



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 avis économique : KEYTRUDA (MSD FRANCE) – ECO-EFFI 566

M. SERRIER.- Nous reprenons avec le deuxième dossier CEESP que nous devons voir aujourd'hui. Il s'agit de KEYTRUDA dans le cancer du sein. Les rapporteurs sont Sébastien et Hans. Il n'y a pas de dépôt à annoncer sur ce dossier.

Un chef de projet de la HAS.- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter l'analyse critique du rapport technique proposé par le laboratoire MSD du pembrolizumab en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence.

Avant de débiter, nous souhaitons remercier chaleureusement nos rapporteurs, Hans-Martin Spath et Sébastien Lazzarotto pour les échanges et leur support.

Concernant le contexte administratif, le pembrolizumab a reçu une AMM le 19 mai 2022 pour une indication superposable à la demande de remboursement. Concernant les revendications, l'industriel revendique un SMR important et une ASMR II dans la stratégie de prise en charge, à un prix revendiqué de 2 647,04 euros TTC pour un flacon de 100 mg.

Concernant l'impact attendu, il s'agit d'une population cible de 6 650 patients par an, un chiffre d'affaires prévisionnel dans l'indication de [REDACTED] d'euros à deux ans de commercialisation et [REDACTED] toutes indications confondues. L'industriel revendique aucun impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge. Il n'y a pas non plus de contribution d'association de patients.

Nous allons vous présenter la prise en charge du cancer du sein triple négatif pour bien comprendre la place que va occuper le pembrolizumab. En phase néoadjuvante, la pratique courante actuelle est constituée :

- à 9 % d'une chimiothérapie composée de paclitaxel + anthracycline + cyclophosphamide + carboplatine qu'on appelle CPAC ;
- à 86 % d'une chimiothérapie composée de paclitaxel + anthracycline + cyclophosphamide que l'on appelle PAC.

La place revendiquée par le laboratoire pour le pembrolizumab est le traitement de première intention, en complément de la chimiothérapie en phase néoadjuvante, puis poursuivi seul après la chirurgie. Une reprise thérapeutique en phase adjuvante peut être considérée en option chez les patients qui n'obtiennent pas de réponse histologique complète, soit environ 25 % de la population d'analyse. Selon les éléments communiqués par l'industriel.

Un traitement adjuvant par capécitabine est une option, bien que reposant sur des données d'études de phase III menées exclusivement en Asie et hors AMM au cas par cas.

Concernant les sources de données intégrées, la demande de remboursement de KEYTRUDA repose sur les données de l'essai pivot KEYNOTE-522 de phase III multicentrique randomisé en double aveugle. Il inclut des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence, avec un score ECOG 0 ou 1. L'essai compare le pembrolizumab administré en néoadjuvant en association au protocole CPAC, puis en adjuvant seul par rapport à CPAC administré en adjuvant seul.

Nous pouvons évoquer le premier point de vigilance sur le comparateur retenu dans KEYNOTE-522, qui ne représente que 9 % de la pratique courante d'après l'étude de marché menée par l'industriel. En conséquence, une comparaison indirecte a été conduite pour inclure au sein d'une méta-analyse en réseau l'option PAC qui est la plus fréquemment utilisée en pratique courante.

Concernant les résultats, l'essai a pu démontrer une supériorité statistiquement significative sur la survie sans événement avec un HR de 0,63 pour pembrolizumab + CPAC versus CPAC. En revanche, la médiane de cette même survie sans événement n'est pas atteinte et les données de survie globale, qui étaient un co-critère principal hiérarchisé, sont immatures.

Comme je l'ai dit précédemment, en l'absence de données de survie globale suffisamment mature, la survie au stade métastatique a été modélisée dans l'analyse d'efficacité au travers des données de survie des patients, avec un score CPS > 10 inclus dans l'essai KEYNOTE-355. C'est une étude de phase III multicentrique randomisée qui a comparé le pembrolizumab + chimiothérapie versus chimiothérapie seule en première ligne métastatique du cancer du sein triple négatif et qui présente l'avantage d'avoir documenté 85 % des décès. La médiane de survie était bien atteinte.

On passe à l'analyse critique de l'efficacité. Concernant les choix structurants, nous allons vous présenter les principaux points que nous avons mis en évidence. Le dossier déposé par MSD avait un objectif cohérent avec la demande de remboursement. Cette évaluation a été réalisée dans une perspective collective et sur un horizon temporel de 40 ans.

En ce qui concerne les comparateurs intégrés, il s'agit des chimiothérapies PAC et CPAC qui concernent près de 90 % des patientes actuellement traitées. L'analyse économique ne prend pas en compte les options en adjuvant, alors que les recommandations de l'ESMO positionnent la capécitabine comme une option dans le sous-groupe des patients n'ayant pas atteint une réponse histologique complète après la chirurgie. Le taux d'utilisation de la capécitabine en pratique courante n'a pas été documenté par l'industriel, mais peut être borné à un maximum de 25 %.

Nous proposons une réserve importante sur ce point en raison du manque de justification sur la non-faisabilité d'une comparaison indirecte avec la capécitabine. L'analyse complémentaire fondée sur des données disponibles aurait pu être proposée ou a minima discutée. En considérant les données d'efficacité de laisser CREAT-X auprès d'un sous-groupe de patients asiatiques. L'introduction de ce comparateur pourrait modifier la frontière d'efficience.

À noter aussi que l'olaparib, une autre option thérapeutique en adjuvant chez les patients mutés BRCA, est exclu de l'analyse. Cependant, cela reste acceptable en raison de son développement concomitant. Ce produit sera prochainement évalué par la CEESP.

En ce qui concerne le modèle mis en œuvre, l'industriel a privilégié une structure semi-markovienne homogène à quatre états de santé. Tous les patients démarrent dans l'état sans événement, sachant qu'un événement se définit par une récurrence locorégionale, une récurrence à distance ou un décès. Ce type de modèle est très bien adapté à la pathologie que l'on cherche à modéliser parce qu'il permet le recours à des données externes de survie globale et de prendre en compte le type de récurrence, locorégionale ou à distance, qui sont des facteurs pronostics de survie chez les patients qui ont des coûts spécifiques.

La principale limite de ce modèle, c'est qu'il impose l'application d'un risque de transition constant entre les différents états. Cela fait l'objet d'une réserve importante que l'on vous présentera plus tard.

Je laisse la parole à la chef de projet qui va vous présenter la méthode d'intégration des données d'efficacité et la méthode d'estimation des probabilités de transition.

Un chef de projet de la HAS.- Concernant la méthode d'estimation des probabilités de transition, que ce soit pour l'état SSE (survie sans événements) ou l'état rechute locorégionale, semble avoir estimé des courbes de survie de chaque traitement, puis sur ces courbes de survie, sont appliquées des distributions d'événements sous-jacents. Les courbes de SSE de chacun des traitements sont extrapolées jusqu'à 8 ans avec la prise en compte d'un déclin d'efficacité du pembrolizumab entre 3,2 et 8 ans. Au-delà de 8 ans, les patients qui n'ont pas eu de récurrence sont considérés en rémission complète et se voient attribuer la mortalité de la population générale française. Cette hypothèse de rémission est globalement cohérente avec les données épidémiologiques dans la pathologie étudiée, même si certaines études suggèrent plutôt une rémission durable après cinq, six ans sans rechute.

Dans le cadre de ce dossier, des données à moyen et long terme seront nécessaires pour documenter la proportion de patients traités par pembrolizumab qui seront *in fine* en rémission durable.

Dans le cadre de ce dossier, une comparaison indirecte a été menée pour intégrer l'option PAC qui n'était pas incluse dans l'essai KEYNOTE. Le réseau de la méta-analyse vous est présenté sur cette slide, avec un point de jonction CPAC comparée à pembrolizumab + CPAC dans l'essai KEYNOTE-522 et à PAC dans l'étude de phase III BrighTNess réalisée chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif de stade II/III.

Nous allons estimer et extrapoler la courbe de SSE de CPAC à partir des données observées dans l'essai clinique KEYNOTE-522. Pour estimer des courbes de survie des deux autres traitements, PAC et pembrolizumab, nous allons venir appliquer des effets de traitement, des HR, estimés à partir d'une méta-analyse en réseau.

Pour estimer ces effets de traitement, l'industriel a fait le choix d'appliquer un HR constant dans le temps, alors que la validation d'hypothèses de proportionnalité des risques est rejetée en début de suivi dans l'essai KEYNOTE-522. Les courbes de CPAC et de pembrolizumab + CPAC se croisent à plusieurs reprises. Dans ce contexte, une méthode adaptée aurait dû être mise en œuvre en analyse de référence pour modéliser l'effet des traitements en prenant en compte la possibilité d'un HR variable au cours du temps.

En l'occurrence, nous aurions aimé avoir un type de modèle à polynômes fractionnaires, des HR de la méta-analyse estimée à partir d'un modèle à polynômes fractionnaires. Cette méthode aurait dû être privilégiée par rapport à l'application d'un HR constant, même si ce dernier modèle était un modèle moins complexe et ayant la meilleure adéquation statistique. En effet, le modèle à polynômes fractionnaires permet d'estimer les effets de traitement qui varient au cours du temps. C'est une méthode plus robuste et adaptée aux données cliniques. Néanmoins, compte tenu de la disponibilité d'une analyse de sensibilité en scénario retenant les polynômes fractionnaires qui montrent un RDCR plus favorable aux produits, avec une réduction du RDCR de - 25 %, cette limite ne fait pas l'objet d'une réserve majeure. Nous proposons uniquement une réserve importante sur l'estimation de l'effet de traitement à partir d'une méta-analyse à risque constant qui n'est pas conforme.

Une fois que nous avons estimé les courbes de survie sans évènement pour l'ensemble des traitements, pour estimer les probabilités de transition, nous avons cherché à savoir quand un évènement survient, de quel type d'évènement il s'agit et dans quelle proportion il apparaît. Deux hypothèses sont proposées par l'industriel. D'une part, la distribution des évènements de sortie de l'état SSE est constante au cours du temps, de 2 à 8 ans. D'autre part, ces distributions sont dépendantes du traitement adjuvant administré avec une hypothèse d'équivalence entre CPAC et PAC en l'absence de données désagrégées dans BrighTNess qui permettraient d'avoir une distribution spécifique pour PAC.

Sur le tableau en bas de la slide, on voit que les distributions sont identiques entre ces deux chimiothérapies. On peut reconnaître que la justification est entendable en l'absence de données désagrégées dans l'essai clinique BrighTNess. Il n'en demeure pas moins que les distributions dans les différents états de sortie de la SSE ont été appliquées de façon naïve pour PAC. Elles proviennent des données observées sur CPAC dans l'essai KEYNOTE-522 sans mise en œuvre de techniques d'ajustement. Nous proposons une réserve mineure sur ce point car l'approche ne permet pas de prendre en compte le réel différentiel observé entre ces deux chimiothérapies dans l'essai BrighTNess. De plus, l'industriel aurait dû tenter de proposer des analyses de sensibilité en scénario testant des distributions alternatives pour PAC plus hautes ou basses par exemple.

Néanmoins, au regard des données de l'essai BrighTNess suggérant des distributions de sorties de l'état SSE proche entre les deux chimiothérapies, il est peu probable que ces scénarios auraient modifié énormément les conclusions. Cela n'aurait eu un impact que sur le différentiel de coûts et de QALY entre ces deux chimiothérapies. Cela n'aurait pas a priori eu d'impact sur le RDCR de KEYTRUDA et sa position dans la frontière d'efficience.

Un chef de projet de la HAS.- Chez les patients traités, les données de survie globale étant immatures dans l'essai KEYNOTE-522, la survie globale au stade métastatique a été modélisée au travers des données de survie des patients avec un CPS > 10 inclus dans l'essai KEYNOTE-355. Même si cette source de données présente l'avantage d'avoir documenté 85 % des décès, son utilisation pour extrapoler la survie au stade métastatique des patients inclus dans KEYNOTE-522 est entachée de certaines limites imputables aux critères d'inclusion, notamment sur le stade de la maladie qui est différent entre les deux essais cliniques. On a 32 % de patients métastatiques de novo dans KEYNOTE-355 versus 0 % dans KEYNOTE-522, ce qui génère une incertitude sur la transposabilité des populations et leur prise en charge susceptible. C'est susceptible d'exercer une influence sur la survie modélisée.

Par ailleurs, l'essai KEYNOTE-355 a été réalisé sur une période où pembrolizumab en traitement néoadjuvant n'existait pas. Ainsi, une incertitude persiste au stade de la rechute métastatique sur la modélisation de l'efficacité des différents types de traitements dans le bras pembrolizumab, surtout pour les patients qui sont retraités par pembrolizumab. Cependant, nous disposons d'une analyse de sensibilité avec les données d'efficacité et la distribution des chimiothérapies issues de KEYNOTE-522 qui montrent une diminution du RDCR de 5,2 %. L'industriel considère que 37,5 % des patients du bras pembrolizumab + CPAC et 29,7 % du bras CPAC ne seront pas traités au stade métastatique. Il se base sur les données de l'essai KEYNOTE-522. Pour modéliser la survie de ces patients non traités, l'industriel a eu recours aux données de survie globale d'un registre

américain SEER dont il ne présente pas les caractéristiques des patients. Nous proposerons une réserve importante sur la transposabilité non assurée à la population simulée de la population incluse dans le registre américain SEER.

Concernant la méthode d'extrapolation de la survie au stade métastatique, l'industriel a sélectionné une loi log-normale pour extrapoler la survie au stade métastatique sur la base des critères AIC/BIC, mais en raison de la structure du modèle choisi, une transformation des moyennes de survie globale en loi exponentielle a été réalisée. L'industriel justifie principalement ce choix par le fait que cela évite de créer des états tunnels, ce qui générerait plus de 500 traces de Markov, sauf que la justification technique à elle seule est insuffisante et une discussion sur la plausibilité clinique d'appliquer un risque constant de décès dans le temps était attendue.

Cette hypothèse peu réaliste sur le risque de décès génère une forte incertitude non explorée. Il argumente aussi qu'il s'agit d'un choix conservateur car, comme vous pouvez l'observer sur les deux graphiques à gauche, les comparaisons entre les courbes de survie globale extrapolées par le log-normale et leur transformation exponentielle semblent suggérer visuellement une sous-estimation du risque instantané de décès les deux premières années pouvant entraîner un taux de décès plus faible sur les quatre premières années pour l'extrapolation exponentielle.

Selon l'industriel, ce constat est conservateur car l'approche diminue le nombre de patients qui décèdent dans l'état métastatique. Or, davantage de patients traités par chimiothérapie transitent vers cet état. Cependant, qu'en est-il de la période après quatre ans ? Il y a une incertitude portant sur l'aspect conservateur au long terme. Enfin, la justification technique de la transformation en loi exponentielle n'est pas étayée. Dans le rapport technique, l'industriel indique que deux méthodes de transformation existent et sont considérées comme comparables, sans fournir les détails techniques illustrant leur similarité.

Ainsi, nous proposons une réserve importante sur l'incertitude non explorée associée à la méthode d'extrapolation des probabilités de transition dans l'état métastatique faisant l'hypothèse d'un risque constant de progression ou de décès imposé par le choix du modèle, sans justification ou validation clinique suffisante et sans réalisation d'analyse de sensibilité en scénario.

Pour les événements intercurrents, les effets indésirables de grade 3 et 4 observés dans l'essai KEYNOTE-522 avec une fréquence supérieure à 1 % ont été retenus et modélisés au premier cycle. Les états indésirables chroniques de grade 2 avec une fréquence supérieure à 1 % sont modélisés à chaque cycle. Un impact sur les coûts et les utilités a été modélisé pour les effets indésirables. Les arrêts de traitement sont modélisés via les durées de traitement observées dans KEYNOTE-

522. Il est fait l'hypothèse que les durées de traitement de PAC sont celles de CPAC car la durée de traitement n'était pas disponible dans l'essai BrighTNess pour PAC. Cette hypothèse est acceptable.

Les traitements post-progression sont modélisés en une fois à la progression, en distinguant le type de récurrence : le stade récurrence loco-régionale où seule une mastectomie va être modélisée avec un impact uniquement ou le stade métastatique où l'on aura soit une chimiothérapie avec la répartition des chimiothérapies issues de KEYNOTE-522, soit pembrolizumab chez ■■■ des patients avec un CPS > 10, à condition qu'il y ait un délai de deux ans entre l'initiation du traitement néoadjuvant et la récurrence.

Vous noterez une hétérogénéité entre la répartition des chimiothérapies au stade métastatique issu de KEYNOTE-522, alors que l'efficacité et la durée de traitement sont issues de KEYNOTE-355. Cependant, ce choix est exploré dans une analyse de sensibilité utilisant la répartition des traitements issus de KEYNOTE-355 et montre une baisse du RDCR de 1 %.

Les postes de coûts pris en compte sont classiquement l'acquisition, l'administration, la prise en charge, les effets indésirables, le transport et les soins de fin de vie.

Pour les coûts de prise en charge, l'industriel se base sur un rapport de trois experts. Or, l'industriel n'a pas justifié le recours à un avis d'expert pour estimer les fréquences des ressources consommées plutôt qu'à d'autres sources de données ayant un meilleur niveau de preuve, comme un registre ou une base de données médico-administratives. De plus, aucune validation externe des coûts n'a été mise en œuvre. C'est pourquoi une réserve mineure est proposée.

Je laisse la parole à la chef de projet pour présenter la méthode d'estimation des scores d'utilité.

Un chef de projet de la HAS.- Concernant la méthode d'estimation des scores d'utilité, les sources de données et leur valorisation sont clairement présentées. Dans la mesure où le questionnaire EQ-5D-3L a été recueilli dans l'essai KEYNOTE-355 servant à modéliser l'efficacité et la qualité de vie des patients en état métastatiques, un algorithme *crosswalk* a été appliqué pour transformer les données 5L en 3L issues de l'essai KEYNOTE-522 servant à modéliser l'utilité dans les autres états de santé. Toutes les données brutes ont été valorisées via la matrice de pondération française de la version 3L de l'EQ-5D. Enfin, un modèle mixte à mesure répétée a été considéré. Dans le modèle, il a été appliqué en analyse de référence un score d'utilité par état de santé indépendamment du traitement reçu.

L'industriel a fourni plusieurs scénarios pour explorer l'incertitude entourant les valeurs des scores d'utilité, notamment dans l'état rechute locorégionale et explorer l'incertitude entourant

l'estimation des désutilités liées aux événements indésirables estimés à partir des données de l'essai KEYNOTE-522.

Selon les hypothèses de l'industriel, pembrolizumab + CPAC est associé à un RDCR de 49 000 euros par QALY versus CPAC sur un horizon temporel de 40 ans. La frontière d'efficience est composée de CPAC, PAC et de pembrolizumab + PAC. Nous voyons que PAC est dominée au sens de la dominance stricte.

Les analyses de sensibilités déterministes suggèrent que la variation du HR de la survie sans événement de pembrolizumab + CPAC versus CPAC estimée à partir de la méta-analyse en réseau est la variable qui influence le plus le RDCR. Il est important de souligner que dans les analyses de sensibilité probabilistes, la disposition à payer pour laquelle pembrolizumab + CPAC devienne la stratégie la plus coût-efficace à 50 % est de 52 000 euros par QALY. Cette probabilité augmente à 80 % pour une disposition à payer de 69 000 euros par QALY.

Une dernière proposition de réserve mineure sur la méthode analytique dont les durées de traitement sont implémentées dans l'analyse de sensibilité probabiliste. Elle n'est pas suffisamment étayée pour apprécier sa bonne intégration dans le modèle.

Nous passons à l'analyse critique de l'impact budgétaire. Les choix sont assez classiques : un horizon temporel de cinq ans et une perspective Assurance maladie sont adoptés. La population cible varie de 6 800 patients incidents en année une à 6 970 patients en année cinq. Tout comme l'analyse coût-utilité, se pose une problématique sur l'exclusion des traitements adjuvants actifs, à savoir la capécitabine, c'est pourquoi nous proposons en miroir une réserve importante sur les comparateurs inclus.

L'analyse d'impact budgétaire repose sur une modélisation similaire à celle de l'efficience. Dès lors, elle est associée aux mêmes limites et incertitudes sur un horizon temporel moindre. De la même façon, nous avons répliqué les réserves qui pouvaient s'appliquer à l'impact budgétaire, à savoir deux réserves importantes sur la source et la méthode d'estimation des probabilités de transition dans l'état métastatique et une réserve mineure sur la méthode d'estimation des fréquences des consommations de soins à partir d'un avis d'expert et sans validation externe des coûts.

À cela s'ajoute une réserve importante dont nous avons beaucoup discuté au GT Éco, sur l'estimation des coûts dans l'analyse d'impact budgétaire. Pour rappel, les estimations des coûts introduits dans l'AIB s'appuient sur les résultats d'analyse d'efficience de l'industriel. Cette analyse manque de robustesse compte tenu de la méthodologie inadaptée pour la modélisation

des effets de traitement relatifs, à savoir l'application d'un HR à risque constant, alors que l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas vérifiée dans KEYNOTE-522.

Alors que l'industriel a bien présenté une analyse de sensibilité en scénario mobilisant la méthode des polynômes fractionnaires dans l'analyse d'efficience, il est regrettable que cette analyse n'ait pas été réalisée dans l'évaluation de l'impact budgétaire. En son absence, l'impact précis de l'utilisation des polynômes fractionnaires sur les résultats de l'AIB demeure inconnu. Nous souhaitons rappeler que c'est à l'industriel qu'incombe la responsabilité de présenter toutes les analyses d'un scénario adéquat en cohérence avec celles soumises dans l'analyse coût-utilité pour permettre à la HAS d'en tirer les conclusions les plus pertinentes et complètes.

Dans un souci de partage d'un maximum d'informations pour le décideur, notamment sur l'impact budgétaire associé au coût d'acquisition sur cinq ans qui n'est pas impacté par la méthode d'estimation des effets traitement relatifs, la HAS a réalisé plusieurs simulations pour tenter d'apprécier le sens de la variation de l'impact budgétaire à cinq ans, en utilisant les polynômes fractionnaires. D'une part, nous avons regardé les résultats de coûts et d'années de vie gagnés issus du modèle d'efficience sur un horizon temporel de cinq ans. D'autre part, nous avons modifié un certain nombre des traces dans l'analyse d'impact budgétaire, en reprenant celles issues du modèle d'efficience lorsque la méthode des polynômes fractionnaires était considérée.

Au final, il semblerait que l'impact budgétaire présenté dans l'analyse de référence est probablement surestimé par rapport à celui qu'il aurait été en utilisant les polynômes fractionnaires. Il est important de noter que ces conclusions sont valides uniquement si les modifications apportées par la HAS ont été réalisées correctement. On rappelle aussi que ces changements auraient dû être réalisés par l'industriel. De plus, de l'incertitude entoure aussi l'évolution conjointe des coûts et de l'efficacité au cours du temps dans l'AIB, en lien avec la dynamique de l'impact budgétaire. Les entrées et les sorties des patients chaque trimestre ne permettent pas de prédire avec certitude le sens et l'ampleur de la variation de l'impact budgétaire.

Au final, en l'absence de l'analyse d'un scénario fourni par l'industriel, l'impact budgétaire présenté dans l'avis devra être lu avec prudence.

Une critique fait l'objet d'une réserve importante sur la méthode d'estimation de l'efficacité de PAC dans l'impact budgétaire. En effet, dans le modèle Excel, il semble que soient appliquées, pour PAC, les mêmes données cliniques que CPAC, ce qui génère de l'incertitude autour de l'estimation des coûts de suivi des lignes ultérieures et des centres palliatifs de PAC. Ce choix n'est

absolument pas justifié dans la mesure où les traces du modèle semi-Markovien développé pour l'analyse d'efficience étaient disponibles pour PAC et auraient dû être utilisées dans l'impact budgétaire. C'est une approche qui manque de transparence et est très discutable, d'autant plus que l'analyse d'impact budgétaire était déjà entachée de plusieurs critiques.

Tous ces éléments ne nous permettent pas d'avoir totalement confiance dans la méthode qui a été mise en nette dans l'AIB. Néanmoins, dans la mesure où l'efficacité de PAC est *a priori* plus basse que celle de CPAC, cette approche ne devrait pas conduire à sous-estimer l'impact budgétaire.

En termes de résultats, l'impact budgétaire de la mise à disposition de pembrolizumab dans la nouvelle indication est d'environ [REDACTED] d'euros sur cinq ans pour le traitement de [REDACTED] patients par pembrolizumab, ce qui correspond à une augmentation de l'impact budgétaire de 167 %. Comme évoqué précédemment, cet impact budgétaire est à lire avec précautions. Par contre, l'impact budgétaire lié au coût d'acquisition est estimé à [REDACTED] d'euros à cinq ans.

Sur cette slide, vous voyez les principaux paramètres qui influencent les analyses de sensibilité déterministes et en scénario. Nous proposons une dernière réserve importante sur l'absence d'intégration des paramètres d'efficacité dans les analyses de sensibilité déterministes ou dans des analyses de sensibilité adéquates, ce qui reflète la critique portée sur l'absence d'analyse en scénario testant les polynômes fractionnaires.

En termes d'analyse de l'efficience, on propose quatre réserves importantes et trois réserves mineures, toutes présentées, et en termes d'analyse d'impact budgétaire, six réserves importantes et une mineure.

M. SERRIER.- Est-ce qu'il y a des questions sur ce qui a été présenté avant de passer à la conclusion ? On peut passer à la conclusion avant de donner la parole aux rapporteurs.

Un chef de projet de la HAS.- On a fait des slides sur les conclusions analyse ACU et AIB, puis on pourra passer au projet d'avis sur la conclusion de la commission.

Sans représenter les résultats de l'ACU, on a insisté sur les points d'incertitude qui entourent l'analyse coût-utilité dont la quantification de l'incertitude est difficilement explorable. En l'occurrence :

- l'absence de la comparaison à la capécitabine ;

- la méthode d'extrapolation de la survie sans évènement qui n'est pas conforme à l'algorithme d'extrapolation standard de la survie vis-à-vis de la validation ou non des hypothèses des risques proportionnels ;
- la méthode d'estimation des probabilités de transition de l'état de santé rechute métastatique qui est fragile.

L'essai KEYNOTE-355, mobilisé pour estimer la survie globale au stade métastatique, a été réalisé sur une période où le pembrolizumab n'était pas encore disponible au stade précoce, en adjuvant. Ainsi, l'utilisation de cette source entraîne une incertitude sur la modélisation de l'efficacité au stade métastatique, notamment après un traitement par pembrolizumab en adjuvant. Encore plus lorsqu'il y a un retraitement par pembrolizumab au stade métastatique.

La distribution et l'efficacité des traitements reçus après une récurrence métastatique sont des paramètres qui vont influencer l'efficacité en pratique courante.

Pour l'impact budgétaire, les résultats ont également été repris. Les incertitudes sont globalement les mêmes que l'analyse coût-utilité.

On rappelle le point central : l'estimation des coûts issus de l'analyse de référence du modèle d'efficacité est incertaine, entraînant une lecture prudente de l'impact budgétaire et la mise en avant de l'impact budgétaire lié au coût d'acquisition de l'ordre de [REDACTED] d'euros cumulés sur cinq ans.

En conclusion, on rappelle les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste. Le RDCR est à lire avec précaution du fait de toutes les critiques ayant impliqué une réserve importante. On rappelle aussi l'exclusion de la capécitabine qui représente au maximum 25 % de la stratégie de la population d'analyse. Ces deux derniers éléments rappellent les discussions sur l'impact budgétaire et sa lecture.

La CEESP souhaite préciser que l'extension d'indications du pembrolizumab dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif précoce interroge sur son futur positionnement en pratique courante, notamment vis-à-vis de son autre indication en première ligne métastatique et sur son impact sur la distribution et l'efficacité des traitements ultérieurs en cas de récurrence métastatique.

En termes de données complémentaires, ce sont essentiellement des données de survie à long terme et la proportion de patients en rémission durable traités par pembrolizumab, ainsi que, pour faire écho à tout ce que l'on a pu dire, la distribution des traitements en récurrence métastatique compte tenu du traitement reçu en néoadjuvant.

M. SERRIER.- Merci. On va donner la parole aux rapporteurs, Sébastien et Hans.

M. LAZZAROTTO.- Merci beaucoup aux chefs de projet pour cette présentation très claire d'un dossier qui n'est pas toujours aussi clair et complet.

Dans ce que l'on peut regretter, je l'ai déjà dit la dernière fois, c'est qu'il n'y a pas de contribution d'association de patients. Dans le domaine du cancer du sein, il y a des associations de patients et même une spécifique, les Triplettes pour le cancer du sein triple négatif.

Le dossier est néanmoins très intéressant. Ce n'était pas du tout le problème de KEYTRUDA, vous le savez très bien. Je voulais signaler aussi que (inaudible son 3, 00'35'16) a dépassé le budget annuel global de KEYTRUDA, soit [REDACTED], toutes indications confondues.

Je reviens au dossier. Il est intéressant, mais complexe. La situation est complexe, donc ce n'est pas facile. Parfois, il y avait des données incomplètes ou pas très claires, par exemple la méta-analyse en réseau. Avant échange technique, ce n'était pas suffisamment complet. Après les échanges techniques, il y avait plus d'informations, mais ce n'était pas toujours facile à comprendre.

En plus, la nécessité de compléter les simulations sur l'impact budgétaire pour être sûr que l'on ne sous-estime pas largement l'impact budgétaire pour justement décider entre une réserve importante, voire majeure. Les chefs de projet ont fait des calculs et des simulations supplémentaires, donc on peut confirmer que c'est uniquement une réserve importante.

De façon générale, je suis tout à fait d'accord avec toutes les réserves, le niveau des réserves et avec les conclusions qui viennent de nous être présentées.

M. SERRIER.- Sébastien.

M. SPATH.- Merci Hans et un grand merci aux chefs de projet pour un travail remarquable d'analyse, remarquable également de recherche, de pugnacité aussi parce que c'est un dossier très complexe. Merci aussi pour la qualité de la pédagogie de cette présentation qui a beaucoup évolué. Merci à Hans, à Salah et aux membres du GT qui ont participé à augmenter la compréhension de ce dossier.

C'est un dossier qui comporte 10 réserves importantes et 4 réserves mineures. C'est vrai que nous nous sommes beaucoup questionnés pour essayer de trouver des réponses à toutes nos questions. Nous avons volontairement essayé de donner un maximum d'informations pour le décideur. On est quand même à la xième présentation de KEYTRUDA et de pembrolizumab. On arrive à un niveau de dossier qui, pour moi, n'est pas acceptable puisqu'au fil du temps, la commission a donné des guides à suivre. On attend un niveau qui n'est pas là aujourd'hui.

Du coup, cela nous oblige à retravailler encore plus pour essayer de trouver et d'aller chercher l'information. L'impact budgétaire est très important, on pourrait mettre trop peut-être pour une population cible de 6 000 patients. Effectivement, il est très dommage et regrettable que l'on n'ait pas de témoignages d'associations de patients qui pourraient nous dire ce qu'ils souhaitent. On est encore sur beaucoup de suppositions et d'incertitudes. Bientôt, il y aura d'autres positionnements de ce produit. Je ne sais pas où on va avec une augmentation des coûts d'acquisition importants.

Merci encore à tous.

M. SERRIER.- Merci Sébastien et Hans. Est-ce qu'il y a des réactions dans la salle ou à distance sur le dossier et la présentation des conclusions ?

J'avais juste deux ou trois questions sur les messages que l'on voulait faire passer. Le premier tiret, pas de problème, c'est l'actuel ratio.

Le deuxième tiret, je me posais la question, deux messages peuvent être passés. Ce que je comprends, c'est qu'on n'a pas pris 50 %. C'est vraiment la bascule, ce montant-là ? Il me semble que le moment où cela bascule, c'est à 52 000 euros par QALY. C'est le moment où le pembrolizumab devient le plus coût-efficace. C'était cela, le message ?

Un chef de projet de la HAS.- Oui.

M. SERRIER.- Je me demande s'il ne faut pas l'écrire comme cela. Il y a le message, c'est à partir de 52 000 euros que le pembrolizumab a la probabilité la plus importante d'être coût-efficace, et il y a un deuxième message qui n'apparaît pas là, qui me semblait assez intéressant, c'est le 80 % que vous remettez plus loin dans l'analyse. Ce sont deux messages différents. Le premier dit qu'il faut une disposition à payer de 52 000 euros pour que pembrolizumab soit le plus coût-efficace. Ensuite, à 80 %, cela montre qu'on ne monte pas à 100 000 euros, mais à 64 000, je crois. Cela me semblait intéressant éventuellement de le rajouter, mais je soumetts cela à la commission.

Mon deuxième point porte sur le message que l'on veut faire passer sur les deux derniers tirets. J'ai bien compris le principe. Il y a une incertitude qui entoure les [REDACTED]. Du coup, est-ce que le message est de dire « il y a une incertitude autour de cela », mais le deuxième tiret a minima quand même, l'impact budgétaire lié au coût d'acquisition est de [REDACTED]. Autrement dit, même si on enlève les problèmes méthodologiques, on pense que l'impact budgétaire est au minimum de [REDACTED]. Est-ce que c'est cela ou pas tout à fait ?

Un chef de projet de la HAS.- A priori, ce serait cela. On avait fait une autre formulation avant, « plafonné à [REDACTED] », mais je ne sais plus pourquoi on l'avait supprimée de cette façon.

M. SERRIER.- C'est selon le message qu'on veut faire passer. Quand on lit rapidement les deux, on perd le fil du message parce que dans un premier temps, on nous dit : « Attention, [REDACTED], il ne faut pas y croire », j'entends, il y a des problèmes, mais en même temps, derrière, on a l'impression qu'on a un truc à se raccrocher. Cela ne paraît pas loin. Encore une fois, il y a une différence de 50 millions, mais je me demande si le message principal, ce n'est pas « malgré les problèmes méthodologiques, on pense que l'impact budgétaire sera au minimum de [REDACTED] ». C'est à discuter. Je me demande si on ne peut formuler ce message différemment pour insister sur ce point. C'est une suggestion et une ouverture à la discussion. Je ne sais pas ce qu'en pense la commission.

M. BARDOU.- Je suis assez d'accord parce qu'on a un point d'ancrage assez robuste et élevé. Ce n'est pas illogique de mettre en phase cette valeur seuil ou socle de [REDACTED] d'euros, ce qui fait un peu plus [REDACTED].

M. SERRIER.- Les informations sont là, mais c'est plus pour objectiver le message que l'on veut faire passer. Dire qu'on s'attend à ce que ce soit au moins [REDACTED] il faut le dire comme cela.

M. BARDOU.- Effectivement, quand on est sur des chiffres comme cela, la virgule à 50 millions paraît presque négligeable. Ancrer la discussion sur cet impact budgétaire minimal qui est majeur, c'est important.

M. SERRIER.- On pourra le préciser quelque part que cela est lié au coût d'acquisition. Il faudrait mettre que malgré ces limites, l'impact budgétaire serait correspondant au coût d'acquisition. On a l'impression que ce sont les coûts d'acquisition qui sont d'au moins [REDACTED], alors que ce que l'on veut dire, c'est que l'impact budgétaire est au moins de [REDACTED] correspondant au coût d'acquisition.

Un chef de projet de la HAS.- Compte tenu de ces sources d'incertitude, ce serait plus précis pour un décideur qui dit « j'ai une incertitude quelque part, même si je contiens cette incertitude, j'aurais a minima cela », parce que malgré les limites.

M. LAZZAROTTO.- Il faut appuyer d'une certaine façon. On est sur des coûts importants, je trouve.

M. SERRIER.- Salah a proposé de remplacer « malgré ces limites » par « compte tenu de cette incertitude ».

M. GHABRI.- Compte tenu de ces sources d'incertitude.

Un chef de projet de la HAS.- On corrigera cela avec le chef de projet.

M. SERRIER.- Je vais être pointilleux, mais à mon avis, le message qu'il faut faire passer, c'est l'impact budgétaire est d'au moins [REDACTED] ce qui correspond au coût d'acquisition. Je mettrais : « Compte tenu de cette incertitude, l'impact budgétaire serait au moins de [REDACTED] correspondants au coût d'acquisition », pour faire comprendre qu'on a une incertitude sur les [REDACTED] mais la part sur laquelle on n'a pas d'incertitude est de [REDACTED]

Est-ce que cette formulation convient à tout le monde ?

M. BARDOU.- Parfait. Merci.

M. SERRIER.- Est-ce qu'il y a d'autres remarques ? Non. À distance non plus ?

On passe au vote pour l'adoption de cet avis.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEAUFILS.- 18 votants, 18 voix favorables. C'est une adoption.