



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 – NUBEQA dans le cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm) (BAYER HEALTHCARE SAS) – ECO-EFFI 648**

M. GRALL.- On passe au sujet lui-même, l'avis économique sur le NUBEQA dans le cancer de la prostate, avec un déport de Lionel Perrier, si je ne m'abuse, sur le sujet. C'est bien ça, Lionel ?

M. PERRIER.- Oui, Monsieur le Président, par prudence.

M. GRALL.- OK. Merci. On commence avec les chefs de projet qui présentent et Pierre-Jean et Sandrine qui rapportent. On y va.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, on va vous présenter le dossier NUBEQA, dont la DCI est le darolutamide. Pour ce dossier, nous remercions nos deux rapporteurs, Sandrine Loubière et Pierre-Jean Bénézet, ainsi qu'un chef de projet pour son apport méthodologique. Ce dossier est dans l'indication suivante : traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique en association avec le docetaxel et un traitement par suppression androgénique. Il s'agit d'une extension d'indication, une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. Cette demande est superposable à l'AMM en procédure centralisée obtenue février 2023, dans la même indication.

Quelques mots de contexte clinique. Le cancer de la prostate hormonosensible métastatique représente 10 à 15 % des cancers de la prostate. Ce sont des cancers agressifs, de mauvais pronostics avec une symptomatologie sévère. On peut retrouver des métastases osseuses et lymphatiques. Le taux de survie à cinq ans est de 29 %.

Pour la prise en charge thérapeutique actuelle, il y a eu de nouvelles recommandations par l'Association française d'urologie, en 2022. Le traitement de base, c'est la suppression androgénique, qu'on appellera ADT dans la suite de ce dossier, et une intensification en fonction du patient, de son âge, de comorbidités, des traitements associés et des caractéristiques de la maladie, soit en première ligne à une hormonothérapie de nouvelle génération. En plus de cette intensification, on peut ajouter du docetaxel chez les patients nouvellement diagnostiqués de haut volume.

La place de NUBEQA dans cette stratégie thérapeutique, c'est que c'est le premier HTNG, la première hormonothérapie de nouvelle génération, à avoir une AMM en association au docetaxel et à l'ADT dans la prise en charge des patients ayant un cancer de prostate hormonosensible métastaté.

Les revendications de l'industriel sont les suivants : l'indication sollicitée au remboursement est superposable à l'AMM. Ils ont demandé un SMR important et une ASMR modérée dans la stratégie thérapeutique qui ont été validés par la CT. Le prix revendiqué est le prix publié au Journal Officiel, à savoir 3 665 euros toutes taxes comprises pour une boîte de 112 comprimés. La population cible revendiquée par l'industriel est de 13 500 patients annuels, et le chiffre d'affaires prévisionnel dans l'indication est de [REDACTED] d'euros, toutes taxes comprises, en deuxième année pleine de commercialisation.

Dans le cadre de ce dossier, nous avons eu deux contributions de patients.

Je laisse la parole à l'autre chef de projet pour la suite.

Un chef de projet, pour la HAS. - Les principaux points d'attention du dossier étaient notamment relatifs à la méta-analyse en réseau versée au dossier, un sujet sur les comparateurs, un sujet sur les données d'utilité renseignées, enfin sur la population cible identifiée dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire, comme nous avons pu en échanger lors du groupe de travail Eco.

L'évaluation est composée de l'essai clinique ARASENS et d'une méta-analyse en réseau. Pour l'essai clinique, il s'agissait d'une étude de phase III, de supériorité, multicentrique, internationale, qui était *versus* placebo en association à l'ADT.

Le critère de jugement principal de cette étude était la survie globale, et il y avait aussi l'exploration de critères de jugement secondaires tels que la durée jusqu'à résistance à la castration, qui fait l'objet de la définition de la progression des patients, et également des critères en lien avec la tolérance.

Pour ce qui est des principaux résultats de cette étude, après un suivi médian de 43,7 mois, dans le bras darolutamide, et de 42,4 mois dans le bras placebo, il y a eu respectivement 35,2 % des patients et 46,5 % des patients qui sont décédés, soit une diminution statistiquement significative du risque instantané de décès de 32,5 % avec un *HR* de 0,75 significatif.

Après vérification, les médianes étaient bien non atteintes dans le bras darolutamide et la médiane de survie était de 19,1 mois dans le groupe placebo. Il y a eu aussi une amélioration relative statistiquement significative du délai jusqu'à survenue d'une résistance à la castration.

Pour ce qui est de la méta-analyse en réseau, elle a permis d'estimer les efficacités relatives des différents traitements sur la survie globale et sur la survie sans progression. La survie globale était disponible dans l'ensemble des essais composant le réseau. Trois d'entre eux permettaient des *cross over*. Des résultats de survie globale, ajustés ou non ajustés en fonction de ces essais *cross over* ont été présentés. Toutefois, les industriels ont jugé plus pertinent de ne pas considérer ces

méthodes d'ajustement étant donné leurs différences et les incertitudes associées à leurs utilisations.

Pour ce qui est de la survie sans progression, vous avez ici présentés les différents critères de jugement qui ont permis de définir la progression dans les différents essais. Vous voyez que ce sont des définitions qui sont hétérogènes. L'industriel a bien discuté du sens de variation entre l'estimation de la progression des patients selon la définition de cette dernière. Plus classiquement, dans l'indication, il s'agit de la progression radiologique qui est utilisée, vous le voyez ici dans les essais, notamment ARCHES, LATITUDE ou TITAN.

Pour ce qui est d'ARASENS, il y a eu un critère reconstitué qui est le temps jusqu'à apparition de la résistance à la castration, ou décès, le fameux ttCROD, qui reviendra plus loin dans le dossier.

Par rapport à la méta-analyse en réseau, il y a un sujet par rapport aux caractéristiques des patients, à l'inclusion. Vous avez ici présenté leurs différentes caractéristiques, à savoir l'âge, le score ECOG ou le score de Gleason, ainsi que le taux de PSA. Assez visuellement, on observe des différences assez significatives qui ne sont pas forcément discutées dans le cadre du dossier.

Cela nous conduit à vous proposer notamment une réserve importante, à savoir : « L'intégration des données d'efficacité issues de la méta-analyse en réseau est associée à des limites, principalement en raison de l'hétérogénéité non discutée entre les caractéristiques des patients des essais cliniques inclus dans la méta-analyse en réseau, et dont l'impact sur les résultats n'est pas exploré », et un ajout par rapport à ce qui a pu être présenté en GT Eco, notamment « la prise en compte de l'estimation ponctuelle de *hazard ratios* afin d'extrapoler les données de survie globale et de survie sans progression, dont les intervalles de confiance ne sont pas significatifs. Les analyses de sensibilité associées soulignent le fort impact de ces estimations sur les résultats. »

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Concernant les choix structurants de l'analyse d'efficience, l'objectif était d'évaluer l'efficience du NUBEQA en association avec le docetaxel et l'ADT dans la prise en charge en France des patients atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible métastatique, afin de soutenir la demande d'extension de l'indication de NUBEQA dans cette indication. Pour les types d'analyses, on retrouve une analyse coût-utilité et une analyse coût-efficacité. La perspective était restreinte au système de santé et l'horizon temporel était une durée déterminée à 15 ans. Le taux d'actualisation était de 2,5 %. La population d'analyses était la population de l'indication revendiquée au remboursement.

Pour les comparateurs, comme on en avait parlé au GT Eco, effectivement, on aurait pu attendre dans l'analyse principale l'inclusion de l'association abiraterone ADT et docetaxel, comme il s'agit

d'une association qui est une HTNG, ADT et docetaxel, comme cela aurait pu être recommandé dans les nouvelles recommandations de l'Association française d'urologie.

Néanmoins, l'industriel a présenté une analyse de sensibilité incluant cette association et dans leur étude de marché KANTAR, on retrouve un faible taux d'utilisation en pratique de cette association, puisque l'abiraterone n'a pas encore l'AMM dans cette association.

On reste donc sur une réserve mineure qu'on vous avait proposée la dernière fois, à savoir : « La non-exhaustivité des comparateurs inclus dans l'analyse principale est susceptible de ne pas refléter correctement la pratique clinique française. »

Concernant la population assimilée, il s'agit des patients inclus dans l'essai ARASENS. Pour l'analyse de la représentativité, l'industriel a comparé les patients d'ARASENS aux caractéristiques des patients de l'essai TITAN et de l'essai pivot de ERLEADA. Pour autant, à notre sens, cela ne permet pas de documenter la transposabilité de la population simulée à la population française attendue, puisque nous n'avons pas d'information sur la proportion de patients français au sein de ces études.

De plus, l'essai pivot d'ERLEADA, l'essai TITAN, a été jugé non acceptable dans l'avis rendu par la CEESP. Du coup, nous n'avons pris en compte que l'étude de marché KANTAR menée par l'industriel pour l'analyse de la représentativité. Comme vous pouvez le voir sur le tableau à droite de la diapositive, ont été identifiées quelques différences sur l'état de santé des patients inclus dans l'essai ARASENS par rapport aux patients inclus dans l'étude KANTAR, et sur l'agressivité de la maladie. C'est pourquoi on vous propose également une réserve mineure pour la population simulée : « La transposabilité de la population simulée à la population française susceptible d'être traitée n'est pas assurée au regard des différences observées concernant la sévérité de la pathologie générant une incertitude non explorée. »

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour ce qui est de la modélisation, il s'agit d'un modèle de survie partitionnée à trois états de santé : survie pré-progression, survie post-progression et état décès. La répartition de la cohorte simulée dans les différents états de santé a été estimée à partir des aires sous les courbes de durée jusqu'à résistance à la castration ou décès, ttCROD, et de survie globale pour les différents bras de traitement pris en compte dans le modèle.

Par rapport à cette structure de modèle, ce qui est regrettable, c'est le fait que l'on n'ait pas eu de justification particulière du choix d'un modèle aire sous les courbes et non un modèle de Markov au regard des données cliniques externes qui pouvaient être utilisées pour renseigner la répartition des patients au sein des différents états de santé. Nous aurions aimé avoir plus de

détails sur cet aspect, au moins de discussions. On vous propose la réserve mineure, à savoir : « La justification des spécifications du modèle retenu en analyse de référence est insuffisante. »

Pour ce qui est de la gestion de la dimension temporelle, différentes hypothèses sont prises par l'industriel, notamment sur la répartition des patients au sein des différents états de santé. Pour le bras docetaxel à l'association à l'ADT, la répartition des patients a été estimée via une extrapolation de la survie globale et de la survie sans progression directement issues de l'essai ARASENS. Quant à NUBEQA et l'association, il s'agit d'un *HR* issu de la méta-analyse en réseau, qui a été directement appliquée aux courbes extrapolées du docetaxel et à l'ADT. C'est le même mécanisme qui est appliqué pour les autres comparateurs de l'analyse. Elle est permise par la vérification de l'hypothèse des risques proportionnels *versus* le docetaxel en association à l'ADT.

Ils faisaient l'hypothèse d'un maintien des patients sous traitement jusqu'à leur progression, à l'exception de docetaxel.

Enfin, il y a une hypothèse d'une persistance de l'effet de traitement de NUBEQA et de ses comparateurs sur la totalité de l'horizon temporel.

Pour ce qui est de la méthode d'estimation des courbes de survie, comme précédemment, le docetaxel en association à l'ADT, les courbes de survie sont estimées *via* une extrapolation de Kaplan-Meier de survie globale et de survie sans progression issue de l'essai ARASENS. Cela a été fait *via* une fonction de type Weibull. Le choix de cette fonction est justifié par l'industriel par l'analyse des critères d'ajustement statistiques et AIC/BIC, l'inspection visuelle des courbes et l'évaluation de la plausibilité clinique des estimations obtenues.

Pour ce qui est des autres traitements, c'est l'application des *HR* issus de la méta-analyse en réseau, aux courbes extrapolées de survie globale et de survie sans progression qui sont réalisées et permises *via* l'hypothèse des risques proportionnels vérifiés.

On vous représente ici pour information, et l'impact est aussi présent, la réserve importante, en lien avec les estimations issues de la méta-analyse en réseau, étant donné l'hétérogénéité entre les patients, qui n'est pas forcément discutée et explorée, et de l'utilisation de l'estimation ponctuelle de *Hazard ratio* dans les intervalles de confiance qui ne sont pas forcément significatifs, ce qui est relativement fréquent.

Pour ce qui est des événements intercurrents, trois types sont modélisés : des événements indésirables, des arrêts de traitement et des traitements post-progression.

Si on s'attarde sur les arrêts de traitement, nous vous proposons une réserve mineure sur notamment : « L'absence de modélisation d'arrêt de traitement pour le docetaxel n'est pas

justifiée au regard des données cliniques de l'essai ARASENS. » Cela met en évidence un arrêt du traitement par docetaxel, notamment en lien avec son profil de tolérance, au cours de l'essai.

Par rapport à la prise en compte des traitements au stade de cancer de la prostate résistant à la castration métastatique, la prise en compte des lignes et la répartition des traitements est estimée pour la première ligne, directement à partir des données de l'étude par ARASENS, ensuite sur avis d'experts. Nous vous proposons cette réserve mineure : « La répartition des traitements post-progression s'appuyant sur des données de faible niveau de preuves n'est pas robuste méthodologiquement et est source d'une incertitude non explorée. »

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Concernant la mesure et la valorisation de l'utilité. Concernant les sources, on n'a aucune donnée d'utilité qui a été recueillie dans l'essai pivot ARASENS *via* le questionnaire EQ-5D-5L, ou tout autre questionnaire générique. L'industriel a utilisé les scores d'utilité de l'essai TITAN, qui est utilisé dans l'avis ERLEADA. Je ne vais pas rentrer dans le détail de la méthode d'estimation des scores d'utilité, puisque nous vous proposons, à la suite des discussions que nous avons eues lors du groupe de travail il y a deux semaines, une réserve majeure.

En effet, on constate un faisceau de limites lié à la collecte des données et à l'estimation des scores d'utilité. On voit qu'il y a une absence de collecte de données de qualité de vie utilisant un instrument générique dans l'essai pivot. Cette absence n'est pas discutée par l'industriel, et une fonction *mapping* n'est pas envisagée et n'est pas discutée également.

La justification d'intégrer un questionnaire spécifique à la maladie n'est pour nous pas un argument acceptable pour justifier cette absence, d'autant plus qu'ils auraient pu envisager d'intégrer un questionnaire spécifique permettant le *mapping* vers un score EQ-5D, ce qui n'a pas été fait.

Ils ont donc eu recours à une revue de la littérature, mais pour autant, normalement le recours à une revue de la littérature n'est accepté que dans des circonstances exceptionnelles et argumentées, qui ne sont pas présentes dans ce dossier.

De plus, le recours à une revue de la littérature amène également des limites, puisqu'elle ne permet pas d'estimer le bénéfice de qualité de vie spécifique aux données de l'essai ARASENS. Elle est impactée par l'hétérogénéité identifiée lors de l'analyse critique de la méta-analyse en réseau que vous a exposée le chef de projet tout à l'heure. Cela crée une incertitude sur la transposabilité des caractéristiques des populations à partir desquelles les scores d'utilité sont identifiés.

Pour toutes ces raisons, une forte incertitude est attendue sur les résultats et nous vous proposons une réserve majeure, à savoir : « Le rationnel d'une méthode d'estimation des scores d'utilité associés aux différents états de santé, reposant sur l'utilisation exclusive de données externes, n'est pas argumenté. Il est également à l'origine d'une très forte incertitude sur les résultats de l'analyse. »

L'identification, la mesure et la valorisation des coûts sont acceptables, à l'exception de l'estimation des coûts des traitements ultérieurs, en regard de ce qu'on a vu dans les événements intercurrents.

L'exercice de validation interne a été bien mené par l'industriel. Il y a une comparaison des données cliniques simulées avec celles de l'essai clinique ARASENS. Cette comparaison a montré des résultats très proches, quelle que soit la survie.

L'exercice de validation externe a également été bien mené par l'industriel et on peut remarquer que l'ensemble des données extrapolées des bras inclus dans l'analyse a été comparé avec des données externes.

Pour passer au résultat, l'analyse de référence produit un RDCR de 254 791 euros par année de vie gagnée, pour NUBEQA, docetaxel plus ADT *versus* abiraterone plus ADT. On vous a laissé sur la droite la frontière d'efficience en coût par QALY, puisque l'on peut s'attendre à ce que le coût par année de vie gagnée ait la même construction.

Pour les analyses de sensibilité, nous allons très vite passer dessus puisqu'en fait, il y a une absence d'analyse de sensibilité spécifique à l'analyse coût-efficacité, à l'exception des analyses en scénario du prix de NUBEQA et d'abiraterone. C'est pour cela que nous proposons une réserve importante, à savoir : « Absence d'analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres du modèle et probabiliste liée à l'analyse coût-efficacité. »

Un chef de projet, pour la HAS.- On va passer à l'analyse d'impact budgétaire. L'objectif était classiquement d'estimer les conséquences financières liées à l'arrivée sur le marché de NUBEQA chez les hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible métastatique. Un horizon temporel de cinq ans a été considéré selon une perspective Assurance maladie obligatoire.

Par rapport à l'horizon temporel, celui-ci n'a pas été discuté ni justifié par l'industriel et l'absence d'analyse de sensibilité en scénario, qui aurait pu considérer un horizon temporel de trois ans. Aussi nous vous proposons la réserve mineure, à savoir : « Le choix de l'horizon temporel retenu en analyse de référence n'est pas justifié, et son impact sur les résultats du modèle n'est pas exploré. »

Les deux scénarios comparés sont celui avec le darolutamide disponible en comparaison au scénario sans darolutamide en association disponible sur le marché. Vous avez ici présenté la structure du modèle ainsi que les différents postes de dépenses pris en compte. C'est une approche multi-cohortes incidente ouverte qui est privilégiée par l'industriel. Cela permet de modéliser une population incidente annuelle qui évolue vers le stade de cancer de la prostate, résistant à la castration ou vers l'état décès. Les résultats de l'analyse d'efficience sont directement repris et permettent de prendre en compte la progression des patients dans l'analyse d'impact budgétaire. Pour rappel, après progression, les patients pouvaient être traités et recevoir jusqu'à trois lignes de traitement au stade résistant à la castration métastatique.

Par rapport à cette analyse d'impact budgétaire, nous vous proposons la réserve mineure, en cohérence avec l'analyse de l'efficience : « La répartition des traitements post-progression s'appuyant sur des données de faible niveau de preuves scientifiques n'est pas robuste méthodologiquement et est source d'une incertitude non explorée. » C'est toujours en lien avec les deuxième et troisième lignes qui étaient construites sur avis de l'expert des traitements métastatiques, mais dont l'impact n'est pas attendu significatif.

Pour ce qui est de l'estimation de la population cible, nous vous avons demandé, dans le cadre de l'échange technique, une actualisation de cette estimation qui n'a pas été réalisée par l'industriel. En parallèle, l'évaluation de CT a permis de mettre en évidence une estimation supérieure, significativement supérieure, d'où la proposition de réserve importante : « Une actualisation de l'estimation de la population cible était attendue. L'estimation retenue est susceptible d'être en faveur de l'intervention et l'impact de ce choix sur les résultats n'a pas été discuté ni exploré. » Cela nous avait étonnés, d'autant que c'est un paramètre qui souvent est exploré dans le cadre des analyses de sensibilité et qui ici n'était pas documenté, d'où la réserve importante.

Vous avez ici présenté les parts de marché telles que modélisées en analyse de référence. L'industriel a bien pourvu au dossier des analyses de sensibilités explorant des parts de marché alternatives.

En définitive est retenue une introduction de NUBEQA, qui est associée à un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur cinq ans, ce qui représente une augmentation des dépenses dans l'indication de 5,6 % pour le traitement de [REDACTED] patients.

Vous avez ici présenté une synthèse des réserves que nous venons de vous présenter, que ce soit pour l'analyse de l'efficience ou l'analyse d'impact budgétaire. Nous vous remercions pour votre attention et nous sommes disponibles si vous avez des questions.

M. GRALL.- Merci beaucoup. Avez-vous le résumé de l'avis ? Vous pouvez le passer, comme ça on va discuter. Je passe la parole peut-être aux rapporteurs d'abord avant d'annoncer la discussion. Pierre-Jean et Sandrine.

M^{me} LOUBIERE.- Pierre-Jean, si tu peux parler, je te laisse prendre la parole.

M. BENEZET.- En quelques mots. Je remercie tout d'abord les chefs de projet pour la richesse des échanges qu'on a pu avoir, ils ont été nombreux, et Sandrine Loubière également, qui a beaucoup contribué à l'évolution de ce dossier.

Trois points, simplement, pour aller rapidement. Le premier point, c'est que ce dossier a été marqué, entre autres, par le fait qu'il y a eu une évolution des recommandations sur cette pathologie, en lien avec les dernières recommandations de la Société française d'urologie. Il y a tout de même eu un impact, on l'a vu, sur ce dossier.

Le deuxième point, c'est qu'on a eu une discussion importante, et je m'en souviens, on s'en souvient tous, lors du groupe de travail Eco. Finalement, cette discussion a bien fait avancer le dossier sur plusieurs points.

Le troisième point, c'est que les modifications ont été apportées par les chefs de projet de façon tout à fait satisfaisante. Aussi bien dans les modifications que dans les conclusions, je suis parfaitement en accord avec le dossier tel qu'il vient d'être très bien présenté par les chefs de projet.

M. GRALL.- Merci beaucoup. Sandrine.

M^{me} LOUBIERE.- Oui, je vais être dans le sens de Pierre-Jean, sur un chaleureux merci à nos deux chefs de projet qui nous ont vraiment bien décortiqué ce rapport d'efficience notamment.

Je reviendrai sur trois des réserves qui ne sont pas forcément les plus importantes. Mais comme le disait Pierre-Jean, les recommandations ont changé, et c'est vrai que la position d'industriel avait tout de même connaissance de ces recommandations. La position de ne garder qu'en analyse de sensibilité un comparateur qui, selon les recommandations, va être amené de plus en plus à être proposé à une population qui n'est certes pas l'ensemble de la population, mais qui, de souvenirs, représentait tout de même 75 % de la population de l'essai ARASENS, on est tout de même sur une non-prise en compte d'un comparateur. La réserve me paraît donc effectivement justifiée, malgré les arguments, la discussion *a minima*, proposée par l'industriel.

L'autre point, c'est la question de la transposabilité. Là encore, l'industriel aurait tendance finalement à avancer en disant que les populations sont plutôt comparables. Quand on regarde

de plus près, en fait, on voit bien qu'il y a des différences entre les populations des différents essais cliniques qui participent à la modélisation.

Finalement, c'est important de revenir et de proposer une réserve sur ce point, parce que cela impacte effectivement l'incertitude que l'on va avoir sur la transposabilité des résultats à la population française.

Je ne vais pas détailler la réserve majeure puisqu'elle a été discutée en GT Eco, mais elle est importante puisqu'elle invalide le RDCR sur la présentation d'un résultat en termes de coût par QALY. C'est la réserve sur la méthodologie proposée pour la valorisation des utilités. C'est un point qui a été longuement discuté. Cette réserve, en fait, a toute son importance ici. Il faut se ranger à l'avis global sur l'importance de mettre en avant les points méthodologiques au niveau de la CEESP. Pour le coup, je me range à l'ensemble des réserves qui sont proposées ce jour en CEESP. Merci.

M. GRALL.- Merci beaucoup Sandrine. Y a-t-il des questions, des remarques avant de passer au résumé, à la conclusion, et au vote ? Quelqu'un veut-il prendre la parole ? Marc Bardou.

M. BARDOU.- J'avais une toute petite question sur un certain nombre de remarques qui ont été faites, sur des réserves mineures ou des réserves importantes, et notamment sur l'absence d'analyse de sensibilité. Je n'ai pas bien compris pourquoi lors de l'analyse de l'horizon temporel où il est dit qu'il n'y a pas d'analyse de sensibilité sur le risque (*inaudible 0.33.20*), c'est une réserve mineure, alors que précédemment, on avait aussi des absences d'analyse de sensibilité qui étaient des réserves importantes. C'est juste le différentiel de niveau de réserve que je n'ai pas bien compris.

M. GRALL.- Qui veut répondre ?

Un chef de projet, pour la HAS.- En termes d'argumentaire précis sur le niveau de la réserve attendu, lorsque l'on dispose d'un horizon temporel de trois ans, souvent, nous demandons les données à cinq et inversement. Là, en l'occurrence, nous n'avons pas d'argumentaire présenté par l'industriel. Cependant, dans la mesure où l'on dispose déjà de données à cinq ans, nous avons les données à trois ans. Elles n'ont pas été présentées, mais sont disponibles et lisibles.

Sur le niveau de la réserve, je vais peut-être vous laisser rebondir, si d'autres personnes souhaitent intervenir. Je peux également revenir vers vous avec une estimation de l'impact budgétaire associé, en ne retenant qu'un horizon temporel de trois ans, si vous le souhaitez.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On préfère tout de même avoir un horizon temporel sur l'AIB de cinq ans plus que de trois ans. Puisque, comme vient de dire le chef de projet, finalement,

quand on a l'horizon temporel sur cinq ans dans les résultats, on pourrait avoir un ordre d'idée de l'analyse d'impact budgétaire à trois ans.

L'impact attendu sur les résultats n'est pas important, c'est pour cela que l'on reste sur une réserve mineure. Parce que certes, le choix n'est pas justifié, mais l'impact attendu n'est pas important. C'est pour ça qu'on est resté sur la réserve mineure.

M. BARDOU Merci, c'est plus clair.

M. GRALL.- Y a-t-il d'autres remarques ou d'autres questionnements ? Non. Je vous propose que vous nous passiez la conclusion de l'avis pour qu'on puisse voter à la fois les réserves, bien sûr, mais d'avoir cette conclusion. Vous l'avez ou pas ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, normalement, elle vous est partagée. Je ne sais pas si vous la voyez.

M. GRALL.- Oui, mais on ne va pas tout dérouler. La conclusion parce qu'on ne va pas faire tout le document.

Un chef de projet, pour la HAS.- Étant donné ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que l'analyse de référence fondée sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie QALY est invalidée par la réserve majeure portant sur la méthode d'estimation des scores d'utilité associés aux différents états de santé.

L'analyse fondée sur les années de vie gagnées ne révèle pas de limite majeure susceptible d'invalider le RDCR. Au prix revendiqué de 3 665,54 euros TTC par boîte de 112 comprimés sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel, NUBEQA associé à un RDCR de 254 791 euros par année de vie gagnée, par rapport au traitement standard sur un horizon temporel de 15 ans.

Néanmoins, ces résultats doivent être lus avec précaution en raison d'une forte incertitude reposant sur l'intégration des données d'efficacité issues de la méta-analyse en réseau, au regard de l'hétérogénéité des patients et des efficacités relatives estimées. Les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes ne sont pas disponibles.

L'analyse d'impact budgétaire ne relève pas de limites majeures susceptibles d'invalider le montant de l'impact budgétaire, au prix revendiqué de 3 665,54 euros virgule par boîte de 112 comprimés, selon les hypothèses retenues dans la modélisation. L'impact budgétaire s'établit à [REDACTED] d'euros sur cinq ans, soit une augmentation de 5,6 % des dépenses de l'Assurance maladie pour le traitement de [REDACTED] patients. Néanmoins, ces résultats doivent être lus avec

prudence en raison de la très probable sous-estimation de la population cible. Le résultat de l'analyse d'impact budgétaire pourrait être augmenté de 20 %.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Cela voudrait dire qu'on invalide le résultat coût-utilité. Par contre, on n'invalide pas l'analyse coût-efficacité et l'impact budgétaire.

M. GRALL.- OK, très bien. Merci à tous les deux. Merci aux deux rapporteurs de ce travail important. Je vous propose que l'on passe au vote, à moins qu'il y ait une question complémentaire de quelqu'un suite à cette conclusion.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Excusez-moi, on ne sait pas si Marc Bardou avait d'autres questions parce qu'il avait commencé son propos par « plusieurs questions. »

M. BARDOU.- Non pas du tout. C'était la seule question sur la différence d'évaluation des réserves.

M. GRALL.- Parfait. Ecoutez, on passe au vote. Samantha, je vous laisse prendre la main pour les conclusions et pour l'avis sur cette conclusion de la commission, avec les éléments qui ont été exposés, voire affinés.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. GRALL.- On prend acte de l'avis favorable. Il n'y a pas l'unanimité, mais largement favorable, 20 sur 22. C'est donc un avis favorable. Merci à vous, bientôt, merci de votre journée.

(La séance est levée à 12 heures 00.)