

## Commission Évaluation Économique et Santé Publique

20 juin 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. Avis en phase contradictoire — Avis économique ENHERTU (DAIICHI SANKYO FRANCE SAS) — ECO-EFFI 640**

**M. le Dr GRALL.-** Je vous propose que nous commencions cette CEESP par un avis en phase contradictoire, l'avis économique sur ENHERTU. Je passe la parole au chef de projet.

**Le chef de projet, pour la HAS.-** Merci. Nous allons vous présenter la phase contradictoire d'ENHERTU. Il s'agissait d'une demande d'inscription dans une extension d'indication chez les adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2.

Cette slide vous représente le contexte administratif et les revendications de l'industriel. La demande de remboursement et l'évaluation économique portaient sur une indication superposable à l'indication d'AMM que je viens de vous citer.

Ce produit a fait l'objet d'un avis économique rendu par la CEESP le 23 mai dernier. L'échange technique a permis de clarifier un certain nombre d'éléments, ce qui a abouti à peu de réserves de la part de la CEESP. Le dossier n'était pas si simple que cela, mais certains choix conservateurs ont été effectués par l'industriel, notamment sur l'extrapolation de la survie globale, ce qui a permis de réduire l'incertitude sur la modélisation de l'efficacité sur le long terme.

Si nous reprenons les résultats concernant l'analyse coût-utilité, la CEESP a été en mesure de conclure sur le niveau d'efficacité du produit, avec un RDCR d'environ 340 000 euros par QALY versus KADCYLA. Il avait été émis trois réserves mineures et une réserve importante.

Concernant l'impact budgétaire, l'arrivée d'ENHERTU dans la nouvelle indication présentait une augmentation des dépenses de l'assurance maladie de 18 %. Nous avons émis deux réserves mineures sur l'analyse d'impact budgétaire.

L'industriel a présenté des commentaires écrits pour une demande de requalification d'une réserve importante portant sur la méthode d'estimation des scores de qualité de vie en réserve mineure.

La réserve importante initialement écrite est présentée dans la colonne de gauche. L'industriel s'appuie sur la définition de la réserve mineure dans la doctrine pour demander une requalification de la réserve importante en mineure en évoquant qu'une réserve mineure s'applique pour un élément justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions serait négligeable.

Pour rappel, l'industriel a fait le choix d'utiliser un modèle GEE par rapport à l'alternative qui aurait été un modèle mixte à mesures répétées. Nous avons proposé une réserve importante

puisque nous considérons que les arguments justifiant l'utilisation d'un modèle GEE par rapport à un modèle mixte n'étaient pas suffisants.

En termes de justification, l'industriel oppose qu'il a présenté dans son échange technique tous les avantages de la méthode GEE, notamment les spécificités en termes de décorrélation entre la spécification des co-variables et les résultats du modèle qui présenteraient un avantage.

En termes statistiques, l'industriel insiste sur le fait que tous les tests usuels ont été menés pour justifier le GEE. Il évoque également le fait que les scores obtenus avec le GEE seraient plus crédibles que ceux obtenus avec le modèle mixte à mesures répétées par rapport aux données externes dans le cancer du sein en faisant référence notamment à l'étude de Lloyd, dont les résultats ont été repris dans différents avis depuis, notamment KADCYLA 2014 et 2020.

Enfin, en termes d'impact, lorsque l'industriel a fait un scénario en utilisant le modèle mixte à mesures répétées, le RDCR variait de 5 % et l'industriel juge que l'impact serait faible.

L'un des derniers commentaires de l'industriel est qu'il exprime aussi le fait que le modèle mixte à mesures répétées n'est pas attendu comme étant statistiquement plus pertinent que le GEE. C'est justement l'un des points majeurs de notre analyse critique, puisque l'industriel n'a pas suffisamment présenté concrètement toutes les preuves disponibles, sur la base des données cliniques observées dans l'essai, pour justifier le rejet du modèle mixte à mesures répétées en analyse de référence.

Si nous passons à notre analyse de cette demande de requalification, nous voulions vraiment rappeler que le recueil et le traitement des données de qualité de vie en vue de l'estimation des scores d'utilité doivent faire l'objet d'une rigueur méthodologique comparable au recueil des données d'efficacité et de tolérance. C'est clairement inscrit dans le guide méthodologique de la HAS. On apporte beaucoup de soin à demander des clarifications et des justifications sur le modèle mixte à mesures répétées et on attend aussi le même niveau de rigueur lorsqu'un autre type de modèle est adopté, notamment un GEE.

Dans le cadre de ce dossier, effectivement, tout le faisceau d'arguments fait défaut. Pour rappel, avant l'échange technique, le type de modèle sélectionné ne faisait l'objet que d'une simple phrase. Suite à notre question à l'échange technique demandant des clarifications, nous avons eu un certain nombre d'éléments de discussion, plus l'ajout d'un scénario utilisant le modèle mixte à mesures répétées, mais au travers de ces échanges, les éléments fournis ne documentent pas assez ni de façon appropriée pourquoi le modèle mixte à mesures répétées devrait être rejeté en analyse de référence.

D'un point de vue statistique tout d'abord, les éléments donnés ne permettent pas de justifier l'abandon d'un modèle mixte. D'ailleurs, l'industriel reconnaît lui-même que le modèle mixte présente un certain nombre d'avantages, notamment sur la question des données manquantes. D'un point de vue pratique, il n'y a aucune documentation appropriée et comparant les estimations des deux types de modèles.

L'argumentation théorique et pratique est insuffisante. Sur l'un des arguments de l'industriel disant que tous les tests ont été réalisés pour justifier le GEE, effectivement, l'industriel a fourni plein d'éléments. Néanmoins, la justification du GEE s'est beaucoup basée sur des graphiques, sans explication et sans présentation des tests appropriés liés à ces graphiques.

Concernant le point de l'exercice de validation externe, il faut rappeler que la méthodologie de l'étude de Lloyd, qui est une étude anglaise datant de 2006, a été précédemment critiquée dans les avis CEESP de KADCYLA de 2014 et 2020 parce qu'elle a déjà été qualifiée comme étant de faible niveau méthodologique puisqu'elle souffrait de plein de limites, notamment une question sur la temporalité puisque c'était une étude ancienne au Royaume-Uni. On peut donc se dire que la prise en charge française est différente.

Il y avait des problèmes de correspondance entre les états de santé dans l'étude de Lloyd et les états de santé dans ce présent dossier. Il y avait un problème de transposabilité au niveau de l'âge des patients. Les patients de Lloyd avaient environ 40 ans, et là on est autour de 54 ans.

Il y a donc un certain nombre de limites.

Concernant le dernier point, sur le fait que le modèle mixte a été testé et le fait que la variation serait limitée, effectivement, en termes de variation relative c'est peut-être limité, mais ce n'est pas négligeable, et le plus important, c'est que c'est quand même relativement conséquent en termes de différentiel absolu, autour de +17 000 euros par QALY.

Nous tenons aussi à rappeler qu'actuellement, dans la doctrine et dans le guide méthodologique, il n'y a aucune règle adoptée et écrite par la CEESP pour apprécier l'impact du RDCR fondé uniquement sur un pourcentage minimal. C'est à la fois lié à la variation, au RDCR de base, au différentiel absolu, ainsi qu'à l'incertitude qui entoure les résultats. D'ailleurs, la qualité de vie est l'un des paramètres qui ressortent en premier, et en l'occurrence en deuxième, dans le diagramme de Tornado.

Nous proposons de ne pas accepter la requalification de la réserve importante en réserve mineure. Nous souhaitons rappeler que même si le modèle GEE est moins fréquent, c'est un type de modèle qui est accepté, et la preuve est que dans le cadre de ce dossier nous ne proposons pas d'invalider le RDCR, nous proposons uniquement la réserve importante, mais nous souhaitons

que le sujet de la qualité de vie soit pris avec autant de rigueur que l'efficacité et que quel que soit le modèle utilisé, il y ait tout un faisceau d'arguments solides qui permette d'étayer le choix.

Nous proposerions de refuser la requalification, mais nous proposons une reformulation de la réserve puisque pour retirer en quelque sorte la notion de subjectivité de la critique qui pouvait peut-être transparaître par la notion de « caractère non convaincant », nous proposons de modifier la réserve en centrant le problème sur la justification du rejet du modèle mixte à mesures répétées, avec la formulation suivante : « argumentation insuffisante pour justifier le choix d'absence d'utilisation d'un modèle mixte à mesures répétées dans l'analyse de référence ».

Effectivement, nous retirerions toute la dernière partie de la réserve qui était « la documentation de la méthode associée au modèle GEE retenu n'est pas suffisamment étayée ». Ils nous ont fourni une annexe donc nous avons tous les éléments, mais ces éléments ne paraissaient pas clairement dans le rapport technique, etc. Il y avait juste un renvoi dans une annexe. Nous l'avons précisé dans l'analyse critique, mais il n'est plus nécessaire de le faire apparaître dans la réserve.

Pour rendre un peu plus explicite la raison pour laquelle nous qualifierions cette réserve d'importante et non de mineure, nous présenterions dans l'analyse critique le différentiel absolu d'environ 17 000 euros par QALY.

Voilà pour tous les éléments sur cette demande.

**M. le Dr GRALL.-** Merci beaucoup. Nous avons comme rapporteurs Marc Bardou et Aurore Pélissier. Je laisse la parole indifféremment à celui qui veut la prendre le premier ou la première. Marc Bardou n'est pas là. Madame Pélissier ?

**Mme PELISSIER.-** Je vous remercie pour l'exposé de ces différents éléments et des arguments qui viennent finalement conforter ce que nous avons dit. Je ne vois pas d'objection de ma part par rapport à la proposition des deux chefs de projet.

**M. le Dr GRALL.-** Parfait, merci beaucoup. Je passe la parole aux membres qui veulent intervenir et rebondir sur l'avis d'Aurore Pélissier. Il n'y a pas de demandes de prise de parole ?

**Le chef de projet, pour la HAS.-** L'industriel a présenté d'autres commentaires à l'écrit qui ne relevaient pas de problématiques majeures, donc un certain nombre ont été prises en compte et sont présentes dans l'avis que nous avons envoyé.

**Mme MARGIER.-** J'avais juste une remarque, pas forcément sur ce dossier, mais en général. Est-ce qu'il est explicitement dit à l'industriel que lorsqu'on a des points importants il faut les faire figurer dans l'analyse de référence et ne pas les mettre en annexe ?

**Le chef de projet, pour la HAS.-** Oui, même s'ils ont la possibilité de fournir des annexes en compléments, tous les choix ou éléments méthodologiques doivent faire l'objet d'une présentation dans le rapport technique. Pour un choix aussi important que la spécificité d'un modèle GEE, il aurait fallu un peu plus de transparence et de clarté dans les justifications.

**Mme MARGIER.-** D'accord.

**M. le Dr GRALL.-** Parfait. S'il n'y a pas d'autres demandes de prise de parole, je vous laisse faire le décompte des voix.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

Résultat du vote :

Favorable : 18 voix

**M. le Dr GRALL.-** Merci beaucoup.