

TRANSCRIPTION DES DÉBATS - CEESP du 11 mars 2025

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.

- **Validation - Avis économique – PADCEV indiqué en association avec le pembrolizumab dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine (ASTELLAS PHARMA) – ECO-EFFI 823**

M^{me} CHEVREUL.- Ce que je vous propose, c'est qu'on commence avec l'avis économique sur PADCEV, même s'il manque quelques personnes, si les cheffes de projet sont d'accord.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous, nous allons vous présenter le dossier PADCEV l'enfortumab vedotin, qui est en association avec le pembrolizumab, indiqué pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine.

Dans le cadre de ce dossier, on remercie chaleureusement nos rapporteurs, Hassan Serrier et Yann Videau, et l'apport méthodologique d'un chef de projet sur le dossier.

Tout d'abord quelques mots sur le contexte de l'évaluation. PADCEV a reçu une AMM le 26 août 2024 en association avec le pembrolizumab dans l'indication de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine. Pour cette indication, une autorisation d'accès précoce post-AMM a été octroyée en septembre 2024. Au 10 janvier 2025, environ 834 patients ont été traités par ce traitement. Le libellé de l'indication de l'AMM revendiquée est identique au libellé de l'AMM.

Dans le cadre de ce dossier, il n'y a pas de contribution d'association de patients.

Quelles étaient les revendications de l'industriel ? Un SMR important a été revendiqué et une ASMR II. Le prix revendiqué est de 472 euros pour 20 milligrammes et 708 euros pour 30 milligrammes pour PADCEV, ce qui correspond à un coût de 3 716 euros pour un cycle de 21 jours de traitement avec un poids moyen de 76 kilos. La population cible est estimée à environ 6 000 patients maximum par an, et étant donné le chiffre d'affaires, toutes indications confondues en deuxième année de commercialisation de [REDACTED] d'euros. Une analyse d'impact budgétaire a été fournie.

Concernant le contexte clinique, concernant les recommandations de prise en charge des patients atteints d'un cancer urothélial, d'après les recommandations françaises de 2022-2024 de l'AFU, la Société française d'urologie, le traitement de première ligne repose sur les polychimiothérapies à base de sels de platine, avec une distinction des patients éligibles aux cisplatines et des patients non éligibles aux cisplatines. Chez les patients éligibles aux cisplatines, le protocole avec

gemcitabine-cisplatine, ou un autre protocole à haute dose qui s'appelle MVAC. Chez les patients non éligibles aux cisplatines, des chimiothérapies à base de carboplatine sont recommandées.

Pour les patients qui n'ont pas progressé après la chimiothérapie à base de sels de platine, un traitement d'entretien peut être administré, avec l'avelumab en monothérapie. Selon les dernières recommandations européennes de l'EAU qui ont été mises à jour, l'association enfortumab vedotin plus pembrolizumab serait une nouvelle option thérapeutique pour les patients, en première ligne dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique.

L'essai clinique qui a été réalisé par l'industriel et sur lequel repose la modélisation, c'est l'essai clinique EV-302. C'est un essai clinique de phase III, de supériorité, multicentrique, en ouvert, randomisé en groupes parallèles, comparatif versus chimiothérapie. Il y a deux groupes de traitement dans cet essai clinique, le groupe A avec l'association PADCEV plus pembrolizumab, et le groupe B avec le bras de chimiothérapie, gemcitabine plus cisplatine ou carboplatine. Sachant que pour les patients répondant à la chimiothérapie, un traitement d'entretien par avelumab était possible par l'investigateur. Il y avait un amendement au protocole pour cet essai clinique par rapport au traitement d'entretien par avelumab, avec la clarification de comment pouvait être utilisé cet entretien par avelumab chez les patients éligibles et qui n'ont pas progressé. Cela a son importance pour la suite.

Les deux critères de jugement principaux, c'est la survie sans progression et la survie globale.

En termes de résultats, sur le *cut off* d'août 2024, l'association PADCEV plus pembrolizumab, par rapport au bras de chimiothérapie, a entraîné l'amélioration d'à peu près 52 % du risque de progression de la maladie ou du décès. Par rapport à la survie globale, également au *cut off* d'août 2024, il y a une amélioration statistiquement significative de la survie globale pour l'association PADCEV plus pembrolizumab, par rapport au bras de chimiothérapie, avec une réduction de la mortalité d'environ 49 %.

Juste pour la suite, dans le projet d'avis des abréviations, EV correspond à enfortumab vedotin, PADCEV et P pour pembrolizumab.

Tout d'abord sur les choix structurants et l'objectif. L'objectif est d'évaluer l'efficacité de PADCEV en association au pembrolizumab comparativement aux stratégies thérapeutiques utilisées et disponibles actuellement dans la prise en charge des patients de l'indication. Le type d'analyse est classique avec une analyse coût-utilité et coût-efficacité, la perspective collective restreinte au système de santé. L'horizon temporel a été réduit après échange technique à dix ans. C'est un

horizon temporel qui nous a paru acceptable. L'actualisation est de 2,5 %. La population d'analyse correspond à la population de l'indication de l'AMM. Dans le cadre de ce dossier, il n'y a pas d'analyse en sous-population, ce qui nous a paru également cohérent, on y reviendra par la suite.

Concernant les comparateurs, l'intervention évaluée est l'association enfortumab vedotin et pembrolizumab. Les comparateurs sont la chimiothérapie à base de platine, gemcitabine plus cisplatine ou carboplatine, qui sont regroupés dans un bras unique qui peut être suivi par un traitement d'entretien par avelumab.

Plusieurs comparateurs ne sont pas retenus dans l'analyse, notamment les protocoles MVAC à haute dose, pembrolizumab et atezolizumab seuls, et l'association nivolumab plus chimiothérapie. Leur exclusion est justifiée dans le dossier et nous a paru acceptable.

Globalement, sur les choix structurants, il n'y a pas forcément de remarques particulières supplémentaires.

Concernant la population simulée, classiquement, c'est celle de l'essai clinique EV-302, qui a évalué l'efficacité de l'association enfortumab vedotin et pembrolizumab. Concernant l'analyse de la représentativité, les caractéristiques des patients de l'essai clinique EV-302 ont été comparées à deux types de données : les données de l'accès précoce et les données de vie réelle. Il y avait deux types d'études, EVEREST 2 et EVOLVE 2. EVEREST est une étude de vie réelle sur des dossiers patients, et EVOLVE 2, c'est une étude PMSI réalisée par l'industriel.

De manière générale, que peut-on dire sur la population simulée ? Il y a quelques différences sur certaines caractéristiques des patients, notamment l'âge, le score ECOG, la localisation primaire de la tumeur, les sites métastatiques et les catégories métastatiques. Ces différences sont discutées par l'industriel et il n'est pas attendu de différence d'efficacité sur ces caractéristiques au regard des analyses en sous-groupe qui sont fournies. Des analyses de sensibilité sont également réalisées sur plusieurs de ces caractéristiques, notamment l'âge, le poids et la proportion d'hommes qui ont un impact limité sur les résultats.

Il y a toutefois un point à relever sur la représentativité qui fait écho avec la présentation de l'essai clinique tout à l'heure par rapport au traitement d'entretien. En effet, dans le traitement chimiothérapie plus sels de platine, le traitement par l'entretien par avelumab n'a pas été systématique chez les patients répondeurs de l'essai clinique EV-302. On a environ 69 % des patients qui ont été traités par ce traitement d'entretien, mais finalement environ 30 % des patients qui auraient dû recevoir ce traitement conformément aux recommandations ne l'ont pas reçu. Pourquoi ? Parce qu'il y a aussi un amendement en cours de protocole sur l'utilisation de ce

traitement par maintenance qui a fait que la totalité des patients qui devaient le recevoir ne l'ont pas reçu.

C'est un point qui est relevé ici sur le fait que la transposabilité des résultats de l'essai à la pratique pourrait ne pas être assurée à cause de ce point, mais qui est inaudible 0.12.00 audio 1 par le fait de cet amendement en cours de réalisation de l'essai clinique. Une réserve mineure y a été associée avec le libellé suivant : « La transposabilité de la population simulée à la pratique courante française n'est pas assurée dans la mesure où 31 % des patients de l'essai clinique EV-302 n'ont pas reçu de traitement de maintenance conformément aux recommandations en vigueur. »

Un point supplémentaire, l'industriel rapporte que dans les études de vie réelle, finalement, 30 % des patients reçoivent ce traitement de maintenance, ce qui correspond au chiffre de l'essai. C'est pour cela qu'il y a une petite zone d'incertitude sur tous les patients qui auraient dû le recevoir et ne l'ont pas reçu, mais en même temps, cela correspond à la proportion observée aujourd'hui en vie réelle.

Sur la structure du modèle, c'est une structure de modèle classique, avec un modèle de survie partitionnée à trois états de santé : la survie sans progression, la progression et le décès. C'est une structure de modèle qui nous a paru acceptable et cohérente avec l'histoire naturelle de la pathologie et les données cliniques disponibles.

On vous propose ensuite de passer aux événements intercurrents, avec successivement les événements indésirables, les arrêts de traitement et les traitements ultérieurs.

Tout d'abord, les événements indésirables. La sélection des événements indésirables s'est faite sur la fréquence de moins de 2 % des événements indésirables et sur la sévérité avec des événements indésirables de grade supérieur ou égal à trois. Un point à mentionner en particulier, c'est qu'au départ, le fait de sélectionner ces événements indésirables sur ce critère a permis de modéliser 45 % des événements indésirables du bras enfortumab vedotin plus pembrolizumab, et 77 % du bras chimiothérapie à base de platine, donc un certain déséquilibre entre les deux bras. Post échange technique un réajustement des fréquences a été fait pour rééquilibrer les bras à 100 % dans les deux bras. Les événements indésirables proviennent de l'essai clinique EV-302 sur les bras traitements, PADCEV plus pembrolizumab et chimiothérapie plus platine. Pour le traitement d'entretien avelumab, cela n'a pas été collecté dans l'essai. Cela provient d'un autre essai, l'essai d'avelumab, qui s'appelle JAVELIN Bladder, qui a intégré ces événements indésirables.

Sur les arrêts de traitement, peut-être qu'on peut passer un peu plus de temps parce qu'on a un point particulier à vous partager. Pour les arrêts de traitement, pour le bras enfortumab vedotin plus pembrolizumab, les courbes de Kaplan-Meier et les durées de traitement ont été intégrées. La durée de traitement de PADCEV et pembrolizumab a été extrapolée de manière indépendante, puisqu'on n'a pas exactement les mêmes durées de traitement et règles d'arrêt pour les deux traitements. Pour pembrolizumab, une règle d'arrêt à 24 mois a été retenue, ce sera détaillé diapositive suivante. Pour le bras chimiothérapie plus platine, également la courbe de Kaplan-Meier a été retenue avec une règle d'arrêt à 4,14 mois pour ce traitement. Pour la maintenance par avelumab, également la courbe de Kaplan-Meier de l'essai a été retenue et extrapolée à partir du quinzième mois avec une règle d'arrêt à 60 mois.

Quels sont les deux points que l'on souhaite vous présenter en particulier ? Ce sont les deux règles d'arrêt pour les traitements pembrolizumab et avelumab sur lesquels on a eu pas mal de discussions.

Tout d'abord pour pembrolizumab, dans le RCP, la durée de traitement, c'est jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Dans le protocole de l'essai clinique, on a un maximum de 35 cycles retenus, environ 24 mois. Dans l'essai clinique, sur la courbe de Kaplan-Meier de la durée de traitement, on a des patients qui sont traités environ jusqu'à 31 mois. Dans la modélisation, on retient cette règle d'arrêt de 24 mois. C'est ce qui est représenté sur la diapositive ici avec la courbe en rouge foncé qui est la durée de traitement pembrolizumab. Finalement, on modélise une durée de traitement qui n'est pas extrapolée puisqu'on a les données dans l'essai clinique directement avec cet arrêt à 24 mois bien qu'il y ait quelques patients qui continuent jusqu'au mois 31.

Le deuxième point, c'est sur avelumab et son traitement de maintenance. Dans le RCP, on a un traitement jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Dans l'essai clinique, quand on voit la courbe de Kaplan-Meier de la durée de traitement, on a quelques patients qui sont encore traités à plus long cours pour la maintenance, mais le suivi de l'essai s'est arrêté. En revanche, cela concerne assez peu de patients qui continuent sur le long cours. Dans la modélisation, on a une règle d'arrêt à 60 mois pour avelumab. Pourquoi cette règle de 60 mois ? Cela provient d'un autre essai clinique, de l'essai clinique JAVELIN Bladder qui avait évalué l'avelumab. L'industriel rapporte que ce serait la durée considérée comme suffisante pour observer la progression de tous les patients. C'est pour cela que cette règle de 60 mois a été retenue pour les arrêts de traitement.

Deux points supplémentaires sur les avis d'experts. L'industriel a sollicité des experts cliniciens qui rapportent qu'en général, on a un plateau de la durée de traitement à 10 % environ à deux ans, même s'il y a la possibilité de poursuivre le traitement au-delà, mais que dans la plupart des cas, le traitement par avelumab est arrêté au bout de deux ans. Nous avons également sollicité un expert clinicien pour cette durée de traitement par avelumab. Finalement, il n'y a pas de consensus à ce jour sur la durée de traitement préconisée pour avelumab. Cela pourrait être considéré comme un traitement plus ou moins au long cours, mais que les études sont en cours pour analyser la durée de traitement de cette maintenance.

Au regard de tous ces éléments sur les règles d'arrêt de traitement qui sont utilisées dans la modélisation, ce sont des règles d'arrêt de traitement incertaines, puisque finalement, on n'a pas vraiment de consensus établi sur ces règles d'arrêt. On a des arguments qui peuvent s'entendre en faveur des règles d'arrêt qu'ils ont retenues, d'autres où finalement, ce n'est pas forcément dans le bon sens. On a proposé une réserve importante sur cette durée de traitement, puisqu'on a des coûts de traitement qui sont directement liés à ces durées de traitement.

Nous vous proposons une réserve avec le libellé suivant : « Les hypothèses relatives aux règles d'arrêt de traitement pour pembrolizumab et avelumab demeurent incertaines en l'absence de consensus établi à ce jour. »

Sur les traitements ultérieurs, il n'y a pas forcément de remarque particulière. Ce qui a été intégré dans la modélisation nous est apparu acceptable. On a un regroupement des traitements post-progression de deuxième et troisième ligne en une ligne ultérieure. On a la répartition de l'essai clinique qui est utilisée dans l'analyse de référence. Les durées médianes de traitements post-progression sont utilisées.

Peut-être un point dans l'analyse critique à relever, c'est qu'on a des traitements dans l'essai clinique qui ne sont pas toujours représentatifs de la pratique française. Des analyses de sensibilité en scénario ont donc été menées en intégrant des traitements plus représentatifs de la pratique française, notamment de l'étude EVEREST 2 qui conduit à augmenter le RDCR de 6,6 %. L'avantage de conserver cette répartition de l'essai clinique, c'est qu'on est cohérent avec les données d'efficacité intégrées dans la modélisation. Cela nous a paru acceptable.

Je laisse l'autre cheffe de projet continuer sur les hypothèses d'extrapolation.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Merci. Concernant les hypothèses d'extrapolation, tout d'abord l'industriel a recours à une méthode d'extrapolation par morceau. Il va appliquer une fonction paramétrique à partir d'un point temporel qui est défini. Ce point temporel est défini

par le nombre de patients encore à risque qui devient inférieur à 10 % de l'effectif initial dans les deux bras de traitement. Par contre, si ce point conduit à avoir une estimation de la courbe de Kaplan-Meier qui a trop de censures, à ce moment-là, l'industriel va prendre le suivi médian comme point temporel. Il justifie ses règles afin d'utiliser au maximum les données observées dans l'essai EV-302.

Notre avis est que ce point temporel est arbitraire et que l'industriel ne nous a pas fourni de justification statistique. Il ne définit pas également ce qu'il appelle un nombre de censures trop important. Toutefois, actuellement, il n'existe pas de recommandations sur ce point temporel. Le guide HAS dit seulement qu'il faut utiliser au maximum les données observées. L'industriel a également fourni des analyses de sensibilité en scénario. L'impact sur le RDCR est en partie exploré et on peut voir qu'il est limité, notamment avec des analyses de sensibilité à T0 qui montrent qu'on a un impact sur le RDCR de 0 % pour la survie sans progression lorsqu'on extrapole à partir de T0 et un impact de 3 % pour la survie globale.

Concernant la durée de l'effet de traitement, l'industriel fait implicitement une hypothèse de réduction de l'effet de traitement puisque les fonctions paramétriques qui ont été retenues supposent que l'effet de traitement se réduit et qu'à partir de cinq ans, on va avoir des risques instantanés de décès qui vont devenir supérieurs dans le bras enfortumab vedotin plus pembrolizumab par rapport au bras chimiothérapie. La plausibilité clinique de cette hypothèse est questionnable, mais dans tous les cas, elle est défavorable au produit évalué.

On va maintenant passer à la méthode d'estimation des courbes de survie. Concernant la survie sans progression, l'industriel a tout d'abord testé l'hypothèse des risques proportionnels. Pour cela, il a utilisé l'inspection visuelle des courbes de log-cumulatifs et le test de Schoenfeld. Comme on peut le voir sur le graphique, les courbes de log-cumulatifs se croisent, ce qui conduit à un rejet de l'hypothèse des risques proportionnels. Le test de Schoenfeld est également significatif. C'est pour cela que l'industriel a choisi un modèle indépendant.

Sur le choix des fonctions statistiques, l'industriel a retenu pour les deux bras de traitement ce qui permettait le meilleur ajustement statistique. C'était la distribution gamma généralisée pour le bras enfortumab vedotin plus pembrolizumab et pour le bras chimiothérapie, c'était une distribution log logistique. Les fonctions étaient appliquées à partir du 18e mois, selon la règle des 10 % de patients encore à risque.

Sur la méthode d'estimation de la survie globale, pour l'hypothèse des risques proportionnels, on peut voir que sur les courbes de log cumulatif, les courbes se croisent également, ce qui conduit

à un rejet de l'hypothèse. Par contre, le test de Schöenfeld ne permet pas de rejeter cette hypothèse puisqu'il n'était pas significatif.

Au vu de la divergence entre les deux tests, l'industriel a tout de même choisi de rejeter l'hypothèse des risques proportionnels et de choisir un modèle indépendant. Comme pour la survie sans progression, dans les deux bras de traitement, il a retenu la distribution qui permettait le meilleur ajustement statistique. Cette fois-ci, la fonction est appliquée à partir du 29e mois, puisque la règle des 10 % conduisait à avoir une courbe de Kaplan-Meier avec trop de censures. Il a choisi de retenir le suivi médian, donc le 29e mois.

On n'a pas de réserve. Cela a été correctement mené par l'industriel. Par contre, il n'a pas justifié le choix de recourir à des fonctions paramétriques différentes entre les deux bras de traitement, sachant que, selon les recommandations du NICE, des fonctions similaires doivent être retenues, sauf en cas de justification contraire. Dans le cadre de ce dossier, cela nous semble understandable de prendre des fonctions différentes, parce que nous sommes sur deux produits avec des mécanismes très différents, c'est-à-dire des immunothérapies versus des chimiothérapies.

On va maintenant passer aux utilités. L'industriel a collecté des données de qualité de vie au cours de l'essai EV-302, à l'aide du questionnaire EQ-5D-5L. Les questionnaires ont été collectés à l'inclusion dans l'étude, puis toutes les semaines jusqu'à la semaine 14, enfin toutes les trois semaines jusqu'à la fin de l'étude. On a des taux de complétion qui restent supérieurs à 75 % jusqu'à la semaine 17. Il applique des désutilités liées aux événements indésirables qui sont issues de la littérature. Les scores d'utilités sont estimés à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées. Les variables qui sont incluses dans ce modèle sont présentées sur le tableau dans la diapositive. Il a décidé d'inclure toutes les variables, quel que soit leur degré de significativité. Alors qu'on peut voir sur le tableau que, par exemple, les variables éligibilité au cisplatine, expression PD-L1 ou métastase hépatique ne sont pas statistiquement significatives. Cela revient à estimer des scores d'utilités moyens de 0,851 pour la survie pré-progression et de 0,797 pour la survie post-progression.

Concernant l'intégration de variables non significatives dans le modèle, l'industriel le justifie en raison du nombre de questionnaires qui est important. Le fait d'inclure des variables non significatives, ça n'aurait quasiment aucun impact sur les écart-types des paramètres finalement obtenus. Sauf qu'il ne fournit pas de modèle alternatif qui justement testerait un modèle sans ces variables non significatives. Nous ne pouvons donc pas savoir l'impact que cela a sur les résultats. C'est pour cela que nous proposons une réserve importante qui a pour libellé : « Des modèles

alternatifs auraient dû être estimés et testés afin de retenir celui ajustant au mieux les données. Étant donné l'absence de significativité statistique, les coefficients associés à certaines variables retenues dans la régression du modèle mixte à mesures répétées. »

Le deuxième point concernant les utilités, c'est que le facteur traitement est significatif, toutefois l'industriel a décidé de ne pas retenir en analyse de référence des scores d'utilités par bras de traitement. Il faut savoir qu'à l'échange technique, on leur avait dit que s'ils nous fournissaient un argumentaire clinique et statistique recevable, ils pouvaient en analyse de référence estimer les scores d'utilité par bras de traitement. En réponse, ils ne nous avaient pas fourni d'argumentaire clinique et ils nous avaient dit que cette variable était certes significative, mais très faiblement significative et qu'en analyse de référence ils conservaient les scores d'utilité indépendants du traitement reçu.

On a tout de même une analyse de sensibilité en scénario qui a été fournie et qui considère les scores d'utilité par bras de traitement. On voit que cela a tout de même un impact assez faible sur le RDCR puisqu'ils diminuent de 6 %.

Sur la validation, les exercices de validation interne et de validation externe ont été correctement menés par l'industriel. On peut voir que la proportion de patients en survie globale et en survie sans progression est modélisée, et dans la majorité des cas assez proche de celle qui est observée dans les différentes sources modélisées par l'industriel. Sur la validation croisée, celle-ci est assez limitée, faute de données disponibles.

Une cheffe de projet, pour la HAS. - Pour continuer sur la partie des coûts, les coûts pris en compte dans l'analyse sont classiques : les coûts d'acquisition, d'administration et suivi, des traitements ultérieurs, les coûts de prise en charge des événements indésirables, les coûts liés au transport et les coûts de fin de vie. Globalement, la mesure et la valorisation des coûts a été bien menée.

Il y a deux points d'attention. Le premier concerne l'intensité de la dose observée dans les essais cliniques qui a été modélisée, à part pour avelumab, puisque cela n'a pas été collecté dans l'essai clinique EV-302. Cela provient d'un autre essai clinique, toujours l'essai clinique JAVELIN Bladder, pour lequel il y a eu un réajustement parce qu'il y avait des ajustements de doses prévus dans cet essai clinique, mais qui n'était pas possible dans l'essai clinique EV-302. On avait des analyses en scénario qui utilisent inaudible 0.30.18 audio 1 doses à 100 % des traitements, qui conduit à un RDCR de +22 %.

Le deuxième point est par rapport au gaspillage, puisqu'en analyse de référence, on considère qu'il n'y a pas de partage de flacons. Toutefois, en creusant dans le modèle Excel, on a constaté que c'est probablement une coquille, mais qu'un menu déroulant était resté sur le partage des flacons en analyse de référence, ce qui a conduit à avoir une analyse de référence qui considère un partage de flacon, alors qu'il a été annoncé qu'on procédait au gaspillage des flacons dans l'analyse de référence. L'analyse de référence est donc d'environ 101 688 euros par QALY, alors que normalement, elle aurait dû être de 104,911 euros par QALY en considérant cette hypothèse du gaspillage. On a proposé de considérer tout de même les résultats, qu'on n'allait pas invalider l'analyse du fait qu'on ait une analyse de référence qui ne porte pas sur ce qui a été annoncé. Mais l'analyse de sensibilité a été menée et on sait que ça bouge de 3 % les résultats. On y a simplement associé une réserve mineure là-dessus.

Quels sont les résultats de cette analyse d'efficience ? Un RDCR de 101 688 euros par QALY a été estimé de enfortumab vedotin plus pembrolizumab par rapport aux chimiothérapies plus ou moins avelumab. L'analyse de sensibilité probabiliste, la probabilité de 80 % pour enfortumab vedotin plus pembrolizumab d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer d'environ 111 000 euros par QALY. Des analyses de sensibilité sur le prix ont été réalisées, sur PADCEV uniquement, avec des baisses de prix de -10, -20 et -50 %. Quand on baisse le prix de 50 %, le RDCR diminue de 30 %. On a également des analyses sur le prix de l'association enfortumab vedotin plus pembrolizumab. Quand on baisse de 50 % le prix de l'association, on a une baisse de RDCR de 67 %.

Pour les analyses de sensibilité en scénario, quels paramètres vont le plus impacter le RDCR ? C'est l'horizon temporel, lorsqu'on le réduit à cinq ans, on a +30 % environ. La manière dont on extrapole la survie globale de l'association enfortumab vedotin plus pembrolizumab va impacter les résultats à la hausse : +24 % si on utilise une fonction Gompertz, et à la baisse, -20 % si on utilise une fonction logistique. Des fonctions plus ou moins optimistes et pessimistes ont été testées, et l'application ou non de l'intensité de dose qui vous a été présentée juste avant.

Une cheffe de projet, pour la HAS. - On va passer à l'analyse d'impact budgétaire. L'objectif était d'évaluer l'impact budgétaire associé à l'introduction de PADCEV dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'indication de la demande de remboursement. La perspective adoptée était celle de l'Assurance Maladie Obligatoire. Un horizon temporel à cinq ans a été retenu. La population d'analyse est identique à celle de l'analyse d'efficience. Les options comparées sont un scénario avec enfortumab vedotin plus pembrolizumab versus un scénario sans enfortumab vedotin plus pembrolizumab. La population cible a été estimée à 5 034 patients par an. Ce sont des données

qui sont issues du PMSI. Cette population est appliquée de manière stable sur cinq ans. Cela nous semble cohérent avec l'avis de CT, puisque dans l'avis de CT, nous avons un maximum de 6 000 patients traités par PADCEV par an.

C'est un modèle de cohortes incidentes et prévalentes. Sur les parts de marché, en année 1, il est fait l'hypothèse que enfortumab vedotin plus pembrolizumab va prendre ■■■% des parts de marché et qu'en année 3, on va avoir une stabilisation des parts de marché qui va s'élever à ■■■%. La dynamique des parts de marché est cohérente avec ce qui est observé dans le cadre de l'accès précoce. Nous n'avons pas de point particulier dessus.

Sur les données cliniques mobilisées, l'industriel va uniquement prendre en compte les données qui concernent la durée de traitement et les données de tolérance. Les données de survie sans progression et les données de survie globales ne vont pas être prises en compte dans le modèle d'impact budgétaire, puisque l'industriel fait l'hypothèse que l'efficacité des traitements va être approximée uniquement par les durées de traitement. C'est une hypothèse qui est assez simplificatrice, mais on va voir sur la diapositive suivante que cela va avoir un impact assez marginal sur les résultats.

Les coûts considérés sont issus de l'analyse de l'efficacité, c'est-à-dire : coûts d'acquisition, administration, de suivi, de gestion des événements indésirables, l'acquisition et l'administration des traitements ultérieurs. Comme je vous l'ai dit juste avant, contrairement à l'analyse de l'efficacité, les coûts de suivi post-progression et de fin de vie n'ont pas été pris en compte.

En fait, l'industriel nous explique que, selon le modèle d'efficacité, les coûts de fin de vie généreraient une économie pour PADCEV de 421 euros à dix ans et que l'association PADCEV plus pembrolizumab va générer une économie de 549 euros à dix ans sur les coûts de suivi de la maladie en post-progression.

On a tout de même une réserve mineure à ce sujet qui a comme libellé : « L'absence de prise en compte des coûts de suivi post-progression et de fin de vie par simplification dans l'analyse ne permettent pas de refléter l'ensemble de la prise en charge des patients, malgré un impact sur les résultats très limité et en défaveur du bras enfortumab vedotin plus pembrolizumab.

Concernant la population rejointe, en cumul à cinq ans dans le bras enfortumab vedotin plus pembrolizumab, on va voir ■■■ patients traités. L'impact budgétaire s'élève à 1,6 milliard d'euros et il est lié en majorité aux coûts d'acquisition des traitements, de PADCEV et de pembrolizumab. L'analyse en scénario qui a le plus d'impact sur les résultats va être celle où l'on considère un horizon temporel à trois ans, où l'impact budgétaire va diminuer de presque 50 %.

Si l'on considère une intensité dose relative à 100 %, on va avoir une augmentation de l'impact budgétaire de 20 %. Sinon, le paramètre qui fait bouger les résultats va être évidemment la population cible.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- En conclusion sur ce dossier, globalement, l'analyse de l'efficacité a deux réserves importantes, une sur les règles d'arrêt de traitement et une sur la qualité de vie, et deux mineures, une sur la transposabilité et une sur les coûts, avec globalement un dossier qui nous a paru bien justifié et bien mené, et une analyse d'impact budgétaire avec uniquement la réserve mineure sur l'absence de prise en compte des coûts de suivi post-progression et de fin de vie.

Nous en avons terminé pour la présentation du dossier. Je ne sais pas comment vous voulez procéder.

M^{me} CHEVREUL.- On a commencé à en discuter. Je vais justement laisser la parole aux rapporteurs avant de passer à la conclusion. Cela te convient si on fait comme ça ? OK.

M. SERRIER.- Je vais démarrer. Tout d'abord, merci, aux cheffes de projet, d'avoir travaillé sur le dossier, et Yann pour les échanges très intéressants qu'on a pu avoir. Je vais essayer d'être bref parce que c'est un dossier qui n'est pas très compliqué à analyser.

Je voudrais juste revenir très rapidement sur un contexte. On avance une ligne dans une pathologie qui a un pronostic sombre quand elle est au stade de la métastase et pour laquelle on a un essai qui semble montrer qu'il y a un intérêt du produit. Le point sur lequel je voulais revenir c'était l'envers du décor. Le dossier, quand il a été déposé au stade vraiment initial, était déjà propre, bien rédigé, avec beaucoup d'analyses. C'était déjà très intéressant.

Par contre, il y avait tout de même quelques points qui avaient un impact fort sur le résultat et sur lequel on avait un doute, notamment l'horizon temporel qui était un peu long, notamment l'extrapolation des fonctions de courbe de survie et autres. Ce qui est intéressant, c'est que l'industrie a vraiment joué le jeu. On a eu un échange technique très productif et cela a eu plusieurs impacts sur les résultats. On avait un RDCR qui était plutôt à 80 000 au départ qui est passé à 100 000. Déjà, cela veut dire que même ces changements qui sont tout de même importants, on passe de 15 à 10 ans et on change des fonctions d'extrapolation, cela n'a pas fait exploser le RDCR. Cela montre aussi, je trouve, qu'au départ, il était relativement contenu.

Le deuxième point, c'est que finalement, cela a vraiment permis, on peut le toucher du doigt, de restreindre l'incertitude qui avait autour de ces résultats. Au départ, on avait un horizon temporel

qui était à 15 ans et ces choix avaient un impact important sur les résultats. Là, en le diminuant à 10 ans, même les analyses de sensibilité, si on rechange à nouveau l'horizon temporel, comme les fonctions d'extrapolation ont changé, l'impact est ridicule. Je crois que cela fait + 0,3 de RDCR de repasser de 10 à 15 ans. Cela montre tout de même qu'en modifiant ces choix, on encadre bien l'incertitude. C'est intéressant parce que, on a des analyses qui sont informatives.

On a des analyses de sensibilité, même sur les choix sur lesquels on doute encore un peu. Encore une fois, cela ne monte pas très haut. On est à 101 000. Les analyses de scénarios montent à 125 000, 130 000. En plus, la plus importante, c'est l'horizon temporel qui diminue à 5 ans, qui est pour moi un scénario extrême. Cela n'a pas vraiment de sens d'évaluer à 5 ans. À 10 ans, c'est parti.

On a donc une évaluation informative, un RDCR autour de 100 000. C'est intéressant aussi parce qu'on n'a pas aujourd'hui de seuil qu'on est autour de 100 000. L'analyse dit tout de même qu'on a une probabilité de 80 % d'être coût-efficace pour autour de 111 000. On est toujours dans cet ordre de grandeur. L'analyse dit aussi que c'est la stratégie opposée qui est efficiente si la disposition à payer est en dessous de 101 990. On voit bien qu'on est typiquement dans de l'information intéressante et des questions par rapport au seuil et autres.

Ce qui est intéressant aussi, c'est qu'évidemment, si le prix baisse, on rentre encore plus dans des valeurs « plus acceptables ».

Deux mots pour terminer sur l'analyse d'impact budgétaire. Effectivement, un impact colossal, c'est 1,6 milliard en valeur. J'entends que si on regarde l'augmentation par rapport au coût, ce n'est pas la même chose. Et pour revenir sur les 1,6 milliard, sur les cinq ans, il y a un coût d'acquisition des traitements qui s'élève à [REDACTED]. Ce qui est particulier dans ce dossier, ce n'est pas le seul qui est comme ça, mais c'est une association de deux produits. Finalement, le produit enfortumab vedotin représente [REDACTED]. C'est pembrolizumab qui représente [REDACTED]. On voit aussi que l'association coûte très chère et ce n'est pas le produit qui est vraiment évalué aujourd'hui qui coûte encore plus.

Ce sont juste quelques éléments de discussion de recul. Je suis totalement d'accord avec les conclusions.

M^{me} CHEVREUL.- Yann.

M. VIDEAU.- Merci beaucoup. Moi aussi, je voulais remercier les cheffes de projet et Hassan pour le travail effectué et pour la clarté de la présentation. J'ai peu de choses à rajouter qu'on a

collectivement abordées. Déjà, pour l'impact budgétaire, il y a le fait de préciser l'impact budgétaire à trois ans et pas de rester à cinq ans parce que, parfois, c'est l'horizon temporel qui est retenu. Quand on regarde, c'est 880 millions de mémoire à trois ans. Finalement, on a quelque chose qui explose peut-être moins. Le fait de regarder à cinq ans joue beaucoup.

Ensuite, on était déjà sur un niveau initial de coût de la prise en charge qui était élevé. Le +150 %, c'est ce qui fait aussi grimper la facture à 1,6 milliard d'euros.

Ce que je voulais souligner aussi, c'est que l'industriel avait joué le jeu et pas mal répondu aux interrogations qu'on avait en termes d'incertitude avant l'échange technique. Il y a des points sur lesquels on s'était même interrogé pour mettre des réserves. Finalement, pour un certain nombre d'entre eux, on n'en a pas mis, notamment suite à l'avis du clinicien, comme vous l'avez souligné.

La présentation a été très riche, avec des éléments que l'on avait discutés. Vous avez même rajouté les aspects de la discussion. C'était très intéressant. Je n'ai pas eu beaucoup de choses à rajouter en plus. Merci pour le travail réalisé. C'était mon premier dossier, j'apprends aussi.

M^{me} CHEVREUL.- Merci beaucoup. En synthèse, tout le monde se dit merci, mais c'est vrai que c'était clair, et que ce qui a été discuté est assez intelligible et amène moins de questions que d'habitude. On a une vraie qualité de dossier soumis par l'industriel et on aimerait bien que ce soit certainement comme ça à chaque fois. Il faut le dire quand ça arrive.

Pour le coup, j'ai quelques questions sur les réserves. Je voudrais juste qu'on revienne sur certaines. Je vais aussi laisser la parole aux autres si d'autres personnes ont des questions sur les réserves. Par exemple, la réserve mineure pour les 31 % qui n'ont pas reçu, alors qu'en fait, c'est ce qui ressemble le plus à la pratique. Cela me gêne quand on a un dossier d'aussi bonne qualité de mettre une réserve mineure qui soit plus sur la forme que sur le fond, parce qu'au fond, ça ressemble à la réalité. J'aimerais bien qu'on se requestionne à ce sujet, parce qu'effectivement, quand le dossier est aussi bon, je trouve que c'est difficile de dire que c'est la réalité, mais tout compte fait, théoriquement, on aurait dû faire comme ça. J'aimerais bien qu'on le rediscute, si cela vous convient.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Pour le coup, ça a été relevé par la Commission de la transparence dans leur avis, qu'il y avait une sous-estimation des patients qui avaient été traités par avelumab. On s'attend tout de même en pratique à ce que tous les patients éligibles reçoivent avelumab.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Il y a deux points différents dans cette réserve. Il y a à la fois les coûts et les résultats, le HR. C'est-à-dire qu'on compare une nouvelle association à un bras comparateur dans lequel il n'y a pas l'ensemble de la population qui a reçu le traitement qu'il aurait dû recevoir. On se demande si le HR et la comparaison, c'est la bonne donnée.

Après, une fois qu'on a cela, il y a la question de ce que l'on voit finalement c'est le reflet de la pratique ? On peut dire oui, on peut dire non. En tout cas les recommandations disent qu'il faudrait un traitement de maintenance chez les patients qui répondent correctement. Il y a deux choses en fait.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Cela rejoint la réflexion qu'on avait eue dans l'échange technique. On s'était demandé dans quelle mesure les résultats de l'essai clinique avaient posé problème qu'on ait peut-être sous-estimé le bras comparateur. Mais on n'est pas allé beaucoup plus loin que cela parce que finalement, on n'a pas forcément plus d'éléments. C'est pour cela qu'on a mis une réserve mineure en se disant qu'il y avait la pratique. Certes, c'est une limite qui a été relevée, mais l'impact sur les résultats, on ne sait pas trop dire. C'est pour cela qu'on n'est pas allé beaucoup plus loin qu'une mineure. En même temps on ne se voyait pas non plus ne pas le mentionner du tout dans la mesure où on sait que cela ne reflète pas ce qui est attendu en pratique clinique courante.

M^{me} CHEVREUL.- J'entends très bien ce que vous dites. Je ne sais pas ce qu'en pensent les autres, mais si on le dit, dans ce cas, il faut bien dire que même si cela semble représenter dans le bras de l'innovation, on ne prend pas en compte la pratique. Normalement, ce qui devrait être fait, c'est la prescription, la recommandation. C'est comme cela qu'il faut écrire certainement. Si on prend la pratique, il faut que ce soit dans les deux côtés. Si ce n'est pas le cas, il faut que ce soit la prescription normale de fait.

Je ne sais pas si quelqu'un veut rajouter quelque chose sur ce point. Jean-Christophe.

M. MERCIER.- Je souhaitais faire trois remarques préliminaires qui sont très éloignées de ce que vous avez présenté, puisque j'ai encore un peu de mal à comprendre la façon dont vous fonctionnez.

Le premier problème, c'est que le cancer urothélial est lié à 50 % à la consommation de tabac. On voit les économies que l'on pourrait faire si on réduisait de beaucoup le tabagisme, tout cela est tout théorique, bien sûr.

Le deuxième point, c'est que cet anticorps est un anticorps bispécifique qui cible la nectine 4, qui est la structure des cellules épithéliales et notamment de la peau. Dans l'essai thérapeutique, dans la publication du *New England Journal of Medicine* du 25 mars 2021, il y avait quelques signaux qui ont été passablement bien cachés par l'industriel, je le sais. Toujours est-il, que Bernard Guillot qui avait été demandé comme spécialiste dermatologue et le cancer, montrait que les syndromes de Lyell ou de toutes les infections de la peau étaient multipliés par 200. Il y a donc véritablement des effets indésirables non négligeables. Une fois que c'est démarré, on ne peut pas arrêter. Cela veut dire que ce dossier n'a peut-être pas éclairé de façon...

Le troisième point, c'est que vous avez fait des calculs théoriques sur les cinq ans. Lorsque je vois les courbes actuarielles de survie de l'essai publié dans le *New England Journal of Medicine*, on s'aperçoit que la moitié des malades ne seront plus survivants à dix mois post-inclusion dans l'essai et qu'à dix-huit mois, il n'y en a plus que 5 %. Je ne peux pas imaginer qu'il y ait un cas théorique où ce médicament pourrait aboutir à des consommations de ce médicament à quatre, cinq ou six ans, puisque malheureusement, c'est un cancer de pronostic effroyable et que malheureusement, le combat cessa, faute de combattants.

Je suis un peu perturbé dans la mesure où, un, malheureusement, la prévention, c'est le tabac ; deux, le médicament, comme beaucoup d'anticorps bispécifiques, a des toxicités non négligeables qui ont peut-être été mises sous le tapis, je n'en sais rien ; trois, la courbe actuarielle de survie n'est pas très compatible avec ce que nous calculons de façon brillante par nos experts.

M^{me} CHEVREUL.- Alexandre, je ne sais pas si tu voulais répondre.

M. BARNA.- Non, je ne voulais pas répondre, mais je vais vous poser une question.

M^{me} CHEVREUL.- Je voulais laisser préciser le fait que ce n'est pas parce qu'on fait un impact budgétaire à cinq ans que les patients reçoivent le médicament pendant cinq ans.

M. MERCIER.- S'ils sont encore vivants, oui, ils le reçoivent.

M^{me} CHEVREUL.- C'est l'entrée de la cohorte. On va le faire ce cours, il y a des cohortes d'entrants.

M. MERCIER.- D'ailleurs, si vous savez qu'il y a plusieurs essais thérapeutiques qui ont été publiés, notamment se focalisant sur pembrolizumab, c'était quelque part l'entrée de cohorte bispécifique enfortumab vedotin, ce n'est peut-être pas la bonne voie à suivre.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Pour l'impact budgétaire, certes on ne prend pas les données cliniques, on prend seulement la durée de traitement dans l'impact budgétaire. Au départ, ça

nous a un peu perturbés. On prend la durée moyenne du traitement qui provient d'essais cliniques, on ne les traite pas pendant cinq ans, on prend la durée moyenne issue de l'essai.

M. MERCIER.- D'ailleurs, c'est une thérapeutique qui a été recommandée en deuxième ou en troisième ligne, ça veut dire que quelque part, lorsqu'il n'y a plus d'effets, on passe à autre chose, tant que le patient survit.

M^{me} CHAIX-COUTURIER.- Mais ce n'était pas les 60 mois de la durée de traitement ? Il y avait une diapositive qui présentait le choix de la durée de traitement de l'analyse d'efficience, pas de l'analyse budgétaire.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, les 60 mois, c'est pour avelumab, pas pour le traitement PADCEV plus pembrolizumab.

M^{me} CHAIX-COUTURIER.- Cela rejoint la durée de vie de ces patients de toute façon. Peut-on avoir des patients qui vont, avec cette pathologie, aller jusqu'à cinq ans ?

M. MERCIER.- Je ne suis pas spécialiste, mais je crains que non.

M^{me} CHEVREUL.- Alexandre, tu veux poser ta question ?

M. BARNA.- C'est une remarque et une question. La première remarque, c'est que je me suis aussi posé des questions sur l'horizon temporel, parce qu'on voit que sur environ 900 patients, il y a pratiquement 400 qui sont décédés au bout de deux ans, effectivement, se pose la question de l'horizon temporel. Heureusement, il a été réduit de 15 ans à 10 ans. C'est plus le réel, par rapport à l'histoire naturelle de la maladie.

Pourquoi y a-t-il une différence d'horizon temporel de 10 ans dans l'évaluation économique et un horizon temporel de 5 ans dans l'impact budgétaire ?

M. SERRIER.- Pour faire simple, sur l'efficience, c'est l'horizon temporel qui est pertinent, sur lequel on attend un impact sur les coûts et les résultats. L'analyse d'impact budgétaire, c'est forcément 3 ou 5 ans. On veut juste savoir dans les années à venir ce que ça va faire.

M. BARNA.- Parfait.

Une question plutôt liée à la procédure. L'étude examine une association qui peut être donnée seulement en tant qu'association, donc ces deux médicaments sont liés. Les deux sont arrivés en même temps. Pourquoi on examine aujourd'hui seulement cette évaluation économique avec une porte d'entrée, un des deux et pas les deux ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Le laboratoire inaudible 0.54.59.

M. BARNA.- D'accord, mais encore une fois, c'est très important tout de même. Pour moi, la HAS doit fonctionner dans une grande transversalité, pardon de revenir à des choses comme ça. On voit bien que les deux ont été examinés par la CT le même jour, au mois de décembre. Il y a eu deux avis qui sont pratiquement identiques. Il y a eu même l'indication de l'un qui a été ramenée sur l'autre pour qu'il y ait une harmonisation. L'évaluation, encore une fois, on parlait de l'impact budgétaire, c'est vrai qu'il y a un 1,8 ou un 1,9 milliard en termes d'impact. Il y a l'un et l'autre. La stratégie thérapeutique dit qu'on peut les utiliser seulement ensemble. J'entends bien, mais je pense que c'est un peu dommage de perdre de vue cet ensemble. C'est vraiment important qu'on soit un peu autonome et que la CEESP propose des choses, et qu'on ne subisse pas la demande de tel ou tel industriel. Là, clairement, c'est une évaluation économique des deux ensembles qu'il faudrait faire, à mon avis.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- La question aurait été d'avoir un comparateur ? Non, pas du tout ?

M. BARNA.- Il y a enfortumab vedotin qu'on examine aujourd'hui et il y a le fameux pembrolizumab qui s'appelle KEYTRUDA. Les deux ont eu l'AMM environ au même moment. Les deux ont été examinés en CT, le 18 décembre, etc.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On a déjà eu, par le passé des associations où on avait effectivement deux produits de deux laboratoires différents. On a eu les deux dossiers faits séparément. Ce n'est pas évident pour nous non plus parce qu'on a deux dossiers qui évaluent la même indication, etc. Mais là, dans le cadre de ce dossier, on est en train de vérifier, on n'a pas eu de dossier déposé pour [REDACTED]. Soit, ils ne sont pas éligibles, mais il faudrait qu'on vérifie pour quelles raisons ils ne sont pas éligibles, vu le chiffre d'affaires.

Plusieurs personnes parlent en même temps.

M. BENARD.- Après, cela pose un problème sur l'interprétation de l'impact budgétaire. Parce qu'on voit bien qu'il y a une participation des deux dans l'impact budgétaire. Dans l'analyse d'efficience, sur l'efficacité, c'est indissociable l'efficacité de l'un et de l'autre. On est obligé de faire une analyse d'efficience de l'association, on ne pourra pas dissocier les deux.

M. BARNA.- J'entends bien ces arguments un peu techniques. Même en termes de visibilité pour la CEESP, ce serait bien qu'on regarde un peu au-delà de ce qu'on nous dépose et qu'on propose des choses qui améliorent encore une fois la visibilité et la réputation de la CEESP.

M^{me} CHEVREUL.- J’entends très bien ce que tu dis et je trouve ça très pertinent. Ce que je propose qu’on fasse, c’est qu’on regarde le dossier entre temps de KEYTRUDA. Pourquoi n’a-t-on pas eu ce qu’on aurait pu faire et qu’on reporte la discussion après le déjeuner, quand on aura eu le temps de regarder ? Et in fine, comment on pourrait faire la prochaine fois si on est exactement dans la même situation ? On est d’accord que c’est surtout important quand on regarde l’impact budgétaire, plus que quand on regarde l’efficacité quasiment. Mais ce serait important de pouvoir soumettre les deux dossiers en même temps pour éclairer au mieux la décision et pour discuter la pertinence de ce que l’on produit.

M. BARNA.- Même en termes d’efficacité, je n’ai peut-être pas été suffisamment attentif, mais quand on regarde le bénéfice et le nombre de QALY total, et quand on regarde le coût, c’est seulement celui de ce médicament.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Non.

M. BARNA.- C’est les deux.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Dans l’efficacité, on ne les différencie pas.

M. BARNA.- Effectivement, c’est ce que vous disiez. Cela ne change rien, désolé.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Ce qui se passerait concrètement si les deux laboratoires, chacun de leur côté dans un modèle, c’est qu’on aurait la même évaluation, mais éventuellement faite avec des choix de méthodes différents. C’est simplement ça. On aurait les mêmes études et les mêmes coûts normalement. On aurait certainement eu des résultats plus ou moins différents, mais par des approches différentes. C’est toujours intéressant de voir à quel point les choses sont reproductibles, mais dans les faits on conclue...

M. BARNA.- Je suis tout à fait d’accord avec ça. Mais, on voit que la CEESP regarde le global le plus général au lieu de répondre stricto sensu à une demande précise.

M^{me} CHEVREUL.- Merci Alexandre.

M. MERCIER.- Le SNDS ou d’autres bases de données pourraient-ils nous renseigner sur le nombre de flacons ou de médicaments qui sont effectivement prescrits, effectivement utilisés par rapport à pembrolizumab, nivolumab, avelumab, bref dans l’immunothérapie ? Parce que finalement, les cliniciens sont assez au courant des avantages respectifs et des inconvénients de ce genre de thérapie, et eux-mêmes ont fait leur choix, ce qui permettrait de guider l’évaluation médico-économique. Parce que si on est dans le cadre théorique et qu’en réalité, ce n’est plus jamais utilisé, ce serait bien d’avoir une évaluation en temps réel. Je ne sais pas si c’est facile.

M^{me} CHEVREUL.- Je suis moins au fait que vous, mais au moment où ils montent ces dossiers, l'accès précoce a été octroyé. Ils peuvent donc savoir combien de patients vont être bénéficiaires, mais ils sont déjà en train de faire le dossier quand cela arrive.

M. MERCIER.- Il y aurait la vraie vie séparée des estimations des dires d'un laboratoire qui forcément essaye de valoriser son produit. Je ne le reproche pas.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- En termes de temporalité, c'est vrai qu'au moment où c'est déposé, le nombre de patients traités de l'accès précoce, on ne l'avait pas. Cela a été octroyé en septembre 2024. Là, ils nous l'ont déposé en janvier. On a eu le nombre de patients traités par l'accès précoce de 834, je crois. On a un tableau avec les caractéristiques des patients, mais après, ils se basent sur le rythme de pénétration de l'accès précoce pour essayer d'estimer leur part de marché, mais cela reste des hypothèses.

M. MERCIER.- Ils ont collé à la vraie vie avec ces hypothèses.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- En revanche, ils ont fait une étude PMSI pour estimer l'incidence et la prévalence pour estimer la population cible possible, mais pas avec le produit évalué.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'est plutôt dans la catégorie évaluation des années après ?

M^{me} CHEVREUL.- C'est plutôt après. C'est ce qu'il faudrait faire, effectivement, quand on veut le discuter. Vous avez levé les mains en même temps.

M^{me} COSTA.- Y avait-il un essai qui comparait pembrolizumab versus chimiothérapie ? Avez-vous posé la question de savoir s'il n'aurait pas fallu, ou cela n'aurait-il pas été possible, d'avoir en plus comme comparateur uniquement pembrolizumab ? La combinaison versus un seul, KEYTRUDA, versus chimio c'est ça ? Parce qu'effectivement, c'est ce que vous dites, on ne sait pas exactement distinguer l'efficacité de chacune des composantes de la combinaison. Il est possible que le traitement sous étude apporte très peu, par rapport à celui avec lequel il est combiné. Si l'on évaluait l'association des deux versus uniquement pembrolizumab, on aurait un ratio coût-efficacité qui pourrait être beaucoup plus important.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, mais pour le coup, l'indication de base, c'est l'association du produit.

M^{me} COSTA.- C'est l'indication parce que c'est ce que le laboratoire...

M. SERRIER.- Oui, mais pembrolizumab seul n'est pas indiqué dans ce cas. C'est comme si on disait « je vais tester un nouveau produit, je vais comparer un nouveau produit ». Je suis d'accord que c'est une bonne question, mais on ne peut pas aujourd'hui...

M^{me} COSTA.- C'est-à-dire que le laboratoire qui vend pembrolizumab n'a pas fait d'études pour rechercher cette indication, c'est pour cela qu'on n'a pas ces données. C'était juste pour être sûre de comprendre pourquoi.

M. SERRIER.- Mais la question est bonne, c'est si demain pembrolizumab arrive et qu'il nous montre qu'ils font aussi bien qu'eux sans l'association...

M^{me} COSTA.- Il est possible que 80 % de l'efficacité, je n'en sais rien, puisse être portée par pembrolizumab. C'est ma première remarque.

La deuxième remarque, c'est que je trouve que ce dossier est extrêmement intéressant et compliqué. On aurait envie de le prendre comme un cas d'école pour discuter, mais dans un cadre différent, plus méthodologique, sur la différence de raisonnement entre l'analyse d'efficience et l'impact budgétaire, et les difficultés que cela peut poser pour la décision publique qui peut être un peu embarrassée de voir quelque chose qui est plutôt efficient. Ce n'est pas le bon cadre ici, mais je trouve que c'est un bon exemple de la tension qu'il peut y avoir entre les différents...

M. SERRIER.- Justement, j'aurais tendance à dire l'inverse. L'AIB est partie du SOVALDI et c'est un peu le même délire. C'est-à-dire que c'est justement sur ce type de dossier où c'est intéressant. On reste à 100 000, il faut être prudent dans ce qu'on va dire, mais on pourrait être dans des RDCR acceptables et cela montre justement tout l'intérêt d'avoir une AIB parce que ce n'est pas parce que c'est acceptable...

M^{me} COSTA.- Exactement, oui, et c'est intéressant à discuter. Cela montre effectivement qu'on peut avoir quelque chose qui est efficient si c'est pris dans un contexte économique tendu, et difficilement soutenable. Il faut construire aussi la façon dont on comprend ces deux éléments. Ce n'est pas si simple.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Juste pour rebondir, il faut savoir que PADCEV était aussi évalué en monothérapie et dans les lignes ultérieures. On a un avis d'efficience sur PADCEV en monothérapie, je ne sais plus si c'est en troisième ligne du cancer urothélial. Par contre, en première ligne, ils se sont mis en association avec le KEYTRUDA, mais dans les lignes ultérieures, c'était en monothérapie.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Pour le suivi de l'association, par contre, dans l'impact budgétaire, on a bien une séparation du coût du pembrolizumab, etc.

M^{me} COSTA.- Je vous parlais du RDCR. C'est pour le RDCR que cela aurait pu être intéressant.

M^{me} CHEVREUL.- Fanny.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Je voulais juste rebondir sur ce que disait Jean-Christophe sur la toxicité qui semble assez importante. Finalement, dans l'impact budgétaire, il y a des économies assez importantes sur les événements indésirables. Pourrais-je avoir votre avis sur la question de la toxicité ?

M. SERRIER.- De mémoire aussi l'effet sur la toxicité où il faut être toujours prudent, c'est qu'ils allongent la durée de vie, forcément. Je ne sais pas quelle part était dans quoi, mais il faut garder ça en tête. Pour le coup, ils allongent vraiment.

M^{me} CHEVREUL.- J'avais une autre question sur une autre réserve. Tu avais une question ?

M. SCHWARZINGER.- Je voulais rebondir un peu sur ce que disait Monsieur Mercier. Je suis un expert ou rapporteur sur un autre dossier qui porte aussi sur l'oncologie, et le même type de problématiques. Ma question, c'est sur ces extrapolations de courbes de survie. J'ai l'impression que ce qui était avancé dans les recommandations de la HAS reproduit quelque chose du NICE. Si l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas rejetée auquel cas, on peut rester sur des courbes de survie et extrapolations qui sont les mêmes. Si c'est rejeté, à ce moment-là, on est obligé de changer. Après, il y a la question de faut-il faire des courbes de survie qui sont complètement différentes entre chaque bras ? J'ai l'impression que cela a tout de même pas mal d'impact qu'on ne voit pas forcément.

Dans la logique, je rebondis sur le papier du *New England*, que je n'ai pas lu. Si ce qui est affiché dans le *New England* repose sur un test du log-rank et un modèle de Cox et qu'il y a un effet significatif, on part bien sur des hypothèses de risques proportionnels. Si cliniquement, ce qui fait qu'on a dit que c'était statistiquement significatif, ce sont des tests qui supposent que ce sont des risques proportionnels. Pourquoi derrière inaudible 1.09.21 audio 1 ? Ça paraît peut-être à côté de la plaque, mais philosophiquement ça paraît bizarre comme démarche. Dans le *New England*, c'est bon, et quand on est ici, ce n'est pas bon. Après, on choisit des choses complètement divergentes.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'est vrai qu'on a ces observations visuelles des courbes avec les logs cumulés et les tests de Schöenfeld. Mais on rejette justement l'hypothèse de proportionnalité des risques sous ces tests statistiques qui nous sont fournis.

M. SCHWARZINGER.- C'est l'industriel qui rejette parce que ça l'arrange.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je ne sais pas si ça l'arrange.

M. SCHWARZINGER.- Cela lui permet d'extrapoler des courbes différentes. Dans le dossier que j'ai revu, ils font vraiment ce qu'ils veulent. Le comparateur a une courbe de survie qui est très négative, très néfaste, alors que le nouveau produit, c'est fantastique.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Après, c'est une question double : extrapole-t-on de manière dépendante ou indépendante sous la raison de proportionnalité des risques ? Après, il y a le choix de la courbe d'extrapolation appliquée. Peut-être que dans le cadre de votre dossier, il y a aussi ce choix qui est ici de : quelle courbe je prends, la plus pessimiste, la moins pessimiste ?

M. SCHWARZINGER.- Justement, dans le dossier qu'on m'a demandé de revoir, c'est beaucoup plus caricatural, c'est clair et facile à faire. Mais dans ce dossier, inaudible 1.10.54 notamment pour la survie sans progression, effectivement, on voit le croisement de ce qui est dit donc on rejette le test de risques proportionnel. Mais dans le *New England*, les tests qui font que les cliniciens sont d'accord sur le fait que c'est mieux, ça repose tout de même sur le fait que c'est proportionnel. C'est ça ma question philosophique.

Un intervenant.- Mais l'objectif des tests n'est pas peut-être pas le même ?

M. SCHWARZINGER.- Je ne sais pas je n'ai pas lu. Parce que si c'est juste un logrank test et un modèle de Cox, dans le *New England*, a priori, toute cette partie saute. Cela a un impact puisque la plupart des gens meurent à vitesse rapide ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'est sur l'analyse décision de coûts. On ne sait pas l'impact parce qu'on n'a pas de l'analyse en scénario de ces trois modèles dépendants. Là, on n'a qu'indépendant et ce n'est pas sur le principe que ce sera indépendant.

M. SCHWARZINGER.- Oui, mais ils partent toujours du principe que c'est mieux. Dans le dossier, c'est caricatural.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Pas forcément, parce que ce n'est pas toujours dans le même sens. Le fait de faire dépendant ou indépendant, est-ce que cela les avantage, ou ça les arrange ? Ce n'est pas toujours automatique, ça bouge dans un sens ou dans l'autre.

M. SCHWARZINGER.- Le dernier point, c'est aussi pour rebondir sur ce que disait Monsieur Mercier. Sur le SNDS, pourquoi ne le contraint-on pas ? Parce que c'est tout à fait estimable dans le SNDS, la survie par pathologie, notamment pour les cancers, et par molécules. Pourquoi n'impose-t-on pas une inaudible 1.12.38 audio 1 commune des différents stades de prise en charge des patients ? Parce que là, on est dans l'extrapolation sur 800 patients, alors que vous en avez 20 000 dans le SNDS.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Le problème, c'est tout ce qui est temporalité des dossiers par rapport au moment où le produit sera utilisé. Ce sont des données de vie réelle que l'on pourrait collecter par la suite pour venir faire de la validation. Dans un monde idéal, c'est vrai qu'on aimerait bien pouvoir valider l'extrapolation avec des données de vie réelle, mais c'est vrai que par le produit. Pour le bras, à la limite, chimiothérapie, on a des données pour la validation externe, mais le problème c'est qu'on ne pourra évaluer.

M. SCHWARZINGER.- Ce que je veux dire, c'est que pour le bras de référence qui est dans le SNDS, vous pourriez avoir des données de vie réelle sur des volumes beaucoup plus importants de patients qui à deux ou trois ans font foi, et appliquer un *hazard ratio* qui était celui du *New England* à ces données, et c'est tout.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, mais cela pourrait être un biais, parce que ce n'est pas la même population. La transposabilité ne serait pas assurée.

M. SCHWARZINGER.- La population, vous pouvez le contrôler sur l'indication.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, mais on aurait peut-être des différences.

M. DOURGNON.- Excusez-moi, peut-on clarifier si on a la pharmacie hospitalière dans le SNDS et si l'on peut l'individualiser ? Je ne suis pas sûr.

M. THIERRY.- Si c'est sur la liste en sus, oui.

Plusieurs personnes parlent en même temps.

M^{me} CHEVREUL.- Je comprends que de toute façon, il va falloir honnêtement travailler sur les questions en dehors de ce dossier. C'est une question qui se pose en dehors de ce dossier de façon générale. On peut mettre cela dans notre liste de choses à discuter, puisqu'on est aussi là pour justement pouvoir questionner certaines méthodes et choix qui ont été faits, et voir s'il est temps changer ou pas, en fonction aussi de l'accessibilité des données. C'est toujours bien de dire que les données existent, après, on sait très bien qu'entre ce qu'il y a dans la vitrine et ce qu'on peut s'acheter, parfois, il y a un temps d'économies ou autre qui fait que le délai est trop

important pour certaines études, comme il pourrait l'être moins si jamais on était dans des études post-mises sur le marché avec réévaluation. Là, ce serait tout de même beaucoup plus facile. Ce n'est pas ce qui est fait aujourd'hui.

Je ne sais pas comment on peut s'organiser pour qu'il y ait une espèce de secrétariat de liste des questions à colliger et à observer, et comment on peut s'arranger. On pourra en parler à Alexandre, justement en organisant le secrétariat de la CEESP. On pourra dire que ce sont des points qui ont été discutés, quand les discute-t-on ? Veut-on les mettre à l'ordre du jour ? Là, qui le note ? Il faudrait qu'on se fasse une liste, qu'on essaye aussi de voir comment on peut s'organiser pour voir les questions méthodologiques. Ce qui peut en être rediscuté à la lumière des données qui sont maintenant peut-être plus facilement disponibles ou accessibles à un temps donné par rapport à quand on a fait le guide méthodologique. Il y a ces questions qui se reposent, qu'on aimerait bien rediscuter pour avoir aussi une avancée et montrer que peut-être la HAS comme la CEESP n'est pas figée dans les méthodes ou dans les prescriptions qu'elle avait faites un moment. Cela vous va, si on fait ça comme ça, et qu'on se sorte de ce dossier ?

J'ai l'impression qu'on est dans une situation où le dossier était bien écrit, où il y avait peu de réserves. Ça nous donne l'occasion de rediscuter des questions méthodologiques, mais il va falloir qu'on tienne tout de même le timing. Je ne voudrais tout de même discuter de quelque chose qui semble il n'a intéressé personne.

Sandy, tu voulais parler ?

M^{me} TUBEUF. - Non, c'est quelque chose de plus global.

M^{me} CHEVREUL. - Pour qu'on en termine sur les réserves qui ont été proposées, j'aimerais bien discuter de la deuxième réserve importante. Si j'ai bien compris cette réserve importante, elle est importante parce qu'on a laissé des paramètres non significatifs dans le modèle. Cela ne me choque pas au niveau méthodologique, surtout que dans certaines des analyses qui ont été faites, on voit que cela a peu d'impact, parce qu'on peut toujours discuter : est-ce que je laisse des variables dans le modèle qui sont non significatives ? C'est toujours la question de : suis-je dans l'explicative ou suis-je dans le prospectif ? Si on devait justement le signifier, est-ce vraiment une réserve importante ou une réserve mineure ? Comme ça, on m'aurait demandé toute seule, j'aurais dit mineure, mais je suis prête à discuter de l'importance. J'aimerais bien juste qu'on en discute et avoir un éclairage sur ce dossier avant qu'on le décide. Je ne sais pas si d'autres personnes veulent intervenir à ce sujet.

M. BENARD.- Oui, je veux bien ajouter un point. Si on opte pour une réserve importante, je pense qu'il ne faut pas la lier au fait qu'on ait inclus des variables non significatives, parce que ce n'est pas non recommandé. Notamment, la littérature montre que cela augmente la validité de l'estimation. Cela diminue les biais de l'estimation d'inclure des variables, même si elles ne sont pas significatives associées à l'évènement. Après, cela peut avoir un impact un peu sur la précision de l'estimation, bien sûr. Peut-être qu'on perd un peu en précision, mais sur la validité de l'estimation c'est plutôt positif.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Cette réserve n'est pas liée au fait qu'ils aient inclus des variables non significatives, mais plutôt liée au fait qu'ils n'aient pas testé d'autres modèles n'incluant pas ces variables. Justement, on n'a pas d'idée de l'impact que cela pourrait avoir sur les résultats. C'est plutôt comme cela qu'on a axé la réserve.

M^{me} CHEVREUL.- Justement, si on considère que, méthodologiquement, cela ne nous choque pas, et au contraire, le fait qu'ils n'aient pas fait de modèle alternatif ne m'amènerait pas vers une réserve majeure, parce que je considère que c'est mieux. Peut-être que je me trompe, c'est pour cela qu'on peut en parler. On l'a tous compris pareil.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- D'une manière générale, dans le dossier qu'on a eu jusqu'ici, on regarde la significativité des variables et on retient celles qui sont significatives. On propose plusieurs modèles et on voit celui qui ajuste mieux les données. Là, c'est vrai que si on avait eu un modèle alternatif nous présentant ce que cela donne, effectivement cela ne change pas grand-chose dans l'estimation. On aurait juste voulu avoir une idée de l'estimation sans ces variables, alors on n'aurait effectivement pas mis de réserve.

M^{me} COSTA.- Pour compléter, il me semble que c'est cohérent avec d'autres avis qui ont été donnés et d'autres réserves. J'ai eu un projet où il y avait une réserve, me semble-t-il, importante sur cela déjà. Il faudrait regarder s'il y a eu d'autres avis où c'était plutôt mineur, mais il me semble que c'est souvent noté comme étant important.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Après, si vous voulez, on peut très bien revoir la gradation des réserves. On n'est pas fermé.

M^{me} CHEVREUL.- Qu'on mette une réserve, je comprends. Plutôt qu'importante, j'aurais peut-être mis une réserve mineure. On ne va pas en discuter pendant une demi-heure, mais je me demande pourquoi c'est important, alors que cela ne me choque pas comme cela. Je ne sais pas ce que vous en pensez, ne me laissez pas seule avec ma réserve mineure. Qu'en pensez-vous ?

M. BENARD.- J'ai assez peu de références pour savoir si c'est mineur ou important, mais c'est sans doute entre les deux.

M^{me} MICHEL.- Je garderais important.

M^{me} MARGIER.- Je trouvais que c'était sévère, mais si c'était comme ça dans d'autres dossiers, ils n'en ont pas beaucoup, cela ne change rien sur le fond.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On pose souvent la question dans le sens inverse. Pour la variable traitement, on dit que la qualité va être impactée par le traitement, mais la variable n'est pas significative, mais on l'inclut tout de même parce qu'on pense qu'il y a un effet. Effectivement, on est très regardant. Là, on est dans le sens un peu inverse. Effectivement, on a déjà mis des réserves par la suite. On est peut-être plutôt dans l'inclusion parfois de variables notamment de traitement, d'inclure une qualité de vie dépendant de traitement, alors que ce n'était pas significatif. Là, pour le coup, sur le traitement, c'est significatif, mais ils ne l'ont pas inclus.

Sur l'impact sur les résultats, on est un peu limité dans la mesure où on n'a pas ces modèles qui sont fournis. Après, est-ce important ou mineur, cela ne changera pas.

Une intervenante.- inaudible 1.22.32 audio 1 en échange technique.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, l'explication, c'est de dire que comme il y a beaucoup de questionnaires, cela ne change rien. Dans l'estimation des scores par état, cela ne changerait pas grand-chose, effectivement.

M^{me} MICHEL.- Lors de l'échange technique, est-ce quelque chose que vous avez soulevé ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui.

M^{me} MICHEL.- En plus.

Une intervenante.- Ils ne vous ont pas répondu.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On nous a répondu, inaudible 1.23.02 audio 1.

Plusieurs personnes parlent en même temps.

L'intervenante précédente.- Ce n'est pas normal.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On l'avait posé de manière un peu plus générale en disant que l'intégration de la variable de qualité de vie dépendant du traitement pouvait être faite si jamais c'était effectivement significatif, s'ils avaient un argumentaire bien identifié et qu'ils nous représentaient le modèle.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On a mis une réserve importante, mais dans la conclusion, on n’a pas vraiment insisté là-dessus, on n’a pas dit qu’il y avait des limites sur le RDCR.

M. SERRIER.- On s’attend à ce que cela ne change pas grand-chose, mais le problème, c’est qu’on ne sait pas.

Plusieurs personnes parlent en même temps.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On est peut-être revenu sur le choix de co-variables. On a demandé d’expliquer le choix de co-variables et de présenter celles revues d’analyse de référence. On a demandé le taux de remplissage, l’explication de la significativité de la variable traitement, inaudible 1.24.05 audio 1 d’un argumentaire recevable pour trouver un score d’utilité dépendant de certains foyers d’usagers 1.24.09 audio 1.

M^{me} CHEVREUL.- On trouve cela sévère.

Plusieurs personnes parlent en même temps.

M^{me} CHEVREUL.- Cela ne change pas grand-chose.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, on peut être très bien mettre mineure aussi.

M^{me} CHEVREUL.- OK, puisqu’ils ne vous ont pas répondu, allons-y pour important, si tout le monde est d’accord. Si on a soulevé toutes les questions qui pourraient faire suite à ce dossier, on regarde les conclusions ? Merci.

Sandy, excuse-moi, tu avais une remarque générale.

M^{me} TUBEUF.- Non, mais après les conclusions. Oui, c’est un truc plus global.

M^{me} CHEVREUL.- D’accord.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- En ce qui concerne l’efficience, on rappelle le prix revendiqué sur un horizon temporel de dix ans. Selon les choix structurants et les hypothèses méthodologiques retenues par l’industriel, l’analyse de l’efficience de l’enfortumab vedotin plus pembrolizumab aboutit à un surcoût actualisé par patient de 102 149 euros, égale à la différence entre les coûts totaux actualisés s’élevant à 180 315 euros pour le bras enfortumab vedotin plus pembrolizumab et à 78 166 euros pour le bras chimiothérapie gemcitabine, platine plus ou moins avelumab. On rappelle aussi les gains de santé sur les années de vie gagnées et les QALY et l’estimation du RDCR de 180 046 euros par année de vie gagnée et 101 688 euros par QALY par rapport aux chimiothérapies.

Toutes choses égales par ailleurs, les analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres indiquent que celui ayant le plus d'influence sur le RDCR est le prix d'avelumab, en précisant quelles sont les variations. Les autres paramètres ont peu d'impact sur le RDCR, moins de 2,5 %. À travers les analyses de sensibilité dans le scénario, le choix de la fonction d'extrapolation de la survie globale pour enfortumab vedotin plus pembrolizumab, on rappelle également les variations, l'intensité de dose retenue et les variations du prix des traitements impactent fortement le RDCR de l'analyse de référence.

Ensuite, on rappelle que dans l'analyse de sensibilité probabiliste, la courbe d'acceptabilité suggère que la probabilité de 80 % pour enfortumab vedotin plus pembrolizumab d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 111 000 euros par QALY, par rapport au bras chimiothérapie. On rappelle aussi que, étant donné l'inversion de l'analyse de référence avec l'absence de partage des flacons avec l'analyse de sensibilité en scénario concernant le partage des flacons, l'analyse de référence intègre le partage de flacons. L'analyse de sensibilité en scénario ne considérant pas le partage de flacon s'élève à 104 911 euros par QALY.

Sur l'analyse d'impact budgétaire, on rappelle que l'introduction d'enfortumab vedotin plus pembrolizumab dans le panier de soins remboursables génère une augmentation des dépenses d'environ 1,6 milliard d'euros cumulés sur cinq ans, soit une augmentation de 153 % des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication, pour une population rejointe estimée à [REDACTED]. On rappelle aussi qu'à trois ans, l'augmentation des dépenses est d'environ 838 millions d'euros pour [REDACTED] traités par enfortumab vedotin plus pembrolizumab.

Ensuite, on décrit de manière plus fine les résultats. Dans le scénario sans l'association enfortumab vedotin plus pembrolizumab, le coût de prise en charge des patients est estimé à 1,1 milliard d'euros sur une durée cumulée de cinq ans. L'acquisition des traitements en première ligne représente 38,5 % du total. Dans le scénario intégrant l'association enfortumab vedotin plus pembrolizumab, le coût total de prise en charge des patients est estimé à 2,7 milliards d'euros sur une durée cumulée de cinq ans, dont l'acquisition des traitements en première ligne qui représente [REDACTED] % du coût total.

Le coût d'acquisition est la composante la plus importante de l'impact budgétaire lié à l'introduction de enfortumab vedotin plus pembrolizumab et s'élève à environ [REDACTED] d'euros cumulés, dont environ [REDACTED] % pour PADCEV, soit [REDACTED] d'euros et [REDACTED] % pour pembrolizumab, soit [REDACTED] d'euros. L'industrie estime un pic de parts de marché de

enfortumab vedotin plus pembrolizumab à trois ans, s'élevant à ■ % et qui se stabilise jusqu'à cinq ans.

On rappelle aussi qu'au regard des analyses de sensibilité fournies, les paramètres qui impactent le plus l'estimation d'impact budgétaire est la taille de la population cible, le nombre de patients traités par enfortumab vedotin plus pembrolizumab, l'intensité de la dose reçue ainsi qu'une variation du prix des traitements enfortumab vedotin, pembrolizumab et avelumab.

Pour la conclusion de la commission, sous les hypothèses retenues par l'industriel, en considérant notamment le partage de flacons et le prix revendiqué, on rappelle les prix revendiqués pour 20 et 30 milligrammes, l'association enfortumab vedotin plus pembrolizumab est associée à un RDCR de 101 688 euros par QALY et de 88 046 euros par année de vie gagnée par rapport aux chimiothérapies gemcitabine, platine plus ou moins avelumab sur dix ans.

On rappelle les principaux paramètres qui impactent le RDCR de l'analyse de référence, l'extrapolation de la survie globale de l'enfortumab vedotin plus pembrolizumab, l'intensité de la dose et les variations du prix des traitements enfortumab vedotin plus pembrolizumab et avelumab.

On rappelle que la mise à disposition de l'association enfortumab vedotin plus pembrolizumab dans l'indication conduit à une augmentation des dépenses d'environ 1,6 milliard d'euros cumulés sur cinq ans. Il y a une augmentation de 153 % des dépenses de l'Assurance maladie dans cette indication pour une population rejointe estimée à ■ patients.

On rappelle la décomposition du coût d'acquisition lié à l'introduction de l'enfortumab vedotin plus pembrolizumab qui est de ■ d'euros cumulés, ■ % pour PADCEV et ■ % pour pembrolizumab.

Pour les données complémentaires, la proposition est de documenter la proportion de patients recevant un traitement de maintenance et la durée des traitements en vie réelle.

M^{me} MICHEL.- Je n'ai peut-être pas fait attention et pas bien compris, mais à un moment donné, dans la conclusion sur l'efficience, j'ai l'impression que vous parlez du prix qui augmente et le RDCR qui diminue. Inversement, il est écrit : « Le RDCR diminue de 12,3 % quand le prix augmente de 20 %. »

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'est dans le bras comparateur.

M^{me} MICHEL.- Avelumab ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, c'est la maintenance. C'est dans le bras comparateur avelumab. Avez-vous d'autres suggestions ? La conclusion est assez courte.

M^{me} CHEVREUL.- On s'arrête là, si tout le monde est d'accord ? Y a-t-il d'autres remarques ? Sandy, c'est après le vote ?

M^{me} TUBEUF.- Oui, c'est juste une remarque.

M^{me} CHEVREUL.- Je vous propose de passer au vote.

Une intervenante.- Sur la conclusion, tout à l'heure on évoquait le fait de peut-être marquer que le RDCR était relativement raisonnable et que l'impact était élevé.

M^{me} CHEVREUL.- À partir du moment où on ne l'a jamais fait jusque-là et qu'on n'a pas défini de règle, je préférerais qu'on reste factuel, qu'on ne commence pas aujourd'hui. S'il n'y a pas d'autres remarques, je vous suggère qu'on vote. Samantha, si vous êtes d'accord, je vous laisse la parole.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- J'ai 22 votes favorables.

M^{me} CHEVREUL.- Nous sommes à l'heure pour la pause.

M^{me} TUBEUF.- Je peux faire mon petit commentaire ? C'est un double commentaire, mais c'est de l'ordre de la frustration. Je trouve que quand un dossier est bien fait, ça reste très factuel le travail que l'on a à fournir ici. J'ai envie de dire que si tous les dossiers étaient bien faits, cette partie de notre travail n'existerait pas. Ce qui revient un peu à la frustration aussi, où quand on est économiste de la santé, on a envie d'aller commenter un peu plus sur la valeur de l'efficience. Finalement, la question, c'est aussi les ressources qui sont mobilisées.

Je pense qu'il y a deux problèmes avec la réalisation de dossiers très bons, c'est qu'au final, on passe plus de temps à se dire : majeure ou mineure ? La question ne devrait pas être là parce qu'on passe trop de temps à savoir classer l'une ou l'autre. Mais surtout, j'ai l'impression que les choses qui feraient débat qui deviendraient plus intéressantes concerneraient plus le jugement de l'efficience avec sa valeur, sauf que finalement, ce n'est pas le débat qu'on a.

M^{me} CHEVREUL.- C'est pour cela qu'on a ouvert ce groupe.

M^{me} TUBEUF.- Exactement. Mais ici, c'est un très bon exemple. Depuis que je suis dans la Commission, cela n'était pas arrivé parce qu'on était beaucoup plus à lutter contre des dossiers qui n'étaient pas complets ou qui avaient des éléments d'incertitude dans lesquels on n'avait pas

confiance. Là, c'est un bon exemple où finalement, on est capable de parler pendant une heure alors que les réserves qu'on a restent tout à fait minoritaires. Mais surtout, cela devrait être le cas de tous les dossiers. C'était juste un partage d'une double frustration.

M^{me} CHEVREUL.- Je te remercie, mais cela montre aussi que si jamais on est capable de parler pendant une heure, c'est qu'on a envie de parler soit de méthodes, soit de choix, soit de façons de faire. C'est pour cela que nous allons faire cette petite liste. C'est aussi la raison pour laquelle nous allons en parler cet après-midi.