



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.

Validation d'un avis économique - Avis économique – ENHERTU dans le cancer du sein HER2 faible (DAIICHI SANKYO France SAS) – ECO-EFFI 640

M. GRALL.- Je vous propose que nous passions au second sujet, la vie économique sur ENHERTU. Lionel nous quitte, je crois. Deux chefs de projet vont présenter avec Pierre-Jean Bénézet et Aurore Pélissier comme rapporteur. Allons-y.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Je vous remercie de prendre part à l'examen de l'évaluation médico-économique de la spécialité ENHERTU qui a comme DCI trastuzumab deruxtecan dans le cancer du sein HER2 faible. Avec l'autre cheffe de projet, nous tenions à remercier les rapporteurs, Aurore Pélissier et Pierre-Jean Bénézet, pour leur disponibilité au cours de l'instruction de ce dossier.

Tout d'abord, quelques éléments de contexte. ENHERTU est évalué aujourd'hui dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et divers services publics, et ce pour une extension d'indication.

Le trastuzumab deruxtecan a depuis janvier 2023, une autorisation de mise sur le marché issue d'une procédure centralisée dans l'indication évaluée, c'est-à-dire en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 faible, non résécable ou métastatique, ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de cette maladie pendant la chimiothérapie, ou au cours des six mois suivant la chimiothérapie adjuvante.

ENHERTU fait l'objet, dans la même indication, d'une autorisation d'accès précoce depuis fin octobre 2022. Celle-ci a permis de prendre en charge 1 922 patients.

Concernant le contexte clinique, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, avec un peu moins de 59 000 nouveaux cas estimés pour l'année 2018. Il représente 31,7 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer chez les femmes, et avec un peu plus de 12 000 décès en France en 2018, il représente la première cause de mortalité par cancer chez la femme.

Concernant le mécanisme d'action de ENHERTU, c'est un anticorps monoclonal anti-HER2, nommé le trastuzumab, qui comporte un agent de liaison qui augmente la stabilité de la molécule ainsi qu'un agent cytotoxique qui est le deruxtecan, qui appartient à la famille des topoisomérases.

Concernant la stratégie thérapeutique actuelle, la prise en charge du cancer du sein HER2 de faible métastatique repose majoritairement sur les recommandations cliniques pour la prise en charge du cancer HER2 triple négatif du cancer du sein HER2 négatif. Dans le cas de l'indication réévaluée, c'est-à-dire en deuxième ligne métastatique et plus, les monothérapies telles que la

capecitabine, l'eribuline, la vinorelbine, la gemcitabine ou encore le cyclophosphamide, sont utilisés. Le choix du traitement se fait par le praticien en fonction du patient, de ses antécédents.

Concernant les revendications émises par l'industriel, l'industriel revendique un service médical rendu important ainsi qu'une amélioration du service médical rendu importante aussi, c'est-à-dire de niveau II en termes d'efficacité dans l'indication sollicitée au remboursement, qui par ailleurs, est superposable à l'autorisation de mise sur le marché. L'industriel revendique un prix de [REDACTED] euros TTC par flacon de 100 milligrammes.

Concernant les impacts attendus, la population cible a été estimée à 3 950 patientes en 2018, en France. Le chiffre d'affaires est estimé à [REDACTED] d'euros, en deuxième année de pleine commercialisation.

Aucune revendication n'a été formulée en termes d'incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

La contribution de l'Association française Patients en Réseau a été apportée au dossier. Cette contribution met en avant l'impact important de la maladie sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle des patientes, qui est lié notamment aux douleurs, aux troubles gastro-intestinaux et à la perte d'autonomie d'une façon générale.

Dans le présent dossier, l'industriel s'est appuyé sur des données de l'essai clinique DESTINY-Breast04. C'est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, stratifiée et réalisée en ouvert. Les options comparées dans l'essai étaient, pour inaudible 1.06.18 du bras traitement de trastuzumab deruxtecan et dans le bras comparateur des chimiothérapies, que nous allons détailler par ailleurs.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression qui avait donné HR, c'est-à-dire un ratio de risque de 0,5 en faveur de l'intervention, c'est-à-dire en faveur du trastuzumab deruxtecan. Les patients inclus dans le groupe trastuzumab deruxtecan avaient un risque de récurrence deux fois moins élevé par rapport à ceux qui étaient intégrés dans le bras traitement. Ce résultat était significatif à un seuil de 10^{-4} .

La médiane de survie dans le groupe trastuzumab deruxtecan était d'à peu près dix mois, alors que dans le bras comparateur, il était égal à cinq mois.

Concernant les critères de jugement secondaire, ils avaient inclus notamment la survie globale. Ici aussi le HR était en faveur du traitement, avec une valeur de 0,64, valeur qui a été statistiquement significative. La médiane de survie dans le groupe trastuzumab deruxtecan était d'à peu près 23 mois, et pour le groupe comparateur, elle était égale à un peu moins de 17 mois.

La qualité de vie a été intégrée dans les critères de jugement exploratoire, et a été recueillie au moyen de questionnaires spécifiques, tels que le QLQ-C30 et QLQ-BR23. Pour ce qui est de la qualité de vie générique, elle était recueillie grâce au questionnaire ED-5D-5L.

Passons maintenant à l'analyse de l'efficience. Concernant les choix structurants de l'analyse, l'objectif était d'évaluer l'efficience du trastuzumab deruxtecan dans l'extension d'indications demandée au remboursement. La population d'analyse était cohérente avec la population de l'autorisation de mise sur le marché et celle pour laquelle une ASMR de niveau II était demandée au remboursement.

L'horizon temporel était fixé à sept ans, avec une perspective restreinte au système de santé et un taux d'actualisation de 2,5 % par an. Les options comparées étaient pour le bras traitement, le trastuzumab deruxtecan et pour le bras contrôle, les chimiothérapies choisies par l'investigateur. Parmi la capecitabine, l'eribuline, la gemcitabine, le paclitaxel et le nab-paclitaxel. Les options comparées ont soulevé des interrogations qui vont être détaillées dans la diapositive suivante.

L'industriel a identifié les comparateurs pertinents dans l'indication évaluée, d'une part en s'appuyant sur les recommandations de prise en charge françaises, européennes et américaines, et d'autre part, en s'appuyant sur l'étude de marché A+A, qu'il a réalisé afin de documenter les pratiques françaises pour la prise en charge des patientes HER2 faible présentant un statut RH+, et ce en interrogeant 62 oncologues français.

A l'issue de cette identification, l'industriel a intégré dans la modélisation certaines chimiothérapies qui étaient la capecitabine, l'eribuline, la gemcitabine, le paclitaxel et le nab-paclitaxel. Ces chimiothérapies représentaient 80 % de la prise en charge du cancer du sein HER2 faible RH+. Ces traitements ont été intégrés dans l'essai DESTINY-Breast04 au moyen d'un bras qui regroupait ces traitements, qui était laissé au choix du praticien, ce bras étant nommé bras TPC.

A cette fin, l'industriel fait une hypothèse d'équivalence clinique entre ces traitements, c'est-à-dire les chimiothérapies intégrées dans le bras TPC sur la base de données de la littérature, notamment l'étude de Kaufman et al. Cette hypothèse d'équivalence des chimiothérapies qui a été posée par l'industriel permet d'une part de justifier le faible impact sur le RDCR de la différence de répartition des chimiothérapies observées dans l'essai pivot par rapport aux données de pratique courante. Le RDCR variait de plus ou moins 8 %. D'autre part, cette hypothèse permet de justifier le faible impact de la non-inclusion d'un sous-ensemble de comparateurs qui représentent à peu près 20 % du marché.

En effet, l'hypothèse d'équivalence des chimiothérapies était essentielle, car l'industriel n'a pas intégré certains traitements. Ainsi, certaines chimiothérapies, telles que les anthracyclines, vinorelbine, cyclophosphamide et sels de platine, n'ont pas été intégrées dans la modélisation.

De façon similaire à un autre traitement, le sacituzumab govitecan, traitement qui dispose d'un accès précoce depuis février 2023 dans une indication proche, n'a pas été intégré dans la modélisation. Ce traitement dispose par ailleurs d'un remboursement dans une ligne ultérieure qui lui a été octroyé en avril 2022.

L'industriel justifie la non-intégration des chimiothérapies à base d'anthracyclines, de vinorelbine, de cyclophosphamide et de sels de platine d'une part, du fait d'une faible utilisation en pratique courante, qui représente pour chacune moins de 6 % de part de marché et d'une absence de données cliniques comparatives, notamment concernant la démonstration d'une efficacité différente entre les thérapies intégrées et celles exclues de la modélisation. Ainsi, un faible impact sur les résultats serait attendu, d'où l'exclusion de ces traitements...

Par ailleurs, l'exclusion du sacituzumab govitecan a été justifiée par un développement concomitant avec ENHERTU. Pour rappel, au sacituzumab govitecan dispose d'un accès précoce depuis février 2023 ainsi que d'un remboursement, mais dans une ligne ultérieure depuis avril 2022.

D'autre part, l'industriel a aussi argumenté par l'incertitude qu'introduirait une éventuelle comparaison indirecte entre les deux traitements, c'est-à-dire ENHERTU et le sacituzumab govitecan, du fait de l'indisponibilité des données cliniques des essais TROPICS 1 et 2, qui étaient des essais pivots du sacituzumab govitecan. Cette indisponibilité de données a aussi été soulevée pour souligner l'incertitude quant à la proportion de patients pouvant bénéficier des deux traitements.

En conclusion, bien qu'entendable, la non-prise en compte de ces comparateurs limite en partie la portée des résultats. C'est pourquoi il est proposé une réserve mineure ayant comme libellé : la sélection des comparateurs n'est pas exhaustive, mais justifiée par le manque de données disponibles pour permettre une comparaison. Ceci a un impact attendu mineur sur les résultats du fait de l'absence de démonstration d'une efficacité différente entre les chimiothérapies.

Concernant les événements intercurrents, l'industriel a intégré les effets indésirables liés au traitement de grade 3 et plus, avec une incidence supérieure ou égale à 1 %, à l'exception des pneumopathies inflammatoires diffuses pour le bras, pour le bras trastuzumab deruxtecan, car ils étaient spécifiques à ce traitement. Par ailleurs, les effets indésirables sont intégrés au premier cycle du modèle.

Concernant les arrêts de traitement, ces derniers ont été modélisés d'après les durées de traitement observées dans l'essai pivot, qui étaient extrapolées par une distribution log-logistique pour les deux bras de traitement.

Enfin, concernant les traitements post-progression, l'industriel s'est appuyé sur les données de l'essai pivot afin de documenter d'une part la probabilité moyenne de recevoir une ligne ultérieure, les traitements utilisés ainsi que leur répartition au sein de chacun des bras, et la durée de traitement qui était basée sur la moyenne des durées de traitement observées. Cette partie n'a pas soulevé de remarques en particulier.

Pour ce qui est de la structure du modèle, l'industriel a opté pour un modèle de survie partitionné de type aire sous la courbe. Ce modèle comprenait trois états de santé mutuellement exclusifs et collectivement exhaustifs, qui était la survie sans progression, ou SSP, la survie post-progression, SPP et le décès. Cette partie nous a semblé acceptable aussi.

Je passe la parole à la cheffe de projet pour la suite.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Merci. Nous allons aborder maintenant la méthode d'extrapolation des données de survie. Pour la survie sans progression, l'approche générale a suivi les recommandations méthodologiques pour l'extrapolation des courbes de survie et cela n'a pas suscité de remarques particulières de notre part.

En revanche, la méthode adoptée pour extrapoler la survie globale, notamment le choix de la fonction log-logistique, qui est encadrée en rouge ici, pose question. L'industriel a sélectionné cette distribution principalement sur la base des critères statistiques AIC/BIC, et sur un exercice de validation externe à partir de données de la littérature. C'est ce tableau. A noter que ces données de la littérature disposaient d'un suivi limité, inférieur à trois ou cinq ans, et ces données ne sont pas spécifiques aux patients qui sont HER2 faible.

Concernant les critères statistiques, on peut voir sur cette diapositive que les résultats quantitatifs d'ajustement, les critères AIC/BIC ne sont pas suffisamment discriminants les uns par rapport aux autres en fonction de la distribution qu'on visualise pour arbitrer à eux seuls entre les distributions. Notamment, on voit que les fonctions, par exemple Weibull et Gamma, présentent des résultats très proches de la fonction Root Chi en analyse de référence. De plus, on se rend compte que visuellement, toutes les distributions, à l'exception peut-être de la fonction exponentielle, présentent une bonne adéquation aux courbes de Kaplan-Meier.

Si l'on part sur l'argument clinique également, on a des problématiques quant à la justification insuffisante d'un point de vue clinique de la distribution log-logistique, notamment concernant la proportion de patients non répondeurs dont l'indication étudiée. Cette fonction log-logistique qui

est retenue, et qui est encadrée en rouge, est plus favorable au produit évalué par rapport à d'autres fonctions tout aussi valides méthodologiquement, comme la fonction Weibull et Gamma, qui simule une proportion quasi nulle de patients survivants à sept ans.

Par exemple pour le bras TPC, qui représente le bras chimio, avec la fonction log-logistique, nous sommes à 5,2 % de patients vivant à sept ans, comparativement à des taux quasi nuls pour la fonction Weibull et Gamma. La conséquence, c'est qu'en réduisant le différentiel de survie entre les deux bras, les distributions Weibull et Gamma entraînent une hausse du RDCR, et donc seraient des choix moins conservateurs, moins favorables au produit.

Toutefois, la problématique dans ce dossier, c'est que nous n'avons pas d'analyse de sensibilité qui explore l'impact sur le RDCR de ces distributions alternatives. Il réside donc une incertitude quant à l'ampleur exacte de la variation du RDCR en fonction du choix de la distribution. Il est certain que si en vie réelle, la survie des patients observés est inférieure à celle modélisée, dans ce modèle économique, le RDCR sera impacté à la hausse.

Pour l'ensemble de ces éléments, nous proposons une réserve importante sur le choix de la méthode d'extrapolation de la survie globale, fondée sur une distribution log-logistique qui est insuffisamment justifiée.

Ensuite, concernant la méthode d'estimation des scores d'utilité, les sources de données et leur valorisation sont dans l'ensemble clairement présentées. Les scores bruts du questionnaire EQ-5D-5L recueillis dans l'essai pivot ont été valorisés à partir de la matrice de pondération française de la version 5L. Enfin, un modèle mixte à mesures répétées a été considéré, avec l'application *in fine* de score d'utilité par état de santé et indépendant du traitement reçu. L'approche globale n'a pas suscité de réserves méthodologiques de notre part.

On passe désormais aux coûts.

Un chef de projet, pour la HAS.- Concernant la modélisation des coûts, l'industriel a intégré les principaux postes de coûts inhérents à la prise en charge des patients, c'est-à-dire les coûts d'acquisition, d'administration, de suivi de la pathologie, ainsi que de prise en charge des effets indésirables, de fin de vie, mais aussi du transport. La valorisation de ces postes de coûts a été faite sur la base de l'ENC 2019, et une actualisation en Euro 2021 a été réalisée.

Cette partie a néanmoins suscité deux principales interrogations. La première concerne l'hypothèse de partage des flacons d'ENHERTU. En effet, l'industriel a fait l'hypothèse que les flacons sont optimisés à 100 %, c'est-à-dire qu'aucune perte de reliquat n'est prise en compte dans la modélisation. Ce choix méthodologique ne semble pas conservateur au vu de certaines données de la littérature qui rapportent un taux de perte de reliquat de l'ordre de 6,2 % par

flacon. Cette proportion de pertes a été documentée par l'industriel lui-même, et est issue de résultats d'une thèse ayant évalué spécifiquement l'impact économique de la perte de reliquats des médicaments onéreux en oncologie.

En dépit de cela, l'industriel a maintenu une hypothèse d'optimisation des flacons à 100 %. C'est pour cela qu'une réserve mineure est proposée, dont l'intitulé est : l'hypothèse de partage de flacons absolu est peu réaliste en pratique et favorise le produit.

Par ailleurs, la méthode de valorisation des coûts de suivi des patients repose sur les ressources identifiées par un des deux experts cliniciens qui étaient membres du comité d'experts sollicités par l'industriel. Ici aussi est proposée une réserve mineure intitulée : la méthode d'estimation des volumes de ressources consommées, dans le cadre du suivi des patients, sur la base d'un expert est fragile.

Abordons à présent les résultats de l'analyse de l'efficience au prix de [REDACTED] euros TTC. L'analyse de référence de l'analyse de l'efficience du trastuzumab deruxtecan dans l'indication visée conduit à un RBCR de 171 366 euros par QALY, et ce par rapport au traitement laissé au choix du praticien qui consistait en des chimiothérapies.

Par ailleurs, la probabilité de 80 % pour ENHERTU d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 182 000 euros par QALY.

Je laisse la parole à la cheffe de projet pour la suite.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Nous allons passer à l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire. Un horizon temporel de trois ans et une perspective assurance maladie sont retenues. L'horizon temporel à trois ans a été justifié du fait notamment de l'incertitude entourant l'arrivée de potentiels concurrents d'ici quatre à cinq ans. Pour rappel, la survie sans progression médiane est inférieure à un an, dans le cadre de ce dossier, quel que soit le bras de traitement considéré. Nous avons bien une analyse en scénario avec un horizon temporel de cinq ans qui a été présenté à la suite de l'échange technique.

La population d'analyses correspond à celle demandée au remboursement. En termes de scénarios comparés, on se retrouve dans la même situation que l'analyse d'efficience. La même critique que celle émise précédemment s'applique du fait de l'absence de prise en compte d'un sous-ensemble d'options thérapeutiques qui représenteraient 20 % du marché, chez les patients RH+ sachant que nous n'avons pas d'information sur la part que représentent les traitements TPC chez les patients RH-. Parce que les HER2 faible peuvent être soit RH+ soit RH-.

Nous proposons une réserve uniquement mineure, puisque l'impact de cette exclusion sur les résultats a été discuté par l'industriel, et est probablement faible et limité au coût

d'administration des chimiothérapies, du fait de la prise en charge en Intra-GHS des molécules exclues de l'analyse économique.

Dans le modèle, la population cible varie de 4 371 patients en année 1, à 4 510 patients en année 3. Nous proposons une réserve mineure sur le manque de documentation de la méthode de régression linéaire retenue pour projeter la population cible dans le temps. L'industriel mentionne une méthode de régression sans en préciser les spécificités.

Ensuite, concernant les parts de marché, l'industriel simule une prise de marché de ■■■ % en année 1 avec un pic atteint en année 3 à ■■■ % pour ENHERTU. Les hypothèses de diffusion d'ENHERTU dans le marché restent incertaines et pourraient être sous-estimées compte tenu du bénéfice clinique qui a été démontré dans l'essai clinique, et qu'on vous a présenté juste avant avec des HER statistiquement significatifs et en faveur d'ENHERTU, mais aussi du fait de l'absence d'alternatives thérapeutiques actuellement chez les patients spécifiquement HER2 faible, et du fait que l'identification du statut HER2 faible est réalisée déjà depuis plusieurs années en routine en France.

Les prévisions associées à ces parts de marché auraient pu faire l'objet d'une argumentation plus aboutie, plus approfondie et être mieux testées en analyse de sensibilité, puisque pour l'instant, on a juste une variation de plus ou moins 10 % des parts de marché qui font varier automatiquement l'impact budgétaire de plus ou moins 10 %. Mais ce que nous aurions aimé et souhaité, c'est d'autres scénarios qui vont un peu plus loin et un peu plus argumentés sur les hypothèses de diffusion d'ENHERTU au cours du temps. Il y a donc une réserve mineure sur les parts de marché.

A cela s'ajoutent deux réserves mineures sur la méthode d'estimation des coûts, qui sont totalement similaires à celle de l'analyse d'efficience. C'est sur l'hypothèse de partage de flacons absolu qui est peu réaliste en pratique, et qui favorise le produit, comme le témoignent les analyses de sensibilité en scénarios qui ont été présentées par l'industriel. On a, par ailleurs, une réserve mineure sur la méthode d'estimation des volumes des ressources consommés dans le cadre du suivi des patients qui repose sur l'avis d'un seul expert, ce qui constitue une méthode fragile.

Nous allons finir par les résultats de l'analyse d'impact budgétaire. L'impact budgétaire s'élève à ■■■ d'euros cumulés sur trois ans pour le traitement de ■■■ patients par ENHERTU, ce qui correspond à une augmentation de 161 % des dépenses de l'Assurance maladie dans l'indication étudiée.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour ce qui est la synthèse des réserves proposées, concernant l'analyse de l'efficience, il est proposé une réserve importante sur la modélisation et plus précisément la méthode d'extrapolation de la survie globale.

Les trois réserves mineures portent sur les comparateurs intégrés au modèle, l'hypothèse de partage de flacons ainsi que la méthode d'estimation des volumes des ressources consommées dans le cadre du suivi des patients.

Concernant l'analyse d'impact budgétaire, il est proposé cinq réserves mineures, dont trois en miroir, avec celles proposées dans l'analyse de l'efficience concernant les choix des comparateurs, l'hypothèse de partage des flacons ainsi que la méthode d'estimation des ressources consommées dans le suivi des patients.

S'ajoutent à cela deux réserves mineures, la première concernant le manque de documentation de la méthode de régression linéaire utilisée pour estimer la population cible ainsi que les parts de marché modélisées qui étaient insuffisamment justifiées, et n'avaient pas été suffisamment explorées en analyse de sensibilité.

Par rapport à la proposition de conclusion de l'avis, nous proposons la conclusion suivante : étant donné ce qui précède, la Commission d'évaluation économique et de santé publique conclut que le RDCR de trastuzumab deruxtecan, dans l'indication évaluée, est estimé à 171 366 euros par QALY, par rapport au traitement laissé au choix de l'investigateur dans l'essai DESTINY-Breast04. La probabilité de 80 % pour trastuzumab deruxtecan d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 182 000 euros par QALY. Par ailleurs, le RDCR est associé à une incertitude principalement liée à des choix de modélisation en faveur du trastuzumab deruxtecan.

La méthode d'extrapolation de la survie globale est susceptible de surestimer le différentiel de survie de trastuzumab deruxtecan et le bras TPC. L'impact sur les résultats des distributions paramétriques alternatives, telles que Weibull et Gamma, tout aussi valides méthodologiquement, n'a pas été exploré. Si en vie réelle, la survie des patients est inférieure à celle modélisée, le RDCR sera impacté à la hausse.

L'hypothèse de partage des flacons à 100 %, en considérant des hypothèses de partage de flacons moins favorables à trastuzumab deruxtecan, le RDCR varie entre + 5,8 % et plus 15,9 %. Par ailleurs, en pratique, le RDCR pourrait se situer entre les deux bornes.

Concernant l'impact budgétaire, il s'élève à [REDACTED] d'euros cumulés sur trois ans pour le traitement de [REDACTED] patients par ENHERTU, ce qui correspond à une augmentation de 161 % les dépenses de l'Assurance maladie dans cette indication.

Le choix du comparateur dans l'essai pivot ne couvre pas la totalité des produits considérés dans la prise en charge de l'indication à étudier. Ceci conditionne la portée des conclusions de l'analyse de l'efficience et de l'impact budgétaire de trastuzumab deruxtecan.

Enfin, la CEESP rappelle le nombre important d'études cliniques en cours de développement relatives au trastuzumab deruxtecan, dont le cancer du sein HER2 positif est dans d'autres cancers qui sont susceptibles de donner lieu à des demandes d'extension d'indications et d'avoir un impact sur les dépenses de l'Assurance maladie dans les prochaines années.

Concernant les données complémentaires demandées, concernant des sources d'incertitudes identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficience ont besoin d'être corroborés par des données comparatives recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter l'efficacité à moyen terme de trastuzumab deruxtecan, et en particulier la proportion de patients non répondeurs.

Merci pour votre attention.

M. GRALL.- Merci de la présentation. Je passe la parole avant de prendre les discussions à Pierre-Jean Bénézet et à Aurore Pélissier, comme rapporteur. Je vous passe la parole.

M. BENEZET.- Aurore, si tu veux bien.

M^{me} PELISSIER.- Merci beaucoup. Merci à tous. Merci aux deux chefs de projet pour vraiment leur expertise dans ce projet, et les quelques allers-retours que nous avons faits depuis le début, et notamment depuis le GT. Merci aussi à Pierre-Jean pour les échanges qu'on a eus par rapport à ce dossier.

Le dossier qu'on vous a présenté, la proposition d'avis plus la formulation des conclusions sont vraiment le fruit du travail d'expertise effectivement des deux chefs de projet, mais aussi des discussions qu'on avait eues en amont autour de cette conclusion, de la façon de la reformuler et de mettre en évidence un point qui semblait essentiel. C'était que globalement une acceptabilité de la méthode d'estimation, mais l'idée que l'on arrive à plutôt avoir une bonne idée du RDCR minimum, mais qu'on pressent. Puisqu'on a un certain nombre d'indicateurs qui nous montrent que l'on est plutôt dans des situations favorables au produit. On pressent qu'il peut augmenter et où l'on a parfois effectivement du mal à quantifier l'ordre de grandeur de cette augmentation.

L'idée de la conclusion, c'est de le mettre en évidence, avec derrière une analyse fine du dossier qui a mis plutôt le doigt sur une réserve importante et trois réserves mineures, dont on avait déjà discuté. Mais ce sont des réserves qui sont des choix plutôt pas réellement conservateurs, mais dont on peut discuter encore, qui nous font pressentir qu'on a plutôt le minimum.

Ce que j'ai à dire, c'est que je suis d'accord, bien entendu, avec ce qui a été énoncé, avec les formulations proposées, mais qu'on peut toujours effectivement discuter de cette nouvelle mouture qu'on vous a envoyée. Merci à tous.

M. GRALL.- Merci beaucoup Aurore. Pierre-Jean voulait rajouter quelque chose ?

M. BENEZET.- Oui, quelques éléments. D'abord remercier grandement les chefs de projet pour le travail et les échanges. On a tout de même eu beaucoup d'échanges par mail, c'était très intéressant. Et remercier Aurore qui vient de préciser les points qu'elle a elle-même notés.

Le groupe technique a été intéressant avec beaucoup de questions et c'est vrai que cela nous a un peu interrogés aussi de notre côté. On a eu des échanges par rapport à ça dans la suite.

Je crois que l'avis tel qu'il est présenté aujourd'hui, avec les conclusions, reflète à la fois le travail initial et en même temps les questions auxquelles on a essayé de répondre à travers le questionnement du groupe technique. C'était important.

Je retiendrai quelques éléments dont on a parlé. Sur le bénéfice du produit qui est avéré, sur lequel on ne revient pas. Le partage de flacon aussi, ça a donné l'objet de pas mal de discussions. Je crois que là aussi, c'est bien précisé maintenant dans l'avis. Enfin, l'apparition de cette nouvelle catégorie, même si elle est nouvelle, le HER2 faible est tout de même exploré depuis de nombreuses années, puisque cela a bien été précisé aussi par la cheffe de projet. Ces tests sont effectués depuis une vingtaine d'années, donc les praticiens de cette pathologie maîtrisent bien ce test et peuvent aujourd'hui bien identifier cette population pour laquelle il y a effectivement une évolution d'indication.

Voilà un peu les quelques observations que je voulais faire en plus, sachant que bien sûr, je suis parfaitement en accord avec la conclusion telle que présentée aujourd'hui. Merci.

M. GRALL.- Merci beaucoup à tout le monde de cette présentation et merci aux deux rapporteurs. J'ouvre la discussion. J'avais tout d'abord un point sur le remplacement des flacons sur le niveau de la réserve. Cela peut paraître anecdotique, mais je trouve qu'une réserve mineure, alors que l'impact sur le RDCR et simplement sur le RDCR, parce qu'il y a d'autres impacts de ce remplacement, n'est pas négligeable, me semble-t-il. Parce qu'on est entre 6 et 16 %, on peut penser, comme vous le dites, qu'on serait de l'ordre de 10 %, mais 10 %, ce n'est pas négligeable. Je m'interrogeais sur le caractère, plutôt modéré de la réserve compte tenu des impacts sur le RDCR *in fine* ? Je ne sais pas, qui veut répondre ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Effectivement, une variation qui peut aller d'un peu moins de 6 % jusqu'à 15 % peut sembler assez important. Par contre, nous nous sommes positionnés sur une réserve mineure, parce qu'il me semblait que cet ordre de variation donnait lieu dans ce type

de gradation de réserve. D'autant plus qu'il me semble que, par exemple, la gradation de réserve importante était plus motivée par un choix méthodologique qui venait compromettre la partie concernée par ce dernier. Alors qu'une réserve mineure, sur la base de la doctrine de la CEESP, pouvait être motivée par un choix qui n'était pas tout à fait conforme, mais qui était soit exploré par des analyses de sensibilités, soit justifié. Il me semble que comme l'industriel ici a fourni une analyse de sensibilité qui testait un scénario d'extrême de perte de reliquats à 100 %, qui donnait lieu à une augmentation du RDCR d'un peu moins de 16 %, cela permettait de borner l'incertitude liée à ce choix de méthodologie.

Mais on peut tout à fait reconsidérer la gradation.

M. GRALL.- Non, mais c'est simplement sur la doctrine où il est marqué que notamment la réserve mineure, c'est quand il n'y a pas d'impact significatif sur les résultats *in fine*. Je ne trouve pas que les niveaux minimums d'incertitude soient négligeables. C'est tout, mais je ne suis pas fermé. C'est une interrogation de ma part, c'est tout. Qui veut prendre la parole ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je remercie les chefs de projet de leur présentation. C'est vrai que la remarque de Jean-Yves est importante. C'est vrai que là, c'est une réserve mineure parce qu'elle a été explorée, mais de manière générale. On a eu parfois le revers de la médaille de ce qu'on considère 6 à 10 %. On avait un dossier, sans le citer, et l'industriel lui-même disait : oui, mais la CEESP dans ses réserves a considéré que c'était une réserve mineure, en donnant des exemples comme ça, entre 8 et 10, ou quelque chose comme ça.

C'est vrai qu'ici, parce qu'on n'a pas de point de vue ferme, comme pour les risques proportionnels, on dit il faut que ce soit dans l'analyse de référence, du coup, ça atténue un peu les choses et c'est exploré. Mais de manière générale, dans le futur, c'est vrai que, comme je l'ai dit tout à l'heure dans l'audition pour l'industriel, c'est difficile de se positionner sur le 5 % de 10 %. 10 % de 1 000 euros, c'est 100 euros. Le 10 % de 10 euros, c'est 1 euro. L'analyse en termes absolus, ça nécessite dans le futur peut-être d'utiliser des expressions plus optimisées, et ce en l'absence... On revient toujours à la question qui n'est pas forcément posée ici, c'est la question d'Einstein. L'état mécanique d'un corps n'a pas de sens que si on positionne par rapport à quel repère. C'est pareil dans l'évaluation économique, 10 %, 5 % par rapport à quoi ? On en revient, Jean-Yves, à la même question.

C'est vrai qu'ici c'est bon, mais ça nous suscite dans le futur d'aller encore plus loin dans la doctrine, l'exploration de l'incertitude, d'être plus optimal parce que les industriels peuvent nous dire dans tel ou tel dossier... La cheffe de projet se rappelle très bien dans le dossier où on avait 10 % et on avait une réserve importante. C'est vrai que ta remarque est très pertinente, comme pour les maladies rares comme pour d'autres. Cela nécessite des optimisations, pas dans

l'exploration qui est bien faite, mais dans notre communication de l'incertitude à l'extérieur, pour qu'on nous dise qu'elle n'est pas reproductible.

M. GRALL.- OK. Hassan.

M. SERRIER.- C'est pour discuter. Il y a un lien, mais c'est un peu différent. Peut-on remettre l'avis, s'il vous plaît, et les conclusions plus particulièrement ?

Déjà, il y avait juste une petite coquille au tout début. Le RDCR est associé, « é » et pas « ée » Pendant qu'on est dans les coquilles, il y en a une dans les synthèses des réserves aussi. C'est pareil au début, le choix de la méthode d'extrapolation...

M^{me} PELISSIER.- C'est dans la deuxième. Le choix est insuffisamment justifié.

M. SERRIER.- C'était celle-là, mais ce sont des coquilles. Peut-on revenir sur la survie globale ? Ce n'est pas très grave. C'était juste pour les souligner pendant que je les avais remarqués. Peut-on revenir sur la conclusion, s'il te plaît ?

J'avais deux sujets liés, cela rejoint les histoires qu'a évoquées un peu le chef de projet. C'est-à-dire que je fais souvent la remarque, mais effectivement, quand on parle de pourcentage, ça me perturbe, parce que cela ne donne pas d'indication sur le montant. Dans la conclusion, par exemple, le message où l'on dit : l'hypothèse de partage des flacons est moins favorable. Pour moi dans la conclusion, l'idée ce n'est pas de dire qu'il y a une variation importante ou pas, c'est de dire attention, le RDCR n'est peut-être pas là où on le pense. Du coup, il faut, à mon avis, afficher les RDCR qu'on peut laisser varier entre cinq et comme vous voulez. Mais pour moi, il faut afficher le RDCR entre parenthèses.

Cela me soulève une question, la phrase d'après : en pratique, la variation du RDCR pourrait se situer entre ces deux bornes. Parce qu'elle peut induire et noyer un peu le message qu'on voulait mettre au départ. C'est vrai par rapport à ce critère, si on modifie ce paramètre, effectivement, le RDCR va se situer entre ces deux valeurs. Sauf que le début de notre tiret, c'est : le RDCR est sous-estimé. Du coup, le fait de terminer le point par cette phrase, pour moi, ça peut noyer le message. Ça laisse entendre que le RDCR pourrait être entre ces deux variations. Non, ce qu'on dit au début, c'est que si ce paramètre est modifié, il pourrait être entre ces deux variations, mais potentiellement, il y a aussi une autre source d'incertitude et il pourrait être plus élevé.

Ce que je proposerai volontiers, c'est de mettre les valeurs des RDCR, et d'enlever peut-être la dernière phrase, parce que du coup, c'est implicite. Si on met les valeurs du RDCR, on sous-entend que le RDCR potentiellement est dans ces valeurs.

De la même manière, je trouve dommage de ne pas afficher cette information pour l'analyse d'impact, puisque pareil, il y a l'hypothèse des flacons sur laquelle on croit peu, et on peut fournir

l'information. C'est fourni dans le texte. J'aurais tendance à le remettre dans la conclusion, puisque le message, c'est l'analyse d'impact est estimée à tant, et nous, tout de même, il y a ce paramètre sur lequel on croit peu, et donc elle se situe sans doute probablement plus entre ça et ça. Peut-être reprendre la phrase du haut, mais ce ne sont que des propositions.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je note, et on l'intégrera avec la cheffe de projet pour la suite, si ça vous va.

M. GRALL.- Cela pose-t-il un problème aux uns aux autres ? Qu'ils le disent. Si tout le monde est d'accord, on intègre les remarques telles que proposées par Hassan. Vincent Peigne.

M. PEIGNE.- Bonjour, merci. J'avais juste une question-remarque-interrogation sur le partage des flacons. Parce que, d'un point de vue opérationnel, c'est potentiellement très compliqué à organiser, parce qu'en gros, il faut optimiser la convocation des gens pour qu'ils viennent faire leur chimiothérapie jour par jour, en fonction de convoquer les gens qui ont besoin du même produit même jour. Il y a sûrement des coûts cachés en termes d'augmentation du coût d'administration des traitements. Y a-t-il une doctrine de prise en compte de ces coûts dans les analyses de sensibilité ou des choses comme ça ? Parce que ce n'est pas le premier industriel, sûrement à évoquer un partage de flacons, ce n'est sûrement pas le dernier à la faire. A-t-on une façon de le quantifier, ou de leur demander de le prendre en compte pour pouvoir justement avoir des analyses de sensibilité, et avoir tout ce questionnement qu'on a sur l'importance de la réserve à apporter. Merci d'éclairer ma lanterne.

Un chef de projet, pour la HAS.- Tu veux répondre ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, je peux rapidement. C'est vrai que cette remarque a aussi été relevée en GT Eco. De notre côté, avec le chef de projet, on n'avait pas l'impression qu'il y avait tant d'impacts organisationnels en pratique, et que cela nécessiterait des coûts supplémentaires. Parce qu'en discutant avec certains chefs de projet qui ont fait des stages à l'hôpital, et les chefs de projets medicotechniques, on avait plutôt l'impression que c'était quelque chose de simple à réaliser. Mais on peut se tromper effectivement.

Par ailleurs, pour répondre plus précisément à votre question, non, il n'y a pas de méthode spécifique pour prendre en compte ces coûts supplémentaires d'organisation qui pourraient être amenés à avoir lieu. Dans les dossiers que j'ai en tête dernièrement, il n'y a jamais eu des coûts en plus pour mettre cette hypothèse de partage de flacons en analyse de référence. Au contraire, c'est une façon pour l'industriel de réduire les coûts.

M. GRALL.- OK. S'il n'y a pas de remarques complémentaires, je vous propose que l'on passe au vote sur la conclusion avec les remarques qui auront été apportées et corrigées suite à l'intervention de Hassan. Samantha, je vous passe la parole.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- Cela fait 22 pour.

M. GRALL.- Parfait. Merci beaucoup à tout le monde.