

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

23 mai 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. Adoption d'un avis économique — Avis économique ENHERTU (DAIICHI SANKYO FRANCE SAS) — ECO-EFFI 584

M. le Dr GRALL.- Nous attaquons le corps de notre discussion sur l'adoption d'un avis économique sur l'ENHERTU.

Le chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous allons présenter un descriptif du dossier déposé par le laboratoire DAIICHI SANKYO. Il s'agit du trastuzumab déruxtécane comme traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2. Nous remercions également nos rapporteurs, Marc Bardou et Aurore Pelissier, pour les échanges et leur support.

Concernant le contexte, la molécule a reçu une AMM dans une indication superposable à la demande de remboursement. L'industriel revendique un SMR important, une ASMR II versus trastuzumab emtansine au prix en vigueur de [REDACTED] euros par flacon de 100 milligrammes.

L'industriel ne revendique aucune incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge. La population cible est estimée à 4 000 patients par an. Le chiffre d'affaires est estimé à [REDACTED] d'euros TTC dans l'indication et [REDACTED] d'euros TTC, toutes indications confondues.

Aucune contribution d'association de patients n'a été transmise.

Les cancers du sein HER2 positif et métastatiques représentent 20 % des cas de cancer du sein et cette mutation est associée à une agressivité accrue traduite par une récurrence seulement 6 à 8 mois après la première ligne de traitement et une médiane de survie globale d'environ 2,5 ans en deuxième ligne. De plus, il entraîne l'altération de la qualité de vie.

La prise en charge actuelle est composée, en deuxième ligne, principalement de KADCYLA, avec 81 % d'utilisation, et minoritairement de HERCEPTIN, TYVERB, PERJETA, mais aussi TUKYSA chez les patients qui présentent des métastases cérébrales actives. En troisième ligne, ENHERTU dispose déjà d'une AMM et est utilisé, aussi bien que tucatinib en association au trastuzumab et à la capécitabine, ainsi que le trastuzumab emtansine KADCYLA.

La demande de remboursement d'ENHERTU repose sur les données de l'essai pivot DESTINY-BREAST03 qui est un essai comparatif de phase 3 randomisé en ouvert incluant 608 patients atteints du cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique et préalablement traité par un anti-HER2.

L'essai compare trastuzumab déruxtécane à trastuzumab emtansine. Concernant les résultats, l'essai a pu démontrer une supériorité statistiquement significative en faveur du trastuzumab

déruxtécan sur la survie sans événement et sur la survie globale, avec un HR de 0,28 pour la SSE et 0,64 pour la survie globale. Cependant, la médiane n'a pas été atteinte dans le bras ENHERTU pour la survie sans progression et elle n'a pas été atteinte dans les deux bras pour la survie globale.

Concernant l'analyse de l'efficacité, l'objectif est restreint par rapport à la demande de remboursement qui est d'évaluer l'efficacité de trastuzumab déruxtécan dans le traitement du cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2 en substitution de trastuzumab emtansine.

L'industriel justifie cette restriction par la place qu'occupera effectivement ENHERTU dans la stratégie thérapeutique, c'est-à-dire en remplacement du trastuzumab emtansine en deuxième ligne, et par les données disponibles qui ne permettaient pas de conduire des comparaisons indirectes robustes.

La problématique résidant dans l'indisponibilité des données cliniques pour inclure de façon robuste des alternatives thérapeutiques, la réserve que nous allons vous détailler dans la diapositive suivante semble plus appropriée dans la section « comparateurs ». C'est pourquoi nous n'avons pas mis de réserve sur l'objectif, mais gardez en tête que l'objectif ne concerne pas l'entière de la population demandée au remboursement. Les autres choix structurants sont quant à eux conformes, à savoir un horizon temporel de 10 ans avec un taux d'actualisation de 2,5 %.

Afin de justifier l'exclusion des autres comparateurs que KADCYLA, l'industriel s'appuie sur les recommandations européennes de l'ESMO, sur l'observation de la pratique courante clinique française dans la population de l'indication à partir des résultats d'une étude observationnelle, et sur la discussion de la faisabilité d'une comparaison indirecte robuste, car en raison de limites méthodologiques, il n'aurait pas été possible de conduire une comparaison indirecte via une méta-analyse en réseau robuste qui regrouperait l'ensemble des options thérapeutiques disponibles dans la population qui a été soumise au remboursement.

L'exclusion de ces comparateurs apparaît cependant acceptable au regard d'une part de leur faible utilisation, parce que chacune de ces options représente individuellement moins de 6 % de part de marché, et d'autre part de l'absence ou de la disponibilité limitée des données cliniques dans l'indication évaluée, ce qui ne permet pas de conduire une comparaison indirecte méthodologiquement acceptable.

Cependant, la quantification du chevauchement des populations concernées indique que les comparateurs exclus représentent tout de même 19 % de la population concernée par la

demande de remboursement. C'est pourquoi nous vous proposons une réserve mineure sur la sélection des comparateurs qui n'est pas exhaustive, mais justifiée par le manque de données disponibles pour permettre une comparaison indirecte et la faible fréquence de prescription des options alternatives.

L'industriel a réalisé une étude de transposabilité en comparant les caractéristiques des patients de l'essai DESTINY-BREAST03 à celles des patients traités en accès précoce. On note quelques différences, notamment sur le poids, ce qui risque d'engendrer une augmentation du RDCR en raison d'une augmentation du coût d'acquisition parce que la dose de traitement dépend du poids.

Nous voulions aussi mettre deux points de vigilance. Le premier, ce sont les patients présentant un score ECOG supérieur à 1, qui représentent 8,5 % en pratique courante, qui sont exclus de l'essai. Le deuxième point, ce sont les patients qui présentent des métastases cérébrales actives, qui ont également été exclus de l'essai alors que les métastases cérébrales actives représentent un facteur associé à un risque de décès plus précoce et qu'il peut donc entraîner un gain de survie dégradé pour trastuzumab déruxtécane par rapport à trastuzumab emtansine.

La proportion de patients qui présentent des métastases cérébrales actives dans la population traitée en accès précoce serait d'environ 5,5 % d'après l'étude de marché. Ainsi, nous vous proposons une réserve mineure sur la transposabilité de la population simulée à la population qui sera traitée en pratique courante, qui n'est pas assurée du fait de critères d'exclusion dans l'essai pivot (score ECOG supérieur à 1 et métastases cérébrales actives ou symptomatiques), dont l'influence sur l'efficacité est inconnue.

Concernant la structure du modèle mis en œuvre, l'industriel a privilégié un modèle de survie partitionnée de type aire sous la courbe. Nous avons classiquement la courbe de survie sans progression, la courbe de survie globale et les aires sous chaque courbe correspondent à la pré-progression et à la post-progression.

Dans le contexte où la médiane de survie globale n'est pas atteinte, d'autres modèles de type Markov auraient été adéquats, mais l'industriel a présenté un faisceau d'arguments appuyant l'infaisabilité d'un modèle prédictif, notamment l'absence de critères intermédiaires, l'absence de sources de données externes renseignant la survie globale. En plus, l'industriel a fait un choix très conservateur que nous verrons dans l'intégration des données cliniques à la slide suivante. Ainsi, un modèle de type aire sous la courbe représente l'option la moins critiquable compte tenu des données disponibles et de l'histoire naturelle de la maladie.

La vérification des risques proportionnels a été réalisée pour la survie sans progression et la survie globale via les résidus de Schönfeld et via les courbes de risques log-cumulés. Cette hypothèse est rejetée pour la survie sans progression, conduisant ainsi à une extrapolation indépendante des deux bras, et l'hypothèse des risques proportionnels est non rejetée pour la survie globale.

En raison d'une médiane de survie globale non atteinte dans l'essai DESTINY-BREAST03 qui avait un suivi médian de 28 mois avec une médiane de survie non atteinte, l'industriel a fait le choix conservateur d'appliquer un hazard ratio de 1 au-delà de la durée de suivi maximale de l'essai qui est de 33 mois, en supposant donc une hypothèse d'équivalence des risques instantanés de décès entre le trastuzumab déruxtécane et le trastuzumab emtansine. Cette approche est acceptable étant donné son aspect conservateur et qui permet d'atténuer l'incertitude relative à l'extrapolation des données de survie globale au-delà des données de l'essai clinique.

Elle conduit à des taux de survie globale à 10 ans d'environ 10,1 % dans le bras trastuzumab emtansine et d'environ 12,5 % dans le bras trastuzumab déruxtécane, mais des données recueillies en vie réelle visant à documenter la survie globale à moyen et long terme des patients traités par trastuzumab déruxtécane permettraient de confirmer le bénéfice du trastuzumab déruxtécane.

Pour les événements intercurrents, les effets indésirables de grade 3 et 4 observés dans l'essai DESTINY-BREAST03 avec une fréquence supérieure à 1 % sont retenus. Ils sont modélisés au premier cycle. Cela permet de modéliser 80 % des effets indésirables de grade 3 et 4 observés. Les pneumopathies interstitielles diffuses ont été prises en compte indépendamment du grade et l'impact des effets indésirables a été modélisé sur les coûts et les utilités au premier cycle.

Les arrêts de traitement sont modélisés via les durées de traitement extrapolées à partir des durées de traitement DdT observées dans l'essai DESTINY-BREAST03. Les traitements post-progression sont modélisés en une fois à la progression chez tous les patients qui progressent. La répartition des traitements post-progression modélisée est celle qui est observée dans l'essai DESTINY-BREAST03 et la durée de certains traitements post-progression est issue d'essais cliniques externes avec un ajustement lorsque la durée de traitement DdT n'était pas disponible.

Je laisse la parole pour la suite sur la qualité de vie.

Le chef de projet, pour la HAS.- Merci. Nous allons désormais passer à la présentation et l'analyse critique de la méthode de valorisation et d'estimation des utilités. La qualité de vie a été mesurée par le biais du questionnaire EQ-5D-5L qui a été recueilli dans l'essai clinique pivot, puis les valeurs brutes ont été valorisées par la matrice de préférence française applicable et désutilités associées aux événements indésirables ont été informées par la littérature dans d'autres types de cancer.

Concernant la méthode d'estimation, l'industriel a privilégié en analyse de référence l'utilisation d'un modèle d'équation généralisée. Ce type de modèle suppose que les valeurs manquantes sont manquantes complètement aléatoirement. Deux types de modèles avec et sans effet de traitement ont été testés et aucune variable supplémentaire n'a été incluse dans le modèle. Une analyse de sensibilité a été réalisée pour tester un autre type de modèle, à savoir le modèle mixte à mesures répétées. Cette analyse a pu augmenter le RDCR de plus de 5 %.

Nous proposons une réserve importante sur la méthode d'estimation des utilités en ne remettant pas en question l'utilisation d'un GEE qui peut être une option recevable dans certaines situations, mais le faisceau d'arguments conduisant l'industriel à sélectionner ce modèle par rapport à un modèle alternatif et également par le manque de documentation des spécificités du modèle retenu.

Pour vous présenter les différents points qui soutiennent cette réserve, tout d'abord, l'argumentaire considéré pour privilégier l'utilisation d'un modèle GEE par rapport à un modèle mixte à mesures répétées repose seulement sur des arguments théoriques. Il aurait fallu accompagner cette justification par des arguments pratiques à l'aide des données collectées dans l'essai pour objectiver le rejet du modèle mixte à mesures répétées.

Ensuite, l'argumentaire de l'industriel est quelque peu contradictoire. Lors de la discussion des données manquantes, alors que l'industriel n'a pas retenu le modèle mixte à mesures répétées en analyse principale, il présente tout de même ce modèle dans une analyse de sensibilité en scénario en reconnaissant que le modèle mixte à mesures répétées repose sur des hypothèses moins fortes sur le traitement des données manquantes. D'ailleurs, cette analyse en scénario montre que le modèle mixte à mesures répétées est défavorable au produit évalué puisqu'il fait augmenter le RDCR de 5 % avec un différentiel d'environ 20 000 euros par QALY par rapport à l'analyse de référence.

Enfin, au-delà de toutes les interrogations sur le choix du type de modèle entre GEE ou modèle mixte à mesures répétées, la documentation de la spécification du modèle retenu n'est pas suffisamment étayée. D'une part, les critères conduisant à sélectionner le modèle retenu pour l'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé ne sont pas présentés. Par ailleurs, la justification de l'absence d'ajout de covariables n'a pas été justifiée dans le modèle et le cas échéant, des choix alternatifs de covariables n'ont pas été testés au travers d'analyses de sensibilité en scénario.

Nous allons désormais vous présenter les postes de coûts intégrés dans le modèle qui concernent comme souvent les coûts d'acquisition, d'administration, de suivi des événements indésirables, de fin de vie, des lignes ultérieures et des transports.

Globalement, la méthode d'identification, d'estimation et de valorisation des coûts est dans l'ensemble assez bien décrite et acceptable. Les coûts d'acquisition de trastuzumab déruxtécán représentent environ ■■■ du coût total de la prise en charge. Ce résultat est à mettre en perspective avec les hypothèses retenues par l'industriel pour estimer les coûts d'acquisition d'ENHERTU. D'une part, ce coût repose sur un poids moyen de 62 kilogrammes par patient tel qu'observé dans l'essai clinique pivot alors qu'en pratique, les patients français présenteraient un poids plus élevé, ce qui conduirait potentiellement à augmenter le RDCR.

Par ailleurs, l'analyse de référence repose sur une hypothèse de partage absolu de flacons, c'est-à-dire une absence de prise en compte des coûts liés aux pertes de reliquat. L'industriel justifie ce choix par la file active de patients traités par ENHERTU en France au travers de ses quatre autorisations d'accès précoce dans différents cancers, notamment le cancer du sein HER2+, HER2-, faible, ainsi que le cancer de l'estomac HER2+ métastatique. Par ailleurs, l'industriel justifie ce choix par l'organisation des centres hospitaliers pour prévoir des visites de patients en HDJ le même jour de façon à éviter le gaspillage de flacons non utilisés.

Bien que cette hypothèse de partage de flacon soit pertinente et relève de bonnes pratiques d'utilisation, cette hypothèse interroge au regard de la durée de conservation limitée du produit qui est de 24 heures. Il est effectivement probable que dans certains centres de cancérologie, le nombre de patients traités par ENHERTU permette de limiter les pertes de reliquat. Néanmoins, la faisabilité d'un partage absolu reste incertaine. C'est pourquoi nous vous proposons une réserve mineure.

Lorsque nous n'appliquons pas cette hypothèse de partage de flacon absolu, le RDCR augmente d'environ 15 %.

Pour les résultats, sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel, trastuzumab déruxtécán est associé à un RDCR de 339 880 euros par QALY sur un horizon temporel de 10 ans versus trastuzumab emtansine. La probabilité de 80 % pour qu'ENHERTU soit coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 404 000 euros par QALY. Toutes choses égales par ailleurs, les paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR sont les coûts de traitement du trastuzumab déruxtécán et les scores d'utilité.

Finalement, c'était un dossier peu compliqué, mais c'est notamment lié aux choix faits par l'industriel pour faciliter les conclusions de cet avis, notamment les choix très conservateurs qui

ont été faits sur la survie globale. D'ailleurs, on le voit très clairement dans les analyses en scénario, il y a finalement très peu d'analyses en scénario qui font varier le RDCR de plus de 10 %. Il n'y en a que deux, l'horizon temporel de 5 ans et l'absence de prise en compte du partage de flacon qu'on vous a présentée. On voit également que lorsque les données de survie globale sont extrapolées par des méthodes plus classiques, le RDCR est réduit très fortement.

Nous allons passer à l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire. Les choix sont assez classiques. Un horizon temporel de 3 ans et une perspective assurance maladie sont adoptés. La population cible varie de 4 099 patients incidents en année 1 à 4 149 patients en année 3. Tout comme l'analyse coût-utilité, se pose une problématique sur les comparateurs considérés. En miroir, nous proposons donc une réserve mineure avec l'intitulé suivant. « Discussion insuffisante de l'impact de l'exclusion de certains comparateurs sur la robustesse des résultats de l'impact budgétaire ».

Le modèle développé est un modèle dynamique à cohorte incidente et prévalente. Chaque année, une nouvelle cohorte de patients est éligible à un traitement de ligne N correspondant à la deuxième ligne. Ces nouveaux patients forment la population incidente et les patients toujours traités au cours de l'année suivante forment la population prévalente jusqu'à leur passage en année N+1, qui correspond à la troisième ligne.

Le flux de patients entre la deuxième ligne et la troisième ligne dépend des durées de traitement propres à chaque comparateur. Le modèle intègre uniquement une ligne supplémentaire de traitement.

Vous avez dans le tableau bleu foncé les différentes parts de marché dans les différents scénarios et dans le tableau bleu clair, les données cliniques intégrées, à savoir les durées de traitement.

Vous avez la même chose pour les lignes ultérieures, en troisième ligne, pour les différents traitements considérés. La particularité de ce dossier est qu'en analyse principale, les données de durée médiane de traitement DoT sont utilisées pour estimer les durées sur lesquelles sont appliqués les coûts de traitement.

L'industriel, à la suite de l'échange technique, a proposé de nombreux scénarios pour tester différentes méthodes d'estimation des durées de traitement et on voit que dans ces différents scénarios, l'impact budgétaire varie de -49 % à +31 %. Lorsque la même approche que l'analyse d'efficacité est considérée pour estimer les durées de traitement en deuxième ou en troisième ligne, l'impact budgétaire baisse de 4,2 %.

Pour les résultats, l'impact budgétaire s'élève à [REDACTED] d'euros sur 3 ans pour [REDACTED] patients-années traités par trastuzumab déruxtécane, ce qui correspond à une

augmentation de 18 % du budget de l'assurance maladie dans cette indication. Le coût d'acquisition représente 92 % de l'impact budgétaire cumulé sur trois ans.

Toutes choses égales par ailleurs, les paramètres qui ont le plus d'impact sur l'estimation de l'impact budgétaire sont le prix de ENHERTU, sa durée de traitement en deuxième et troisième ligne, et le poids moyen des patients.

Dans les analyses en scénario, les paramètres qui influencent le plus l'impact budgétaire sont, comme présenté juste avant, les différentes hypothèses sur les durées de traitement en deuxième ou en troisième ligne, avec une variation de +31 % à -49 %. Les bornes supérieures, c'est lors de scénarios assez extrêmes avec des durées de traitement correspondant à la survie sans progression. Les autres paramètres qui influencent aussi sont le pourcentage de patient qui reçoivent une troisième ligne et différentes hypothèses sur les parts de marché.

Pour la synthèse des réserves, nous proposons pour l'analyse d'efficience une réserve importante et trois réserves mineures qui ont toutes été décrites. Pour l'impact budgétaire, nous sommes à un total de deux réserves mineures.

S'agissant des principaux points de conclusion, pour l'analyse de l'efficience, nous avons représenté les différents résultats avec aussi la présentation des analyses de sensibilité. Il demeure quelques incertitudes sur la modélisation, en partie non quantifiables. Le premier point est que l'évaluation économique proposée ne couvre pas la totalité de la prise en charge, avec l'exclusion de 19 % des stratégies.

Par ailleurs, on a une limite sur la méthode d'estimation de l'utilité à partir d'un modèle d'équation et d'estimation généralisée.

Enfin, du fait des critères d'inclusion dans l'essai clinique qui se retrouvent assez fréquemment en oncologie, il est certain que le RDCR obtenu serait difficilement transposable à la sous-population de patients avec un état de santé dégradé ou présentant des métastases cérébrales actives ou symptomatiques.

Pour les conclusions de l'impact budgétaire, nous n'avons pas tellement de sujet particulier à mettre en évidence. Nous avons tout de même présenté à nouveau les résultats de l'analyse, avec les principales variables qui influencent le résultat.

M. le Dr GRALL.- Merci beaucoup. Avant de passer à la discussion, je vais peut-être passer la parole à Madame Pelissier, si elle est là.

Mme PELISSIER.- Oui. J'ai vu que Marc était connecté et qu'il n'avait pas été mis à l'ordre du jour comme corapporteur. Nous sommes tous les deux rapporteurs sur ce dossier. Je ne sais pas si tu veux commencer, Marc.

M. le Pr BARDOU.- Vas-y, Aurore.

Mme PELISSIER.- Je remercie les chefs de projet pour leur expertise sur ce dossier et Marc pour les éléments de discussion que nous avons pu avoir, qui nous ont permis de bien comprendre ce dossier, les enjeux sur les réserves et les réponses de l'industriel aux questions suite à l'échange technique.

Nous avons déjà discuté d'un certain nombre de points en GT économique et ils ont été pris en compte pour la rédaction finale de l'avis donc je suis en accord avec tout ce qui a été mis en évidence, la réserve importante et les trois réserves mineures sur l'analyse d'efficience, et les deux réserves mineures sur l'analyse d'impact budgétaire.

Nous avons discuté tous ensemble du choix du comparateur et du fait qu'effectivement, la population était restreinte par rapport à la pratique courante, et que l'objectif différait de la population de l'indication dans son ensemble. Je ne vais pas revenir dessus. Il est vrai que si l'ensemble des comparateurs avaient été intégrés, étant donné les éléments qui ont été apportés par l'industriel, tant du point de vue des recommandations européennes de l'ESMO, de l'observation de la pratique clinique que de la faisabilité d'une comparaison indirecte robuste, sans doute que l'incertitude aurait pu limiter nos conclusions, mais il faut garder en tête ces 19 % d'alternatives non intégrées.

Nous avons aussi discuté de la modélisation en GEE. Ici, ce n'est pas l'utilisation de cette méthode qui est rejetée, mais c'est bien la façon dont elle est expliquée. Ce n'est pas convaincant et c'est peu conservateur. Il y a également l'impact non négligeable — et c'est l'objet de la dernière réserve mineure — de l'hypothèse de partage des flacons qui pose notamment une question d'organisation des soins derrière. Cet impact non négligeable est quand même d'une augmentation de 14,8 % du RDCR.

Je ne reviendrai pas sur les réserves de l'analyse d'impact budgétaire, mais je conclurai sur le point dont nous avons discuté la fois précédente. Il nous a semblé important que la CEESP le reporte dans son avis. C'est le développement de nouvelles études cliniques dans l'indication du cancer du sein HER2+ ou dans d'autres cancers, qui pose la question, à terme, de l'impact sur les dépenses de l'assurance maladie dans les prochaines années.

Je vous remercie. À toi, Marc.

M. le Dr GRALL.- Merci beaucoup. Marc ?

M. le Pr BARDOU.- Je ne vais pas avoir grand-chose à ajouter. Je voudrais d'abord remercier les chefs de projet et Aurore pour les discussions qui ont été intéressantes. Encore une fois, Aurore a listé l'essentiel des remarques et des réserves importantes et mineures qui ont été faites. C'est un dossier assez facile à lire. C'est un dossier qui repose sur un essai clinique qui a été bien conduit, avec un comparateur qui est de référence.

On est sur l'analyse malgré tout d'un dossier qui, en termes de données cliniques, a une certaine immaturité, puisque les données de survie globale sont non matures, ce qui conduit à faire un certain nombre d'hypothèses dans les évaluations médicoéconomiques. C'est vrai que l'industriel a pris l'hypothèse la plus défavorable d'aller sur un hazard ratio à 1 pour la survie.

Ce bénéfice arrive au prix d'un profil de tolérance qui est moyen puisqu'il y a plus que le doublement des arrêts pour événement indésirable. Après, l'efficacité prend en compte cet arrêt pour événement indésirable, mais cela peut effectivement interroger sur l'utilité et la désutilité.

En dehors de cela, encore une fois, je pense que sur l'essentiel des points saillants, que ce soit l'utilisation de modèles GEE ou MMR, la dose en fonction du poids, le partage de flacon, tout a été dit donc je n'ai pas grand-chose de plus à ajouter, si ce n'est pour remercier encore une fois les chefs de projet et Aurore pour la qualité du travail et des échanges.

M. le Dr GRALL.- Merci beaucoup. La proposition d'avis correspond parfaitement bien aux deux rapporteurs. Je passe à la discussion. Y a-t-il des demandes de prise de parole ou des avis ?

M. SPATH.- Merci pour cette présentation. Là, dans le dossier, aussi bien pour l'analyse d'efficience que pour l'analyse d'impact budgétaire, c'est une variation de [REDACTED] %. Il serait intéressant d'ajouter aussi des variations de 25 % et 50 % pour voir la variation du RDCR, qui est assez important. Voilà.

Le chef de projet, pour la HAS.- Effectivement, l'industriel a fait le choix de faire varier son prix sous différentes hypothèses. Après, c'est vrai que le guide méthodologique ne précise pas les montants de cette diminution. Il dit simplement « deux diminutions » et « une augmentation » et il a fait le choix de faire trois diminutions dans l'analyse d'efficience. C'est vrai que dans différents dossiers, on peut voir des diminutions plus importantes, mais [REDACTED] %, ce sont des choses que l'on voit aussi.

M. le Dr GRALL.- Y a-t-il d'autres demandes de prise de parole ? Non ? Cela convient à tout le monde ? Nous passons au vote sur l'avis qui vous a été proposé.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 22 voix

M. le Dr GRALL.- C'est donc un avis favorable à l'unanimité des votants. Merci beaucoup.