

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.

Avis économique en phase contradictoire - Avis économique - NUBEQA dans le cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm) (BAYER HEALTHCARE SAS) - ECO-EFFI 648

M. SERRIER.- Nous allons pouvoir passer au dernier point de la CEESP de cette matinée, qui est de nouveau un avis économique, mais cette fois-ci en phase contradictoire. Il me semble que Lionel Perrier doit se déporter sur ce dossier.

M. PERRIER.- Exactement, par prudence. Je me déporte et je vous dis à tout à l'heure.

M. SERRIER.- C'est un dossier qui va nous être présenté par les chefs de projet, et les rapporteurs sont Pierre-Jean et Sandrine. La parole est à vous.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. On revient vers vous pour la phase contradictoire du dossier **NUBEQA, darolutamide**, qu'on va vous présenter et dont les rapporteurs étaient Sandrine Loubière et Pierre-Jean Bénézet.

Pour vous rappeler, c'était une extension d'indication avec une AMM en procédure centralisée en février 2023 d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique pour les patients ayant un risque élevé de développer une maladie métastatique.

Ce que revendiquait l'industriel pour la place de **NUBEQA**, c'était que c'était le premier traitement HTNG ayant l'AMM en association au **docetaxel** et à l'ADT dans les prises en charge des patients CPHSm.

Pour vous rappeler également la conclusion qui avait été faite sur l'analyse d'efficience par la CEESP, il y avait eu une réserve majeure, une réserve importante et six réserves mineures. L'analyse de référence avec les QALY avait été invalidée par la réserve majeure portant sur la méthode d'estimation des scores d'utilité. Dans l'analyse en coût par AVG, il y avait eu également une réserve importante sur l'intégration des données associées à l'hétérogénéité de la MAR.

Si cela vous va, nous allons passer directement aux demandes qui ont été faites par l'industriel dans cette phase contradictoire. Nous vous présenterons également les éléments sur lesquels nous nous étions basés pour la réserve majeure.

La principale demande est la demande de requalification de la réserve majeure en réserve importante par l'industriel. Pour vous rappeler un peu ce qui avait été fait sur la mesure et valorisation de l'utilité, on vous a remis la diapositive qui avait été présentée lors de la CEESP.

L'industriel n'avait pas prévu d'intégrer au protocole une collecte de données de scores d'utilité via le questionnaire EQ-5D-5L dans son essai pivot ARASENS.

Pour pallier ce manque, il avait fait une revue de la littérature et avait mis en exergue l'avis **ERLEADA** avec l'essai TITAN. Du coup, il avait utilisé les données d'utilité de cet essai.

Ce qu'on vous propose, c'est de présenter d'abord les arguments de l'industriel, et nous reviendrons après sur les arguments qu'on avait exposés lors de la CEESP et qui avaient été validés par vous.

L'industriel revient sur le fait que l'absence de collecte d'EQ-5D avait été bien justifiée dans le rapport de l'industriel et dans l'échange technique, et que comme c'était inhérent au *design* de l'essai clinique, il ne pouvait pas revenir là-dessus. Ce n'était pas un choix de modélisation.

De plus, la fonction *mapping* ne pouvait pas être utilisée, puisqu'effectivement, dans la littérature, il n'y a pas de fonctions *mapping* qui ont été validées sur les deux scores d'utilité spécifiques à la maladie qui ont été utilisés par l'industriel, à savoir le **NCCN-FACT-FPSI-17** et le **BPI-SF**.

De plus, l'industriel argumente aussi le fait de transformer cette réserve majeure en une réserve importante sur la base des recommandations de la HAS, puisqu'effectivement, dans les recommandations de la HAS, il est mentionné que deux sources principales sont envisageables, à savoir un recueil *ad hoc* et la revue de la littérature.

Enfin pour lui, l'incertitude a été suffisamment explorée, puisqu'ils ont proposé une analyse de sensibilité avec les données d'utilité prises dans l'avis économique de XTANDI.

J'ai fait le tour des arguments proposés par l'industriel.

Pourquoi étions-nous partis sur une réserve majeure sur la valorisation des données d'utilité ? C'était un faisceau de limites liées à la collecte et au recueil de ces données qui nous a amenés à proposer la réserve majeure. Finalement, nous avons trouvé qu'il y avait un manque de discussion détaillée expliquant l'absence de recueil de données de qualité de vie utilisant un outil générique dans le protocole et que l'intégration d'un questionnaire de qualité de vie spécifique à la maladie n'est pas une justification suffisante pour ne pas prévoir également un questionnaire générique.

D'autant plus que le choix d'un questionnaire spécifique à la maladie aurait pu se baser sur des questionnaires permettant le *mapping* vers un score EQ-5D, ce qui n'a été ni inclus, ni envisagé, ni discuté par l'industriel dans ses argumentaires. Effectivement, il n'y a pas de *mapping* validé sur les questionnaires spécifiques finalement intégrés par l'industriel, mais d'autres questionnaires spécifiques existent.

Enfin, le choix de sélectionner des scores d'utilité issus de la littérature, c'était l'essai TITAN, ne permet pas d'estimer le bénéfice de qualité de vie spécifique à **NUBEQA**. De plus, c'est également impacté par l'hétérogénéité identifiée lors de l'analyse critique de la MAR qui crée une incertitude sur la transposabilité des caractéristiques des populations, à partir de quelle les scores d'utilité sont identifiés.

Pour rappel, dans la MAR, on avait mis la réserve importante parce que les patients inclus dans l'ensemble des essais cliniques intégrés dans la MAR présentaient des hétérogénéités, notamment sur la sévérité de la maladie. Nous avons prévu, si vous le souhaitez, des diapositives en *backup* pour vous remonter les résultats.

Pour toutes ces raisons, nous vous proposons de ne pas changer la réserve majeure et de rester sur ce qui avait été proposé et validé par la CEESP. Je ne sais pas si vous souhaitez en discuter maintenant ou si nous défilons les autres propositions de modification de l'industriel.

M. SERRIER.- On peut passer sur les autres propositions de modifications de l'industriel. Mais rapidement, c'est vraiment le cœur de la réserve majeure.

M^{me} MARGIER.- Juste quelque chose, Hassan, que je n'ai pas bien compris sur la diapositive d'avant. Peuvent-ils revenir sur le point impacté par l'hétérogénéité de la MAR ? Je n'ai pas bien compris ce point. Le deuxième point, le choix de sélectionner des scores. Je ne me souvenais plus de ce point.

Un chef de projet, pour la HAS.- Par rapport à l'hétérogénéité, on avait constaté qu'il n'y avait pas eu de discussion quant aux populations des différents essais cliniques inclus dans la méta-analyse en réseau, notamment sur la sévérité de la maladie. Vous avez affiché sur le graphique au milieu, sur la partie basse de la diapositive, le stade de la maladie pour l'essai ARASENS. Vous constatez que ce sont principalement des patients au stade 4, à l'inclusion. Tandis que pour l'essai TITAN, qui est l'essai spécifique de **ERLEADA**, vous avez des patients au profil et à la sévérité de la maladie plus divers et qui ne correspondent pas forcément à l'essai clinique du **darolutamide**. Cette différence n'avait pas été forcément discutée par l'industriel, notamment en termes d'estimation d'efficacité relative des traitements et des résultats de la MAR.

L'incertitude qui en émanait venait aussi compléter celle sur l'estimation de la qualité de vie associée, d'où la phrase qu'on avait retenue dans l'analyse critique du projet d'avis. Elle soulignait que le choix de sélectionner des scores d'utilité issus de la littérature, sans discuter de l'hétérogénéité sur lesquels reposait l'estimation de ces scores d'utilité, allait impacter directement la transposabilité des résultats.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Ça impacte la transposabilité des caractéristiques des populations qui donnent de l'incertitude sur les résultats.

M^{me} MARGIER.- Mais l'hétérogénéité est associée à une incertitude qui est non explorable ou non explorée ? Parce que non explorable, c'est un jugement de valeur. C'est vous qui dites non explorable, mais est-elle non explorée ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non explorée, non discutée. Effectivement, le non explorable correspond à un jugement de valeur de notre part.

M^{me} MARGIER.- Je ne sais pas si vous allez représenter cette phrase, mais pour moi, non explorable, c'est vous qui dites que c'est non explorable. Mais si vous leur dites que c'est non explorable, vous ne pouvez pas leur reprocher que ce soit non exploré.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, effectivement, on va corriger en ce sens la remarque dans l'analyse critique. On va corriger le non explorable.

M^{me} MARGIER.- Insuffisamment exploré, je ne sais pas dans quelle mesure, je ne me souviens plus dans quelle mesure ils avaient exploré ça, mais insuffisamment exploré.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je pense qu'on peut rester même sur non exploré. On va reconstruire et on va corriger.

Un chef de projet, pour la HAS.- Même explorable, ça pourrait être, mais il faut expliquer pourquoi dès le début c'est explorable. Je pense que non exploré et *a minima* discutée, c'est plus facile, c'est plus prudent.

M^{me} MARGIER.- Merci.

M. SERRIER.- Merci. Vous pouvez développer rapidement les autres remarques, sauf erreur de ma part, il n'y a pas de choses très importantes. C'est vraiment cette réserve majeure, le principal. Peut-être les énoncer rapidement.

M^{me} MARGIER.- Juste leur argument majeur, c'est de dire vous ne pouvez pas nous reprocher de ne pas avoir mis l'utilité dans l'essai.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Non, leur argument, si je peux me permettre, c'est de dire qu'ils ont utilisé une revue de la littérature et que pour eux, ce n'est pas en contradiction avec le guide de la HAS. Alors que l'argumentaire qu'on avait développé, ce n'était pas tellement ça. C'était plutôt de dire que c'est le raisonnement entier de l'industriel qui nous posait problème. Ce n'est pas la revue de la littérature en soi.

M^{me} MARGIER.- D'accord.

M. SERRIER.- Dans lequel on inclut cette histoire d'arguments, une mauvaise justification de ne pas avoir inclus l'EQ-5D. Je pense que c'est ça un peu « l'originalité », c'est que dans l'analyse, on a mis ça, et on va le maintenir si vous en êtes d'accord. C'est un point fort, je trouve, d'afficher le fait qu'on critique le fait de ne pas avoir mis d'EQ-5D dans l'essai. Peut-être, oui, dérouler rapidement les autres points et revient là-dessus dans le détail.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Là, c'était simplement pour conclure ce qu'on venait de dire, de dire que sur la réserve majeure, on n'acceptait pas cette requalification. C'était la même chose.

Nous proposons, et c'est ouvert à la discussion, pour mettre en avant le fait que c'est la justification industrielle qui est critiquée et pas la revue de la littérature, de supprimer la phrase sur « le recours à une revue de la littérature sans justification des éléments précédents n'est accepté que dans des circonstances exceptionnelles, non réunies dans le cadre de cette évaluation. » Comme ça, on montre bien que ce n'est pas forcément ça que l'on critique, mais c'est vraiment l'ensemble. Même si cette phrase est juste et qu'effectivement, même si c'est écrit dans le guide que le recours à une revue de la littérature est acceptable, c'est effectivement sous réserve de justification de certains éléments qui n'ont de toute façon pas été présentés dans ce dossier.

L'industriel souhaitait également dans la conclusion et dans d'autres parties du document mettre en avant l'exclusion dans la frontière d'efficience des associations XTANDI plus ADT et **ERLEADA** plus ADT. Pour nous, c'est quelque chose qu'on a accepté parce que c'est effectivement une information. Là, on est d'accord avec cette proposition de l'industriel.

Enfin, dans l'AIB, l'industriel souhaite retirer la réserve mineure qui avait été faite sur l'horizon temporel, sur le fait que cela n'avait pas été justifié par l'industriel. Un des arguments de l'industriel est de dire qu'effectivement, dans le guide de l'AIB, il est marqué que l'horizon temporel doit être fait entre trois et cinq ans et qu'ils ont choisi cinq ans. Pour autant, nous souhaitons la garder et refuser cette proposition parce que même si c'est écrit dans le guide, tout choix de l'industriel doit être justifié, ce qui n'a pas été fait dans ce cas. Cette réserve n'était pas du tout sur le fait qu'on remettait en question le choix, mais sur le manque de justification.

On ne vous a pas présenté les coquilles, mais c'était les trois réserves dont on voulait discuter.

M. SERRIER.- Très bien. Il ne faut pas aller dans le détail. On va discuter de chaque point. Sur ce point, clairement, on peut difficilement faire autrement parce que ça revient un peu à ce qu'on critiquait au départ, le fameux « conformément au guide » sans justifier. On ne peut pas accepter ça. Je préfère l'absence de dire conformément au guide, mais une justification que dans ce sens. On va en discuter, mais ce point n'est pas le plus important. Les plus importants ont déjà été bien

évoqués. C'est l'histoire de la réserve majeure. Si je résume, c'est une réserve globale sur toute l'utilité. Ils critiquent un point. On accepte de retirer juste une partie qui, et ça se discute, n'est pas non plus fausse, c'est uniquement pour clarifier les choses, pour ne pas centrer l'attention là-dessus. C'est ça la proposition majeure, la proposition principale de ces révisions. Je présume à peu près l'idée ?

J'insiste sur le fait, c'est ce que j'ai évoqué tout à l'heure, qu'il y a un point qui est important là-dedans. On en avait déjà discuté en GT, en CEESP ou autre, c'est qu'on leur dit clairement qu'on n'accepte pas leur argument de ne pas avoir pris de l'EQ-5D. On se positionne tout de même fortement sur l'essai, qui n'est effectivement pas un choix méthodologique de la modélisation, mais l'industriel avait la main là-dessus. Je suis pour le maintenir. C'est bien que cela apparaisse dans ce dossier.

Y a-t-il des remarques ? Les rapporteurs, si vous voulez dire un mot là-dessus, Pierre-Jean et Sandrine.

M^{me} LOUBIERE.- J'ai relu toutes les réponses qui ont été faites aux demandes de proposition de modifications de l'industriel. Je suis en accord avec ce qui a été proposé, le maintien de la réserve, parce qu'elle avait été longuement discutée. Je pense que personne n'est surpris, pour ceux qui ont suivi le dossier, on devait s'attendre à ce que l'industriel finalement conteste cette réserve majeure. Je n'ai aucune surprise qu'il le fasse. C'était dans son intérêt d'essayer de voir si on allait céder du fait que c'était à l'origine de son essai pivot et que lui voulait manifester le fait que dans la modélisation, il ne pouvait pas faire vraiment autrement. Après, cette réserve a été longuement discutée en GT, en CEESP. Elle a fait consensus. C'est bien de maintenir la position de la CEESP et de dire que c'est une réserve qui restera majeure, quoique l'industriel en pense. Je n'ai pas d'autre chose à dire. Merci.

M. SERRIER.- Merci, Sandrine. Pierre-Jean.

M. BENEZET.- Je vais dans le même sens. Je crois que c'est un dossier dont on a tout de même beaucoup discuté. Il y a eu la phase contradictoire, on les a entendus. Ils se sont tout de même bien exprimés aussi. Toutes les observations qui viennent d'être faites me conviennent. Je crois qu'on reste sur cette base et c'est très bien comme ça. Pour moi, c'est bon.

M. SERRIER.- On est d'accord. Honnêtement, il pourrait même y avoir une discussion sur le fait d'enlever cette phrase. Elle n'est pas fausse donc on aurait pu la garder. On va dire que c'est un compromis qui me convient. Y a-t-il des remarques ? Je vois que Sébastien est d'accord. Dans la salle des questions ? Je suis assez d'accord sur le fait qu'on a beaucoup discuté de ce dossier et que la Commission est en accord sur la réserve majeure qui a été posée et donc en accord sur le

fait de ne pas la supprimer du fait qu'il n'y a pas vraiment de remise en question profonde de cette réserve.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On modifiera juste l'analyse critique pour le non explorable/non exploré et on enlèvera cette partie de la phrase.

M. SERRIER.- Il faut voter la validation du maintien de la réserve, et globalement des propositions.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- J'ai 17 votes pour.

M. SERRIER.- OK. C'est tout bon. Merci à tous.