

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

9 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 LYNPARZA (ASTRAZENECA) **— ECO-EFFI 590**

M. le Dr GRALL.- Je propose que nous commençons par le premier point sur l'avis économique LYNPARZA. Monsieur Perrier se déporte. Allons-y, je vous passe la parole.

(Lionel Perrier quitte la séance.)

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter le dossier LYNPARZA, donc olaparib, en traitement adjuvant chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2 négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2 et qui ont été précédemment traités par une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante.

Nous remercions chaleureusement nos rapporteurs, Jennifer Margier et Driss Berdaï, qui nous ont accompagnés sur ce dossier.

Tout d'abord, nous allons revoir quelques éléments de contexte.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Concernant le contexte réglementaire et les revendications de l'industriel, olaparib a obtenu une AMM le 2 août 2022 à la suite d'une procédure centralisée en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2 négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2 qui ont été précédemment traités par chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante.

Le produit bénéficiait d'un accès précoce à la suite d'un avis favorable du Collège de la HAS du 31 mars 2022 et cet accès précoce a été renouvelé en mars dernier.

Le laboratoire revendiquait un SMR important et une ASMR II dans la stratégie thérapeutique. Il a obtenu une ASMR III suite au passage en commission de la transparence. Le prix revendiqué est de [REDACTED] euros hors taxes pour les deux dosages, indifféremment du dosage, 150 milligrammes et 100 milligrammes. Le chiffre d'affaires dans l'indication est estimé aux alentours de [REDACTED] en deuxième année pleine de commercialisation.

Il s'agit d'un inhibiteur sélectif des enzymes poly-ADP-ribose-polymérase (PARP). L'olaparib, ensuite, induit une apoptose des cellules tumorales présentant la mutation des gènes BRCA1/2. Il est administré selon une posologie de 600 milligrammes par jour par voie orale et la durée maximale de traitement est de 1 an ou jusqu'à récurrence radiologique de la maladie ou une toxicité inacceptable.

L'évaluation de l'olaparib dans l'indication a bénéficié d'une contribution d'une association de patients, qui est l'association Patients en Réseau. Cette contribution a pu mettre en avant l'impact psychologique consécutif au diagnostic d'une mutation germinale BRCA pour les patientes. Elle a aussi mis en avant l'intérêt à bénéficier de l'olaparib dans l'indication, notamment avec une prise en charge des patientes limitée à ce jour.

Concernant le jeu de données cliniques sur lequel repose l'évaluation médicoéconomique, il s'agit de l'étude OlympiA, qui est une étude de phase 3, de supériorité par rapport au placebo, multicentrique, randomisée en double aveugle. Des facteurs de stratification ont été retenus, tels que le statut hormonosensible des patients ou triple négatif, leur statut néoadjuvant ou adjuvant ou encore le traitement antérieur à base de platine pour un cancer du sein.

Le critère de jugement principal était la survie sans maladie invasive. Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient la survie sans maladie à distance et la survie globale. Enfin, des critères de jugement secondaires non hiérarchisés ont été explorés, notamment la qualité de vie à travers différents questionnaires, tels que le FACIT-Fatigue ou l'EORTC QLQ-C30. Enfin, la population étudiée était les patients atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque de récurrence avec une mutation germinale du gène BRCA1/2 et HER2-. La randomisation a été faite selon un ratio 1 : 1 entre les bras de traitement.

Les données du dernier gel de base disponible, qui est celui de juillet 2021, sont peu matures. Les médianes de survie n'ont pas été atteintes, que ce soit pour le critère de jugement principal de survie sans maladie, ce qui est prévisible compte tenu de la nature du critère de jugement, ou la survie globale. Les HR estimés sont significatifs, avec un HR de 0,628 pour la survie sans maladie et un HR de 0,68 pour la survie globale. Vous avez ici les intervalles de confiance.

Si nous nous intéressons maintenant plus particulièrement à l'évaluation médicoéconomique, cette dernière avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'olaparib dans l'indication demandée au remboursement, soit dans la stratégie thérapeutique actuelle des patients atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2 négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, et qui ont été précédemment traités par une chimiothérapie, qu'elle soit néoadjuvante ou adjuvante.

L'industriel soumet une analyse coût-utilité complétée d'une analyse coût-efficacité selon une perspective restreinte au système de santé. Un horizon temporel de 43 ans a été retenu par l'industriel. Il a été donc limité compte tenu de :

- l'histoire naturelle de la pathologie et de la prise en charge précoce dans l'indication évaluée ;

- de l'objectif thérapeutique d'olaparib, qui est un objectif curatif et préventif ;
- des données de survie globale, qui portaient aussi en faveur de cet horizon temporel de 43 ans ;
- du risque de récurrence connu, stable et limité après 7 ans chez les patients triple négatifs ;
- enfin, de l'allongement de l'espérance de vie des patients aux stades métastatiques du fait du développement de l'arsenal thérapeutique dans ces lignes ultérieures.

Pour ce qui est de la population d'analyse, elle correspond à la population de l'essai clinique OlympiA et des sous-populations d'analyse ont été considérées, la sous-population hormonosensible et celle triple négatif.

Enfin, le comparateur qui a été retenu est la surveillance active.

Si nous nous intéressons de plus près à la population d'analyse, il s'agit donc de la population de l'AMM qui correspond à la population demandée au remboursement. Ce sont les patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce, toujours à haut risque, HER2 négatif, présentant cette même mutation, et qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante.

Les deux sous-populations sont ici présentées. Elles diffèrent en fonction de cette sensibilité à l'hormonothérapie. Les données d'efficacité ITT ont toutefois été utilisées pour l'ensemble de ces deux sous-populations compte tenu du trop faible nombre de patients hormonosensibles inclus dans le cadre de l'essai.

Cette modélisation distincte des sous-populations repose sur l'existence d'un surrisque de récurrence identifié chez les patients triple négatifs précoces, d'une évolution qui est différenciée de ce risque de récurrence en fonction du statut histologique des patients et de la prise en charge qui va être différente selon que les patients sont au stade adjuvante ou métastatique.

Concernant les comparateurs, en analyse de référence, l'industriel a présenté une analyse ne retenant que la surveillance active. Des comparateurs ont donc été exclus, notamment la capécitabine et le pembrolizumab en raison, pour la capécitabine d'un usage hors AMM et d'une faible utilisation, et pour le pembrolizumab, d'un développement concomitant.

Toutefois, l'incertitude associée à l'exclusion de ces comparateurs a été explorée dans le cadre d'une analyse complémentaire. Cependant, la faible confiance dans l'efficacité relative estimée au moyen de la comparaison indirecte par l'industriel conduit à une faible portée des conclusions de cette analyse complémentaire.

Cela a conduit à cette proposition de réserve mineure sur la sélection des comparateurs : « exclusion de la capécitabine reposant notamment sur sa faible utilisation en vie réelle dans l'indication, mais l'appréciation de son taux d'utilisation est incertaine et limite la portée des conclusions de l'analyse de l'efficience.

Concernant la population simulée, elle correspond donc à la population de l'essai clinique OlympiA qui a inclus un peu plus de 1 800 patients. Vous avez, ici présentées, les caractéristiques modélisées des patients, à savoir l'âge moyen, le poids, la taille ou encore la surface corporelle, issues de l'essai clinique OlympiA.

L'industriel a proposé une analyse de la représentativité de la population simulée à la population française en comparant ces données avec celles de l'étude CANTO, spécifiant les caractéristiques notamment des patients qu'ils soient triple négatifs ou hormonosensibles. Il peut être constaté des différences, notamment en termes de stade clinique des patients à l'inclusion, notamment sur la proportion de stades I ou de stades III dans les populations triple négatives ou encore hormonosensible.

Ce qui a été un peu reprochable, c'est que cette transposabilité entre la population simulée et la population en pratique courante est incertaine au regard des différences en termes de sévérité de la maladie, surtout que l'impact des résultats n'a pas du tout été discuté.

Si nous nous intéressons désormais au modèle, l'industriel a retenu un modèle semi-markovien à cinq états de santé : la survie sans maladie invasive, la récurrence locorégionale non métastatique, la récurrence métastatique précoce, la récurrence métastatique tardive et le décès. Une simulation de 43 ans a été retenue considérant des cycles de 1 mois. Pour réaliser cette simulation, des hypothèses étaient retenues notamment concernant les probabilités de transition à partir de l'état « survie sans maladie ».

L'industriel a considéré une cinétique du risque de récurrence spécifique selon que les patients soient hormonosensibles ou triple négatifs. Pour les patients hormonosensibles, ces derniers sont à risque de récurrence durant l'ensemble de la simulation. Pour les patients triple négatifs, ces derniers ne sont plus à risque de récurrence au-delà de 7 ans de l'horizon temporel.

Pour la transition de la survie sans maladie vers la récurrence locorégionale, la récurrence pouvait être une récurrence locale, régionale ipsilatérale ou encore un cancer du sein contralatéral. S'agissant de la caractérisation de la récurrence, il y a une différenciation selon qu'elle soit précoce ou tardive et le cut-off retenu est un cut-off à 3 ans pour déterminer son caractère précoce ou tardif.

Enfin, la transition de l'état « survie sans maladie invasive » vers l'état « décès », donc la transition centrale du modèle, prenait en compte la mortalité de la population générale additionnée d'un

surrisque de mortalité qui repose sur l'exposition des patients à des chimiothérapies. Enfin, après récurrence, il n'était pas possible pour les patients de revenir à un état « survie sans maladie invasive » et toute récurrence dans l'état « récurrence locorégionale » était considérée comme un cancer métastatique.

Pour ce qui est de la durée de traitement, aucune extrapolation de la durée de traitement n'a été nécessaire dans le cadre de cette modélisation du fait de l'utilisation de la durée de traitement observée dans l'essai et de la durée maximale de traitement de 1 an de l'olaparib dans l'indication.

Les utilités ont été estimées par état de santé et il n'y a pas eu d'ajustement sur l'âge indépendamment de l'horizon temporel de 43 ans. Les coûts unitaires sont supposés constants.

Un élément important de cette modélisation est que le modèle ne permet pas le retraitement des patients par olaparib après récurrence tardive. Cela représente à nos yeux une réserve importante. Nous vous proposons la réserve suivante. « Absence de possibilité de retraitement par un inhibiteur PARP après une récurrence métastatique tardive. Ce choix n'est cliniquement pas recevable et favorise le produit évalué. »

Pour ce qui est des événements intercurrents, deux types d'événements intercurrents ont été retenus : les événements indésirables et les arrêts de traitement. Ces éléments n'ayant pas posé de difficulté, nous vous proposons d'avancer au point suivant.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci. Pour continuer sur la partie modélisation, nous pouvons désormais regarder la partie sur l'estimation de ces probabilités de transition. Quelles ont été les sources de données mobilisées pour documenter les différentes transitions du patient dans les différents états du modèle ?

Il y a trois parties. Pour les transitions à partir de la survie sans maladie invasive, qui est le premier état du modèle, ce sont les données de l'essai clinique pivot OlympiA qui ont été retenues.

Pour les transitions à partir de l'état « récurrence locorégionale », nous avons également des données de l'essai clinique pivot OlympiA qui sont retenues.

Pour les transitions à partir de la récurrence métastatique, qu'elle soit précoce ou tardive, tout d'abord pour la récurrence métastatique précoce, c'est également l'essai clinique OlympiA qui est utilisé. En revanche, pour la récurrence métastatique tardive vers le décès, ce sont des données externes qui sont utilisées, à savoir un essai clinique, OlympiAD, qui était également sur olaparib mais dans les lignes métastatiques, ainsi que la publication Collins et al. et l'essai clinique KEYNOTE-355.

Nous vous proposons de revoir un peu plus en détail certaines des probabilités de transition, et tout d'abord les probabilités de transition 1 et 2 qui permettent de passer vers la récurrence non métastatique et la récurrence métastatique précoce ou tardive. Vous retrouverez le schéma en haut à droite. Nous avons une estimation conjointe qui a été réalisée en répartissant les risques cumulés à partir des données de la survie sans maladie invasive de l'essai clinique entre les événements de récurrence distante ou non distante dans les deux bras de traitement.

Il a été supposé que la proportion des récurrences entre récurrences non distantes et distantes sont constantes dans le temps et il y a une distinction du risque de récurrence entre les deux populations, triple négative et HR+/HER2-, qui a été proposée, mais qui vous a été présentée précédemment.

Pour ces probabilités de transition, une extrapolation des données a été réalisée par le biais d'une loi log-normale.

Il y a toutefois un point d'attention. La plupart des patients qui ont une récurrence vont plutôt avoir une récurrence métastatique dans le modèle. Cette hypothèse est corroborée par l'essai clinique.

Ensuite, l'hypothèse d'un rapport constant entre les récurrences précoces et à distance est une question qui avait été posée lors de l'échange technique. L'industriel a fourni une régression logistique pour finalement montrer que le temps était significativement associé à l'événement « récurrence métastatique », ce qui pose la question de retenir une hypothèse d'un rapport constant entre les deux types de récurrences.

Toutefois, l'industriel propose une analyse de sensibilité pour soutenir son choix montrant un impact de -1,6 % dans le groupe triple négatif et de +7,4 % sur les résultats sur le RDCR dans le sous-groupe HR+/HER2-.

Il est donc proposé une réserve mineure sur cette hypothèse simplificatrice d'un risque constant. Néanmoins, l'analyse de sensibilité en scénario montre un impact limité sur le RDCR.

Ensuite, pour les différentes probabilités de transition, à savoir les probabilités de transition 4, 5, 6 et 7, qui sont en fait les autres probabilités de transition du modèle, différentes lois d'extrapolation ont été utilisées pour les différentes probabilités de transition.

Pour cibler les points d'attention compte tenu du temps, globalement, l'industriel a souhaité privilégier une homogénéité dans la source de données utilisée. Toutefois, nous avons parfois des probabilités de transition qui ne reposent pas directement sur les critères de jugement de l'essai. Nous avons également un deuxième point qui est que plusieurs probabilités de transition

reposent sur un nombre limité d'événements. En effet, un suivi plus long de l'essai clinique permettrait de disposer de plus d'événements pour estimer les probabilités de transition.

Il y a donc une incertitude sur certaines des probabilités de transition qui, certes, reposent sur une même source de données pour avoir une certaine cohérence, mais qui sont du coup peu robustes. Une réserve importante est donc proposée à ce sujet sur le manque de robustesse dans l'estimation des probabilités de transition, en particulier les transitions 1,,4, 5 et 6 qui reposent notamment sur un faible nombre d'événements observés, ce qui introduit de l'incertitude dans la modélisation.

Nous vous proposons ensuite de passer à la qualité de vie. Pour estimer les scores d'utilité dans le modèle, deux sources de données ont été utilisées. Tout d'abord, pour la survie sans maladie invasive et la récurrence non métastatique, c'est l'essai clinique pivot OlympiA qui reste retenue. Néanmoins, comme cela a été mentionné tout à l'heure, c'est le questionnaire QLQ-C30 et FACIT-Fatigue qui a été administré aux patients. Il y a donc eu un mapping issu de la littérature, de Longworth et al., qui a été utilisé pour transformer les données du questionnaire spécifique de l'essai clinique vers le questionnaire générique EQ-5D-3L au tarif français.

Pour la récurrence métastatique, c'est un autre essai clinique qui est utilisé. C'est l'essai clinique OlympiAD, également sur olaparib, mais au stade métastatique. La même méthode est utilisée avec le même mapping pour obtenir des données avec un questionnaire générique EQ-5D-3L.

Ensuite, un modèle mixte à mesures répétées est utilisé pour estimer les scores d'utilité, et l'application d'un décrétement d'utilité lié aux événements indésirables issus de la littérature et d'hypothèses est retenue.

Quels sont les scores d'utilité intégrés dans la modélisation ? C'est un score de 0,819 pour la survie sans maladie et la récurrence métastatique. Pour les états ultérieurs, il s'agit d'un score de 0,788.

Que retenons-nous pour ces scores d'utilité ? Nous retenons une cohérence des questionnaires EQ-5D-3L et un recours à la fonction de mapping qui est acceptable. Néanmoins, concernant le modèle mixte à mesures répétées utilisé, il y a un manque de documentation à ce sujet. Notamment, nous ne disposons pas du choix des covariables et des types de récurrences qui sont considérés pour estimer ces scores d'utilité. Nous aurions souhaité avoir un peu plus d'éléments sur l'estimation de ces scores d'utilité, donc une réserve importante vous est proposée dans le dossier.

Je passe la parole pour la validation.

Un chef de projet, pour la HAS.- L'industriel a proposé un exercice de validation externe en comparant les données de survie sans maladie invasive et de survie globale par bras de traitement de l'essai OlympiA avec des données de survie sans maladie invasive et de survie globale issues de la littérature et de nombreux essais, que vous avez ici présentés. Il en ressort que les données simulées sont cohérentes avec les données issues de la littérature. Toutefois, une potentielle sous-estimation de la survie du bras comparateur peut être identifiée.

Il n'y a pas eu d'exercice de validation croisée de réalisé. Cela a conduit à un commentaire de la part de la HAS qui est que l'industriel aurait potentiellement pu présenter une validation croisée de ce modèle avec les évaluations soumises auprès du NICE et du CADTH.

Enfin, par rapport à l'exercice de validation externe, nous vous proposons une réserve mineure, car il y a en fait eu un manque de discussion par rapport à l'exercice de validation externe proposé.

Pour ce qui est de l'estimation des coûts et la valorisation de ces derniers, les différents postes de coûts qui ont été pris en compte sont les coûts d'acquisition, ceux du test BRCA, les coûts d'administration des traitements, les coûts de suivi de la maladie prenant en compte des consultations et des actes d'imagerie, le recours aux interventions chirurgicales et de radiothérapie, notamment dans l'état « récurrence locorégionale », ainsi que des coûts spécifiques à différents états de santé.

Pour renseigner ces différents postes de coûts, l'industriel a eu recours à différentes sources, notamment une étude Opti'soins, des avis économiques ou encore des avis d'experts. Dans l'ensemble, l'estimation de la consommation des ressources et leur valorisation sont clairement présentées, toutefois à l'exception des traitements au stade métastatique.

Vous sont présentés ici les traitements au stade métastatique dépendants de ce que les patients ont reçu en stade adjuvant. Il apparaît que cette répartition des traitements n'est pas cohérente avec les recommandations de l'ESMO et que cette estimation est appuyée uniquement par l'avis d'un seul expert. Le comité scientifique réalisé par la global du laboratoire avait mis en évidence, là encore, l'intérêt d'un retraitement par olaparib chez les patients. Cela conduit donc à remettre un peu en question la répartition des traitements au stade métastatique telle que retenue par l'industriel.

Vous sont ici présentées les différentes recommandations de l'ESMO, que l'on ne retrouve pas telles quelles dans la modélisation, ainsi qu'un extrait du comité scientifique réalisé par le global du laboratoire qui met en évidence l'intérêt d'un retraitement pour les patients.

Cela nous conduits à vous proposer la réserve mineure suivante. « La répartition des traitements au stade métastatique est incertaine et l'exploration de l'incertitude est limitée. »

Pour ce qui est maintenant des résultats de l'efficience, l'industriel avait proposé des résultats pondérés. Nous vous proposons de ne retenir que les RDCR par sous-groupe histologique. Ces derniers sont de 35 329 euros par QALY dans la population triple négative et de 23 950 euros par QALY dans la population hormonosensible.

Nous vous proposons de passer pour les analyses de sensibilité qui ont été précédemment abordées.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous pourrions peut-être revenir dessus si vous le souhaitez, mais je vois l'heure qui tourne et nous avons encore l'impact budgétaire à vous présenter. Cela vous convient-il ou souhaitez-vous que nous les détaillions maintenant ?

M. le Dr GRALL.- Je n'ai pas d'avis. Nous pouvons peut-être continuer à moins qu'il y ait des oppositions. Allons-y.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour les analyses de sensibilité, vous est présenté ici un RDCR probabiliste qui est de 34 670 euros par QALY, ce qui représente une variation de -1,9 % en comparaison au RDCR de référence dans la population triple négatif.

Pour ce qui est de la sous-population hormonosensible, le RDCR probabiliste conduit à une variation de -1,3 % par rapport au RDCR de référence. Ces éléments conduisent à avoir une relative confiance dans le modèle. Nous vous proposons toutefois une réserve mineure par rapport à ces analyses de sensibilité probabilistes en raison du nombre de simulations retenues par l'industriel, plus particulièrement le nombre d'itérations retenues dans le cadre de la PSA.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour les analyses en scénario, c'est pareil, nous pourrions y revenir ensuite si besoin, si vous le souhaitez.

Pour continuer sur la présentation de ce projet d'avis, il y a eu un modèle d'impact budgétaire qui a été fourni. L'objectif de cet impact budgétaire est d'estimer les conséquences financières annuelles pour le budget de l'assurance maladie liées à l'introduction de ce traitement olaparib dans l'indication évaluée. La perspective est l'assurance maladie obligatoire. L'horizon temporel est de 5 ans et les scénarios comparés sont au nombre de deux, avec un scénario sans olaparib considérant uniquement le placebo et un scénario avec olaparib considérant olaparib et le placebo.

En miroir de l'analyse de l'efficience, une analyse complémentaire intégrant des comparateurs (capécitabine et pembrolizumab) est également proposée.

Cette diapositive va vous rappeler un sujet que nous avons longuement discuté lors du GT économique. Pour rappeler quelques éléments de contexte, le traitement par olaparib est conditionné par la mise en évidence d'une mutation BRCA chez les patients. Il s'est donc posé la question de savoir comment prendre en compte le nombre de tests réalisés pour rechercher cette mutation BRCA chez les patients et donc de son impact sur les coûts.

La première question concerne finalement les patients qui vont bénéficier de cette recherche du BRCA mais qui n'auraient pas cette mutation. Comment sont-ils pris en compte dans l'analyse ? Cette question a été posée lors de l'échange technique. L'industriel a répondu que pour respecter le périmètre de l'indication revendiquée au remboursement et la population cible définie par la HAS, les patients non mutés n'avaient pas été inclus dans l'analyse. Les patients qui vont bénéficier de ce test pour rechercher cette mutation mais qui ne l'auraient pas ne sont donc pas compris dans l'analyse.

En revanche, dans le modèle d'impact budgétaire, un nombre de tests est calculé chez les patients selon les deux groupes histologiques. Il y a donc bien un nombre de tests large qui est calculé et intégré dans la modélisation. Nous vous proposons donc une réserve mineure sur les incohérences qui sont relevées entre la documentation de l'échange technique et la modélisation relative à l'intégration du coût du test pour la recherche de cette mutation BRCA chez les patients testés qui ne présenteraient pas cette mutation.

Par ailleurs, pour estimer ensuite le pourcentage de patients qui vont bénéficier de ce test BRCA, finalement plusieurs hypothèses sont retenues par le laboratoire. Tout d'abord, pour estimer le nombre de tests dans le scénario où olaparib ne serait pas disponible sur le marché, dans cette situation, l'industriel estime qu'aujourd'hui, la mutation est recherchée chez 30 % des patients pour les patients HR+/HER2- et est recherchée chez 50 % des patients pour la population triple négative.

Ensuite, la mise à disposition d'olaparib va donc changer les pratiques et augmenter le nombre de recherches de mutation BRCA qui vont être réalisées. L'industriel estime que la mutation BRCA serait recherchée chez les patients HR+/HER2- à 30 %, puis 50 %, puis 60 % des patients en année 5. Pour les patients triple négatifs, cette mutation serait recherchée à 50 %, puis 60 % en année 2, puis 75 % en années 3, 4 et 5 chez les patients triple négatifs.

Nous avons eu beaucoup de discussions sur ce pourcentage de tests réalisés dans les différentes sous-populations. Une réserve importante est proposée sur le manque de plausibilité des hypothèses inhérentes à la réalisation de la mutation BRCA chez les patients, rendant l'impact du coût du test BRCA sur les dépenses difficilement quantifiable, que ce soit dans le monde sans

olaparib ou dans le monde avec olaparib. En effet, nous avons une incertitude sur les taux et les pourcentages à retenir de tests réalisés, que ce soit sans la mise à disposition d'olaparib ou avec la mise à disposition d'olaparib.

Par ailleurs, pour les parts de marché qui sont retenues pour olaparib, nous avons également eu des discussions et la question avait été posée de savoir ce que l'on considère comme part de marché dans le modèle. Finalement, pour estimer les parts de marché, vous voyez dans le tableau bleu en haut à droite que nous avons [REDACTED] dans la population triple négative et [REDACTED] dans la population HR+/HER2-. Finalement, en fait, c'est le nombre de patients traités par olaparib estimé par l'industriel ramené à la population cible.

Troisièmement, il y avait un dernier élément que nous souhaitons vous partager sur ce test BRCA. Pour la prise en charge de ce test, je fais un petit aparté sur les recommandations. Aujourd'hui, ce test BRCA est fait chez une part des patientes en cas de dépistage familial de cancer de l'ovaire épithélial ou de cancer du sein chez les femmes jeunes, donc dans des situations particulières.

Nous avons donc un sujet de discussion sur la valorisation de ce coût BRCA dans le modèle d'impact budgétaire puisque l'industriel retient un certain code au niveau du RIHN, le code N452, qui estime une valorisation de ce coût de 882 euros. Toutefois, ce ne serait pas le coût approprié pour ce test de mutation BRCA puisqu'il y aurait une confusion entre les tests somatiques et germinaux. C'est donc plutôt un coût de 1 503 euros qui aurait dû être retenu dans l'analyse. C'est un premier point.

Le deuxième point est plutôt une hypothèse retenue dans la modélisation. Aujourd'hui, pour le remboursement du test, l'industriel considère que ce test n'est pris en charge qu'à 50 %. Pourquoi 50 % ? C'est sur la base d'un système d'enveloppe pour le remboursement de ce test qui estimerait à peu près qu'il y aurait aujourd'hui 50 % de prise en charge de ce test. Il y aurait donc un reste à charge pour les établissements en réalisant ce test BRCA. Dans la modélisation, on retient donc finalement 50 % du coût du test. Une réserve importante est donc proposée sur la valorisation du test pour la recherche de la mutation BRCA qui est non approprié, à 882 euros au lieu des 1 503 euros attendus.

Quels sont les résultats de cet impact budgétaire ? La mise à disposition de ce produit olaparib dans l'indication évaluée entraîne un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur 5 ans. La part du coût d'acquisition d'olaparib est largement représentée dans cet impact budgétaire, à quasiment 92 %. Ensuite, si on s'intéresse au coût de ce test BRCA, il représente à peu près [REDACTED] des coûts dans les scénarios sans olaparib et à peu près [REDACTED] des coûts dans le scénario avec olaparib.

Ensuite, pour l'exploration de l'incertitude, différentes analyses ont été réalisées : des analyses de sensibilité déterministe avec le diagramme de Tornado, des analyses de sensibilité en scénario et des analyses de sensibilité sur le prix qui varient dans le même sens, c'est-à-dire qu'une baisse du prix d'olaparib de ■■■ a un impact de 5 % sur l'analyse d'impact budgétaire. La même tendance est retrouvée pour les baisses de prix de ■■■ et de ■■■ qui sont également testées.

En résumé, pour ce projet d'avis, il vous est proposé trois réserves importantes et six réserves mineures pour l'analyse de l'efficience.

Pour l'analyse d'impact budgétaire, il vous est proposé :

- trois réserves importantes, puisque la réserve sur l'absence du retraitement par un inhibiteur de PARP après une récurrence métastatique tardive est également rapportée sur l'impact budgétaire et est reprise dans la conclusion puisque c'est un point important de ce dossier ;
- deux réserves importantes ;
- une réserve mineure.

Je ne sais pas comment vous voulez procéder pour le projet d'avis. Avez-vous des questions ou souhaitez-vous que nous passions directement à la proposition du projet d'avis ?

M. le Dr GRALL.- Nous pouvons passer aux questions s'il y en a et terminer par la proposition d'avis en fonction des réponses aux questions. Est-ce que cela vous va ?

M. BERDAÏ.- Jennifer veut peut-être compléter ou dire un mot en tant que corapportrice.

Mme MARGIER.- Je vais être brève parce que tout a été dit. Je remercie les chefs de projets et Driss pour les échanges que nous avons eus. C'était très agréable de travailler avec eux sur ce dossier.

Mon sentiment général, sans revenir sur toutes les réserves, parce que nous sommes très rapidement tombés sur un consensus, c'est qu'il n'y a pas de problème majeur sur ce dossier ou d'écueil méthodologique qui ferait qu'on invaliderait, mais quand même, à la fin je me suis dit qu'il y avait un risque de sous-estimation du ratio. Même si on n'a pas d'hypothèse qui nous paraisse invraisemblable, on se dit quand même que l'accumulation d'hypothèses qui sont plutôt favorables et optimistes, sans que ce soit complètement invraisemblable, nous conduisent à dire que les ratios — puisqu'il y en a deux qui sont présentées pour les sous-populations — sont sans doute sous-estimés.

Nous n'avons pas de point vraiment majeur qui nous ferait dire qu'on invaliderait, mais le sentiment que j'ai eu à la fin de la lecture du dossier était qu'il y avait des hypothèses qui étaient réalistes, mais dans un monde un peu optimiste. C'est la sensation que j'ai eue.

Après, il y a toujours de l'incertitude comme souvent sur les dossiers. Il faudrait que nous ayons des données dans quelques années pour voir si, effectivement, les probabilités de transition qui ont été modélisées collent à ce qui va se passer dans la réalité, d'autant que nous avons quand même un doute sur le fait que la population simulée puisse vraiment ressembler à celle qui sera effectivement traitée.

Globalement, c'est un dossier qui est méthodologiquement solide et je pense que les ratios sont une bonne image, même si c'est une image plutôt optimiste de ce que l'on obtiendrait dans la réalité.

M. le Dr GRALL.- Merci. Qui était l'autre corapporteur ? Monsieur Berdaï ?

M. BERDAÏ.- Oui, c'est moi qui me suis permis d'intervenir justement pour proposer la parole à Jennifer. Je vais être très rapide aussi pour justement, comme vous le proposiez, laisser un maximum de temps pour la discussion.

Je voudrais d'abord remercier mes compagnons d'évaluation, que ce soit les chefs de projet ou Jennifer, qui m'ont accompagné dans ce dossier compliqué. Je voudrais encore une fois souligner, malgré l'exercice toujours difficile de modélisation, le fait que nous ayons été nourris par un essai clinique de phase 3.

C'est une phase 3 qui, bien qu'en cancérologie et alors qu'il y a un besoin médical avéré, est un essai robuste en termes de construction. C'est un essai randomisé, en double aveugle versus placebo et qui a abouti à des résultats qui ont permis justement de nourrir le modèle. En plus de cela, au crédit du laboratoire demandeur, il y a eu un complément d'information par une étude observationnelle, l'étude CANTO, qui a été citée. Ce sont des données observationnelles nourries par Unicancer, le réseau des centres de lutte contre le cancer.

Je ne reviendrai pas sur tous les points qui ont été abordés, je ne vois rien de plus à dire sinon revenir particulièrement sur le changement d'usage du test BRCA, puisque par cet inhibiteur de PARP, il y a la nécessité de réaliser un test pour justement voir si les patientes concernées et potentiellement éligibles correspondent à l'indication et seront utilement traitées par l'olaparib.

Avec cet inhibiteur de PARP, on passe donc d'un statut pour le test BRCA tel qu'il est utilisé actuellement, qui est une recherche de terrain à risque pour des patientes qu'il faudra plus surveiller du fait d'une mutation BRCA qui était identifiée par leur profil clinique, par l'apparition

d'un cancer de l'ovaire ou un cancer du sein à un âge précoce, par des antécédents familiaux, à un statut plus théranostique dans le sens où il faut réaliser le test pour pouvoir vérifier l'éligibilité à un traitement.

Cela a emmené un certain nombre d'approximations dans le dossier. A contrario des éloges que j'ai pu exprimer préalablement sur le fait que la modélisation était nourrie par une phase 3 correcte et des données observationnelles, il y a eu un certain nombre d'hypothèses, dont celle affectant la modélisation d'usage du test BRCA, qui ne sont pas apparues satisfaisantes puisque nous avons, à terme, un chiffre de tests à réaliser dans le monde avec olaparib plus important que celui proposé. Cela a été très bien exposé.

Ce n'est pas neutre en termes budgétaires, même si ce n'est pas l'essentiel, mais je tenais à le souligner.

Je m'arrêterai là. Merci.

M. le Dr GRALL.- Merci beaucoup. Y a-t-il des questions sur l'ensemble du dossier ? Personne ne veut particulièrement prendre la parole ?

Je vous propose donc que nous passions à la proposition d'avis.

Un chef de projet, pour la HAS.- Lisons-nous entièrement l'avis en ce qui concerne l'efficience, l'impact budgétaire et la conclusion ou lisons-nous seulement la conclusion ?

M. le Dr GRALL.- Nous pouvons peut-être aller directement à la conclusion. Il n'y a pas eu de questions particulières donc autant aller à la conclusion et éventuellement prendre quelques questions ou remarques à la suite. Y a-t-il un vote formel ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui. N'hésitez pas si vous avez d'autres remarques sur les paragraphes précédents.

« Compte tenu de ce qui précède, la commission d'évaluation économique et de santé publique conclut qu'au prix TTC de [REDACTED] euros par boîte sur un horizon temporel de 43 ans, le RDCR d'olaparib par rapport à la surveillance active est estimé à 35 329 euros par QALY dans le sous-groupe histologique TNBC est à 23 950 euros par QALY dans le sous-groupe histologique HR+/HER2-.

Bien que la structure du modèle permette de refléter l'histoire naturelle de la pathologie, le niveau de RDCR estimé en analyse est à interpréter avec précaution au regard :

- *de l'absence de possibilité de retraitement par olaparib en cas de récurrence tardive en analyse de référence ;*

- des limites méthodologiques liées notamment à l'absence de prise en compte de la capécitabine comme comparateur, et le manque de robustesse des probabilités de transition estimées ;
- de l'incertitude autour de la prise en compte des traitements au stade métastatique.

L'introduction sur le marché de l'inhibiteur de PARP olaparib dans l'indication évaluée entraîne une augmentation des dépenses cumulées sur 5 ans d'environ [REDACTED] d'euros pour le traitement de [REDACTED] patients. La CEESP souhaite attirer l'attention sur un potentiel changement dans la prise en charge des patients d'un point de vue organisationnel dans la mesure où la mise sous traitement par olaparib est conditionnée par la présence de la mutation germinale BRCA.

Une incertitude non négligeable demeure dans l'estimation de cet impact budgétaire. La part de l'impact budgétaire sur les dépenses d'assurance maladie liée à la recherche de la mutation BRCA est difficilement quantifiable en raison des facteurs suivants :

- l'incertitude autour du nombre de tests réalisés pour la recherche de la mutation BRCA ;
- la place du test génétique BRCA dans la stratégie de prise en charge des patients qui pourrait être modifiée ;
- une possible évolution sur le coût du test BRCA et sa prise en charge financière. En effet, à ce jour, le test BRCA est pris en charge hors nomenclature (acte RIHN). De fait, compte tenu du plafonnement de cette enveloppe, une part non négligeable de ce coût reste à la charge des établissements (l'analyse principale retient un reste à charge de 50 % pour le coût du test). L'arrivée sur le marché d'olaparib pourrait accélérer l'inscription du test BRCA à la nomenclature des actes de biologie. Son tarif et ses modes de financement en seraient donc modifiés. »

Pour les données complémentaires, il est proposé de demander l'impact de l'efficacité d'olaparib à moyen/long terme dans l'indication évaluée sur la survie sans maladie et sur la survie globale des patients, la répartition des traitements au stade métastatique en pratique courante française et les scores d'utilité associés aux états de santé dans les différents états modélisés.

M. le Dr GRALL.- Très bien. Y a-t-il des questions ou des remarques ?

Un chef de projet, pour la HAS.- La partie sur les tests BRCA vous paraît-elle claire ?

M. BERDAÏ.- En sachant que cela a été une partie très discutée et débattue.

M. le Dr GRALL.- Bien.

Mme MARGIER.- Nous avons beaucoup discuté en GT. En tout cas, avec les rapporteurs et les chefs de projet, nous étions tous d'accord.

M. le Pr RUSCH.- Je n'avais pas forcément de remarques particulières. Je pense que c'est compréhensible. A la question qui a été soulevée par rapport au test génétique BRCA, j'ai eu le sentiment que c'était compréhensible sous cette forme-là, en tout cas.

M. le Dr GRALL.- Très bien. Dans ce cas, nous passons au vote. Je ne sais pas comment vous procédez habituellement.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vais vous expliquer comment nous procédons. Normalement, c'est Samantha Fernandes qui le fait, mais là je vais le faire exceptionnellement pour le premier tour. Je vais appeler tous les membres un par un en commençant par vous et vous indiquez si vous êtes favorable ou pas à l'avis que nous sommes en train de voter. Cela vous convient-il ?

M. le Dr GRALL.- Très bien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 17 voix

Un chef de projet, pour la HAS.- L'avis est adopté.

M. le Dr GRALL.- Parfait.