



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.

➤ **Prise en compte des observations dans le cadre de la phase contradictoire - Avis économique – ENHERTU dans le cancer du sein HER2 faible (DAIICHI SANKYO France SAS) – ECO-EFFI 640**

M. RUSCH.- Nous arrivons au dernier point à l'ordre du jour. Nous sommes dans les délais. Prise en compte des observations dans le cadre de la phase contradictoire, avis économique ENHERTU.

M. SERRIER.- J'allais intervenir, mais je crois que Lionel se manifeste tout seul.

M. PERRIER.- Emmanuel, je vais me déporter sur ENHERTU, sur cette phase contradictoire, comme je l'avais fait d'ailleurs sur l'avis. Je vous souhaite une très bonne fin de CEESP.

M. RUSCH.- Merci à toi. On peut commencer.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci. Bonjour à toutes et à tous. Cela va être une petite présentation dans le cadre de la phase contradictoire de l'avis qui a concerné ENHERTU et le trastuzumab deruxtecan, dans une indication du cancer du sein, HER2 faible.

Quelques éléments de contexte. Le présent dossier a été évalué dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités locales, et ce dans le cadre d'une extension d'indication. L'AMM a été obtenue dans le cadre d'une procédure centralisée en janvier 2023, dans une indication de cancer du sein avec un statut HER2-faible, non résécable ou métastatique. Ce traitement a bénéficié, dans le cadre d'une même indication, d'une autorisation d'accès précoce depuis octobre 2022, qui a donné lieu au traitement de 1 922 patients.

A noter que l'indication qui avait été sollicitée au remboursement était superposable à l'AMM et que l'industriel avait initialement revendiqué un SMR de niveau important et une ASMR de niveau II. À l'issue du passage en CT, il a été octroyé un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée par rapport aux autres chimiothérapies. Le prix revendiqué était de 1 633 euros TTC pour un flacon de 100 milligrammes.

A l'issue du passage en CEESP, et de la phase contradictoire, l'industriel a partagé avec nous certaines observations écrites, notamment avec certaines demandes de requalification de certaines réserves, qui a donné lieu à ce nouveau passage en CEESP.

Les principales observations ont concerné, d'une part, les demandes de suppression de réserves mineures, notamment en rapport avec l'hypothèse de partage de flacons à 100 %, et la méthode d'estimation des ressources consommées pour le suivi des patients. Ces deux limites avaient été observées, tant au niveau de l'analyse de l'efficience que de l'analyse d'impact budgétaire. C'est

pour cela que ces réserves ont été octroyées dans la liste de l'efficience, mais aussi dans la liste d'impact budgétaire.

Par la suite, l'industriel demande aussi une requalification de réserve qui concerne une réserve importante sur le choix de la méthode d'extrapolation de la survie globale, qui a concerné un élément de la modélisation de l'efficience. L'industriel demande de requalifier cette réserve importante en réserve mineure.

Nous allons détailler un peu plus les réserves concernées. Concernant la première réserve mineure, qui fait l'objet d'une demande de suppression, celle-ci a concerné l'hypothèse de partage de flacons. En effet, dans la modélisation de l'efficience et de l'impact budgétaire, l'industriel a fait l'hypothèse que les flacons d'ENHERTU utilisés étaient optimisés à 100 %, c'est-à-dire qu'ils ne présentaient pas de perte de reliquats. C'est ce qui a amené la commission à proposer une réserve dont le libellé était : « l'hypothèse de partage de flacons absolu est peu réaliste en pratique et favorise le produit. »

L'industriel justifie sa demande de suppression de cette réserve par l'existence d'une file active de patients traités par ENHERTU, qui permettrait d'optimiser à 100 % des flacons, mais aussi par les recommandations de bonnes pratiques en rapport avec l'optimisation des traitements intraveineux inscrits en liste en sus, qui sont principalement préconisés par le CEPS, mais aussi par des estimations observées pour certaines immunothérapies qui remontent des taux plus assez faibles de perte de reliquat de l'ordre de moins de 1,5 %.

En dépit de ces éléments, il est proposé de refuser la demande de suppression de cette réserve mineure, car les arguments apportés par l'industriel ne permettent pas de documenter le taux de partage de reliquats propres à ENHERTU. D'autant qu'il était possible pour l'industriel d'appliquer un choix plus conservateur en termes de taux de perte de reliquat.

Concernant la deuxième réserve mineure faisant l'objet d'une demande de suppression, celle-ci concerne la méthode d'estimation et d'identification des ressources consommées dans le cadre du suivi des patients. En effet, cette méthode de valorisation des coûts consommés lors du suivi des patients a été basée sur l'avis d'un seul expert. C'est ce qui a amené la commission à proposer une réserve dont l'intitulé était : « la méthode d'estimation des volumes des ressources consommées dans le cadre du suivi des patients sur la base d'un seul avis d'expert est fragile. »

L'industriel justifie sa demande de suppression de cette réserve par le fait que le questionnaire qui a permis de recueillir l'avis du questionnaire répondait aux recommandations de l'ESMO et de la Haute autorité de santé, et que l'approche utilisée dans l'analyse pour le suivi des patients

était considérée comme étant conservatrice et prenait en compte un suivi supplémentaire pour les patients traités par le trastuzumab deruxtecan.

Ici aussi, il est proposé de refuser cette demande de suppression, car les arguments soulevés et présentés par l'industriel ne semblent pas diminuer la fragilité de l'estimation qui, pour rappel, repose sur l'avis d'un seul expert.

Pour ce qui est de la demande de requalification de la réserve importante. Juste pour rappel, celle-ci avait concerné un point spécifique de la méthodologie de la modélisation, et notamment l'extrapolation des données de survie en rapport avec la survie globale.

En effet, l'industriel avait retenu la fonction log-logistique pour modéliser la survie globale sur l'horizon temporel, qui était de sept ans. Toutefois, le choix de cette fonction reposait sur des résultats d'ajustement non suffisamment discriminants d'un point de vue statistique, notamment en fonction des critères AIC et BIC, principalement au regard de deux autres fonctions qui étaient la fonction Weibull et la fonction Gamma.

Par ailleurs, l'inspection visuelle des courbes de survie montrait aussi une difficulté à choisir la fonction log-logistique par rapport aux autres fonctions qui pouvaient être retenues ici aussi, telle que la fonction Weibull et la fonction Gamma.

Le choix de ne pas avoir retenu la fonction Weibull également, ne serait-ce que dans le cadre d'une exploration de l'incertitude était d'autant plus problématique, car comparativement à la fonction logistique, elle présentait des taux de survie à cinq et à sept ans qui étaient moins en faveur du traitement évalué. C'est-à-dire que l'industriel, en retenant la fonction log-logistique, a fait un choix qui favorisait son traitement. C'est ce qui a amené à la commission à émettre une réserve importante qui avait pour libellé : « le choix de la méthode d'extrapolation de la SG fondée sur une distribution log-logistique est insuffisamment justifiée et en faveur du produit évalué par rapport à d'autres distributions. »

Ainsi, l'industriel, comme évoquait tout à l'heure, demande la requalification de cette réserve en réserve mineure. Il justifie cette demande, notamment par le fait que la fonction Weibull présente des risques instantanés croissants ou décroissants de manière monotone. C'est-à-dire qu'elle n'est pas adaptée à l'extrapolation de données de survie qui pourraient présenter des risques instantanés qui varient au cours du temps.

Toutefois, ici aussi, il est proposé de refuser cette demande de requalification ou de suppression, car d'une part, le recours à la fonction log-logistique, comme évoqué, est insuffisant et

insuffisamment justifié, en dépit de la justification de l'industriel reste toujours en faveur du produit évalué. D'autre part, l'industriel avait la possibilité de réaliser des analyses de sensibilité afin de documenter l'incertitude relative à l'extrapolation des courbes de survie, en testant notamment la fonction Weibull et la fonction Gamma, chose qui n'a pas été réalisée.

Merci pour votre attention. Je suis à votre disposition pour toute question.

M. RUSCH.- Merci beaucoup. Y a-t-il des commentaires sur ce dossier vu et revu ? Je ne vois pas de commentaire, sauf s'il y a des choses qui m'échappent. Quelqu'un a levé la main, mais je ne l'identifie pas. Marc.

M. BARDOU.- Ce n'était pas moi, mais là, je la lève. C'est juste sur cette question d'évaluation des coûts. Je me rappelle bien et je comprends bien que le fait d'avoir un seul expert soit une limite. Par contre, comme je ne suis pas 100 % au fait avec les référentiels et recommandations, ce qui a été utilisé comme argument ne pondère pas du tout le fait qu'il n'y ait qu'un expert ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Effectivement, l'argumentation de l'industriel était que le recueil de l'avis de l'expert a été fait sur la base de questionnaires validés. Toutefois, il me semble que cela n'enlève en rien à la fragilité de l'avis d'un seul expert. Pour reprendre l'exemple du même produit qui avait déjà été évalué par le passé, la commission avait proposé une même réserve alors qu'il y avait trois experts qui avaient documenté les coûts. C'est pour cela qu'il me semble que la justification de l'industriel, bien qu'entenable, n'enlève en rien la fragilité de la méthodologie suivie.

M. BARDOU.- D'accord. Deux dernières petites questions, il y en a une, c'est la même que celle que j'ai posée tout à l'heure pour le [REDACTED], sauf que tout à l'heure ils voulaient qu'on retire une incertitude globale majeure, et là, ce sont des réserves mineures. Quelle est leur finalité dans leur demande de suppression des réserves mineures ? Surtout sur certains points, et notamment celui sur l'hypothèse de partage à 100 % des flacons, qui est tout de même une hypothèse particulièrement fragile, j'ai un peu de difficulté conceptuellement à comprendre comment ils peuvent s'accrocher de façon aussi importante sur cette réserve qui est une réserve mineure. La question, c'est qu'en sortez-vous ? Ils n'ont pas du tout d'arguments. Ils ne peuvent pas argumenter sur une hypothèse de partage à 100 % des flacons.

Un chef de projet, pour la HAS.- Effectivement, par rapport à la dernière partie de votre question, il est vrai qu'ils ont testé en analyse de sensibilité des taux de perte de reliquat de 6,2 % et à 100 %. Par contre, il est vrai qu'ils sont restés en analyse de référence à une hypothèse de perte

de reliquat qui est nulle. Il est vrai qu'ils auraient dû privilégier un taux de perte de reliquat en analyse de référence qui serait plus acceptable.

M. BARDOU.- Plus plausible, tout au moins.

Un chef de projet, pour la HAS.- Exactement. Par rapport à la première partie de votre question, en ce qui concerne leurs attentes de la suppression de ces réserves, notamment mineures, je ne vous cache pas que cela dépasse un peu le niveau de mes compétences.

M. BARDOU.- C'est normal. Je ne pense pas que c'est une question de compétence. C'est vraiment une question de philosophie et derrière, de stratégie d'argumentation commerciale plus qu'autre chose, probablement.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il me semble qu'à un certain moment, si je me rappelais bien, le vice-président du CEPS était venu en CEESP et avait présenté quelques éléments de réponse par rapport à cela. Mais je ne vous cache pas qu'en termes de stratégie globale d'accès au marché ou de *pricing*, je n'ai pas spécialement beaucoup de visibilité.

M. BARDOU.- Merci beaucoup.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vous en prie.

M. RUSCH.- D'autres prises de parole ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Juste une précision complémentaire. Tout d'abord, merci au chef de projet de sa présentation claire et structurée. Les réponses étaient très claires pour chaque type de réserve. J'ai voulu juste ajouter un petit compliment en précision, juste pour nous. L'industriel, pour la réserve importante, ajoutait aussi la spécificité et la caractéristique d'une distribution de la Weibull. On la connaît par définition. Comme l'a dit le chef de projet dans l'analyse qui a été faite avant et rappelée aujourd'hui, ce qui manque, c'est de tester cette fonction, et de montrer les analyses associées à cette fonction. L'industriel, en proposant de requalifier la réserve importante en réserve mineure, non seulement le raisonnement initial tient, comme l'a rappelé le chef de projet, mais aussi de nous dire la fonction de Weibull, sa caractéristique par rapport aux risques instantanés, on sait que c'est une fonction systématique. On va dans un sens ou dans un autre. Ce qui importe, ce n'est pas de le dire, c'est de le tester. Cela a été clairement présenté dans les graphiques et dans les tableaux. La justification de la réserve importante est donc très claire, voire même, encore une fois, consolide l'argument qui a été présenté lors la dernière CEESP. Merci.

M. RUSCH.- Merci. Je ne vois pas d'autres prises de parole. S'il n'y en a pas, je vous propose de mettre au vote ces dernières modifications. Samantha, je vous laisse la main.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- 20 favorable.

M. RUSCH.- Merci beaucoup.