

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 - Avis économique KEYTRUDA (MSD France) – ECO-EFFI 595

M^{me} PARIS.- On passe tout de suite à l'avis de KEYTRUDA. Lionel Perrier doit se déplacer. Les chefs de projet vont nous présenter le dossier qui a déjà été discuté en GT.

Un chef de projet de la HAS.- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter le dossier KEYTRUDA, pembrolizumab, dans le traitement adjuvant en monothérapie des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post-néphrectomie ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

Dans le cadre de ce dossier, nous remercions chaleureusement nos rapporteurs, Sandrine Loubière et Sébastien Lazzarotto, ainsi que [REDACTED] qui nous a aiguillés sur plusieurs sujets.

Concernant le contexte réglementaire, le produit a eu une AMM centralisée 24 janvier 2022 dans la population revendiquée au remboursement. Le dossier est passé en Commission de Transparence en janvier 2023.

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur PD-1. C'est un régulateur négatif de l'activité des défenses antitumorales des lymphocytes T.

Concernant le carcinome rénal, en France, le cancer du rein représente à peu près le sixième cancer le plus fréquent avec une incidence de 15 300 nouveaux patients diagnostiqués par an et 5 589 décès en 2018.

Le pronostic du patient dépend du stade de la maladie et de la présence de métastases. Ce cancer peut engager le pronostic vital du patient au stade métastatique, d'où le fait d'éviter l'évolution des patients vers ce stade en le prenant en charge le plus précocement possible.

Concernant la stratégie thérapeutique actuelle, l'objectif est de guérir le patient en prévenant le risque de récurrence et d'évolution vers la maladie métastatique, qui peut engager le pronostic vital des patients.

Concernant les options thérapeutiques, pour les traitements de première intention, la néphrectomie évaluée au cas par cas dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaires. Les décisions se prennent selon les caractéristiques du patient et de la tumeur. Des référentiels cliniques français et européens sont présents : l'AFU, l'ESMO et l'EAU. Après traitement

chirurgical, la surveillance est la seule option thérapeutique à ce jour, en l'absence d'inclusion des patients dans un potentiel essai clinique.

Concernant la place de pembrolizumab dans la stratégie thérapeutique, c'est un traitement adjuvant après une intervention chirurgicale.

En termes de revendications, le laboratoire MSD revendique un SMR important, une ASMR II a été revendiquée dans la stratégie thérapeutique, mais une ASMR IV a été octroyée pour ce produit.

Le prix revendiqué est de 2 647 euros TTC pour une dose de 100 mg, sachant que le coût modélisé est de 5 294 euros TTC pour une dose de 200 mg par administration.

Le chiffre d'affaires, toutes indications confondues, est de [REDACTED] d'euros par an à deux ans. Il y a eu un dépôt d'analyse d'impact budgétaire avec une population cible en année une estimée à 1 929 patients. L'industriel ne revendique pas d'impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et la prise en charge des patients.

Dans le cadre de ce dossier, une contribution patient a été a été proposée par l'Association pour la recherche et les tumeurs du rein, contribution rapportée dans le projet d'avis. Elle souligne l'importance d'éviter les récives et rappelle les options thérapeutiques à ce jour limitées, d'où l'intérêt de disposer de nouvelles actions thérapeutiques pour les patients.

Je passe la parole au chef de projet pour la présentation des données cliniques.

Un chef de projet de la HAS.- Concernant le jeu de données cliniques sur lequel repose l'évaluation soumise par l'industriel, il s'agit de l'étude de phase III KEYNOTE-564 de supériorité multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo, c'est-à-dire une surveillance active du patient.

La population étudiée correspond aux patients atteints d'un carcinome à cellules rénales à cellules claires avec ou sans caractéristiques sarcomatoïdes, à risque intermédiaire élevé ou élevé, après néphrectomie partielle ou radicale complète et n'ayant reçu aucun traitement systémique antérieur pour un carcinome à cellules rénales avancé. La randomisation a été effectuée selon un ratio 1 :1 entre les bras. Le critère de jugement principal était la survie sans maladie. Le critère de jugement secondaire hiérarchisé était la survie globale. Des critères de jugement secondaire non hiérarchisés ont été explorés, tels que la survie sans évènement, survie sans récive spécifique de la maladie, les critères de jugement relatifs à la tolérance, la qualité de vie.

Pour ce qui est des résultats, deux dates de *cut-off* étaient disponibles avec des résultats à la date de décembre 2020 et de juin 2021. Les résultats de juin 2021 ont été retenus pour l'analyse de référence car ils permettent d'utiliser des données relativement plus matures. Néanmoins, les médianes de survie sans maladie et de survie globale n'ont pas été atteintes dans les deux groupes pour la survie maladie et pour la survie globale. Un HR de 0,63 pour la survie sans maladie a été observé en faveur du pembrolizumab, l'intervalle de confiance allant de 0,5 à 0,8.

Pour ce qui est de l'analyse de référence, l'objectif de l'analyse, il s'agissait d'analyser l'efficacité de pembrolizumab en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à cellules claires portant un contingent cellules rénales à risque accru de récurrence post-néphrectomie ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques, en considérant toutes les options thérapeutiques pertinentes.

Par rapport à ce dernier point, le comparateur intégré dans l'analyse était la surveillance active, choix qui nous a paru acceptable compte tenu du manque d'options à date. Le type d'analyse est une analyse coût-utilité complétée d'une analyse coût-efficacité selon une perspective restreinte au système de santé.

Pour ce qui est de l'horizon temporel, un horizon temporel limité à 30 ans a été retenu par l'industriel et justifié en raison de l'histoire naturelle de la maladie et les résultats de l'essai clinique KEYNOTE-564, notamment le fait que :

- les médianes n'ont pas été atteintes ;
- les résultats sur la survie globale ou sur la survie sans maladie ;
- l'âge moyen des patients à l'initiation du traitement dans l'essai clinique pivot ;
- la proportion de patients en vie à long terme dans la simulation ;
- le taux d'actualisation intégré dans le modèle est conforme aux recommandations du guide ;
- la population d'analyses correspond à la population de l'essai clinique.

Concernant la modélisation, la population simulée correspond à la population en intention de traiter de l'essai KEYNOTE-564. Les différentes caractéristiques des patients sont présentées. Une analyse de la représentativité de la population simulée à la population française a été fournie par l'industriel et semble acceptable, à l'exception de l'âge de cette population. On constate que cette population simulée est légèrement plus jeune que la population française susceptible de bénéficier du produit plutôt estimé aux alentours de 65 ans par les experts. Néanmoins, l'impact de cet écart est minimisé par l'industriel compte tenu d'une analyse en sous-groupe exploratoire

fournie par ce dernier, mais elle ne démontre pas de différence significative selon que les patients soient plus ou moins âgés de 65 ans.

On peut questionner l'impact sur les résultats des analyses que nous avons pu faire en considérant un âge d'entrée des patients dans le modèle de 63 ou 65 ans. Cela conduisait à une augmentation du RDCR respectivement de 10 ou de 15 %. Ces différentes observations motivent notre proposition d'une réserve mineure dont le libellé serait : « *Transposabilité de la population simulée à la population susceptible d'être traitée non assurée en termes d'âge, dont l'impact sur les résultats est limité* ».

Concernant la structure du modèle et les hypothèses associées, nous avons un modèle semi-markovien à quatre états de santé : les états de survie sans maladie, récurrence locorégionale, métastase à distance et décès, ainsi que six transitions permettant aux patients de transiter entre ces états.

La durée de simulation est de 30 ans et les cycles retenus sont des cycles d'une semaine.

Différentes hypothèses d'extrapolation ont été retenues par l'industriel concernant les transitions de l'état de récurrence locorégionale vers l'état métastase à distance, de l'état métastase à distance vers l'état décès, qui sont des transitions supposées constantes dans le temps. Il y a eu l'intégration d'une perte d'effet de traitement graduel à la suite de la période de suivi de l'essai qui atteint son terme à la fin de l'horizon temporel.

La durée de traitement n'a pas nécessité d'extrapolation particulière, compte tenu de l'utilisation des KM et de la durée de traitement observée dans l'essai KEYNOTE-564.

Les scores d'utilité sont estimés par état de santé et un ajustement sur l'âge a été réalisé. Les coûts unitaires sont supposés constants, à l'exception des coûts de suivi qui, au sein de l'état de survie sans maladie, sont décroissants dans le temps.

Concernant les transitions issues de l'état survie sans maladie, le caractère compétitif des événements de récurrence locorégionale, métastase à distance et décès, a été pris en compte dans l'estimation des probabilités de transition associées. Cette méthode a été acceptée dans les précédentes évaluations.

Trois types d'événements intercurrents ont été intégrés dans le modèle. Il s'agit des événements indésirables, des arrêts de traitement et des traitements ultérieurs :

Pour les événements indésirables, les événements indésirables de grade > 3 et liés au traitement ont été retenus et ont été complétés d'un événement indésirable de grade 2 susceptible d'avoir un impact sur la qualité de vie des patients. Il s'agit de l'hypothyroïdie chronique. Cet impact des

événements indésirables a été intégré sur les coûts et sur l'utilité des patients et a été modélisé au premier cycle.

Pour ce qui est des arrêts de traitement, les arrêts de traitement observés dans le cadre de l'essai KEYNOTE-564 ont été intégrés. Les principales causes de ces derniers sont les événements indésirables et les récides de la maladie.

Pour ce qui est des traitements ultérieurs, les traitements métastatiques occupent une place très importante selon le modèle. Ils prennent en compte les traitements de première ligne du carcinome à cellule rénale avancée ou métastatique, ainsi que les traitements de seconde ligne ou plus.

Pour ce qui est des traitements de première ligne du carcinome à cellules rénales, une distinction est faite selon que la récide intervient de manière précoce ou de manière tardive. Dans le cadre où cette dernière intervient de manière tardive, les patients pouvaient être retraités par immunothérapie. Une récide de manière tardive était définie comme respectant un délai de 12 mois à l'issue de la fin du traitement adjuvant.

Un autre point sur la modélisation et les sources de données. Des données externes ont été utilisées afin de renseigner les différentes probabilités de transition, notamment pour les états récide locorégionale et métastase à distance. Pour l'état récide locorégionale, une étude française a été retenue, ainsi que des hypothèses. Pour l'état métastase à distance, une méta-analyse en réseau réalisée selon l'approche des polynômes fractionnaires a été utilisée.

Ce sont des sources diverses qui répondent au manque de maturité des données de l'essai clinique principalement utilisées pour renseigner les probabilités de transition de l'état survie sans maladie.

Les prochaines diapositives se concentrent sur l'extrapolation des probabilités de transition de l'état survie sans maladie. Les différentes lois retenues en analyse de référence sont présentées. Pour rappel, l'hypothèse des risques proportionnels n'a pas été validée pour ce qui est de la survie sans maladie. Il y a eu une extrapolation indépendante entre les bras de conduite. Toutefois, l'industriel a proposé différents jeux de loi permettant d'explorer l'incertitude relative au choix retenu en analyse de référence.

Pour ce qui est de la transition de l'état de survie sans maladie vers l'état récide locorégionale, l'industriel a extrapolé la survie sans maladie dans le bras surveillance active via une loi exponentielle. Il suppose qu'il y a un risque constant. Il a justifié ce choix sur la base du nombre faible d'événements observés dans le cadre de l'essai KEYNOTE-564. Ce choix nous apparaît

discutable en raison notamment du faible ajustement que propose cette loi aux données. La courbe rouge représente l'extrapolation via la loi exponentielle et la KM en vis-à-vis.

L'autre point est qu'il y a un fort impact de la variabilité du paramètre de la loi sur les résultats. L'autre facteur rend le choix de cette fonction discutable, c'est le fait que la sélection de l'analyse de référence repose sur l'exclusion d'une loi gamma généralisée sur la base de sa validité externe à cinq ans, qui pourrait être qualifiée de sévère. Néanmoins, ces différentes observations peuvent être pondérées par le fait que l'industriel a toutefois proposé différentes analyses en scénario, explorant d'autres combinaisons de lois d'extrapolation.

Ces différentes observations nous motivent pour vous proposer la réserve importante ci-après : *« Extrapolation de la survie sans maladie incertaine sur l'horizon temporel et discutable au regard du choix de la loi d'extrapolation, notamment pour la transition de survie sans maladie vers l'état récidive locorégionale. Les analyses de sensibilité déterministes associées soulignent une forte variabilité du RDCR ».*

Pour la seconde transition d'intérêt, à savoir la transition de l'état récidive locorégionale vers l'état métastase à distance, l'industriel avait le choix entre deux sources de données, l'étude Brassier et une étude portant sur les données américaines de la base de données SEER. Il a retenu la source de données françaises. Il a justifié son choix en avançant la meilleure représentativité des patients et le plus grand nombre d'événements observés dans le cadre de cette étude. Il a extrapolé ces données via une loi exponentielle.

Toutefois, il y a différentes limites à ce choix :

- l'âge médian des patients de l'essai jugé faible par les experts ;
- le nombre d'événements observés similaire entre l'étude Brassier et les données du SEER ;
- l'utilisation de cette étude induisant l'utilisation d'une fonction exponentielle qui n'a pas été discutée par l'industriel ;
- une probabilité de transition constante au cours du temps ;
- l'impact du choix de cette source analyse de référence est important lorsque l'on considère les données américaines où une hausse du RDCR de plus de 27 % est observée.

Cela nous conduit à vous proposer la réserve importante suivante : *« Extrapolation de la survie sans maladie incertaine sur l'horizon temporel et discutable au regard du choix de la loi d'extrapolation, notamment pour la transition survie sans maladie vers récidive locorégionale. Les analyses de sensibilités déterministes associées soulignent une forte variabilité du RDCR ».*

Enfin, l'exercice de validation proposé par l'industriel était relativement complet, proposant un exercice de validation interne réalisé en comparant les données de survie sans maladie et de survie globale simulée avec les données de l'essai clinique KEYNOTE-564 à différents temps. Cet exercice a été correctement mené.

Pour ce qui est de la validité externe, là encore, différentes études ont permis d'explorer l'incertitude relative à ces extrapolations. La confiance qu'on pouvait leur porter, notamment en comparant les données de survie sans maladie et de survie globales simulée aux données issues d'essais cliniques, plus spécifiquement au bras placebo, des essais relatifs au sunitinib, au pazopanib, sorafénib et axitinib.

Toutefois, un seul point pourrait être soulevé, c'est l'industriel entendait utiliser les données issues de l'étude SEER, mais ces données n'ont pas été retrouvées, ne serait-ce que dans le cadre d'un exercice de validation externe, ce qui pouvait être relativement surprenant et laisser entendre certaines différences. Cela nous a conduits à vous proposer la réserve mineure suivante : *« Une documentation insuffisante de la validité externe de la survie sans maladie et survie globale, les données SEER auraient pu être discutées ».*

Enfin, un exercice de validation croisée a été réalisé par l'industriel compte tenu de la disponibilité d'avis rendus par le NICE et par le CADTH dans la même indication. Cet exercice a été clairement mené par l'industriel. Une différence est à noter, le CADTH a retenu une hypothèse de guérison pour les patients demeurant plus de dix ans dans l'état survie sans maladie. Cette hypothèse n'a pas été spécifiquement discutée par l'industriel dans le cadre de cette évaluation.

Un chef de projet de la HAS.- Je continue la présentation sur la qualité de vie.

Concernant l'estimation des scores d'utilité pour la survie sans maladie et la récurrence locorégionale, les données de l'essai clinique KEYNOTE-564 sont mobilisées et ont été transformées du 5L vers le 3L et valorisées sur la matrice française de la publication Chevalier et al. Pourquoi ce mapping du 5L vers le 3L ? Pour les états ultérieurs, tel que la métastase à distance, seuls des questionnaires EQ-5D-3L étaient disponibles. Afin d'avoir une homogénéité de questionnaires, il a été transformé du 5L au 3L également pour la survie sans maladie et récurrence locorégionale. Un modèle mixte à mesures répétées a été utilisé pour estimer ces scores d'utilité. Un incrément d'utilité lié aux événements indésirables a été estimé par ce modèle mixte à mesures répétées.

Pour les métastases à distance, au sein desquelles on retrouve la pré et la post-progression, un autre essai clinique du même laboratoire a été retenu, l'essai clinique KEYNOTE-126 avec des questionnaires 3L. Cet essai clinique a été mobilisé. En ce qui concerne le modèle, le modèle M4

a été retenu. On peut y retrouver toute la constante estimée à 0,8761. Pour les différentes composantes, les décrets associés pour estimer les scores d'utilité par état de santé.

Vous pouvez constater que pour la récurrence locorégionale, le décret estimé n'est pas statistiquement significatif, ce qui a conduit à des discussions qu'on avait eues précédemment en GT Eco et sur lesquelles on va revenir.

Voici les scores d'utilité estimés :

- pour la survie sans maladie, 0,8761 ;
- pour la récurrence locorégionale, 0,8629 ;
- pour la métastase à distance, 0,7846 ;
- pour la pré et la post-progression, 0,7529.

Globalement, la cohérence des questionnaires 3L utilisés est acceptable. Le fait de recourir à un autre essai clinique KEYNOTE-426 est également recevable dans la mesure où il n'y a pas assez d'observations dans l'essai clinique KEYNOTE-564. Les caractéristiques des patients, en tout cas la cohérence des caractéristiques des populations entre les deux essais cliniques a été décrite par l'industriel. Une désutilité moyenne liée aux événements indésirables a été estimée dans l'essai clinique KEYNOTE-564. Néanmoins, on a l'habitude de voir des désutilités issues de la littérature. Il y a une incertitude sur le fait de capter la qualité de vie de manière spécifique à chaque événement indésirable.

Ensuite, pour la valorisation des coûts, c'est non homogène puisque pour la valorisation des coûts, on prend la littérature. Néanmoins, l'analyse en sensibilité a été conduite en retenant les désutilités issues de la littérature montrant un impact sur le RDCR de 0,3 %.

Pour ce qui est de la différence non massivement significative appliquée pour estimer le score d'utilité de la récurrence locorégionale, nous avons soulevé lors des discussions du GT Eco le fait de voir dans la littérature si des discussions sur la plausibilité clinique, la perte de qualité de vie, la survie sans maladie et la récurrence locorégionale étaient présentes. Dans la littérature, ce que l'on a trouvé est peu concluant dans la mesure où peu de données sont disponibles. Des publications ont été retrouvées mais non spécifiques au type de récurrences, ce qui ne permet pas d'éclairer spécifiquement notre sujet.

Ensuite, on a regardé l'évaluation faite par le RG au niveau anglais pour voir quel score d'utilité avait été estimé, mais ces scores d'utilité sont masqués.

Ensuite, à prendre avec précaution, on a regardé les différentiels que l'on peut retrouver entre la survie sans maladie et les récurrences locorégionales dans d'autres dossiers adjuvants que l'on a déjà vus par rapport au dossier que l'on a actuellement. C'est une comparaison rapide puisque cela ne porte pas sur la même pathologie. En tout état de cause, le delta estimé ici est plus faible, à 0,0132 entre la survie sans maladie et la récurrence locorégionale et plus faible par rapport à d'autres dossiers que l'on a déjà vus.

Il vous est proposé une réserve importante sur l'intégration de ce décrétement appliqué pour estimer ce score d'utilité de l'état locorégionale, qui est non démontré et non discuté par l'industriel.

Concernant ensuite l'estimation des coûts, différents postes de coûts sont pris en compte dans l'analyse. On retrouve les postes de coûts classiques, coûts d'acquisition et de traitement, d'administration et de traitement, de surveillance de la maladie et au traitement, la prise en charge des événements indésirables, le coût des interventions chirurgicales, les coûts de transport et les coûts de fin de vie.

De nombreuses hypothèses reposent sur l'interrogation de deux experts cliniciens qui ne permettent pas d'avoir une méthodologie robuste dans cette mesure de ressources consommées. L'industriel mentionne une base de vie réelle ESME qui aurait pu être intéressante à mobiliser pour confirmer certaines hypothèses de coûts. Une réserve mineure vous est proposée, que l'on a retrouvée également dans d'autres dossiers, sur l'identification et la mesure de postes de coûts non robustes, qui reposent sur l'avis de deux experts.

Quels sont les résultats de cette analyse d'efficience ?

- les coûts totaux pour le bras surveillance active sont de 172 598 euros et pour le bras pembrolizumab, de 200 900 euros ;
- un total de QALY gagné sur la surveillance active de 9,17 QALY et pour pembrolizumab, 10,14.
- un RDCR en année de vie gagnée de 23 354 euros par année de vie gagnée du pembrolizumab par rapport à la surveillance active :
- un RDCR exprimé en euros par QALY estimé à 29 342 euros par QALY pour le pembrolizumab versus la surveillance active sur un horizon temporel de 30 ans.

Pour rappel, une dominance du produit avait été revendiquée par l'industriel du pembrolizumab par rapport à la surveillance active avant échanges techniques.

Des analyses en sensibilité ont été conduites par l'industriel. Tout d'abord, des analyses de sensibilité déterministes. Sur le diagramme de Tornado, les paramètres qui influencent le plus le RDCR sont :

- les paramètres des polynômes fractionnaires utilisés pour la méta-analyse en raison des traitements métastatiques de première ligne ;
- les paramètres des modèles d'extrapolation utilisés pour les probabilités de transition issus de l'état de survie sans maladie. C'est ce que soulignait le chef de projet, certaines variations du paramètre de la loi exponentielle conduisent à faire varier, pour la survie sans maladie vers la récurrence locorégionale, entre – 48 % et + 128 % le RDCR.
- le coût d'acquisition de KEYTRUDA.

Concernant les analyses de sensibilité en scénario, plusieurs analyses en scénario ont été conduites par l'industriel. On vous a rapporté ici celles qui impactent le plus les résultats, le RDCR :

- l'horizon temporel, des analyses en scénarios conduites sur 10 ans et 20 ans ont été réalisées et ont un fort impact sur les résultats.
- le taux d'actualisation testé à 0 % et 4,5 % ;
- la perte d'effet de traitement.

Il est rappelé que dans l'analyse de référence, l'industriel a adopté une perte d'effet de traitement graduelle jusqu'à la fin de l'horizon temporel. Il a testé une hypothèse où il n'y a pas de perte d'effet de traitement, ce qui conduit à diminuer le RDCR de 34 %, mais également des pertes d'effet de traitement plus strictes avec une perte d'effet de traitement à un an du produit qui conduit à augmenter le RDCR de 395 % et une perte d'effet de traitement à 47,5 mois, ce qui augmente le RDCR de + 31,5 %. La perte d'effet de traitement à un an est une hypothèse assez extrêmement. Les analyses en scénarios sur la part d'effet de traitement ont été correctement conduites, en cohérence avec le guide méthodologique.

Ensuite, plusieurs analyses de scénarios sur les probabilités de transition, notamment sur les données du SEER qui augmentent le RDCR à 27 %. Des combinaisons de lois d'extrapolation ont également été testées, dont certaines font diminuer le RDCR et d'autres augmenter le RDCR.

Une réserve qui va vous paraître nouvelle par rapport aux discussions que l'on avait eues en GT ECO, qu'il nous a paru important de rappeler ici. Sur la durée d'effet de traitement, après vérification, cette durée d'effet de traitement du pembrolizumab n'est pas intégrée dans les analyses de sensibilité probabilistes et les statistiques descriptives de cette variable sont disponibles dans le CSR. À ce titre, une réserve importante est proposée sur ce point avec la

formulation suivante : « Une absence d’extrapolation de l’incertitude sur la durée de traitement du pembrolizumab dans les analyses de sensibilité, notamment probabilistes, alors que les statistiques descriptives associées à ces variables sont disponibles ».

Toutes nos excuses pour cet ajout, mais il nous paraissait important de l’ajouter.

Les analyses de sensibilité probabilistes, la probabilité que le traitement adjuvant, le pembrolizumab, soit l’option la plus coût-efficace est environ de 80 % pour une disposition à payer de 60 500 euros par QALY. Le RDCR dans l’analyse probabiliste est relativement proche de l’analyse de référence estimée à 28 540 euros par QALY par rapport à la surveillance active, une variation de – 2,7 %.

Concernant le coût-efficacité, 90 % des simulations se situent dans le cadran nord-est, rapportant un coût plus élevé et un gain en QALY plus élevé pour le traitement au pembrolizumab.

Concernant les variations de prix du pembrolizumab, elles sont intéressantes à garder puisqu’une variation de – 25 % du prix du pembrolizumab entraîne une variation sur le RDCR de – 48 %, une variation du prix de – 40 %, une variation du RDCR de – 77 %, une variation du prix de – 50 % conduit à une variation du RDCR de – 96 %.

On vous propose de passer à l’analyse d’impact budgétaire. L’objectif est classique et cohérent non seulement avec le guide, mais également avec l’analyse de l’efficacité. La perspective est l’Assurance maladie obligatoire. L’horizon temporel en analyse de référence est de cinq ans, ce qui nous a paru acceptable au regard de l’histoire naturelle de la pathologie. L’analyse en sensibilité à trois ans est également proposée, en sachant qu’une stabilisation des parts de marché est retenue à partir de l’année deux.

Pour les scénarios comparés, un scénario avec uniquement la surveillance active et un scénario avec l’intégration du pembrolizumab.

La population cible est estimée à 1 700 patients par an, en cohérence avec ce qui avait été octroyé par la Commission de la Transparence. Ce point nous a paru recevable. Néanmoins, un point d’attention. En reprenant le modèle Excel, une zone d’ombre persiste sur la projection de cette population cible puisque les 1 700 patients estimés par an sont projetés pour avoir les données à partir de l’année 2023, puis une régression linéaire est réalisée à partir des données observées de 2014 à 2019, pour estimer notre population cible à partir de l’année 1 qui correspond à l’année 2023. On regrette que cette régression n’ait pas été plus présentée et expliquée dans le rapport technique. Dans le modèle Excel, ces données sont présentes, mais intégrées en dur directement dans le modèle Excel, ce qui ne permet pas de remonter à la manière dont ils ont intégré ces données. D’un point de vue statistique, un modèle de régression linéaire est proposé, mais il

repose sur un nombre faible d'observations. Se pose la question de la pertinence de réaliser une régression linéaire uniquement sur cette observation.

Une réserve importante vous est aujourd'hui présentée sur le manque de documentation et de robustesse dans la méthode de régression linéaire retenue pour projeter cette population cible.

Sur la structure du modèle, les traces de Markov et les hypothèses de l'analyse d'efficience sont également retrouvées dans l'analyse de l'impact budgétaire. La durée de traitement du pembrolizumab est également retenue, comme pour l'analyse de l'efficience, avec une règle d'arrêt à un an. Le modèle prend en compte deux choses. Le nombre de patients incidents traités chaque année par chacune des stratégies comparées. La progression des patients est également prise en compte, avec notamment les récives locorégionales et métastatiques.

Les hypothèses de parts de marché se fondent sur deux points :

- La dynamique d'inclusion des patients observée au cours des mois d'accès précoce dans une autre pathologie, le cancer du sein triple négatif au stade précoce, est projetée sur un an.
- Une étude de pratique courante menée par le laboratoire MSD lors de la seconde année de commercialisation de pembrolizumab en traitement adjuvant mélanome de stade III.

Les parts de marché estimées en année une, le pembrolizumab aura une part de marché de ■■■ %, puis de ■■■ % à partir de l'année deux, stable sur l'ensemble de l'horizon temporel.

Les analyses de sensibilité proposées sont de considérer ■■■ % l'année une, puis ■■■ % les années deux, trois, quatre et cinq. Une autre analyse avec ■■■ % chaque année. La population éligible au traitement est testée avec une variation de plus ou moins 10 %.

Néanmoins, l'industriel souligne dans son dossier le changement de paradigme pour la prise en charge des patients dans cette indication, du fait de l'arrivée du pembrolizumab. Il aurait pu être proposé une analyse en scénario testant plutôt une augmentation de parts de marché.

Une réserve importante est proposée sur ce point avec une exploration de l'incertitude sur les parts de marché de pembrolizumab qui est limitée. Cette réserve est proposée dans la section analyse de sensibilité.

L'impact budgétaire en année une est estimée à ■■■■ d'euros, ■■■■ d'euros en année deux, ■■■■ d'euros en année trois, ■■■■ en année quatre et en année cinq, ce qui conduit à un impact budgétaire estimé à ■■■■ d'euros cumulés sur cinq ans pour le traitement de ■■■■ patients sur cinq ans et une augmentation du budget de l'Assurance maladie de 24 %.

Cet impact budgétaire vous est proposé dans la conclusion. C'est de souligner la part des traitements métastatiques importante pour l'estimation de cet impact budgétaire puisque lorsque l'on regarde l'impact budgétaire de manière désagrégée par poste de coûts, les traitements métastatiques entraînent une diminution de l'impact budgétaire de 40 %.

Les analyses d'impact de sensibilité sur l'impact budgétaire, on retrouve les variations de prix du pembrolizumab similaires avec l'efficience, avec une diminution de 25 % du prix qui entraîne une diminution de l'impact budgétaire de 40 %.

Ensuite, les analyses de sensibilité déterministe, le premier paramètre, c'est la population éligible pour le traitement par pembrolizumab. Pour les analyses de sensibilité en scénario, les trois paramètres qui ont le plus d'impact sur les résultats sont l'horizon temporel, l'estimation des parts de marché et l'hypothèse de retraitement par pembrolizumab.

Sur le même sujet que pour l'efficience sur la durée de traitement, une réserve mineure est proposée sur le manque d'exploration de l'incertitude sur la durée de traitement de pembrolizumab dans les analyses de sensibilité en scénario, alors que les statistiques descriptives associées à ces variables sont disponibles.

En termes de synthèse de réserves, Il est proposé dans le cadre de ce dossier, pour l'analyse de l'efficience, une validation des résultats de l'analyse de référence associée à quatre réserves importantes et trois réserves mineures. Pour l'impact budgétaire, une proposition de deux réserves importantes et de deux réserves mineures.

Il y a eu une petite reformulation de la réserve sur la durée de traitement, que ce soit pour l'efficience ou l'impact budgétaire pour avoir quelque chose de plus approprié par rapport à ce qui était proposé par l'industriel.

Ensuite, c'est la proposition d'avis. Je laisse Valérie vous proposer le projet d'avis.

M^{me} PARIS.- Merci. Est-ce que les rapporteurs peuvent s'exprimer ou est-ce qu'on passe la proposition d'avis avant ? Qu'est-ce que vous préférez ?

M^{me} LOUBIERE.- On peut présenter la proposition.

M^{me} PARIS.- D'accord, faisons la proposition d'abord. Comme cela, on pourra faire des commentaires sur l'ensemble du dossier.

On lit seulement la conclusion.

Un chef de projet de la HAS.- En conclusion, on a essayé de reprendre les différents points de vigilance dont nous avons discuté lors de la précédente réunion.

Compte tenu de ce qui précède, la CEESP conclut qu'au prix public de 2 647 euros TTC et sur un horizon temporel de 30 ans, le RDCR de pembrolizumab versus la surveillance active est de 29 342 euros par QALY et de 23 355 euros par année de vie gagnée. Ce niveau de RDCR est à interpréter avec précaution au regard de sa forte variabilité, liée notamment à l'extrapolation de certains paramètres d'efficacité tels que :

- la probabilité de transition de la survie sans maladie vers la récurrence locorégionale ;
- l'incertitude restant partiellement explorée sur l'estimation des probabilités de transition et la qualité de vie en cas de récurrence des patients en dépit de l'exploration de l'incertitude de certains facteurs clés de la modélisation ;
- des traitements métastatiques dont l'estimation de l'efficacité demeure incertaine et qui représentent une part importante des coûts totaux, environ 50 % du coût total du bras pembrolizumab et 86 % pour le bras de surveillance active.

Bien que la structure du modèle permette de refléter l'histoire naturelle de la pathologie, plusieurs sources de données sont mobilisées pour alimenter les modèles et des hypothèses simplificatrices sont posées. Par exemple, certaines probabilités de l'état récurrence locorégionale vers l'état métastase à distance et de l'état de récurrence locorégionale vers l'état décès sont supposées constantes dans le temps.

L'introduction de pembrolizumab dans l'indication analysée se traduit par une augmentation des dépenses de l'Assurance maladie de l'ordre de [REDACTED] d'euros sur cinq ans, soit une augmentation de 24 % sous l'hypothèse d'une part de marché de [REDACTED] %. Cette estimation est marquée par une incertitude importante sur les parts de marché supposées constantes à partir de la deuxième année.

Les résultats de cet impact budgétaire sont interprétés au regard du poids des traitements métastatiques dans la modélisation. En effet, à l'instar de l'analyse de l'efficacité, l'estimation de l'efficacité du traitement métastatique demeure incertaine, ainsi que leur répartition en pratiques courantes.

La mise à disposition de nouveaux traitements dans la prise en charge des patients atteints d'un carcinome rénal pose la question de la modélisation des séquences de traitement intégrant des utilités et des coûts spécifiques à chaque ligne de traitement.

Pour les données complémentaires, il est proposé de documenter l'efficacité des séquences de traitement et la qualité de vie des patients ayant des récurrences.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Les rapporteurs étaient Sébastien et Sandrine. Je vous laisse la parole. Sandrine d'abord.

M^{me} LOUBIERE.- Cela va être très court. Je remercie énormément les chefs de projet sur ce dossier, vous avez fait un énorme travail d'éclairage, notamment avec l'échange technique. Je pense que cela n'a peut-être pas été redit, beaucoup de modifications ont été faites suite à l'échange technique et le passage de la dominance à ce ratio. Vous avez en plus continué à travailler sur le dossier et à soulever d'autres réserves. Il y a eu une discussion sur certaines réserves, notamment l'importance d'identifier, sur les aspects méthodologiques, si c'était sur des réserves importantes ou mineures. Cette discussion m'a fait réfléchir dans le sens où, pour certains points, la méthodologie passe avant tous les effets sur le RDCR.

Je me range à toutes les réserves qui ont été présentées. J'attends si besoin la discussion avec les autres experts présents ce jour sur ce dossier, si des avis sont amenés à revoir ces réserves. Merci encore à nos chefs de projet.

M^{me} PARIS.- Merci. Sébastien.

M. LAZZAROTTO.- Merci Sandrine et merci Madame la Présidente. Merci aux chefs de projet et à ██████ pour le coup de pouce bienvenu.

Je vais aussi être rapide. On a essayé de bien borner toutes les difficultés de ce dossier. Il y a de nombreuses incertitudes. Je voudrais revenir sur deux points. Le premier point, c'est qu'on a une contribution patient. Je suis très sensible à ces contributions. Il faut qu'on en ait pratiquement systématiquement à chaque dossier.

Le deuxième point, c'est que nous devons rester attentifs à l'avenir, puisqu'il y aura beaucoup d'indications supplémentaires, à la façon, à la méthode de récolter cette qualité de vie. On a vu qu'il y avait beaucoup de mappy. L'industriel manque de données de vie réelle. Ils sont obligés de nous faire des propositions. Il y a des incertitudes sur cette qualité de vie.

Ma question qui traîne toujours avec ces nouveaux produits versus une surveillance active, on va gagner des années de vie, mais dans quel état ? C'est pour cela que mon premier point, la contribution patients, doit nous éclairer et éclairer le décideur.

Bien sûr, je suis favorable à la conclusion de la commission. Je vous remercie.

M^{me} PARIS.- Merci. Y a-t-il d'autres commentaires ou des questions sur ce dossier ? Fanny.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Bonjour. J'avais une petite question sur la formulation dans le paragraphe concernant l'impact budgétaire. Sur la fin du paragraphe, est-ce qu'on peut l'afficher pour que ce soit plus simple ? Les coûts des traitements représentent 93 % du coût total. À un

moment, vous disiez que c'était important de souligner que l'impact budgétaire net était positif, cela augmente de 24 %, mais à l'intérieur, quand on faisait l'analyse par poste, on constatait une baisse du coût lié au traitement métastatique. Cela ne transparaît pas dans ce paragraphe, ni dans la conclusion. C'était pour savoir si c'était volontaire.

Sur cette formulation, on ne comprend pas bien l'argumentation, en quoi cela limite l'estimation de l'impact budgétaire. On parle de l'incertitude vis-à-vis de l'efficacité des traitements. Ensuite, on parle de ce que représentent ces traitements dans le coût. Je ne vois pas bien le lien. Peut-être que dans la conclusion, c'est plus explicite que ça ne l'est ici.

Une chef de projet de la HAS.- On parle du poids des traitements métastatiques dans la modélisation.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Là, on comprend mieux. Tu veux dire qu'il y a de l'incertitude sur l'efficacité au regard du poids que cela peut représenter dans le coût, cela a forcément un impact important, cette incertitude, sur l'efficacité. C'est cela que tu veux dire ?

Une chef de projet de la HAS.- Peut-être qu'il faudrait reformuler. On est restés assez neutres d'un point de vue quantitatif dans les traitements métastatiques avec les – 40 %, en se disant qu'on ne le remettait pas forcément dans la conclusion, mais en prenant plutôt un terme général en disant : « On limite ainsi l'estimation de l'impact budgétaire ».

M^{me} MONMOUSSEAU.- Quand tu dis « limite l'estimation de l'impact budgétaire », tu veux dire que cela réduit l'impact budgétaire par cet effet-là ? Ce n'est pas ce qu'on comprend.

Une chef de projet de la HAS.- D'un côté, cela paraît logique le fait de retarder les récurrences métastatiques. (coupure 00'55'40 – 00'57'16) limitant ainsi l'estimation de l'impact du RDCR, mais pour lesquels l'estimation de l'efficacité reste incertaine. C'est vrai qu'on le redit au-dessus.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Déjà « limitant l'estimation de l'impact budgétaire », je trouve que ce n'est pas clair. Cela limite l'impact budgétaire net au final, du fait de ce – 40 % à l'intérieur. En français, je trouve « limitant ainsi l'estimation de l'impact budgétaire », ce n'est pas...

Une chef de projet de la HAS.- Ou alors « réduisant ».

M^{me} PARIS.- C'est le début de la phrase qui ne va pas non plus si on dit « réduisant ».

Hassan a un commentaire ou une question. Ce qu'on peut faire, c'est de travailler sur la reformulation et qu'on la revoit plus tard pendant qu'on passe le dossier suivant, comme on le faisait parfois. Cela vous laisse le temps de reformuler.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Cela crée une confusion, mais on le comprend parce qu'on est dedans. On fait référence à un pourcentage de 93 % versus 22 %. Après, quand il s'agit de l'efficacité, les pourcentages, c'est 50 % et 86 %. On comprend que parce que ce sont deux modèles différents.

M^{me} PARIS.- Oui, c'est complètement différent.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Cela peut créer une confusion pour des personnes plus novices.

Un chef de projet de la HAS.- On va réfléchir, rappeler le poids des traitements métastatiques et le remettre peut-être au début. On vous proposera autre chose. On va réfléchir.

M^{me} PARIS.- Hassan.

M. SERRIER.- Je me posais une question de format parce qu'il me semble que l'idée, lors du GT, était de dire qu'on ne validait pas le ratio, mais il y avait quand même des sources d'incertitudes qui laissaient penser qu'il pourrait être plus élevé, sans avoir un ratio extrêmement élevé, d'où l'idée des tirets et que le niveau de RDCR est à interpréter avec précaution au regard de.

Je me demande si ce ne serait pas informatif de rajouter la phrase que l'on a habituellement sur l'analyse probabiliste du niveau de RDCR pour 80 %, sachant, si j'ai bien compris, que ce niveau de RDCR à 66 500 ne prend pas en compte l'impact de l'incertitude autour de la durée de traitement. Il faut peut-être une phrase reprenant la formulation que l'on met habituellement pour avoir une probabilité de 80 %, il faut un ratio de 66 000, sachant que cette analyse probabiliste ne prend pas en compte l'incertitude sur la durée de traitement.

Je trouve que c'est informatif dans ce cas de figure, parce qu'on a un ratio qui est plus autour de 66 000 dans cette interprétation et qu'il est en plus probablement sous-estimé parce qu'on ne prend pas en compte la durée de traitement.

C'est une suggestion. Je ne sais pas si les autres membres seront d'accord avec moi.

M^{me} PARIS.- Est-ce que vous voulez réagir ? On vous laisse proposer des reformulations, comme je l'ai proposé pendant qu'on parle du guide DNM. Est-ce que cela vous va ?

Un chef de projet de la HAS.- Très bien. Dans une heure ?

M^{me} PARIS.- Non, une demi-heure, c'est un point d'information. Excusez-moi. Je parlais du guide DMN, mais nous avons d'abord la note de cadrage avec la réévaluation des cinq erreurs innées. C'est trois quarts d'heure, donc 11 heures 15. Ça marche ?

Un chef de projet de la HAS.- OK, ça marche.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup.

Il va falloir, Samantha, que l'on autorise Lionel à revenir et que l'on pense à lui dire de se taire pour le vote du dossier.

M^{me} PARIS.- On revient au dossier KEYTRUDA. Il nous reste à voter un avis pour lequel les chefs de projet ont préparé des petites modifications.

Une chef de projet de la HAS.- Merci. Pour la question sur l'impact budgétaire, voici la proposition de reformulation : « Les résultats sont par ailleurs à lire avec précaution au regard du poids des traitements métastatiques dans la modélisation limitant l'impact budgétaire du pembrolizumab sur les dépenses de l'Assurance maladie. En effet, les coûts des traitements métastatiques représentent respectivement 93 et 22 % du coût total dans le scénario sans et avec pembrolizumab. De plus, à l'instar de l'analyse de l'efficacité, l'estimation de l'efficacité des traitements métastatiques demeure incertaine ».

Est-ce que c'est plus clair ou pas ?

M^{me} PARIS.- Pour moi, pas forcément, mais je laisse Fanny parler.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Je n'osais pas le dire. C'est-à-dire avec précaution au regard de l'efficacité qui demeure incertaine, d'autant plus que les coûts représentent une part relativement élevée.

M^{me} PARIS.- Il faut faire plusieurs phrases.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Oui.

M^{me} PARIS.- On fait souvent des phrases beaucoup trop longues.

Une chef de projet de la HAS.- J'allais vous proposer de remettre l'efficacité des traitements incertaine au-dessus.

M^{me} PARIS.- Non. On est dans l'impact budgétaire. Le plus gros problème, c'est comment on le décrit.

Un chef de projet de la HAS.- Ce qu'on veut dire, c'est que les résultats, on les prend avec précaution parce qu'on voit bien que les traitements métastatiques ont une grosse place dans les résultats de la modélisation. Ces traitements métastatiques, bien qu'il soit justifié de les inclure, cela va limiter l'impact budgétaire du produit parce qu'on retire ces traitements qui coûtent cher. Du coup, on diminue in fine l'impact budgétaire. En plus, l'estimation de l'efficacité de ces traitements métastatiques est incertaine. Il y a deux choses. Il y a le point important avec le coût et il y a l'estimation incertaine. Tout cela conduit à lire les résultats avec précaution.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Il faut peut-être dire que d'abord les résultats montrent que l'impact budgétaire du pembrolizumab est limité du fait du poids des traitements métastatiques.

M^{me} PARIS.- Donc dans le scénario sans pembrolizumab ?

Un chef de projet de la HAS.- Oui, sans pembrolizumab. Vous ne mettriez pas scénario avec pembrolizumab.

M^{me} PARIS.- C'est confusant.

M. BEAUFILS.- J'ai une proposition en lisant. Il serait peut-être intéressant de dire que les résultats sont par ailleurs à lire avec précaution au regard du poids des traitements métastatiques dans la modélisation et de l'estimation de l'efficacité des traitements métastatiques qui est incertaine. Dire pourquoi c'est incertain, c'est à la fois le poids des traitements dans la modélisation et l'efficacité des traitements métastatiques qui est incertaine. Ensuite, on dit : En effet, les coûts des traitements métastatiques représentent respectivement 93 % et 22 % du coût total dans le scénario avec et sans pembrolizumab. Amener deux idées : les résultats à lire avec précaution au regard de deux éléments, puis insister sur le poids. Tout à l'heure, on se posait la question de cette phrase limitant l'impact budgétaire. On ne sait pas trop ce que cela voulait dire. Insister dans la première fois sur les deux éléments qui posent problème, puis insister sur le poids que représentent ces traitements métastatiques.

M^{me} PARIS.- On pense qu'on compte trop de traitements métastatiques dans le scénario sans pembrolizumab.

Un chef de projet de la HAS.- C'est toute la question. Il y a une balance à avoir. D'un côté, c'est justifié et c'est logique de les prendre, mais de l'autre, cela a un coût important et il y a une incertitude dans l'estimation de l'efficacité. C'est pour cela que c'est difficile de partir dans un sens ou dans l'autre.

M^{me} PARIS.- S'ils sont là et s'ils sont consommés, l'incertitude sur l'efficacité, est-ce qu'elle rebondit sur le coût ? Dans le sens où l'on aura plus de traitements métastatiques si l'on considère qu'ils sont efficaces. C'est cela ?

Un chef de projet de la HAS.- in fine, oui, cela a un impact, l'efficacité des traitements métastatiques. Est-ce que la proposition d'Alexandre vous conviendrait, si jamais on remonte cela ici et on supprime cette partie ?

M^{me} MONMOUSSEAU.- Il me semblait que vous aviez envie de dire à la base qu'il y avait une économie potentielle réalisée sur ces traitements métastatiques.

Un chef de projet de la HAS.- C'était l'idée.

M^{me} PARIS.- Le plus gros problème dans toute cette estimation, c'est l'estimation d'efficacité des traitements, alors il faut le remonter. Je suis d'accord avec Alexandre dans le paragraphe.

Un chef de projet de la HAS.- Le problème, c'est cette partie de phrase.

M. BEAUFILS.- Est-ce que le mot est limitant ou carrément diminuant ? Je crois que [REDACTED] a fait une proposition.

M^{me} PARIS.- [REDACTED] voulait proposer quelque chose.

Un chef de projet de la HAS. - Bonjour. C'est toujours dans la même ligne qu'Alexandre, c'est à peu près dans la même direction. De toute façon, c'est la première conclusion de l'impact budgétaire qui précède la conclusion de la CEESP, puis les détails sont donnés par la suite. Le diable se cache toujours dans les détails. Je pense que de dire : « Les résultats sont par ailleurs à lire avec précaution au regard du poids des traitements métastatiques dans la modélisation et de l'incertitude relative à l'estimation de l'efficacité des traitements métastatiques ». Après, parler de limiter l'impact budgétaire ou ne pas le limiter, on rentre dans des considérations et quelqu'un qui va dire : « Si on peut faire des économies, si on ne peut pas faire des économies », je pense que c'est clair. C'est dans la même ligne qu'a proposée Alexandre. Il y a deux choses parlantes pour le décideur ou lecteur qui n'est pas forcément aguerri, c'est le poids des traitements métastatiques dans le modèle et l'incertitude relative à l'estimation de l'efficacité des traitements métastatiques. C'est court et clair.

M^{me} PARIS.- Attention, il faudra enlever « incertaine ».

Un chef de projet de la HAS. - Tout à fait, Valérie.

M^{me} PARIS.- L'incertitude relative à l'estimation de l'efficacité des traitements métastatiques, donc les hypothèses prises par l'industriel, est-ce qu'on sait si elles vont dans le sens d'une surestimation ou d'une sous-estimation ? Est-ce qu'on veut dire quelque chose là-dessus ?

Un chef de projet de la HAS. - Je ne le suggère pas.

Un chef de projet de la HAS.- C'est difficile à dire.

Un chef de projet de la HAS. - La difficulté de ce genre de modélisation, quand on cherche quelque chose de réaliste, il y a l'avant-stade métastatique et métastatique. Après, on n'a pas le contrôle sur les hypothèses pour affirmer une tendance. L'impact budgétaire, c'est comme l'argent, c'est simple, mais cela ne demande pas beaucoup de complications. Avec l'aspect financier, on dit des choses claires. Je pense que cela me paraît bien, comme l'ont dit Alexandre et le chef de projets.

M^{me} PARIS.- Est-ce qu'on garde « les coûts des traitements représentent respectivement 93 et 22 % » ?

Un chef de projet de la HAS.- On est encore dans la partie avant la conclusion. On peut laisser les chiffres. Est-ce que cela ne vous parle pas ?

M^{me} PARIS.- Driss.

M. BERDAÏ.- J'ai une petite remarque sur la forme et sur le fond. C'est vrai que ce n'est pas facile de le formuler. Il y a tellement de choses à faire passer dans un paragraphe relativement court. La forme de fond, le traitement métastatique, je ne suis pas sûr que ce soit la formulation la plus heureuse. Ce ne sont pas des traitements métastatiques, mais des traitements de stades métastatiques ou de lésions métastatiques.

L'autre point est un point de fond qui s'adresse plus à Alexandre qui a une vue transversale sur la Commission de la Transparence. Sauf erreur de ma part, c'est une ASMR II. Est-ce qu'il peut y avoir une mauvaise compréhension ou des interrogations lorsqu'on dit que l'on a une incertitude sur l'estimation de l'efficacité de traitement au stade métastatique, alors qu'on a une ASMR II qui est exceptionnellement élevée pour une indication plus large que les stades métastatiques.

Ce sont deux points qui ne sont pas essentiels pour proposer une formulation qui répond au questionnement le plus important.

M^{me} PARIS.- On a transformé la première phrase, c'est plus rigoureux. 93, 22, en fin de compte, ce n'est pas complètement contradictoire. Cela représente 22 % du coût total avec pembrolizumab, cela ne veut pas dire que l'on a moins de coûts pour le métastatique, cela veut dire surtout que l'on a le coût du pembrolizumab qui augmente le coût total.

Une chef de projet de la HAS.- Pour répondre à Driss, une ASMR II avait été revendiquée, mais ils ont obtenu une ASMR IV.

M. BERDAÏ.- OK. Merci de la précision qui est importante.

M^{me} PARIS.- Je pense qu'on peut s'arrêter à cette formulation. Vous aviez modifié la conclusion aussi ?

Un chef de projet de la HAS.- On a ajouté, suite à la remarque d'Hassan, la durée de traitement sur l'incertitude, pourquoi cela est à interpréter avec précaution. À la fin, on a mis la variabilité du RDCR est également illustrée par une disposition à payer de 60 000 euros par QALY, pour une probabilité coût-efficace du pembrolizumab à environ 80 %.

M^{me} PARIS.- Cela me va. Pas de commentaires ?

Un chef de projet de la HAS.- Après, il y avait une redite. Au lieu de mettre [REDACTED], on a mis [REDACTED]. Il y a une redite avec la part de marché à [REDACTED]. On l'a un peu simplifié.

M^{me} PARIS.- Très bien. Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres commentaires avant de passer au vote ?

Je propose qu'on passe au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 18 voix

Défavorable : 0 voix

Abstention : 0 voix

(L'avis est adopté à l'unanimité.)

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup à tous. Merci.