non acceptable.

Concernant les résultats de l'impact budgétaire, dans l'environnement sans pembrolizumab, la prise en charge des patients dans l'indication évaluée donnait lieu à un total cumulé de dépenses à 5 ans de [REDACTED] d'euros, dont le poste principal de dépenses était le coût des traitements de la récurrence métastatique, qui représentait 79 % des dépenses totales. Dans l'environnement avec pembrolizumab, la prise en charge des patients dans l'indication évaluée a donné lieu à une dépense totale cumulée à 5 ans de [REDACTED] d'euros, dont le principal poste de dépenses était le coût d'acquisition du pembrolizumab, qui représentait 41 % des dépenses totales.

Ainsi, l'impact budgétaire cumulé à 5 ans lié à l'introduction du pembrolizumab est de [REDACTED] d'euros, soit une augmentation des dépenses de l'Assurance maladie de 37 % dans cette indication.

Concernant la synthèse des réserves, l'analyse de l'efficacité soulève six réserves :

- trois concernant la modélisation dont une mineure deux importante,
- une réserve mineure concernant les utilités,
- une réserve mineure concernant les coûts,
- une réserve mineure concernant la présentation des résultats et les analyses de sensibilité.

L'analyse d'impact budgétaire soulève quant à elle deux réserves importantes en miroir, des réserves importantes dans la modélisation de l'analyse de l'efficacité.

Concernant la proposition de conclusion...

M^{me} PARIS.- Merci, laisse-t-on les rapporteurs parler ? Ou aviez-vous l'intention de présenter le texte de la conclusion ?

Un chef de projet du SESPEV.- Oui.

Un chef de projet du SESPEV.- Nous ne l'avions pas présenté la dernière fois, on n'avait pas eu le temps, mais on peut le présenter après les rapporteurs.

M^{me} PARIS.- Tu peux l'afficher peut-être après, je ne sais pas si on doit le lire *in extenso*. Je ne sais pas comment on va procéder. Juste la conclusion, c'est cela ?

Un chef de projet du SESPEV.- Oui. Donc conclusions de la commission : compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut qu'au prix retenu dans la modélisation, le pembrolizumab dans l'indication visée est associé à un RDCR de 33 110 euros par QALY, versus la surveillance active sur 30 ans.

La probabilité que pembrolizumab est efficace est de 80 % à un seuil de disposition à payer de 100 000 euros par QALY.

D'après les hypothèses de l'industriel, la mise à disposition de pembrolizumab dans cette nouvelle indication engendrerait un surcoût de [REDACTED] d'euros sur cinq ans pour le traitement de [REDACTED] patients par pembrolizumab, représentant une augmentation de 37 % dans cette indication et dont le coût de pembrolizumab représente 41 % du coût total de la prise en charge.

Le coût total de l'introduction de pembrolizumab est principalement porté par le coût d'acquisition du produit. À titre indicatif, et toutes choses égales par ailleurs, lorsque le prix de pembrolizumab baisse de 25 %, le RDCR baisse de 65 % pour atteindre 11 690 euros par QALY et pour une baisse de 40 % et de 50 %, le pembrolizumab devient dominant.

Au regard de l'augmentation rapide de l'arsenal thérapeutique mis à disposition des prescripteurs, les patients atteints d'un mélanome sont traités par plusieurs lignes de traitement. Cette évolution pose la question de l'évaluation de l'efficacité des séquences de traitement.

En effet, contraint par la disponibilité des données cliniques, une modélisation ne tenant pas compte de l'utilité de l'efficacité des traitements reçus au stade locorégional et métastatique chez des patients ayant reçu un traitement adjuvant actif, génère une incertitude structurelle.

L'évaluation de l'efficacité d'un traitement en adjuvant qui remonte une ligne soulève plusieurs problématiques. Il réside une incertitude quant à la proportion de patients qui sera effectivement guérie, que ce soit à un stade avancé ou précoce. Une modélisation intégrant la guérison des patients semble nécessaire pour documenter l'efficacité des traitements adjuvants.

Il se pose la question de la pertinence d'une évaluation de l'efficience par rapport à la surveillance active et non à la prise en charge actuelle, qui repose sur un traitement adjuvant au stade III de la maladie.

Voulez-vous que je lise les données complémentaires demandées ?

M^{me} PARIS.- Non, ça va, je pense. Merci beaucoup. Les rapporteurs sont Aurore Pélissier et Nicolas Vinay. Qui souhaite s'exprimer ?

M. VINAY.- Aurore, je te laisse commencer ?

M^{me} PELISSIER.- A toi l'honneur, cette fois.

M. VINAY.- Normalement c'est plus l'économiste, mais je peux commencer. Je ne vais pas avoir énormément de choses à dire. C'est un dossier qu'on a examiné déjà la semaine dernière en GT. C'est un dossier qui n'a pas donné de grosses difficultés particulières. L'échange technique a permis de procéder à quelques corrections. Je pense notamment à l'horizon temporel qu'on avait jugé peut-être un peu long au début, compte tenu de l'âge moyen d'apparition de la maladie et de la durée de survie. On avait trouvé qu'un horizon vit entière, 40 ans, ce qui était proposé au début, était un peu trop. On avait demandé vraiment de réduire beaucoup. Finalement, ils ont proposé 30 ans avec des arguments qu'on a entendus. C'est un horizon que nous avons validé sur 30 ans.

Après, il y a eu d'autres points qu'on a pu discuter. Globalement, c'est un échange technique qui s'est plutôt bien passé, correctement. Le laboratoire a l'habitude de présenter des dossiers, qui est rodée. Les reproches que l'on a pu faire, c'est un peu les reproches que l'on retrouve régulièrement. Comme l'hypothèse de proportionnalité des risques qui est toujours un peu problématique, qui est validée que l'on n'estime pas acceptable. Cela engendre tous les problèmes qui en découlent.

Les deux réserves importantes que l'on retrouve dans les listes d'efficience, c'est qu'ils se répercutent bien évidemment sur l'analyse d'impact budgétaire. Il y a d'autres réserves mineures, mais pas de gros problèmes qui invalident le dossier.

Par rapport à la conclusion, les points importants qui ressortent ont bien été soulignés. Ce qui était intéressant, comme d'habitude, c'est le coût d'acquisition du produit qui représente le principal poste de dépenses. Sur les baisses de prix, il y avait une particularité. On avait abordé cela en GT la dernière fois, la baisse de prix a un impact sur le RDCR qui est très important, et qui est un peu décuplé même, puisqu'on avait vu une baisse de 25 % du prix qui entraînait une baisse de 65 % du RDCR.

Je ne sais plus quel argument avait été donné la dernière fois, mais c'était un point qui était à souligner. La baisse de prix a un impact vraiment très important sur le RDCR : à 25 %, baisse de 65 %. Après, pour des baisses de 40 à 50 %, on a carrément un produit qui devient dominant. C'était important de le noter pour le CEPS. Ensuite, on est dans une fourchette de RDCR qui est moyenne, qui n'est pas hyper élevée, 33 000 euros, avec une baisse de prix de 25 %, on tombe à 11 690 euros.

Malgré tout, il reste des sources d'incertitude, comme toujours des données de vie réelle vont être attendues pour les corroborer ces résultats. Voilà ce que j'aurais à dire.

Merci aux chefs de projet et à Aurore Pélissier.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Je vais laisser Aurore parler, et peut-être vous nous réexpliquerez parce que je me souviens très bien que vous nous avez donné l'explication de cet impact non linéaire et spectaculaire des baisses de prix sur le RDCR. D'accord ? Mais laissons Aurore parler.

M^{me} PELISSIER.- Merci beaucoup. Merci aux chefs de projet pour cette présentation. Merci Nicolas. Je suis effectivement, en adéquation et en accord avec tout ce qui a été dit avant. Peut-être juste ce que je rajouterai par rapport à ce qu'a dit Nicolas, pour continuer d'apporter de l'information que l'on avait notamment un peu discutée avant aussi. On avait eu une interrogation globale, pas que sur ce dossier, par rapport aux comparateurs qui signent la surveillance active et qui posaient la question de comment évaluer ce type de produit lorsqu'il y a le comparateur et la surveillance active. Faut-il replacer cela dans une perspective plus globale pour notamment avoir peut-être un avis ou une idée sur l'efficacité du produit ? À quel moment dans la prise en charge, il est plus ou moins efficace de le faire intervenir ?

Les chefs de projets vous me corrigerez, si je me trompe. Un autre point était remonté, et tout d'un coup, je me dis que je n'ai peut-être pas fait attention, mais on n'avait pas eu de contribution de patients, et on n'en a toujours pas. C'est un point qu'on peut noter.

Le dernier, c'est cet impact sur le RDCR qui est tout de même un impact très important. Ce doit être la première fois que je vois une baisse aussi importante dans un des dossiers que je traite, j'ai l'impression.

J'avais juste noté un dernier point, c'était le questionnement sur le fait que l'industriel ne revendique pas de modification dans les pratiques professionnelles et l'organisation des soins. On peut tout de même se poser la question, il me semble, puisqu'on fait remonter le traitement à une phase en amont. Cela change parce qu'on ne fait plus de surveillance active. Cela doit changer, même si c'est un traitement qui est déjà administré par ailleurs en phase III. Cela ne vient-il pas changer l'organisation des soins et les pratiques des professionnels ?

M^{me} PARIS.- Sans doute, mais ce n'est pas rare que ces cases ne soient pas cochées. Vous savez, c'est sur un formulaire. Est-ce dans le template des évaluations ? Je ne sais plus. Mais ce n'est pas rare du tout que les industriels ne fassent pas valoir ces caractéristiques, puisqu'en général, cela n'a pas de conséquences immédiates.

Le chef de projet veut répondre peut-être sur le prix et les relations de prix et le RDCR ?

Un chef de projet du SESPEV.- Oui [*coupure connexion 1.45.38 – 1.45.54*] au stade II, au stade III, mais aussi au stade IV. C'est pour cela que la baisse est beaucoup plus importante, puisque cela impacte sur tous les états de santé. Alors que d'habitude, quand on baisse le prix, le médicament est utilisé que sur un stade de la maladie. Il n'est pas utilisé sur les lignes ultérieures, et c'est en partie pour cela, a impacté le RDCR.

M^{me} PARIS.- Je cherchais les données pour regarder si l'inscription de cette indication donnerait lieu à un avis d'efficience, et une évaluation médico-économique dans le futur. Je dirais plutôt que non, mais je n'ai pas exactement les données qu'il me faudrait. Puisqu'on a dit qu'il n'y aurait plus d'évaluation pour des extensions d'indications pour lesquelles la population rejointe sera inférieure à 5 % de la population totale du produit. J'imagine qu'on est dans ce cas. Je n'ai pas exactement les données.

Un chef de projet du SESPEV.- Oui, je pense. Nous non plus, on ne les a pas exactement puisqu'il faudrait qu'on recalcule avec toutes les multiples indications de la population totale de KEYTRUDA. Là, c'est 1 500 patients, en gros pour le stade II.

M^{me} PARIS.- Je regardais la liste en sus MCO, on est à 5,2 millions d'UCD dispensés dans une année. Évidemment, le nombre d'UCD, ce n'est pas exactement ce qu'il nous faut. Mais malgré tout, on est en dessous de 5 %, probablement d'inaudible 1.47.39 de traiter.

Un chef de projet du SESPEV.- A la louche, on pourrait le diviser par douze puisque c'est une injection toutes les trois semaines, ou un peu plus que douze justement, mais on est largement en dessous des 5 %.

M^{me} PARIS.- Oui, donc cela veut dire que probablement, on aura encore quelques indications puisque les nouveaux critères d'éligibilité s'appliquent à partir de janvier 2023, si je me souviens bien.

Un chef de projet du SESPEV.- Oui, c'est cela.

M^{me} PARIS.- Donc on a encore quelques dossiers à traiter, mais c'est probablement le type de dossiers que nous ne verrons plus, mais nous devons tout de même voter. D'abord, y a-t-il des commentaires sur ce dossier ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M^{me} PARIS.- C'est parfait. J'en déduis que tout le monde est d'accord et on passe au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 19 voix

Défavorable : 0 voix

Abstention : 0 voix

(L'avis est adopté à l'unanimité.)

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup.