

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 – Avis économique – ELAHERE en monothérapie est indiqué dans le traitement des patientes adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l’ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du folate (FR α), résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures (ABBVIE) – ECO-EFFI 837**

M^{me} CHEVREUL.- Je vous remercie de vous être adapté à ce décalage, on vous remercie. On vous donne immédiatement la parole, si vous voulez bien commencer. Merci beaucoup.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter le dossier ELAHERE dans le traitement du cancer épithélial séreux de haut grade de l’ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéale primitif, positif au récepteur alpha du folate, résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémiques antérieures.

Nous remercions les rapporteurs de ce dossier, Michael Schwarzingzer et Sandy Tubeuf, ainsi que notre référent méthodologique.

Le cancer de l’ovaire est une maladie rare qui a une prévalence entre 1 et 5 patients pour 10 000. C’est un cancer peu symptomatique, la majorité des patientes sont diagnostiquées à un stade avancé de la maladie. La survie globale, tous stades confondus, est de 43 % à cinq ans et pour le stade III-IV, on est sur une survie globale inférieure à 20 %. Environ 70 % des patientes atteintes de ce cancer de l’ovaire au stade III-IV vont rechuter dans les trois ans après un traitement par sel de platine, donc on va parler de patientes résistantes si la rechute survient entre un et six mois suivant la fin d’un traitement à base de sel de platine.

Concernant le récepteur alpha du folate, c’est une protéine transmembranaire qui est codée par le gène FOLR1, surexprimée dans certaines tumeurs malignes d’origine épithéliale. Environ 36 % des patientes atteintes d’un cancer de l’ovaire vont présenter une expression élevée des FR α . L’expression élevée est définie par un marquage membranaire de plus ou 75 % des cellules tumorales viables du FR α .

Concernant la prise en charge dans l’indication, lors d’une première rechute précoce platine résistante, une monochimiothérapie sans sel de platine est recommandée entre le paclitaxel, la doxorubicine, le topotécane ou la gemcitabine. Cette monochimiothérapie peut également être associée au bévacizumab.

ELAHERE a obtenu une AMM en novembre 2024 dans l’indication : « *ELAHERE en monothérapie est indiqué dans le traitement des patientes adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l’ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du*

folate (FR α), résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures ».

La demande de remboursement était superposable à l'indication de l'AMM. Dans le cadre de ce dossier, aucune contribution d'association de patients n'a été fournie.

L'industriel avait revendiqué un SMR important et une ASMR II. Il a obtenu en CT, en avril 2025, un SMR important et une ASMR IV.

Le prix revendiqué est de [REDACTED] euros TTC par flacon de 100 mg. La population cible est estimée à 1 070 patients par an. Le chiffre d'affaires en deuxième année de commercialisation dans l'indication est environ de [REDACTED] d'euros.

Concernant les données cliniques, avant de vous présenter l'étude MIRASOL, je vais vous donner un peu de contexte. L'industriel avait réalisé une première étude, l'étude FORWARD-1 chez des patientes qui présentaient une expression moyenne à élevée du FR α . Cette étude était ressortie négative, mais il avait identifié un sous-groupe de patientes avec une expression élevée des FR α pour qui ce traitement pouvait potentiellement être efficace. Cela a conduit à l'étude MIRASOL, l'essai relatif à ce dossier.

L'étude MIRASOL est une étude de phase III, multicentrique, en ouvert, randomisée, qui a évalué ELAHERE versus une chimiothérapie au choix des investigateurs : le paclitaxel, le PLD ou le topotécan.

Les critères d'éligibilité à l'essai clinique étaient des patientes ayant un cancer résistant aux sels de platine avec une expression élevée des FR α et qui avaient reçu une à trois lignes de traitement antérieures.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression évaluée par l'investigateur. Les critères secondaires et hiérarchisés étaient le taux de réponse objectif, la survie globale et la qualité de vie évaluée par le questionnaire EORTC QLQ-OV28.

Concernant les résultats :

- Pour la survie sans progression, le HR est de 0,65, la médiane de survie sans progression est de 5,6 mois dans le groupe ELAHERE et 3,9 mois dans le groupe chimiothérapie, soit une différence de 1,6 mois.
- Sur la survie globale, on a un HR de 0,67 et une médiane de 16,6 mois dans le groupe ELAHERE et 12,75 mois dans le groupe chimiothérapie, soit un gain de survie pour ELAHERE de 3,89 mois.

- Sur la tolérance, on a un peu moins d'EI de grade 3 et d'EI grave dans le groupe ELAHERE par rapport au groupe chimiothérapie. Par contre, il y a des événements indésirables d'intérêts, des événements indésirables ophtalmiques (affections oculaires telles kéropathie ou une vision floue).

On a fait une slide pour vous donner le contexte sur le dossier soumis avant échange technique et après échange technique :

- Avant échange technique, on avait identifié deux sources d'incertitude dans le cadre de ce dossier, notamment l'horizon temporel très long, fixé à dix ans, ce qui, au regard de la pathologie et de l'espérance de vie des patientes, est très élevé.
- On avait une modélisation indépendante des bras de traitement, alors que l'hypothèse des risques proportionnels semblait ne pas pouvoir être rejetée dans le cadre de ce dossier.
- De plus, l'industriel avait choisi une fonction d'extrapolation très optimiste dans le bras ELAHERE disant qu'il y aurait sûrement des patientes qui seraient longues répondeuses avec le bras ELAHERE, sauf que ces patients longs répondeurs n'étaient supportés par aucune donnée clinique. On les a challengés là-dessus et, suite à l'échange technique, ils ont décidé de réduire l'horizon temporel à cinq ans et de faire une modélisation dépendante des bras de traitement.

Initialement, on avait un RDCR à 110 000 euros par QALY. Suite à l'échange technique, on est passé à 284 000 euros par QALY. Cela était dû majoritairement à la modélisation dépendante des bras de traitement. Le RDCR actuel, on peut le qualifier d'assez conservateur. C'est une sorte de borne haute du RDCR. Dans le cadre de ce dossier, post-échange technique, on n'a plus de grosses sources d'incertitude. On vous le dit maintenant, on n'aura pas de réserve importante.

Je passe à l'analyse de l'efficacité. Sur l'horizon temporel, on a un horizon de cinq ans, post-échange technique, qui est beaucoup plus cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie et l'espérance de vie des patientes. La population d'analyse, c'est bien la population d'indication. On n'a pas d'analyse en sous-population justifiée par les *forest plots* qui ne montrent pas de différence d'efficacité selon les sous-groupes.

Sur les options comparées, l'industriel a choisi de prendre le comparateur de l'essai clinique : les monochimiothérapies au choix : le paclitaxel, DLP et le topotécan. Il a également inclus la gemcitabine en faisant une hypothèse d'équivalence d'efficacité avec les autres chimiothérapies, ce qui est cohérent puisque aucune chimiothérapie n'a montré d'efficacité supérieure par rapport à une autre. En revanche, il n'a pas retenu le bévazumab en association à une chimiothérapie, étant donné qu'il est utilisé préférentiellement en première ligne de traitement et qu'il n'a pas

démontré d'efficacité sur la survie globale. Cela n'aurait pas forcément eu beaucoup d'impact sur les résultats.

Sur la population simulée, l'industriel a mené cet exercice de représentativité en comparant les patientes de l'essai avec les patientes françaises de l'essai, ainsi que les patientes de la cohorte ESME, une cohorte en vie réelle. Certaines différences sont observées, notamment le fait que plus de patientes ont été précédemment traitées par bévacicumab chez les patientes françaises de l'essai. Cela s'explique au regard des recommandations françaises d'utiliser le bévacicumab en ligne antérieure.

Il y a une différence en termes de nombre de lignes de traitement antérieures, ainsi que le score ECOG. Pour le score ECOG, c'est classique aux critères d'inclusion que l'on retrouve dans les essais en oncologie. Ces différences n'auront pas d'impact sur les résultats de l'analyse puisque, au regard des analyses en sous-groupe, on ne voyait pas de différence d'efficacité. Il n'y a donc pas de réserve.

Un chef de projet, pour la HAS.- Concernant la structure du modèle, l'industriel a simulé un modèle de suivi partitionné à trois états de santé : survie sans progression, progression et décès. C'est un choix attendu dans ce contexte d'une indication en oncologie. Le modèle était cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie. Nous ne proposons pas de réserve sur ce sujet.

L'industriel a modélisé, en complément, trois types d'événements intercurrents : des événements indésirables, des traitements ultérieurs et des arrêts de traitement :

- Pour ce qui est des événements indésirables, il a sélectionné les événements indésirables de grade 3 susceptibles type d'avoir un impact sur les coûts et la qualité de vie. Pour les sélectionner, il a appliqué de manière arbitraire le seuil de 5 %. C'est un propos qu'on tient fréquemment lors des différentes évaluations.

Ce qui nous embête ici, c'est que ce seuil n'est pas justifié. Du moins, il n'y a pas de discussion des événements indésirables de grade 3 ne présentant pas une fréquence de 5 % qui ont été exclus de l'analyse. Il n'y a pas de discussion : quels sont-ils, est-ce qu'ils sont attendus, est-ce qu'ils sont liés au traitement et quel est potentiellement leur impact en termes de coûts ou de qualité de vie.

Nous vous proposons cette réserve que nous avons déjà proposée sur les dossiers de JEMPERLI de RYBREVANT : « La définition arbitraire d'un seuil de 5 % pour sélectionner les EI, sans argumentaire, interroge sur la capacité de simuler fidèlement le profil de tolérance des produits ». L'impact de ce choix sur les résultats est toutefois attendu faible parce que l'industriel

propose tout de même une analyse de sensibilité dans laquelle il exclut les événements indésirables de l'analyse. L'impact sur le RDCR est de 2 %.

À noter un point positif, la discussion avec les experts a conduit à intégrer, des événements indésirables de grade 2, liés au traitement afin de simuler de manière fidèle le profil de tolérance des spécialités. Cela concernait des événements indésirables oculaires qui ont été discutés en CT, mais le profil de tolérance du produit a été jugé acceptable. Ces derniers sont appliqués au premier cycle en termes de coût et d'utilité.

- Pour ce qui est des traitements ultérieurs, l'industriel a pris en compte les traitements ultérieurs observés dans son essai clinique MIRASOL. Il a toutefois sélectionné les patientes françaises afin de renseigner ces traitements. C'est un choix qui nous a semblé acceptable dans la mesure où les distributions des traitements ultérieurs des patientes françaises de l'essai et des patientes de la population ITT étaient similaires. Quand on fait l'analyse en scénario considérant la population ITT comme source pour les distributions des traitements ultérieurs, l'impact est à nouveau minime sur les résultats.

- Pour ce qui est des arrêts de traitement, il y a deux approches. Pour le bras comparateur, les données de l'essai sont utilisées. Pour le bras ELAHERE, toutes les patientes n'ayant pas progressé, une extrapolation est nécessaire et on attend un impact faible du choix réalisé.

Concernant l'intégration des courbes de survie, à commencer par la survie globale, l'analyse principale a été réalisée avec un suivi médian de 11,2 mois dans le groupe ELAHERE et 13,1 mois pour le groupe contrôle. Il y a une différence absolue de 3,71 mois. C'est une différence significative qui a été mise en évidence. Pour ce qui est de la maturité des données, 39,6 % des événements dans le bras ELAHERE ont été observés et 50,4 % des événements dans le bras chimiothérapie ont été observés. On aboutit à un HR estimé à 0,67 avec un intervalle de confiance qui ne prend pas en compte la valeur 1 et p value de 0,0046.

L'industriel a apprécié et évalué la validité de l'hypothèse des risques proportionnels au moyen d'analyses graphiques, notamment le *Log cumulative hazard*. Il a également présenté les risques instantanés par bras de traitement, les résidus de Schoenfeld et le test statistique de Grambsch-Therneau. Ces différentes analyses n'ont pas permis de rejeter de manière certaine l'hypothèse des risques proportionnels. Il a donc conduit une modélisation dépendante des courbes de survie globale à la suite de l'échange technique. En complément, il a réalisé des analyses de sensibilité en scénario considérant cette hypothèse rejetée, choisissant des modélisations indépendantes des courbes et conduisant à un RDCR moindre que celui retenu pour l'analyse de référence.

Ce faisant, l'analyse de référence est conforme aux recommandations et l'industriel, sur la base des critères AIC/BIC, de l'inspection visuelle des courbes obtenues et de la plausibilité clinique des estimations de survie, a eu recours à la fonction Weibull pour simuler la survie globale au sein des bras chimiothérapie et ELAHERE. Visuellement, la survie est représentée au cours du temps dans la simulation selon le bras ELAHERE ou le bras chimiothérapie.

Concernant la survie sans progression, l'industriel, sur la base d'une validité de l'hypothèse des risques proportionnels pour la survie globale, l'a aussi pris en compte pour l'hypothèse pour la survie sans progression. Cela a été corroboré par les différentes analyses visuelles. À la suite des analyses critères AIC/BIC, inspection visuelle et évaluation de la plausibilité clinique, c'est une fonction log normal qui a été retenue. Là encore, nous n'avons pas de remarques particulières par rapport aux choix qui ont été faits, conformes aux recommandations, de même que le fait qu'ils soient complétés par des analyses de sensibilité. Pour information, le suivi était le même, mais le HR sur la survie sans progression était de 0,65, avec une différence dans le cadre de l'essai de 1,6 mois.

À noter la maturité des données pour la survie sans progression : 73 % des événements ont été observés dans les bras ELAHERE et chimiothérapie respectivement. Cela rassure quant à l'impact d'extrapoler ces données par la suite.

Pour ce qui est de la durée de traitement, pour le bras chimiothérapie, aucune méthode d'extrapolation n'a été nécessaire, dans la mesure où tous les événements ont été observés dans le cadre de l'essai clinique. Les courbes de Kaplan-Meier ont été directement utilisées pour simuler les durées de traitement des chimiothérapies composant le bras traitement. Pour le bras ELAHERE, une extrapolation de la courbe *time to treatment discontinuation* a été réalisée au moyen d'une distribution exponentielle sélectionnée sur la base de l'ajustement aux données.

Au niveau des distributions possibles, il y a deux groupes : un groupe qui aura tendance à surestimer et ne pas ajuster les données, et un groupe qui aura tendance à diminuer la durée de traitement. C'est ce qui a été retenu par l'industriel. Dans la mesure où cela suit la courbe de Kaplan-Meier, il n'y a pas de remarque.

Trois types d'exercices de validation ont été réalisés : interne, externe et croisé. Ces dernières ont été réalisées de manière conforme et classique :

- Pour ce qui était de la validation croisée, une comparaison a été faite par rapport à une publication. Certaines différences pouvaient être observées, mais dans la mesure où il s'agissait d'une analyse coût-efficacité à visée de publication et non pas une analyse émanant d'une agence

HTA, l'objectif n'est pas forcément le même, donc les différences observées sont prendre avec distance. La réalisation de ces exercices de validation était conforme à nouveau aux recommandations.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On passe à la partie sur les utilités. Des données de qualité de vie ont été recueillies dans l'essai clinique MIRASOL via le questionnaire EQ5D-5L. L'industriel a eu recours à cette source de données et a appliqué des désutilités liées aux événements indésirables issus de la littérature.

Pour la méthode d'estimation des scores d'utilités, il a testé 16 modèles : huit modèles mixtes à mesure répétée et huit modèles d'équation d'estimation généralisée. Il a testé les variables suivantes : la variable état de santé, avec comme état de santé pré-progression, post-progression et les statuts de réponse dans l'état pré-progression ; la variable bras de traitement et la variable événement indésirable. Il a choisi de retenir un modèle mixte à mesure répétée avec seulement la variable état de santé qui retenait deux états de santé, pré-progression et post-progression.

Ce choix d'un modèle univarié repose sur les explications suivantes. Le statut de réponse dans l'état préprogression n'a pas été retenu car il n'était pas cliniquement pertinent. La variable bras de traitement n'a pas été retenue non plus puisque l'essai est en ouvert, ce qui aurait pu biaiser les résultats obtenus. La variable événement indésirable n'a pas été prise en compte puisqu'il était trop compliqué de prendre en compte tous les EI au vu des dates de collecte des questionnaires.

Les scores d'utilité sont de 0,878 pour l'état pré-progression et 0,815 pour l'état post-progression. Sur cette partie, nous n'avons pas de réserve. Nous avons un petit regret. Ils avaient collecté des questionnaires dans l'essai FORWARD-1 présenté dans les données cliniques. On s'est dit que ce serait pertinent d'avoir ces questionnaires en analyse de sensibilité en scénario, donc on leur avait demandé en échange technique de nous faire cette analyse, mais ils ont refusé. On ne l'a pas, ce qui est fort dommage. On peut quand même noter que les annexes relatives aux utilités nous ont été fournies, ce qui n'est pas toujours le cas.

M. SERRIER.- Je ne suis pas sûr d'avoir compris. Sur l'événement indésirable, ils ont testé les modèles avec ces variables-là ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui.

M. SERRIER.- Tu as dit que c'était trop compliqué.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Ils ont testé la variable événement indésirable, mais ils ne l'ont pas retenue dans le modèle final parce qu'ils n'auraient pas pu prendre en compte tous les

événements indésirables, donc ça aurait été quand même biaisé. La collecte des questionnaires n'était pas assez précise.

M^{me} CHEVREUL.- J'avais une deuxième question par rapport au refus qui vous a été donné. C'est un refus formel ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Ils nous ont dit qu'en deux semaines, ils n'avaient pas le temps de nous fournir l'analyse, alors qu'ils avaient collecté les scores d'utilité.

Une intervenante.- Ce n'était pas le questionnaire EQ-5D ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Si, c'était du 5D-5L, il n'y avait même pas de mapping à réaliser.

M^{me} CHEVREUL.- Ils ont refusé faute de temps, ce n'était pas une opposition ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, ils nous ont dit « on n'a pas le temps de le faire ».

M^{me} CHEVREUL.- C'était pour contextualiser.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On ne sait pas s'ils n'avaient vraiment pas eu le temps ou s'ils l'avaient déjà fait. On ne sait pas.

Une intervenante.- Ils ont priorisé d'autres modifications ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, peut-être.

Un intervenant.- Les plus importantes.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui. C'était du bonus, on va dire.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je me permets. L'essai FORWARD-1 a inclus des patients dont le seuil d'expression du FR α était inférieur à celui qui nous est présenté. Il y aurait eu des biais par rapport à cette analyse-là.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Il y avait quand même une analyse en sous-groupe sur les expressions élevées. Ils avaient exactement les mêmes patientes que les patientes de l'indication.

Sur la valorisation des coûts, on a une seule critique. ELAHERE est associé à un test compagnon, le test VENTANA FOLR1. Conformément aux recommandations du NICE, on s'attendait à ce que le coût du test compagnon soit inclus dans l'analyse. Ils ne l'ont pas fait. Dans l'AIB, le coût retenu pour ce test est inclus dans un GHM et il est seulement de 56 euros. Même s'ils l'avaient inclus dans l'analyse de l'efficacité, cela n'aurait pas forcément changé les résultats. C'est pour cela que nous proposons une réserve mineure qui a pour libellé : « *Les coûts associés au test compagnon*

VENTANA FOLR1 n'ont pas été intégrés dans l'analyse. L'impact sur les résultats est attendu faible ».

Nous passons à la partie résultats de l'analyse de l'efficience. Le RDCR par année de vie gagnée est à 241 000 euros par année de vie gagnée et à 284 289 euros par QALY. La probabilité de 80 % pour ELAHERE d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer de 400 000 euros par QALY. Concernant les analyses de sensibilité sur le prix, [REDACTED]. Quand on baisse le prix de [REDACTED] %, on a [REDACTED] % de diminution du RDCR. [REDACTED].

Concernant les analyses de sensibilité probabilistes et déterministes, les analyses de sensibilité en scénario qui ont le plus d'impact sur les résultats sont celles qui considèrent un horizon temporel à trois ans, elles augmentent le RDCR de presque 24 %. On avait également testé des fonctions pessimistes et optimistes pour les extrapolations de la survie globale. Quand on prend la fonction alternative la plus pessimiste pour la modélisation de la survie globale, l'augmentation du RDCR est de 22 %. Quand on prend une fonction alternative optimiste, le RDCR diminue de 19 %. Ce sont des fonctions extrêmes qui ne sont pas forcément plausibles cliniquement. C'était dans l'objectif de borner.

Pour le diagramme de tornade, la durée de traitement a le plus d'impact. Avec la borne haute, le RDCR augmente de 12 % et avec la borne basse, on a une diminution de 14 % du RDCR.

Je laisse la parole au chef de projet pour l'AIB.

Un chef de projet, pour la HAS.- L'analyse d'impact budgétaire versée au dossier considérait un horizon temporel de trois ans, suivant une perspective Assurance maladie obligatoire conformément aux recommandations. La population d'analyse était les patientes adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du folate, résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures.

Les scénarios comparés étaient un scénario sans ELAHERE et un scénario avec ELAHERE. Les comparateurs étaient cohérents et identiques à ceux de l'évaluation de l'efficience. On retrouve la même hypothèse d'un bras unique et d'une simplification regroupant les différentes chimiothérapies.

Vous avez ici présenté la structure de l'analyse d'impact budgétaire avec les différents postes de dépenses. On retrouve des postes de dépenses identiques avec l'analyse de l'efficience, à l'exception du coût du test compagnon qui était inclus. Il confirme, qu'il soit inclus ou non, que

l'impact sur les résultats n'est pas très important au regard de l'impact sur les dépenses que représente le financement de ELAHERE.

Pour ce qui est de la population cible, elle était de 1 000 patients environ. On est sur un modèle de cohorte ouverte. Chaque année, une nouvelle cohorte de patients incidents est prise en compte. Elle croît selon le taux de croissance de la population française publié par l'INSEE.

Pour ce qui est des dynamiques des parts de marché retenues dans le cadre de cette analyse d'impact budgétaire sous les hypothèses de l'industriel et ce qui est observé en pratique courante, la base CancerMpact a été utilisée. On note une potentielle surestimation des parts de marché associées à la gemcitabine sans attendre un impact conséquent sur les résultats. Par rapport à la part de marché de ELAHERE, qui est de ■■■, ■■■ et ■■■ % dans le monde, c'est à mettre en perspective avec l'ASMR IV obtenu à la suite de l'évaluation par la CT et à la propension des cliniciens à avoir recours à ELAHERE dans l'indication.

On est donc sur des niveaux d'impact budgétaire conséquents. Dans le scénario uniquement avec ELAHERE, le total de dépenses lié à l'acquisition des traitements est de ■■■■■ d'euros, alors que sans ELAHERE, il est de ■■■■■ d'euros. Cela correspond à la principale variation. Du fait des événements indésirables qui ont été sélectionnés, dans le scénario avec ELAHERE, la gestion des événements indésirables diminue également. C'est retranscrit ici sur les résultats en incrémental où des économies sont préconisées ou anticipées sur les postes de dépenses qui sont les événements indésirables et les coûts d'administration des traitements, ainsi que les traitements liés aux lignes ultérieures sur trois ans. Cela aboutit à un impact budgétaire net sur trois ans cumulé à 342 millions d'euros.

Nous vous proposons trois réserves mineures :

- Sur l'analyse de l'efficience qui ont trait à la gestion de la dimension temporelle, à la modélisation des événements intercurrents, ainsi qu'aux coûts.
- Sur l'analyse d'impact budgétaire, une réserve sur les estimations des parts de marché, en particulier la prise en compte de la gemcitabine.
- Concernant les événements intercurrents, c'est une réserve qui vient en miroir de l'analyse de l'efficience. Elle n'est pas spécifique à l'analyse d'impact budgétaire.

On vous remercie pour votre attention. Si vous avez des questions, nous serons ravis d'échanger avec vous.

M^{me} CHEVREUL.- Merci beaucoup pour cette présentation claire sur un dossier qui était relativement ne présentant pas de difficultés particulières. Je donne la parole aux rapporteurs, Michael et Sandy.

M^{me} TUBEUF.- Merci pour la slide avant/après, c'était utile de montrer. Ça a été effectivement facile, je suis ravie, c'est mon premier. Les chefs de projet nous ont bien guidés.

C'est un modèle d'efficience avec un modèle d'impact budgétaire qui ne présente pas vraiment de réserves majeures et de grosses difficultés. On a eu cette chance que lorsqu'on a demandé certains changements, ça a été réalisé. Ça a été un échange assez constructif, y compris accepter d'aller sur des hypothèses beaucoup plus conservatrices au détriment du produit. Ils ont accepté l'idée même que ce soit défavorable.

Je ne vais pas vous reparler des réserves mineures, c'est dans mon rapport.

Je voulais rajouter deux commentaires que je me suis permis de mettre dans mon rapport, je pense que c'est important.

D'une part, on a une efficience qui va concerner un certain type de patient. On va être sur un seuil pour des patientes en termes de nombre de cellules tumorales où on est au-delà de 75 %. Au début, on avait quand même des difficultés dans le dossier entre ce qu'on allait appeler un seuil élevé ou un seuil plus modéré. Il est important de souligner que cela concernait un type de patientes limitées à celles qui vont être à 75 et au-delà. Il ne faudrait pas généraliser trop rapidement la façon dont l'efficience est faite, notamment pour le groupe modéré qui serait de 50 à 75 %. Il est important de le souligner.

La deuxième chose que je trouve intéressante ici, c'est de se dire on a quand même doublé le RDCR entre l'étape antérieure et l'étape suivante, mais on peut se dire que cela reste quand même un RDCR pas si élevé. On est quand même sur un large nombre. Il y a des biais d'ancrage qui se créent parfois quand on parle de maladies rares. On est habitué à avoir des RDCR à des millions. Là, on ne les a pas, donc on pourrait très bien se dire que ce n'est pas si élevé que cela. Néanmoins, cela reste un RDCR très élevé. On est en train de parler ici d'un traitement cancer, donc il n'est pas du tout acceptable. Il faut vraiment casser ce genre de biais d'ancrage. Je me suis permis de le mettre dedans. À la suite de la conversation que l'on a eue la dernière fois du CEPS, cela me paraît important. Surtout qu'ici, si l'on va à 80 % de coût-efficacité quand on regarde les courbes d'acceptabilité, on remonte jusqu'à 400 000 euros par QALY. Merci.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Michael.

M. SCHWARZINGZER.- Merci aux chefs de projet qui ont vraiment fait un super boulot. Je suis d'accord avec les réserves mineures. Il y aurait pu y avoir des réserves plus importantes, notamment sur la modélisation de la survie. Cela n'aurait pas changé l'impact budgétaire, mais le fait qu'ils prennent en compte les propositions d'une approche plus conservatoire, cela a quand même conduit à augmenter le RDCR.

La question que cela me pose, on a un bon dossier, des résultats dans la fourchette de 300 à 500 millions d'euros d'impact budgétaire. On valide le fait que le dossier est correct, qu'il répond bien aux critères, mais c'est vrai que la valeur du RDCR est extrêmement élevée. Je trouve qu'on manque d'outils pour dire si c'est acceptable ou pas. On ne donne pas l'information la plus importante. Si on est juste là pour mettre un tampon sur le fait que cela va coûter très cher, mais que le dossier est très bien fait, je ne vois pas mon utilité ici.

M^{me} CHEVREUL.- Je vous remercie de cet échange et de ce rapport avant qu'on passe à la suite. On est absolument d'accord, c'est pour ça qu'un GT RDCR a été mis en place. On vous fera une restitution où on en est et les avancées. Je pense qu'on aura le créneau à la prochaine CEESP le 1^{er} juillet. La question qui se pose, même si on n'a pas avancé plus, même si on ne veut pas qualifier le produit d'être efficient ou inefficient, on a quand même la possibilité de commencer à se lancer et écrire qu'il est très élevé. Même si on n'a pas défini de méthode, on a la possibilité, dans cette situation, de le dire. On peut donc l'ajouter à l'avis qu'on aura ensemble avant de procéder au vote, si chacun en est d'accord, à moins que quelqu'un ait une intuition qu'on ne puisse pas le dire, je vous laisse échanger sur ce point. Je serai assez favorable qu'on commence justement à se positionner. Même en relisant ce qu'on a fait, quand on va travailler sur le GT RDCR, ça nous permettra de nous dire dans quel cas on l'a dit, sans pour autant juger du fait que ce soit efficient ou pas.

Est-ce que vous voulez me faire un retour par rapport à cette proposition ? Ça vous convient ? OK. Hans.

M. SPATH.- Je vais compléter pour prendre plus de recul. Je regarde Hassan, je crois que c'est le premier dossier qui a aussi peu de réserves et aucune réserve importante. Hassan a plus de mémoire que moi. Depuis ces quatre dernières années, je n'ai jamais vu un dossier avec aussi peu de réserves. La question que je me posais, mais vous avez très bien répondu, est-ce que c'était déjà un dossier bon avant l'échange technique ou c'est l'échange technique qui a permis de lever deux réserves qui auraient été des réserves importantes ? Nous voyons comment jouent ces réserves importantes. On passe justement d'un RDCR que j'aurais dit élevé à un RDCR très élevé. Je suis d'accord avec toi pour le mettre dans la conclusion. De plus, vous avez déjà prévu, dans la

conclusion, qu'il ne semble pas être sous-estimé. Il est élevé, mais on peut avoir confiance. Parfois, c'est l'inverse. Il n'est pas aussi élevé et on ne peut pas vraiment avoir confiance. Il y a beaucoup d'incertitudes, beaucoup de réserves majeures, etc. Je préfère effectivement dire très élevé avec un RDCR dans lequel on peut avoir confiance.

M^{me} CHEVREUL.- Merci, Hans. C'est à mettre en regard avec ce dont on a parlé. Jusqu'ici, on émet des réserves mineures ou majeures et il y a deux causes à ces réserves. L'une, c'est parce qu'il n'y a pas de données disponibles, on peut penser que l'absence de données disponibles ne nous permet pas d'avoir une estimation proche de la réalité. L'autre, c'est parce que le dossier qui nous est présenté présente de vraies limites méthodologiques qui auraient pu être identifiées, qui ne sont pas dues aux données, mais aux choix qui sont faits. On les présente de la même façon. Il faut qu'on arrive à les présenter de façon différente.

Aujourd'hui, on dit réserves majeures de la même façon si c'est un travail qui a été mal fait ou s'il n'y a pas de données ou de mauvaise estimation des données. C'est certainement un travail qu'il faut qu'on fasse pour les présenter différemment. Pourquoi ? C'est pour encourager les gens qui nous présentent des dossiers à suivre nos conseils et présenter des dossiers de bonne qualité pour que cette bonne qualité soit récompensée *in fine* lorsqu'il y a la lecture des résultats. On pourrait noter dans l'avis le bon suivi des recommandations et leur adaptation aux recommandations méthodologiques qui ont été faites par la CEESP et par le service.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- De toute façon, ils ont le verbatim.

M^{me} CHEVREUL.- Je sais bien, mais c'est pour le signifier au CEPS également pour que la considération de ce niveau RDCR élevé prenne aussi en compte le fait qu'ils ont correctement travaillé pour produire des résultats les plus justes possibles. C'est une façon qu'on aurait d'introduire deux notions, celle d'un travail correct, si l'on peut dire, liée à des adaptations méthodologiques et celle du RDCR quand on voudra se prononcer.

Ça vous convient ? Je ne sais pas comment on va le formuler, mais on va y réfléchir.

Un intervenant.- J'ai une question sur le suivi des recommandations, le fait de le formuler. Est-ce que cela ne transparaît pas justement ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Le suivi des recommandations, c'est plus lié au jeu de répondre aux questions que vous avez posées, plus que les recommandations.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Ça peut être un truc du style « la CEESP relève... »

Un chef de projet, pour la HAS.- « L'amélioration du dossier à la suite de l'échange technique », quelque chose comme ça.

M^{me} TUBEUF.- Je comprends très bien que nous nous sommes passés de 10 à 5, mais dans l'absolu, 5, c'est déjà beaucoup. Il faudrait le souligner. L'option la plus conservatrice aurait été trois ans. Ça aurait été bien, en analyse de scénario, qu'on puisse voir ce qui se passe. Je l'ai cherché dans le document, je ne l'ai pas trouvé.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Ils l'ont fait, mais on a peut-être oublié de le mettre. On va vérifier.

M^{me} TUBEUF.- À un moment, vous l'avez mentionné, j'ai cherché, mais je ne l'ai pas trouvé. À trois ans, c'est combien, le RDCR ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- + 24 %.

M^{me} TUBEUF.- Mais la valeur du RDCR ? Cette valeur pourrait être mise dans la conclusion de la CEESP à titre informatif.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Ils avaient fait le choix d'un horizon à cinq ans. S'ils avaient choisi cet horizon à cinq ans, c'est parce que c'était un horizon vie entière, vu qu'à cinq ans, on n'avait plus que 2 % des patientes du bras ELAHERE. Il y en a encore 2 %.

M^{me} TUBEUF.- Dans ces cas-là, je comprends, excusez-moi. Je croyais qu'il n'y en avait plus du tout. C'est parfaitement légitime.

M^{me} CHEVREUL.- On lit rapidement la conclusion.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On peut lire la conclusion, elle est assez courte.

Compte tenu de ce qui précède, la commission d'évaluation économique et de santé publique conclut :

- Au prix revendiqué de [REDACTED] euros TTC par flacon de 100 mg et selon les choix méthodologiques retenus par l'industriel, le mirvetuximab soravtansine est associé à un RDCR élevé sur cinq ans de 241 000 euros par année de vie gagnée et 284 000 euros par QALY par rapport au bras mixte de chimiothérapie qui n'est pas à sous-estimer.

- La mise à disposition de ELAHERE conduit à une augmentation des dépenses de 342 millions d'euros cumulés sur trois ans, soit une augmentation de 77 % des dépenses de l'Assurance maladie dans cette indication, pour une population rejointe estimée à [REDACTED] patientes.

- On a rajouté une phrase : la CEESP souligne que l'efficacité est évaluée chez les patientes présentant une expression élevée du FR α , définie par un marquage membranaire dans ≥ 75 % des cellules tumorales viables. Les résultats ne sont pas transposables aux patientes présentant une expression moyenne du FR α .

On pourra rajouter une phrase disant que la CEESP relève que le dossier a été amélioré suite à l'échange technique.

M^{me} CHEVREUL.- Alexandre.

M. BARNA.- J'ai une observation par rapport au troisième point à l'expression tumorale. Personnellement, je laisserai jusqu'à la fin de la première parenthèse et j'enlèverai le reste. Je m'explique. D'une part, c'est hors AMM. De plus, il faut regarder l'historique. Au début, ils étaient très confiants. Ils ont fait l'étude FORWARD-1 où ils ont inclus les patientes qui avaient une expression tumorale sur plus de 50 % des cellules avec une intensité de 2 et 3. Cela n'a fait aucune différence. Ils ont regardé ensuite en sous-groupe. Effectivement, il y a une efficacité chez les plus de 75 %. Cela faisait presque pire que le comparateur dans les 50 à 75 %. C'est comme cela qu'on a ensuite dit que la définition d'un test positif fait plus de 75 %. Cela me paraît clair, mais peut-être que ce que je dis n'est pas très clair. C'est comme cela qu'on a défini la positivité du test à partir de 75 % des cellules de la masse tumorale et intensité de 2 et 3. On l'a mis dans l'indication AMM de ELAHERE.

C'est vrai que dans le RCP, il est clairement dit que ce produit doit être utilisé chez les plus de 75 % et d'intensité 2 et 3. Effectivement, ce truc avec l'expression modérée qui vient de l'étude FORWARD traîne dans l'avis CT. Je trouve que c'est une embrouille. Ce n'est pas la peine de rentrer dans un truc qui est clairement hors AMM et de discuter oui ou non. C'est non. Ma proposition est d'enlever tout cela et de renforcer en mettant une virgule avec la condition conformément à l'AMM.

M^{me} CHAIX-COUTURIER.- Sur ce que dit Alexandre, il me paraît intéressant de réinterroger l'articulation avec la Commission de la Transparence.

M^{me} CHEVREUL.- Ça va être bientôt fait, j'ai quelques petites annonces à faire. Est-ce qu'il y a d'autres remarques ?

M^{me} MONMOUSSEAU.- J'ai deux petites remarques. J'ai l'impression qu'il y a eu une erreur de report de certaines valeurs dans le delta QALY. 0,343, j'ai l'impression que c'est le bon chiffre. Par contre, sur la valeur des QALY pour ELAHERE, dans le résumé, ce n'est pas la bonne valeur par rapport à la page 91 qui donne une valeur à 1,357. Vous avez des erreurs de pages 5 et 21.

Dans le résumé, j'aurais bien aimé aussi avoir le nuage de points. Habituellement, on le met. Ça permet d'explorer de manière graphique l'incertitude autour du delta QALY et du delta coût. Il n'y est pas. Ce qui m'a mis la puce à l'oreille sur l'erreur, c'est que dans votre diaporama, ce n'est pas non plus le bon plan par rapport à la page 91 qui donne, je pense, le bon plan. Merci.

M^{me} CHEVREUL.- Alexandre.

M. BARNÀ.- Deux remarques de forme, il me semble qu'à deux endroits, page 4 et page 8, il est dit que c'est une demande d'instruction assurés sociaux et collectivités. Je crois que c'est un médicament en réserve hospitalière, donc ce n'est que collectivité, ce n'est pas en ville.

M. DUPORT.- C'est un sujet récurrent sur cette question. La HAS répondait souvent que c'est la demande qui est faite par l'industriel qui est le plus typiquement sur l'instruction dans les deux listes. J'avais déjà évoqué cette question pour un autre produit précédemment. Je ne suppose pas la réponse.

M^{me} THEBAUT.- J'ai une remarque qui ne concerne pas ce sujet, mais dans le cas du groupe RDCR, pour nos collègues qui arrivent et qui ne sont pas forcément économistes, dans ce dossier, ça veut dire que si on avait une valeur de référence, on est capable de dire pour être en dessous d'une valeur qui serait par exemple de 130 000 euros, alors le prix maximum serait celui-ci. C'est juste pour illustrer. Quand le modèle est bien fait, c'est ça que ça permet. Ça permet éventuellement aussi de dire qu'il y a des éléments sur cette pathologie qui font qu'on a une mortalité très forte, une population avec un fardeau très important et donc, délibérativement, on peut aller au-delà du seuil.

M^{me} CHEVREUL.- Je vais prendre les dernières remarques. Je voudrais juste qu'on vote parce que j'ai l'impression qu'on va tous faire un refus d'obstacle. Il va falloir que nous passions au CMV après. Je t'écoute, Hassan, mais on peut en discuter après.

M. SERRIER.- Dans la continuité de ce qui a été dit, il va falloir qu'on se mette d'accord pour formaliser une partie synthétique de la conclusion, que ce soit toujours la même, rappeler le ratio, etc., dire systématiquement quand il est très élevé.

M^{me} CHEVREUL.- C'est ce que j'allais dire, le dernier point que je voulais qu'on discute, c'est ça. Est-ce qu'on dit élevé ou très élevé ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- La dernière fois qu'on a mis très élevé sur un avis, il avait quand même un RDCR de 3 millions d'euros.

M^{me} CHEVREUL.- Je pense qu'on va mettre élevé pour commencer.

Un intervenant.- Pour terminer, on aura la probabilité coût efficace par rapport à un seuil. Tant qu'on n'a pas ce seuil, c'est important de rappeler le 80 %. Systématiquement, si possible, on peut mettre les 80 %.

M. BEAUFILS.- Je ne veux pas prolonger, mais il y a une question de Hassan qui n'a pas été répondue. La survie à trois ans ? À cinq ans, c'était 2 %.

M^{me} CHEVREUL.- La survie à 5 ans, c'est 2 %. Pendant qu'on cherche cette information, est-ce qu'on peut procéder au vote ?

Une intervenante.- 20 % à trois ans, donc justifie le 5 %.

M^{me} CHEVREUL.- Je vous invite à procéder au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Un intervenant.- Cela fait 22 votes.

M^{me} CHEVREUL.- Merci à tous.