

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

18 juillet 2023

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. Validation d'un avis économique — Avis économique — PLUVICTO dans le traitement du cancer de la prostate métastatique (ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS) — ECO-EFFI 621

M. SERRIER.- Avant que nous ne commençons, j'annonce un départ spontané de Lionel Perrier sur ce dossier. Tu nous retrouves cet après-midi.

M. PERRIER.- Exactement.

(Lionel Perrier quitte la séance.)

M. SERRIER.- Nous abordons le dossier PLUVICTO.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous allons vous présenter le dossier PLUVICTO, sur lequel nous avons travaillé avec les rapporteurs, Driss Berdaï et Sandrine Loubière. PLUVICTO est indiqué en association avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration, positif au PSMA, qui ont été traités par hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et par chimiothérapie à base de taxane.

PLUVICTO a obtenu une AMM en 2022 dans l'indication précédemment citée. Il s'agit d'un traitement anticancéreux ciblé par radioligand. Dans le cadre de la primoinscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités, l'industriel a revendiqué un SMR important et une ASMR de niveau III dans la stratégie de prise en charge. Le prix revendiqué est de [REDACTED] euros toutes taxes comprises par flacon, et [REDACTED]

La population cible a été estimée à 5 675 patients dans le dossier de présentation avec un chiffre d'affaires estimé à [REDACTED] d'euros à 2 ans de commercialisation. Nous n'avons pas eu de contribution d'usagers dans le cadre de ce dossier.

Les patients atteints de ce type de cancer présentent un pronostic sombre avec la survenue fréquente de complications osseuses. Actuellement, la prise en charge dans l'indication étudiée consiste essentiellement en deux types de traitements. Le premier type, c'est l'hormonothérapie de seconde génération, ZYTIGA ou XTANDI, que nous verrons sous l'abréviation HTNG ou ARPi dans le dossier, et il y a également les chimiothérapies à base de taxane. Actuellement, il n'y a pas de réel consensus sur les séquences de traitement optimales et celles-ci dépendent des patients.

Nous allons passer aux données cliniques mobilisées dans l'analyse économique. Ces données sont issues de l'essai VISION, qui est un essai de phase 3 multicentrique comparatif, réalisé en

ouvert, qui a été conduit chez 831 patients. L'objectif était de démontrer la supériorité de PLUVICTO + le meilleur traitement standard par rapport au meilleur traitement standard seul.

Deux critères de jugement principaux alternatifs ont été définis : la survie sans progression radiologique et la survie globale.

Les résultats sont présentés dans la slide suivante. Ils ont montré la supériorité de PLUVICTO associé au BSOC versus le BSOC seul sur ces deux critères. Le BSOC est aussi appelé « meilleur traitement standard ».

Nous allons poursuivre sur l'analyse critique de l'analyse de l'efficacité.

Le chef de projet, pour la HAS.- Concernant l'analyse de l'efficacité, l'objectif est conforme au périmètre de l'AMM et à la demande de remboursement. Nous avons une analyse coût-utilité complétée par une analyse coût-efficacité qui est conduite dans une perspective système de santé sur un horizon temporel de 5 ans, avec un taux d'actualisation de 2,5 %. Les comparateurs retenus sont le best supportive care seul et le cabazitaxel en association au best supportive care. L'ensemble de ces choix structurants est considéré comme acceptable.

La population d'analyse dans ce dossier correspond à des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique et exprimant le PSMA, ayant été traités par une chimiothérapie par taxanes et par au moins une hormonothérapie. Toutefois, dans ce dossier, aucune analyse de sensibilité n'a été conduite dans la sous-population de patients mutés BRCA1/2, au sein desquels la prise en charge diffère, puisqu'il existe le traitement olaparib qui est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de CPRCm avec une mutation BRCA.

Ce choix est toutefois justifié par l'industriel en raison de l'absence de données d'efficacité selon le statut mutationnel dans l'essai clinique VISION. Compte tenu de l'absence de ces données, ce choix est acceptable. Toutefois, il est important de conclure que l'efficacité de PLUVICTO dans la sous-population de patients mutés BRCA1/2 ne peut pas être évaluée, et malgré la faible proportion de patients mutés, il n'est pas exclu que la réalisation de l'analyse en sous-population selon le statut BRCA1/2 puisse modifier les résultats de l'analyse de référence.

Concernant la population simulée et l'analyse de la transposabilité, il est mis en évidence une différence de proportion de patients ayant un score ECOG supérieur ou égal à 2 dans l'essai VISION par rapport aux données de l'étude FUJI, qui est une cohorte rétrospective dans laquelle les patients sont traités par cabazitaxel ainsi que dans les données de l'accès précoce de PLUVICTO. Par ailleurs, des analyses en sous-groupes ont été conduites dans l'essai clinique VISION, pour lesquelles les patients étaient stratifiés sur le score ECOG. On observe dans ces

analyses que la survie globale n'est pas statistiquement significative chez les patients présentant un score ECOG de 2.

Aussi, compte tenu de ces éléments, nous proposons une réserve mineure, notamment sur l'absence de discussion sur l'impact de la proportion de patients avec un score ECOG supérieur à 2 en pratique clinique et pour lequel un effet traitement non significatif sur la survie globale est observé dans l'essai VISION.

Le modèle retenu est un modèle de survie partitionnée à trois états de santé avec la survie sans progression radiographique, la survie post-progression et le décès.

Ce modèle est acceptable en oncologie et est cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie et les données disponibles.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous allons repasser sur l'estimation de l'efficacité. Une méta-analyse en réseau a été effectuée pour compléter les données de l'essai clinique VISION, afin notamment d'inclure le comparateur externe, cabazitaxel, qui a été évalué dans l'essai CARD. La méta-analyse a reposé sur une revue de la littérature qui a permis de sélectionner 17 essais et in fine, 7 essais ont été inclus dans le réseau et ces essais ont été reliés par un bras comparateur commun, HTNG, aussi appelé ARPi sur cette slide.

Pour que le réseau soit faisable, il a été fait l'hypothèse que l'efficacité du best supportive care était comparable avec ou sans l'administration de HTNG, ce qui a été confirmé par les analyses en sous-groupes de l'essai VISION. C'est pour cela que dans le réseau que vous voyez, le point central n'est pas le BSOC, mais une sous-population qui se nomme HTNG, ou ARPi.

L'examen de l'hypothèse des proportionnalités des risques a été convenablement mené et du fait du rejet de l'hypothèse des risques proportionnels dans un certain nombre d'essais, à la fois pour la survie globale et la survie sans progression radiologique, une approche se basant sur les polynômes fractionnaires a été retenue, ce qui est un choix tout à fait justifié et acceptable et qui permet d'exprimer des HR variant au cours du temps.

Enfin, un modèle à effet fixe a été retenu considérant la taille réduite du réseau, ce qui est aussi acceptable.

Nous allons vous présenter assez brièvement, mais en rentrant quand même dans les détails, les trois réserves qui portent sur la méthode d'estimation et d'intégration de l'efficacité. Le premier point est un point important qui porte sur la méthodologie peu robuste de la méta-analyse en réseau, qui conduit à une incertitude difficilement explorable sur l'estimation de l'efficacité relative de PLUVICTO versus les autres traitements et par voie de conséquence sur l'estimation du RDCR.

Nous proposons une réserve importante pour deux aspects.

D'une part, c'est le fait que la méta-analyse en réseau n'intègre pas les données ajustées de l'essai VISION sur les abandons. Ce choix n'a pas été justifié et pourrait éventuellement conduire à biaiser les résultats de la méta-analyse en réseau, puisque l'industriel nous a fourni des analyses avec ajustement sur les abandons et ces analyses ont produit des HR plus proches de 1 que ceux des données non ajustées, bien que cette différence soit faible. Il y a donc une incertitude sur cet aspect.

Le deuxième point est le plus problématique, il porte sur l'analyse de l'hétérogénéité qui est incomplète. Nous relevons d'abord une critique sur la documentation de l'hétérogénéité. Nous n'avons pas de précision sur la méthode d'identification et de sélection des variables cliniques qui ont été comparées dans les différents essais pour comparer les populations des différents essais et il est impossible de savoir si ces variables étaient les plus pertinentes et s'il n'y aurait pas d'autre facteur d'intérêt, potentiellement modificateurs d'effet, qui n'auraient pas été comparés.

Il y a également un point qui est très problématique, à savoir que l'analyse de l'impact de l'hétérogénéité sur l'estimation des HR est insuffisante. Nous avons observé dans l'analyse de l'hétérogénéité certaines différences, notamment sur la répartition des patients selon la gravité entre les différents essais sur la base du PSA, du LDH et des traitements antérieurs, avec probablement des patients plus graves dans l'essai VISION. La discussion sur les potentiels biais que ces différences pourraient générer sur l'estimation des HR est très insuffisante.

Par ailleurs, et c'est un point understandable pour les raisons que l'industriel nous fournit, l'impact de l'hétérogénéité sur les résultats est inconnu dans la mesure où nous n'avons pas pu réaliser une méta-régression sur les potentielles variables d'intérêt. Du fait de l'absence des données individuelles notamment, il était impossible de faire un ajustement statistique sur les éventuelles différences.

La deuxième réserve est une réserve mineure, cette fois-ci, qui porte sur la méthode d'extrapolation des courbes de survie du fait d'un risque probable de surajustement des données auquel expose l'absence de corrélation entre la dynamique des HR estimés par les polynômes fractionnaires, qui est un HR évoluant au cours du temps, et les points d'inflexion du modèle flexible extrapolant la survie du BSOC. La survie du BSOC a été extrapolée par un type de modèle à deux nœuds, et cette absence de corrélation entre les points d'extrapolation entre les bras est critiquée.

Enfin, il y a une réserve importante sur l'hypothèse de maintien de l'effet traitement. En analyse de référence, l'industriel suppose que l'effet du traitement de PLUVICTO observé dans l'essai VISION dont le délai médian est de 20,9 mois et sur une durée moyenne de traitement par

PLUVICTO inférieure à 7 mois est maintenu jusqu'à la fin de l'horizon temporel. Cette hypothèse n'a pas été discutée et validée par des arguments cliniques sur le mécanisme d'action de PLUVICTO. De plus, l'impact du maintien de cette efficacité n'a pas été exploré en analyse de sensibilité en scénario. L'impact sur le RDCR de l'hypothèse de maintien étant inconnu, nous proposons une réserve importante.

Le chef de projet, pour la HAS.- Les événements intercurrents considérés dans le modèle sont tout d'abord les effets indésirables de grade 3-4, qui sont sélectionnés avec une fréquence de survenue supérieure à 1 dans les essais VISION et CARD, et qui ont un impact sur les coûts et les utilités dans le modèle. On retrouve également les arrêts de traitement qui sont documentés à partir des essais VISION et de la littérature pour les comparateurs externes. Ils sont estimés à partir des durées moyennes de traitement observées dans ces sources de données.

Enfin, on retrouve les événements squelettiques symptomatiques. Dans le modèle, ces événements ont un impact sur les utilités et les coûts et sont modélisés au premier cycle du modèle. Il est également considéré que la survenue de ces événements squelettiques symptomatiques et leur distribution sont spécifiques du traitement reçu. Ce choix est acceptable compte tenu de la démonstration d'un bénéfice dans les essais cliniques VISION et CARD.

Enfin, on considère des traitements post-progression dans le modèle. Ces traitements post-progression sont documentés à partir des données observées dans les essais VISION et CARD. Seul un impact sur les coûts est modélisé. Toutefois, ces traitements post-progression sont appliqués une fois à l'entrée du modèle. Sur ce point, nous proposons une réserve mineure puisque l'application des coûts des traitements subséquents est considérée indépendamment de la proportion de patients dans l'état de survie post-progression à chaque cycle dans le modèle.

Concernant les postes de coûts considérés dans l'analyse, on retrouve :

- les coûts d'acquisition et d'administration des traitements ;
- les coûts post-progression ;
- les coûts de suivi de la maladie ;
- les coûts de prise en charge des événements indésirables et des événements squelettiques symptomatiques ;
- les coûts de fin de vie ;
- le coût du test diagnostique.

Sur ces coûts, nous proposons une réserve mineure concernant notamment les coûts de suivi de la maladie. En effet, dans le modèle, il est proposé d'intégrer les coûts de suivi uniquement

jusqu'à 4 mois en survie post-progression radiographique. Ce choix n'est pas justifié. Aussi, nous proposons la réserve suivante : « hypothèse d'intégration du coût de suivi de la maladie limité à 4 mois non justifiée, générant de l'incertitude sur l'estimation des coûts de suivi dans cet état de santé ».

Le chef de projet, pour la HAS. - En termes de données de qualité de vie, les données proviennent de l'essai VISION, dans lequel le questionnaire EQ-5D-5L a été administré, puis une matrice de préférences française a été utilisée pour convertir ces données en score français. Les désutilités associées aux événements indésirables et aux ESS sont issues de la littérature. Un modèle mixte à mesures répétées a été utilisé pour estimer les scores. Deux modèles avec et sans effet du traitement ont été testés.

In fine, en analyse de référence, l'industriel a fait le choix d'appliquer des scores d'utilité indépendants du traitement malgré la mise en évidence d'un effet statistiquement significatif entre le traitement et l'utilité dans le modèle multivarié intégrant la variable traitement.

Cette approche est méthodologiquement inappropriée et ne permet pas de modéliser l'effet observé dans l'essai VISION.

Par ailleurs, c'est vrai que les éléments que nous avons dans le rapport technique ne permettent pas de savoir s'il y avait des raisons valables qui justifieraient de ne pas retenir la significativité des résultats en analyse de référence. On peut notamment penser à toutes ces problématiques liées au fait que l'essai était en ouvert et qu'il y avait beaucoup plus de retraits de consentement dans le bras contrôle. Ces aspects n'ont pas été discutés ni abordés par l'industriel.

La seconde problématique, c'est que l'industriel a testé en analyse de sensibilité en scénario des scores d'utilité dépendants du traitement et a appliqué, pour le cabazitaxel, certaines hypothèses. On voit que le RDCR fluctue selon les hypothèses formulées pour le cabazitaxel. Le RDCR varie de +19 % à l'exclusion du cabazitaxel de la frontière d'efficience, ce qui change quand même les conclusions de l'avis.

Ainsi, nous proposons une réserve importante avec l'intitulé suivant : « absence de justification sur la non-sélection d'un modèle multivarié intégrant les scores d'utilité dépendants du traitement malgré la démonstration d'une différence significative entre les traitements ».

Nous passons à la présentation des résultats de l'analyse de référence. Sur un horizon temporel de 5 ans et selon les choix retenus par l'industriel, la frontière d'efficience est constituée du BSOC, du cabazitaxel et de PLUVICTO. Le RDCR de PLUVICTO + BSOC est de 355 000 euros par QALY versus le cabazitaxel.

Vis-à-vis des analyses de sensibilité en scénario, en plus de celles testant des variations de prix de PLUVICTO, les analyses en scénario qui affectent le plus le RDCR sont celles testées en horizon temporel de 2 ans et celles qui testent d'autres scores d'utilité.

Concernant les analyses de sensibilité probabilistes, la probabilité de 80 % pour PLUVICTO d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer d'environ 700 000 euros par QALY.

Nous proposons une dernière réserve mineure au sujet des choix arbitraires des bornes de variation des paramètres inclus dans les analyses de sensibilité déterministes, qui sont insuffisamment justifiés, et malgré la disponibilité des intervalles de confiance dans l'essai clinique.

Nous allons conclure avec l'impact budgétaire.

Le chef de projet, pour la HAS.- L'analyse d'impact budgétaire est conduite dans une perspective assurance maladie sur un horizon temporel de 5 ans. La population cible proposée est de 2 894 patients par an. Nous reviendrons sur ce point. Les options comparées sont le best supportive care seul et le cabazitaxel en association au best supportive care.

Concernant la population d'analyse, nous retrouvons la même population que celle de l'analyse d'efficacité et de la même manière, aucune analyse de la sous-population de patients mutés BRCA1/2 n'a été conduite en raison de l'absence de données d'efficacité selon le statut mutationnel dans l'essai clinique VISION.

Malgré la faible proportion de patients BRCA positifs et la potentielle substitution préférentielle du PLUVICTO au best supportive care et au cabazitaxel, il n'est pas exclu que la réalisation d'analyses en sous-populations selon le statut mutationnel puisse impacter les résultats de l'analyse d'impact budgétaire. Néanmoins, les données cliniques disponibles ne permettent pas d'estimer précisément l'impact budgétaire dans cette sous-population de patients.

Concernant l'estimation de la population cible, il est proposé d'estimer la population cible à partir de données épidémiologiques qui permettent d'aboutir à une population cible de 5 675 patients par an, correspondant à des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, métastatique, ayant reçu une hormonothérapie, étant hormono-résistants et exprimant les récepteurs PSMA.

Cette population cible de 5 675 patients par an correspond à la population cible qui a été validée par la commission de la Transparence. Dans l'analyse d'impact budgétaire proposée, il est proposé d'appliquer un filtre supplémentaire qui correspond à la proportion de patients éligibles à une deuxième ligne de traitement.

Concernant cette estimation, nous proposons une analyse en plusieurs points. Cette méthode nous semble discutable, tout d'abord parce que l'incidence annuelle stable qui est proposée chaque année n'a pas été discutée. De plus, la proportion de patients éligibles à une nouvelle ligne de traitement est documentée par l'étude de marché TRINITY qui présente plusieurs limites et semble, de ce point de vue, plutôt fragile.

Ces limites sont les suivantes. Tout d'abord, la séquence de traitement considérée dans cette étude de marché n'est plus cohérente avec les recommandations de prise en charge qui ont été mises à jour récemment et qui mettent en évidence qu'il est recommandé en première intention de privilégier une hormonothérapie alors que la séquence de traitement considérée dans l'étude TRINITY commence par un taxane.

Enfin, la deuxième limite que l'on peut poser à cette étude de marché concerne les proportions de patients éligibles à une nouvelle ligne de traitement, qui sont de 51 % en deuxième ligne de traitement et de 23 % en troisième ligne de traitement, ce qui semble sous-estimé au regard des taux de survie de la maladie qui peuvent être documentés et qui sont d'environ 30 % au stade métastatique, ainsi qu'au regard des profils de tolérance des traitements qui sont acceptables et qui ne justifieraient pas une inéligibilité aux lignes de traitement aussi importante.

Enfin, le dernier point concernant l'estimation de la population cible est que les analyses de sensibilité qui sont proposées reposent sur des variations arbitraires de la population cible de plus ou moins 10 %, proposant de ce fait une population cible de 2 604 patients à 3 183 patients et finalement, ne permet pas d'explorer pleinement l'incertitude autour de cette estimation de la population cible.

Compte tenu de l'ensemble de ces points, nous proposons une réserve importante sur l'estimation de la population cible qui est la suivante. « Méthode d'estimation de la population cible peu robuste notamment au regard des limites de la source de données documentant la proportion de patients éligibles à une nouvelle ligne de traitement et de l'absence d'analyse de sensibilité appropriée. »

Par ailleurs, au regard de cette incertitude autour de l'estimation de la population cible, nous proposons dans le projet d'avis de présenter les résultats de l'analyse d'impact budgétaire en retenant la population cible de 5 675 patients par an.

Concernant les parts de marché et la population rejointe, nous sommes ici dans un modèle incident-prévalent. Vous pouvez voir ici présentés dans les tableaux les parts de marché proposées par l'industriel. Enfin, est présentée la population rejointe incidente dans les scénarios avec et sans PLUVICTO, en retenant une population cible de 5 675 patients par an.

L'analyse d'impact budgétaire repose sur les données issues de l'analyse d'efficience. En conséquence, on retrouve des réserves en miroir de celle de l'analyse coût-efficacité. Elles sont les suivantes. « Estimation des coûts issue de l'analyse de référence du modèle d'efficience incertaine compte tenu des limites liées à l'estimation des effets traitement relatifs et à la méthode d'extrapolation des courbes de survie. » Ici, il s'agit d'une réserve importante.

Enfin, nous retrouvons deux réserves mineures avec :

- une réserve sur les coûts concernant l'hypothèse d'intégration du suivi de la maladie limitée à 4 mois en survie sans progression radiographique non justifiée et générant une incertitude sur l'estimation des coûts de suivi dans cet état de santé ;
- l'application de l'intégralité des coûts de traitements subséquents en année 1 indépendamment de la proportion de patients en survie post-progression chaque année qui génère une surestimation de ce poste de coûts pour chaque cohorte incidente dans le modèle d'impact budgétaire.

Enfin, concernant les postes de coût, on retrouve les mêmes postes de coût que dans l'analyse coûts-efficacité. Toutefois, concernant l'intégration du coût du test diagnostique, ici, nous proposons une réserve mineure puisque le coût du test diagnostique est appliqué uniquement aux patients traités par PLUVICTO dans le scénario avec PLUVICTO, alors que cliniquement, il aurait dû être appliqué à la totalité de la population dans le scénario avec PLUVICTO, ce qui conduit finalement à une légère surestimation de l'impact budgétaire.

Concernant les résultats de l'analyse d'impact budgétaire cumulés à 5 ans, si on regarde l'analyse initialement présentée par l'industriel qui retenait une population de 2 864 patients par an, on avait un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur 5 ans pour un traitement de [REDACTED] patients par PLUVICTO, ce qui représentait une augmentation du budget de l'assurance maladie de 139 %. Finalement, en retenant une population cible de 5 675 patients par an, on aboutit à un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur 5 ans, pour un traitement de 18 298 patients par PLUVICTO, ce qui correspond à une augmentation du budget de l'assurance maladie de 147 %.

Pour les analyses de sensibilité, dans l'analyse initialement présentée par l'industriel, on observe les variations qui sont présentées sur ce tableau. On peut voir que ces variations sont similaires dans l'analyse dans laquelle on retient une population cible de 5 675 patients par an avec, comme paramètres ayant le plus d'influence, l'horizon temporel de plus de 3 ans ainsi que la variation des parts de marché de PLUVICTO diminuée de 25 %.

Voilà pour l'analyse de l'impact budgétaire.

Nous vous proposons maintenant de passer à la synthèse des réserves. Finalement, nous vous avons présenté l'ensemble des réserves de l'analyse d'efficacité et nous avons trois réserves importantes et cinq réserves mineures.

Pour l'analyse d'impact budgétaire, nous avons deux réserves importantes et trois réserves mineures.

Nous vous proposons de passer à la proposition d'avis de la commission et aux données complémentaires. Je vais partager le projet d'avis.

Concernant la conclusion de la commission, nous proposons la conclusion suivante.

Compte tenu de ce qui précède, la commission conclut que :

- au prix revendiqué de [REDACTED] euros toutes taxes comprises par flacon et sous les hypothèses retenues par l'industriel, PLUVICTO + best supportive care est associé à un RDCR de 355 022 euros par QALY gagné versus cabazitaxel + best supportive care sur 5 ans ;
- le produit est coût-efficace dans 80 % des cas pour une disposition à payer d'environ 700 000 euros par QALY ;
- ce RDCR est caractérisé par une incertitude non explorée exigeant de l'interpréter avec prudence du fait notamment des limites liées à la méthode d'estimation de l'efficacité relative et des scores d'utilité des traitements ;
- l'évaluation économique proposée ne permet pas d'évaluer l'efficacité de PLUVICTO chez les patients BRCA1/2 positifs en raison de l'absence de données cliniques selon le statut BRCA1/2 dans l'essai clinique VISION ;
- au prix revendiqué, et en retenant la population cible estimée par la commission de la transparence (5 675 patients par an), la mise à disposition de PLUVICTO dans l'indication engendrerait une augmentation de 147 % de l'impact budgétaire sur 5 ans pour le traitement de 18 298 patients par PLUVICTO.

S'agissant des données complémentaires, considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données visant notamment à :

- documenter l'efficacité à long terme et la qualité de vie, notamment au moyen de données comparatives recueillies en vie réelle ;
- affiner l'estimation de la population cible au moyen de données quant aux séquences de traitement dans l'indication.

M. SERRIER.- Merci. La parole est aux rapporteurs, Driss et Sandrine, dans l'ordre que vous préférez.

Mme LOUBIERE.- J'ai très peu de choses à dire. Je remercie les chefs de projet pour cette présentation très claire. Je suis tout à fait en accord avec les réserves qui ont été proposées. Vous avez fait une présentation très claire. On voit bien que nous n'avons pas mis de réserve majeure, mais que les réserves mineures ou importantes qui ont été proposées ont été argumentées.

C'est vrai que nous avons beaucoup débattu sur la question de la taille de la population cible pour l'analyse d'impact budgétaire et je n'ai pas souvenir qu'il y ait eu ce genre de discussions préalablement. Il était intéressant de voir que nous pouvions questionner le choix de l'industriel, par rapport notamment à la population validée par la commission de la transparence.

Pour ma part, je n'irai pas plus loin. Merci encore pour cette présentation qui a été très claire. Je laisse la parole à Driss et je le remercie d'avoir été un corapporteur d'excellence sur ce dossier.

M. le Dr BERDAI.- Merci, Sandrine, j'ai été très bien accompagné. Merci aux chefs de projet pour le gros travail effectué. Je serai tout aussi court parce que justement l'exposé a été très complet.

Je veux simplement souligner, dans ce dossier intéressant, le fait qu'il le soit en particulier par la nature innovante du médicament, puisque c'est un médicament de radiothérapie interne vectorisée qui reconnaît donc l'antigène spécifique sur la surface des cellules visées et qui délivre un produit radioactif émetteur bêta, donc qui délivre une émission bêta d'énergie moyenne qui pénètre de 2 millimètres les tissus avec une demi-vie de 7 jours. On est donc vraiment sur un produit qui propose une approche thérapeutique nouvelle, en sachant que ce produit est administré toutes les six semaines avec un nombre maximal d'injections de 6.

Cela sous-entend d'ailleurs de caractériser la tumeur en termes d'expression de cette protéine PSMA. Un point important à considérer aussi dans l'analyse d'impact budgétaire est donc l'imagerie par TEP nécessaire à cette identification, avec un marqueur spécifique au gallium que nous avons discuté au cours de l'élaboration de ce rapport.

Il y a toutes les questions qui ont été abordées sur la stratégie thérapeutique sur lesquelles je ne reviendrai pas.

Il y a un point aussi intéressant et favorable dans ce dossier, qui est la facilitation de construction du modèle par rapport à la délivrance de données cliniques suite à un essai clinique de méthodologie satisfaisante, c'est-à-dire une étude de phase 3 randomisée menée par le laboratoire, avec un test de supériorité en comparatif par rapport au best of care, avec aussi un choix pertinent de critère de mesure d'effet, avec deux co-critères principaux dont celui de la survie globale, qui est important, et la mise en évidence d'un bénéfice d'une survie médiane de

4 mois. On part de 11 mois environ à un peu plus de 15 mois. Ce n'est pas considérable, mais c'est un bénéfice quand même, avec confirmation par la commission de la transparence du niveau III de l'ASMR demandé par le laboratoire.

Nous avons eu une grosse discussion sur laquelle je ne reviendrai pas non plus sur la population rejointe, du fait effectivement de la nature innovante qui a d'ailleurs été confirmée par un statut d'ATU puis d'accès précoce. Il apparaissait naturel de confirmer le chiffre avancé par la commission de transparence et d'ailleurs proposé par l'industriel avec une hypothèse maximaliste qui correspond à tous les patients qui pourraient bénéficier de ce traitement. On arrive à un chiffre de 5 700 environ.

Voilà, je n'irai pas plus loin pour laisser place à la discussion et essayer de répondre aux questions qui sont posées. Merci.

M. SERRIER.- Merci, Driss et Sandrine. J'ai trouvé la présentation très claire et l'avis très clair aussi. Nous verrons s'il y a des remarques.

J'en ai juste une petite avant d'ouvrir la discussion aux autres membres de la CEESP. C'est une remarque de forme, mais c'est pareil, des pourcentages ce n'est pas parlant en fonction du montant. Je trouve dommage, dans la conclusion, de mettre le pourcentage d'augmentation de l'impact budgétaire et pas le montant, parce qu'ici il est colossal. Serait-il possible de l'ajouter quelque part entre parenthèses ? On peut garder le pourcentage. Soit on laisse le pourcentage et on met le montant entre parenthèses, soit on fait l'inverse, mais personnellement j'aimerais bien que le montant apparaisse dans la conclusion. Ce n'est que mon avis.

Y a-t-il d'autres remarques ?

Visiblement, c'était extrêmement clair. L'avis vous convient-il en l'état ?

Je confirme que vous avez été très clairs.

Mme MARGIER.- Nous en avons beaucoup discuté en GT.

M. SERRIER.- Tout à fait.

Mme MARGIER.- C'est vrai que le montant est colossal et c'est bien de le faire apparaître.

Le chef de projet, pour la HAS.- Je fais juste un petit commentaire supplémentaire sur la fameuse population cible, qui a suscité beaucoup de discussions en GT économique. Ce que nous critiquons ici, ce n'est pas le fait qu'il y ait une différence entre les populations soumises côté CEESP et côté CT. Pour l'AIB, on est dans un exercice un peu différent et nous pourrions accepter des filtres supplémentaires pour être encore plus précis et proches de la réalité.

Là, ce que nous critiquons, c'est cette incertitude sur le pourcentage de patients éligibles à une deuxième ligne par les limites que nous avons soulignées dans la source de données TRINITY. C'est vraiment ce point qui légitime le fait que nous souhaitons, comme le disait Driss, montrer que finalement, peut-être que le chiffre de 5 675 patients pourrait-être une borne plus ou moins haute qu'il est pertinent de mettre en avant dans les conclusions pour signifier la valeur de l'impact budgétaire supérieure.

M. le Dr BERDAI.- Pour compléter les propos du chef de projet que je corrobore, c'est l'une des raisons pour lesquelles les données complémentaires seront intéressantes. Par ailleurs, on n'exclut pas qu'il puisse y avoir quantité d'évènements intercurrents qui puissent influencer ce chiffre.

Cela peut être lié aussi bien à l'environnement concurrentiel, à de nouvelles molécules proposées, à des évolutions de stratégie de prise en charge, mais cela peut être aussi intrinsèque au produit, notamment sur les limitations de fourniture de ce produit. Les radiopharmaceutiques sont toujours difficiles à fabriquer et peuvent par nature aboutir à ne pas répondre à toute la demande qui existe, d'où l'importance de données complémentaires pour éventuellement corroborer les hypothèses à la réalité.

M. SERRIER.- Merci pour ces précisions très claires. Il y a une question sur les extensions ultérieures possibles de Daniel.

M. le Dr BERDAI.- C'est une question très pertinente qui va dans la continuité de ce que je disais, c'est-à-dire qu'il peut aussi y avoir, pour ce produit, comme c'est classique dans ce type d'indications, des extensions d'indication, mais là, c'est à la main de l'industriel et de son développement clinique. Nous nous exprimons là uniquement pour l'indication soumise.

M. BIDEAU.- Tout à fait. Ce que je voulais simplement dire, c'est qu'il était très important de souligner que dans certaines indications, nous l'avons connu pour d'autres traitements anticancéreux, nous avons vu apparaître KEYTRUDA et beaucoup d'autres médicaments avec de nombreuses indications ultérieures. Si on a déjà un coût très élevé sur la première indication, quid des suivantes ? J'interroge là-dessus parce que c'est très important et cela revient aussi sur le débat que nous avons déjà eu sur les thérapeutiques coûteuses, sur lesquelles nous devons nous interroger plus globalement.

M. SERRIER.- Tout à fait. Merci, Daniel. Je pense que nous sommes prêts pour passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Avis favorable : 18 voix