

Commission Évaluation Économique et Santé Publique
21 avril 2020
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 services, 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.

► **Audition ECO-EFFI 341 Epidyolex® (GW Pharmaceuticals)**

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Je vais partager mon écran avec vous pour pouvoir projeter la présentation.

Nous espérons que vous allez tous très bien.

Avant la venue du laboratoire GW Pharmaceuticals qui a souhaité une audition sur l'avis Epidyolex, nous allons vous faire avec [REDACTED] une présentation des principaux points de discussion. Il faudra ensuite se déconnecter de cette réunion pour se connecter sur la réunion de l'audition consacrée à la présentation des industriels.

Sur le dossier Epidyolex, le cannabidiol est indiqué dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet SD et au syndrome de Lennox Gastaut SLG, en association au Clobazam chez les patients pharmaco-résistants de deux ans et plus. Le syndrome de Dravet et syndrome de Lennox-Gastaut sont deux formes rares et sévères d'encéphalopathie épileptique qu'il faut bien distinguer, puisque les patients vont avoir des caractéristiques différentes en fonction du syndrome et vont également avoir des types de crises différents.

Pour ce dossier, nous avons deux rapporteurs : Valérie Clément et Jean-Claude K. Dupont que nous remercions beaucoup pour leur implication sur ce dossier.

Nous sommes actuellement en phase contradictoire pour le dossier Epidyolex. L'avis qui a été voté en CEESP le 6 mars dernier était composé de 11 réserves importantes et de 10 réserves mineures. Cet avis a été transmis au laboratoire le 23 mars dernier.

Dans le cadre de cette phase contradictoire, le laboratoire nous a fait part d'un certain nombre d'observations écrites, 15 au total. Il a également souhaité présenter ses observations dans le cadre de l'audition qui a lieu aujourd'hui.

Parmi ces 15 observations, cinq concernent des demandes de reformulation et cinq qui concernent des demandes de reformulation avec reformulation de la réserve en passant d'une réserve importante à une réserve mineure.

M. LE PRÉSIDENT.- je t'interromps, car nous n'avons toujours que la première page du diaporama à l'écran.

Un chef de projet pour la HAS.- Je vais arrêter le partage et le refaire.

Nous sommes en phase contradictoire de l'avis Epidyolex. Le laboratoire a souhaité une audition pour pouvoir présenter ses observations aujourd'hui. Il va revenir sur cinq demandes sur lesquelles il demande une dégradation de la réserve d'importante à mineure. Avant de revenir sur ces cinq points principaux, nous souhaitons vous remettre en mémoire deux points principaux sur ce dossier, notamment sur l'objectif de l'évaluation économique dans le cadre du syndrome de Dravet qui a été restreint par la Haute Autorité de Santé à la seule population pédiatrique, puisque nous n'avons aucune donnée chez les patients adultes de 18 ans et plus et que le laboratoire ne nous a pas fourni assez de preuves en faveur d'une extrapolabilité des résultats observés chez les enfants aux adultes.

Le deuxième point que nous souhaitons vous rappeler portait sur la population d'analyse. Nous avons redéfini la population d'analyse de référence. Nous avons considéré qu'il y avait dans ce dossier deux sous-populations pertinentes à prendre en compte pour pouvoir évaluer l'efficacité. Il s'agit de la population des enfants et des adultes, puisqu'il y avait une hétérogénéité en termes d'efficacité, de coût, de prise en charge et d'utilité associée aux aidants entre ces deux populations.

Nous allons vous parler des cinq points principaux qui vont être discutés par le laboratoire.

La première réserve importante porte sur les données d'efficacité appliquées sur chacune des sous-populations enfants et adultes qui ont été estimées sur des populations qui ne sont pas concordantes en termes d'âge, ce qui va notamment favoriser le cannabidiol dans la population adulte SLG, puisque le laboratoire a fait le choix de *pooler* les données d'efficacité des adolescents et des adultes pour pouvoir en dériver les probabilités de transition chez les adultes. Ce choix provient du fait que l'industriel a fait une coupure à 12 ans pour estimer les données d'efficacité. Il a estimé les données d'efficacité chez les 2-12 ans et chez les 12-55 ans.

Pour justifier cette réserve importante, nous souhaitons préciser que la coupure qui était pertinente pour l'évaluation de l'efficacité était la coupure à 18 ans et que méthodologiquement, il était attendu que le modèle soit alimenté par des données d'efficacité concordantes en termes d'âge.

Par ailleurs, il apparaît que l'âge est un critère important à prendre en compte pour l'évaluation de l'efficacité, puisque les résultats d'efficacité dans l'essai CARE3 sur le SLG montrent des résultats différents en fonction du groupe d'âge. Notamment chez les adolescents de 12-17 ans, nous notons une différence significative d'efficacité entre le cannabidiol et le placebo en termes de variation par rapport à l'inclusion de la fréquence des crises. En revanche, dans le groupe des adultes, de 18 à 55 ans, nous n'observons pas de différence significative entre le cannabidiol et le placebo.

Par ailleurs, le laboratoire n'a pas effectué d'analyse, ce qui aurait permis de démontrer la faisabilité de prendre en compte des données d'efficacité différentes en fonction des adolescents et des adultes. Ainsi, en *poolant* les données des adolescents et des adultes pour estimer les données d'efficacité dans la population adulte, le laboratoire améliore de façon artificielle l'effet du cannabidiol chez les adultes, sans que l'on puisse en mesurer l'impact sur les résultats, ce qui fait que nous avons une incertitude majeure dans le cadre de cette population adulte SLG.

Le deuxième point sur lequel nous avons émis une réserve importante et sur laquelle le laboratoire va revenir porte sur l'utilisation des données de l'essai CARE5. L'essai CARE5 est la principale source de données sur l'efficacité du cannabidiol qui est utilisé dans la modélisation économique, puisque les données d'efficacité de cet essai vont être utilisées du cycle 2 au cycle 9, et au-delà, on va utiliser la dernière répartition observée entre les classes de fréquence de crise jusqu'à la fin de l'horizon temporel. Les données introduites dans notre modélisation reposent en grande partie sur cet essai CARE5. Nous avons considéré que, méthodologiquement, l'utilisation de cette source de données dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité appelait une réserve importante, puisque l'essai CARE5 est un essai non comparatif dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et sur lequel, au moment du dépôt du dossier, nous n'avions que des résultats intermédiaires. L'utilisation des données de cet essai apporte une incertitude assez importante et que nous ne pouvons pas mesurer. Pour la suite des trois autres réserves sur lesquelles l'industriel va revenir, je laisse la parole à [REDACTED], et je passe les diapositives pour toi.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Pour reprendre les trois derniers points que l'industriel va nous présenter aujourd'hui et sur lesquels il demande une dégradation de réserve importante en réserve mineure, la première concerne le nombre d'aidants.

Pour rappel, dans le modèle, l'industriel a fait l'hypothèse de 1,8 aidant par patient, et implique une désutilité linéaire sur chacun des aidants. Par exemple, si on considère une désutilité de 0,2 pour un aidant d'un patient atteint de la pathologie, on considérera une désutilité globale de $0,2 \times 1,8$.

Ce choix a été testé. L'industriel a par exemple fait l'hypothèse dans le cas d'une famille monoparentale d'un seul aidant ou dans le cas de l'hypothèse où la pathologie affecterait également la qualité de vie des frères et sœurs, par exemple, de trois aidants, et a conduit des scénarios. On se rend compte qu'il y a un impact, mais l'industriel l'évalue. Durant l'échange et dans le formulaire de phase contradictoire, l'industriel a fourni des éclaircissements qui nous amènent aussi à conclure qu'il existe finalement assez peu d'éléments méthodologiques à apporter pour approcher cette estimation du nombre d'aidants.

Il est difficile de supposer qu'il y aurait 1,4, 1,7 ou 1,8 aidant. Dans ces conditions, c'est une discussion que l'on pourra aussi avoir avec eux, car l'estimation du 1,8 issue d'une publication n'est pas si évidente que cela. Étant donné les éléments que l'on a, et le fait de la pathologie rare et du fardeau lourd de cette pathologie pour les aidants, nous proposer d'accepter sur ce point la dégradation de la réserve importante en réserve mineure.

Le quatrième point porte sur la posologie. Dans le modèle, l'industriel fait l'hypothèse d'une posologie de 10 mg/kg/j pour le cannabidiol, qui correspond au premier cycle du modèle et aux essais cliniques GWPCARE2 et 3. Comme cela a été dit, il faut savoir que dans le modèle, le premier cycle correspond à ces essais cliniques de phase III comparatifs, mais à partir de trois mois, et ce, jusqu'à 15 ans, l'industriel utilise pour le cannabidiol uniquement les données de l'essai clinique CARE5 d'extension, un essai clinique monobras, dans lequel la dose moyenne était aux alentours de 20 mg. L'industriel reviendra sur ce point si 20 mg correspond à la dose maximale qui sera utilisée en France et la posologie recommandée est bien 10 mg.

Dans cet essai clinique pour lequel le protocole était différent, qui est un essai clinique international, les doses moyennes pour SD ou SLG étaient plutôt autour de 20 mg. Ce qui était demandé et ce qui était méthodologiquement correct était de produire a minima un scénario dans lequel cette dose était utilisée. Pour l'efficacité, l'industriel fait l'hypothèse que pour calculer les coûts, la dose est de 10 mg. Le fait d'avoir une dose de 10 mg et de 20 mg en termes de coût a un impact très important sur le RDCR. Nous vous avons repris quelques analyses en scénario, avec 12 mg, on voit que le RDCR passe à plus de 25 % et avec 20 mg, à plus de 125 %.

Nous proposons de conserver la réserve importante qui porte bien dans une optique d'analyse médico-économique sur le fait que ce scénario avec 20 mg pour l'efficacité est cohérent avec le coût n'a pas été conduit et ce d'autant plus que l'on peut observer dans l'ATU actuel que la dose moyenne n'est pas de 10 mg actuellement, mais de 12 mg/kg/j. De plus, l'industriel soutient aussi cette hypothèse de ne pas utiliser la posologie de 20 mg du fait qu'il suppose une indépendance entre l'efficacité et la dose, à savoir une dose de 10 mg amènerait à une même efficacité qu'une dose de 20 mg. Or, les éléments fournis sont insuffisants pour pouvoir démontrer cette hypothèse forte.

Nous proposons de conserver la réserve importante pour ce point.

Le dernier point concernant les coûts d'institutionnalisation. Pour rappel, dans le modèle, il est fait l'hypothèse qu'environ 40 % des patients adultes, donc uniquement les patients adultes, seront institutionnalisés à 100 %. À la suite de l'échange technique, l'industriel avait fait une hypothèse sur la désutilité des aidants, à savoir qu'un aidant d'un patient institutionnalisé verra sa désutilité diminuer de 0,5. Si un aidant avait une désutilité de 0,2, un aidant d'un patient institutionnalisé, donc pris en charge à 100 %, aura une désutilité de 0,1.

Il y avait une incohérence avec le calcul des coûts qui nous avait conduits à proposer une réserve importante en termes de méthodologie. À la suite des éléments fournis et suite à la présentation déjà fournie par l'industriel, il a éclairé certains points sur son approche. Il est encore difficile d'aller trancher de manière nette sur une pathologie telle que ces syndromes sur une règle à appliquer qui serait la désutilité des aidants est de tant quand le patient est institutionnalisé et les coûts sont de tant. Sur ces points assez flous, il est difficile d'apporter des éléments qui seraient une meilleure approche que celle proposée par l'industriel. On peut considérer cela comme une limite et cela génère de l'incertitude. Nous proposons d'accepter la dégradation de la réserve importante en réserve mineure proposée par l'industriel.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup à tous les deux. Les deux rapporteurs de ce sujet avaient-ils des compléments à faire ?

M. DUPONT.- Je n'avais pas de complément. J'ai vu que Catherine avait une question.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faudrait revenir sur la mesure de l'efficacité chez les adultes. Vous pouvez peut-être déjà répondre à la première question.

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

Un chef de projet pour la HAS.- Je lis la question.

Un chef de projet pour la HAS.- Une publication a été fournie par l'industriel pour justifier qu'il n'y aurait pas d'impact de l'efficacité en fonction de l'âge. La publication qu'il nous avait fournie et qui sera représentée pendant l'audition montre plutôt l'inverse : que l'âge à l'initiation a un impact sur l'efficacité future du traitement. Les personnes dans le modèle tel que c'est considéré et d'un point de vue et d'une optique médico-économique, ce sera peut-être un débat à avoir avec eux, car, ils avancent parfois des arguments purement cliniques, et l'on reste sur une démarche médico-économique, on montre que lorsqu'un patient initie le traitement à l'âge adulte, la possibilité que l'efficacité du traitement soit différente et l'évolution de l'efficacité du traitement soit aussi différente au cours du temps existe. C'est pour la première partie de la question. [REDACTED], veux-tu compléter ?

Un chef de projet pour la HAS.- C'est tout à fait cela. C'était l'étude de Chiron, sur laquelle ils se sont appuyés, que nous avons reprise également cela dans notre analyse critique, qui montre que le fait de démarrer tôt la prise du traitement aura un effet traitement plus important au long cours par rapport à ceux qui vont l'initier plus tardivement à l'âge adulte, d'où l'importance de considérer deux populations. Cela pose le problème de l'extrapolabilité des données d'efficacité que l'on observe chez les enfants aux adultes. Je ne vois pas d'autre question.

Mme LE GALÈS.- Est-ce que des patients initient bien leur traitement quand ils sont adultes ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui. Je pense que l'industriel va revenir de manière assez importante sur ce point. Il reste des zones de flou pour diagnostiquer parfois proprement les pathologies en fonction de l'âge. Ils reviendront certainement dessus. Ce sont des éléments parfois plus cliniques que purement méthodologiques, médico-économiques.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons à l'audition.

Mme BIANIC.- Je tiens d'abord à remercier le service et la Commission d'évaluation économique et de santé publique pour les échanges et le détail apporté dans l'évaluation du dossier. Je tiens également à vous remercier de nous recevoir virtuellement pour cette audition.

GW Pharmaceuticals a sollicité cette audition en complément des propositions de modification et justifications apportées au projet d'avis, afin de revenir sur plusieurs points faisant l'objet de réserves méthodologiques importantes et pour lesquelles nous souhaiterions solliciter une requalification en réserves mineures.

Je suis accompagnée du professeur Stéphane Auvin, neurologue pédiatrique spécialiste en épilepsie à l'hôpital Robert Debré, un centre de référence des épilepsies rares, ainsi que M. Jean-Luc Gaunel et de mon collègue M. Samuel Seksik.

Le premier point porte sur le choix de la coupure de données d'efficacité à 12 ans, qui a conduit à *pooler* les données des adolescents avec les données des adultes. Ce choix a été motivé par les effectifs des essais randomisés contrôlés et n'est pas contradictoire avec l'approche clinique. Il y a bien quatre classes d'âge prédéfinies par la FDA, les 2-5, les 6-11, les 12-17 et les 18-55 ans.

Seulement, la puissance statistique a été pré-spécifiée sur les effectifs totaux. Comme on peut le voir dans le tableau 1, il y a 19 patients adultes Lennox-Gastaut sous Clobazam dans l'essai GWPCARE3. Le faible effectif des patients adultes sous placebo, seulement sept, ne permettait pas de suivre ce groupe dans les différents états de santé. Vous ne pouvez pas utiliser la coupure à 18 ans des données cliniques. Des effectifs plus larges auraient pu permettre une stratification plus fine et l'intégration d'analyse pour les quatre groupes d'âge. Cette limite est inhérente aux essais en maladie rare. Sur cette base, il a été jugé plus pertinent de constituer deux groupes d'âge, l'un représentant la petite enfance et l'enfance, les 2-11 ans et l'autre, l'adolescence et l'âge adulte, les plus de 12 ans, avec l'avantage d'avoir des effectifs équilibrés.

Dans ce contexte, les experts soutiennent le choix d'une coupure à 12 ans. Je laisse la parole au Pr Auvin.

M. AUVIN.- Bonjour à tous. Pour nous, il n'est pas tout à fait nouveau que cette classe d'âge ne soit pas très différente en termes de phénotype de modalité de traitement au-delà de 12 ans *versus* l'avant 12 ans. C'est assez habituel dans la plupart des épilepsies. D'ailleurs, quand le mouvement a commencé à se faire pour les essais randomisés pour essayer d'avoir des extrapolations d'efficacité, faire un peu d'économies sur les essais et essayer d'avoir des essais pédiatriques sur le plus jeune âge, par exemple, dont une des molécules qui avaient été étudiées, un des premiers essais où la population pédiatrique avait été prise en compte avec les adultes, c'est le cas pour les épilepsies focales, l'essai de phase III

avait été de 12 ans à l'âge adulte, c'est-à-dire à 60 ans. Dans ce premier mouvement, c'est quelque chose qui faisait déjà sens à ce moment-là.

Ensuite, la prise en charge individuelle des patients n'est pas tellement basée sur l'âge, mais plus sur l'histoire individuelle d'un patient et son phénotype. Si son phénotype est sévère, petit, il sera sévère et risque de le rester longtemps. C'est plutôt l'histoire individuelle plutôt qu'une classe d'âge qui va faire choisir chez un patient. Par exemple, si l'on prend Lennox-Gastaut ou Dravet, cela va plutôt être son histoire individuelle qui va faire le choix des traitements, plutôt qu'une classe d'âge arbitraire, 12 ans, 16 ans, 18 ans, sur la prise en charge.

Mme BIANIC.- Merci. Il est également à noter qu'il n'y a pas de différence significative de l'efficacité sur le critère de jugement principal entre les classes d'âge.

La diapositive suivante présente des analyses pooler de GWPCARE3 chez les patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut par classe d'âge. Malgré les différences des niveaux de significativité, les intervalles de confiance se chevauchent et ne permettent pas de conclure à une différence significative d'efficacité.

Ainsi, *pooler* les données des adolescents 12-17 ans et des adultes 18-55 ans présente des limites, certes, mais c'était nécessaire et cela n'invalide pas pour autant l'interprétation des résultats dans la population SLG adultes.

Nous aimerions également, sur la diapositive suivante, revenir sur l'hypothèse du nombre d'aidants par patient qui a fait l'objet d'une réserve méthodologique importante pour sa non-justification.

Conformément à la perspective collective adoptée, il est supposé en analyse de référence qu'un patient soit entouré en moyenne d'1,8 aidant. Cette hypothèse repose sur l'enquête internationale DISCUSS conduite par Lagae *et al.* et réalisée auprès de 584 patients et aidants de patients atteints du syndrome de Dravet. Les situations des foyers sont susceptibles de varier. C'est pour cela que nous avons proposé une analyse de sensibilité déterministe sur ce paramètre en le bornant entre un et trois aidants par patient. La borne minimale d'un aidant par patient reflète la configuration observée pour 20 % des foyers de DISCUSS, mais ne peut être retenue comme paramètre de l'analyse de référence, et la borne maximale de trois aidants reflète, par exemple, la situation d'une famille bi-parentale avec un des frères et soeurs ou un des grands-parents en aidants. Les associations de patients soutiennent cette hypothèse. La principale association dans le syndrome de Dravet, Alliance Syndrome de Dravet, contactée pour l'occasion, considère que 1.8 est un minimum. La prise en charge de ces patients nécessite une surveillance de tous les instants, de jour comme de nuit.

En ce qui concerne la relation linéaire établie entre le nombre d'aidants et le décrétement d'utilité totale, cette approche a été considérée en l'absence de recommandation. Elle a d'ailleurs été considérée dans le cadre de l'évaluation d'Ataluren chez les patients âgés de 5 ans et plus, par le NICE, dans la dystrophie musculaire de Duchenne. Dans la modélisation associée, après échange avec les associations de patients, deux aidants principaux sont considérés. Notre approche est donc justifiée par la littérature et soutenue par les associations de patients.

Le point suivant concerne la dose moyenne du CBD jugée incohérente avec les données d'efficacité de l'étude d'extension GWPCARE5 qui repose sur des posologies supérieures. La posologie à suivre pour l'administration d'Epidyolex donnée dans le RCP est que la dose doit être augmentée jusqu'à une dose

d'entretien de 10 mg/kg/j. Selon la réponse clinique et la tolérance individuelle, la dose va peut-être augmenter jusqu'à une dose maximale recommandée de 20 mg/kg/j.

Je laisse la parole au Pr Auvin pour étayer la pratique clinique.

M. AUVIN.- Bonjour. En effet, en pratique clinique, et ce n'est pas spécifique de cette molécule, après les essais cliniques, en général, il y a deux grandes caractéristiques de l'utilisation des molécules. Calculée dans ces épilepsies sévères, c'est d'une part, une titration qui est bien plus lente que ce qu'il se passe dans le RCP, que ce soit pour le syndrome de Lennox-Gastaut ou pour le syndrome de Dravet, jusqu'à ce jour, et malheureusement, aucune des molécules n'apporte une solution définitive pour ces patients. Cela apporte un mieux de façon prolongée ou de façon temporaire, sur le plan de l'épilepsie, mais ce n'est pas des traitements qui permettent de remettre à zéro le compteur et de ne plus avoir du tout d'épilepsie.

Dans la prise en charge, notre objectif est d'améliorer la qualité de vie. Ce sont des patients très fluctuants, avec beaucoup de crises, beaucoup de facteurs intercurrents à cause de l'atteinte comportementale, et donc toujours une titration très lente pour observer ce qu'il se passe d'autant plus qu'on travaille pour le long cours. Les deux grandes caractéristiques en général après mise sur le marché, c'est que nos titrations sont extrêmement plus lentes que ce qui se passe en vie réelle. Très souvent, les essais cliniques cherchent à voir quelle est la dose minimum et maximum efficace. On arrive très rarement aux doses maximum, puisque ce sont des patients qui ont souvent des polythérapies associées et plus on cumule les antiépileptiques, plus on cumule le risque d'effets secondaires, en particulier cognitifs et comportementaux.

En vraie vie, on est souvent dans une posologie plutôt dans un range moyen. C'est ce qui est écrit sur la diapositive. On est souvent entre 10 et 15 mg/kg. On fait souvent un premier pallier à mi-dose pendant un temps prolongé pour être certains que l'effet qu'on observe est positif et par la fluctuation de la maladie, par ailleurs.

Mme BIANIC.- Merci. Le scénario de 20 mg n'est donc pas corroboré par la pratique clinique et n'est pas considéré comme réaliste. Il supposerait que tous les patients reçoivent la dose maximale ou que certains reçoivent une dose supérieure à la dose recommandée.

Nous avons testé un scénario, considérant une dose de 12 mg/kg/j après trois mois. Cela permet de refléter la posologie moyenne observée auprès d'une cohorte de patients de l'ATU nominative, suivi, ensemble de référence, maladie rare.

Les données cliniques montrent qu'une dose plus importante de cannabidiol n'a pas d'effet significatif sur les critères de résultats principaux.

Pas de différence significative n'a été observée entre les groupes 10 mg/kg/j et 1 mg/kg/j des études GWPCARE 2 et 3, comme il serait sur cette diapositive avec les p-value de 0,6819 et de 0,6006.

Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les sous-groupes de patients de l'étude d'extension dont la dose était entre 15 et 20 mg et plus de 20 mg/kg/j.

Nous voudrions également revenir sur les données de l'étude d'extension du GWPCARE 5 considérées comme étant de faible niveau de preuve. Le programme d'étude d'Epidyolex se conforme aux

recommandations d'éthique et de bonne pratique formulées par l'EMA en épilepsie sévère. Je laisse le Pr Auvin s'exprimer à ce sujet.

M. AUVIN.- Les études de comparaisons sont forcément des passages obligés, avec une question posée depuis de nombreuses années, le taux d'exposition au placebo, puisque les patients avec épilepsie ont un risque de mort subite plus important, d'autant plus quand ils ont une épilepsie pharmaco-résistante avec des crises tonico-cloniques généralisées et des crises nocturnes, ce qui est la caractéristique à la fois du syndrome de Dravet et du syndrome de Lennox-Gastaut. La communauté d'épileptologie a toujours essayé de savoir comment faire pour se supprimer des groupes placebo, ce que l'on n'a pas encore réussi à faire, et en tout cas avoir des groupes comparatifs de longue durée augmenterait ce risque, donc c'est considéré comme ayant réellement un problème éthique à ce niveau. Finalement, les essais d'extension ont pour objectif premier de valider que l'efficacité qui a été montrée dans les phase III se maintient au cours du temps. Il est difficile d'envisager pour le patient et pour des raisons éthiques d'avoir des comparatifs de plus longue durée que ce qui est classique aujourd'hui, de 12 à 16 semaines dans la plupart des designs des essais de phase III dans le cadre des épilepsies.

Mme BIANIC.- Il n'est donc pas possible d'avoir des données comparatives au-delà de trois mois, l'essai clinique est donc inévitable. On peut observer le fort taux de rétention des patients à l'entrée de CARE5 qui limite le potentiel biais de sélection.

De plus, l'AMM d'Epidyolex dans l'indication du dossier de soumission avait été octroyé le 19 septembre 2019, et le dossier de remboursement a donc été déposé le mois qui a suivi, comme le nécessitent les médicaments qui bénéficient d'une ATU. À ce moment, seules les données intermédiaires à deux ans étaient disponibles.

Les données à trois ans sont dorénavant disponibles. Elles ont été présentées en décembre 2019. Elles confirment le maintien de l'efficacité à travers la réduction des crises caractéristiques et totales et ces données seront publiées au troisième trimestre 2020.

Le dernier point que nous souhaiterions aborder aujourd'hui est l'approche de valorisation de l'utilité des aidants dont les enfants sont institutionnalisés. Je laisse la parole au Pr Auvin.

M. AUVIN.- Concernant les établissements médico-sociaux qui ont, bien entendu, un rôle essentiel, mais ils ne se substituent pas, en particulier dans les âges pédiatriques, à la famille, d'abord parce que l'internat n'est pas toujours la solution n°1 choisie par les familles. Même quand il y a l'internat, il y a une partie sur les week-ends et surtout, l'internat et les établissements ne se substituent pas aux soins. C'est particulièrement vrai chez les patients avec épilepsie. Ce n'est pas simplement accompagner la consultation du ou des spécialistes suivant les patients, mais en dehors des contextes d'urgence nocturne, même pour toutes les déstabilisations, finalement, ce sont les parents qui accompagnent sur les décompensations de ces épilepsies, sur les épilepsies qui vont moins bien, que ce soit dans un contexte de consultation d'urgence ou de réévaluation de la situation sur le plan diagnostique. Il n'y a pas une substitution complète, parce que les patients sont en établissements médico-sociaux. Les parents jouent encore un rôle clé pour la prise en charge de ces patients. C'est surtout après l'âge de 18 ans, où finalement, le taux de résidence augmente et aussi pour des aspects légaux, le fait qu'il y ait des curatelles, etc. Finalement, les tutelles permettent aussi de façon plus autonome aux établissements d'emmener les patients aux urgences que là où pour les plus jeunes, les parents gardent la responsabilité médicale pour beaucoup des soins, y compris en urgence.

Mme BIANIC.- La méthode de valorisation des coûts impliquait d'imputer un coût journalier en prise en charge en maison d'accueil spécialisée. Le coût moyen prend en compte les différents modes d'accueil, l'internat ou semi-internat. Dans cette configuration et comme décrit par le Pr Auvin, les patients peuvent rentrer chez eux quotidiennement ou le week-end.

L'approche de réduction de l'utilité des aidants implémentée à la suite de l'échange technique n'est pas incompatible avec la méthode de l'implication des coûts journaliers.

C'étaient les points que l'on voulait vous présenter aujourd'hui. Merci pour votre attention.

M. LE PRÉSIDENT.- Il nous reste quelques minutes pour échanger avec les membres de la Commission et pour que ceux-ci posent quelques questions.

Les membres de la Commission souhaitent-ils s'exprimer, poser quelques questions ? (*Aucune*)
██████████, tu as la parole.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci pour cette présentation. Je voudrais revenir sur le tableau que vous avez présenté en diapositive 4. Si vous pouviez comparer ces données issues de l'essai CARE3, par rapport à celles présentées dans le rapport d'étude clinique, en particulier pour les adolescents, 12-17 ans, dans la problématique de *pooler* les données des adolescents et celles des adultes, entre les 12-17 ans et les 18-55 ans, si vous pouvez comparer ces données avec celles reprises dans l'avis, pour lesquelles, en particulier les 18-55 ans, ne présentaient pas les mêmes résultats ? J'imagine que ce n'est pas tout à fait les mêmes données que vous présentez.

Dans un deuxième temps, avez-vous évalué la significativité des différences uniquement entre les adolescents et les adultes et avez-vous conduit aussi une analyse exploratoire en utilisant uniquement les données des adultes ?

Mme BIANIC.- Merci pour la question. Au niveau des effectifs, il y avait d'abord dans l'étude GWPCARE3 55 patients de 2 à 17 ans sous Clobazam, et 19 patients de 18-55 ans sous Clobazam. Les effectifs qui étaient présentés dans GWPCARE5 reprennent plus de patients, puisqu'ils incluent tous les patients ayant reçu CBD Epidyolex dans les phases III. Ainsi, les effectifs sont plus importants dans le groupe adulte. Sur les 19 patients, 12 étaient sous CBD et sept sous placebo.

Sur ces analyses de sous-groupe, sur cette diapositive, ce sont les résultats du bras CBD versus placebo pour le critère d'évaluation principale dans la population ITT. L'équipe de statisticiens de GW Pharmaceuticals a évalué cette p-value d'interaction entre les quatre groupes d'âge qui étaient de 0,6037 et je n'ai pas vu d'analyse sur les adolescents versus les adultes.

Ensuite, de manière visuelle, les deux intervalles de confiance se chevauchent. Cependant, je n'ai pas de p-value à vous présenter pour ces deux groupes d'âge. Ceci est une analyse entre les quatre groupes d'âge.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci. Si je comprends, c'est le critère principal d'évaluation, la réduction du nombre de crises entre 0 et trois mois, la différence entre le groupe CBD 10 mg et placebo. Chez les 18-55 ans, on arrive sur une valeur moyenne à 0,86. C'est peut-être parce que c'est la médiane versus moyenne. Dans les résultats que l'on reprend directement du rapport d'études, nous sommes à moins 2,31. Est-ce 1 moins 0,0231, ce qui nous ferait 0,97 ? Il y a une différence nette entre

la valeur que vous présentez dans cette figure, qui n'était pas présentée dans les documents précédents. Nous n'avons pas la même efficacité dans ce que vous présentez que dans les données que l'on a reçues jusqu'à présent.

Mme BIANIC.- C'est exact, cette figure nous a été transmise il n'y a pas longtemps. Elle n'avait pas été faite au moment de l'échange technique, et cela diffère de ce qui a été présenté dans les CSR.

C'était le seul endroit où ils présentaient cette p-value d'interaction. Ils ont expliqué que c'était un *treatment ratio*. J'interprète cela comme un *odds ratio* par rapport à la fréquence des crises avec chute, puisque l'on est ici dans le syndrome de Lennox-Gastaut.

Dans CSR, c'était une autre manière de présenter les résultats. Cependant, c'était bien sur le même critère d'évaluation principal, mais pas présenté comme un *treatment ratio*, c'était bien sur la réduction de crise. On présente juste cette figure, puisque c'est la seule présentant cette p-value d'interaction.

Un chef de projet pour la HAS.- Je peux poser une deuxième question sur un autre sujet, si j'ai le temps ?

M. LE PRÉSIDENT.- Bien sûr.

Un chef de projet pour la HAS.- Pouvez-vous revenir rapidement pour les membres de la Commission sur comment le 1,8 a été dérivé de la publication par *Lagae et al.* pour redonner le calcul de la méthode, rapidement ?

Mme BIANIC.- C'était simplement via le fait que 20 % des foyers étaient composés d'un aidant. Si mon collègue Samuel Seksik peut intervenir, je le laisserais expliciter en détail la méthode.

M. SEKSIK.- C'est un volet de l'étude qui portait sur les aidants, une question posée sur la situation du foyer. 20 % des aidants étaient seuls, célibataires, et 77 % des foyers étaient composés de plus d'un aidant majeur et 23 % des données étaient renseignées. Nous avons supposé que c'était un pour les 20 % et deux aidants pour 80 % des autres foyers, ce qui donne une moyenne d'1,8 aidant par patient.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci.

M. LE PRÉSIDENT.- Avez-vous d'autres questions, d'autres remarques ? (*Aucune*).

Parfait, nous vous remercions pour cet échange auquel nous allons mettre fin maintenant pour pouvoir prendre notre délibération de Commission. J'invite l'ensemble des participants à raccrocher et les membres de la CEESP à reprendre le lien initial de la réunion. Merci beaucoup à tous.

M. LE PRÉSIDENT.- Des propositions ?

Un chef de projet pour la HAS.- Nous vous proposons de reprendre les cinq propositions principales. Nous avons résumé 30 pages de commentaires, mais en 15 propositions principales. Les dix autres propositions étaient de la reformulation, vraiment de la forme. Nous n'allons pas revenir dessus aujourd'hui, à part celles qui concernent la conclusion. Nous avons quelques modifications de forme dans la conclusion que l'on vous présentera après.

Nous pouvons revenir sur les cinq points. Le premier concerne les données cliniques, le fait d'avoir *poolé* les données des adolescents et des adultes. L'industriel nous propose de dégrader la réserve importante en réserve mineure. Nous proposons, suite à la discussion avec nos rapporteurs, de refuser et de maintenir la réserve importante. Voulez-vous que je présente les cinq points et que l'on discute après, ou point par point ?

M. LE PRÉSIDENT.- Point par point pour voir s'il y a des difficultés. Sur ce point, y a-t-il des remarques de la Commission sur ce refus et maintien de réserve importante ? Cela ne soulève d'objection de la part de personne ?

Mme FERRETTI, pour la HAS.- Je ne suis pas sûre que tout le monde ait rejoint la réunion.

M. DUPONT.- J'ai remarqué que le laboratoire insistait sur le fait que les intervalles de confiance se chevauchent, alors que, me semble-t-il, dans la population... (*inaudible*). Je vais essayer de me reconnecter.

M. LE PRÉSIDENT.- Là nous t'entendons très bien.

M. DUPONT.- J'ai remarqué une discordance entre la manière dont le laboratoire présentait ce fameux graphique, en insistant sur l'absence de différence significative entre les populations, alors que, me semble-t-il, sous le contrôle de [REDACTED] notre souci est l'absence de différence significative du traitement chez les adultes.

Peut-être là où ma remarque rejoignait une question, j'étais plus sensible pendant la présentation à l'argument soulevé par le laboratoire qui était que la puissance statistique de l'essai avait été précisée sur les effectifs totaux. [REDACTED] cela a-t-il été pris en compte dans les discussions ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je vais répondre à ta question, Jean-Claude, et en même temps, à la question que Valérie pose sur la conversation. Comme [REDACTED] leur a demandé, la figure qu'ils nous ont présentée est une nouvelle donnée. Nous n'avions pas du tout cette figure. Nous avons vraiment pour les adultes un point central beaucoup plus proche de l'absence de différence significative entre le placebo et le cannabidiol, mais peu importe, finalement. Jean-Claude, tu l'as bien soulevé, c'est sur les effectifs totaux, sur le calcul de la taille nécessaire pour montrer une différence significative, que l'essai a été fait et pas pour montrer une différence significative par classe d'âge. L'essai ne permet pas de le faire. Ce sont, en revanche, des analyses exploratoires. Nous l'avons bien mentionné dans notre analyse critique.

Nous sommes tout à fait d'accord avec eux pour dire que l'essai ne permet pas de montrer une différence significative par groupe d'âge, mais que ce sont des analyses exploratoires. On se rend compte que l'efficacité est différente en fonction de l'âge, même si ce n'est pas significatif et que le test d'interaction a été fait. Nous ne l'avons pas dans les documents précédents.

Cela n'empêche que pour évaluer l'efficacité, on se rend compte que l'âge est un facteur important à prendre en compte, et qu'il y a des différences d'efficacité. Comme tu l'as bien rappelé, Jean-Claude, chez les adultes, on ne voit pas de différence significative d'efficacité dans ce groupe d'âge-là, alors que chez les adolescents, on aura une différence significative d'efficacité.

C'était pour nous le point important. Cela revient à plusieurs reprises. On ne remet pas du tout en question la pratique clinique individuelle. Ils sont revenus à plusieurs reprises sur ce point. On cherche vraiment pour l'évaluation économique quels sont les choix les plus adaptés pour estimer un RDCR qui fait sens. Jean-Claude, je ne sais pas si j'ai répondu à tes questions.

M. DUPONT.- Si, merci beaucoup.

M. LE PRÉSIDENT.- Je vois des remarques de Valérie Clément.

Un chef de projet pour la HAS.- J'ai répondu à sa question. C'est de nouvelles analyses qui viennent de l'essai CARE3. Je n'ai pas très bien compris quelle était la différence par rapport à ce qui nous était présenté dans le précédent dossier. Je ne sais pas d'où viennent ces chiffres.

M. LE PRÉSIDENT.- Jacques fait une remarque. Il est toujours un peu délicat de faire des analyses par sous-groupe a posteriori. « Donnerait sur une population globale en pondérant par les effectifs, dans la population revendiquée. Cela devrait donner une incertitude très large sur l'estimation de l'efficacité. »

Il y a deux questions de Catherine et Emmanuel Rusch. Nous avons encore quatre éléments à examiner et il est 10 h 27. Catherine, Emmanuel.

Mme LE GALÈS.- Je voudrais revenir sur la question de la non-spécification et cela rejoint la remarque de Jacques. Ne sommes-nous pas dans une situation encore plus ennuyeuse au plan méthodologique lorsque l'on travaille comme on l'a fait, en distinguant même les enfants des « adolescents » ou des adultes ?

Si l'essai n'a pas été fait pour travailler par groupe d'âge, avons-nous bien tenu compte de ce point lorsque nous avons fait le travail d'évaluation de la qualité méthodologique des résultats d'efficacité sur les lesquels on s'appuie ?

Un chef de projet pour la HAS.- Dans notre analyse clinique, nous avons étudié le résultat de l'essai clinique. Les groupes d'âge sont un critère de stratification dans tous les essais. Nous avons retrouvé les graphiques qui permettent de montrer que, par groupe d'âge, les résultats d'efficacité ne sont pas similaires. Nous avons bien indiqué que c'était des analyses exploratoires, mais que pour l'évaluation de l'efficacité, il nous semblait important, au vu de cette différence d'efficacité entre les adolescents et les adultes, d'a minima dans une analyse de scénario de montrer que la faisabilité de distinguer les résultats d'efficacité des adolescents et des adultes pour montrer l'impact sur les résultats d'efficacité.

Nous sommes dans une situation où, chez la population adulte, nous allons prendre en compte les résultats d'efficacité observés chez les adultes, mais aussi chez les adolescents chez lesquels les résultats d'efficacité sont meilleurs.

On ne peut pas savoir en termes d'efficacité quel est l'impact de la non-prise en compte de l'absence de différence chez les adultes sur les résultats d'efficacité. Je ne sais pas si cela répond à la question, Catherine.

Mme LE GALÈS.- Cela répond partiellement. Sommes-nous suffisamment clairs, mais vous allez nous montrer les formulations que vous proposez de changer dans la conclusion, pour prendre en compte de ces éléments ou pas ?

Je suis satisfaite de la réponse, mais je regarderai notre conclusion avec une attention particulière sur ce point. Merci.

M. RUSCH.- Si nous avons fait la barrière en dessous et au-dessus de 25 ans, aurions-nous des résultats très différents ?

Un chef de projet pour la HAS.- Ce n'était pas un groupe de stratification, 25 ans. La coupure à 18 ans est importante, puisque l'on note des différences d'efficacité, mais aussi de prise en charge, de coût et de désutilité pour les aidants. Nous n'avons donc pas cette coupure de 25 ans.

M. RUSCH.- Je m'en doute bien, mais c'est la question de sur quel argument couper ?

Un chef de projet pour la HAS.- Ce sont des classes d'âge qui étaient des critères de stratification dans les essais cliniques.

Les classes d'âge ont été rappelées par le laboratoire : 2-6, 7-11, 12-17, 18-55 ans dans le SLG, puisque pour le SD, l'essai clinique n'incluait que des patients de 2 à 18 ans.

M. RUSCH.- Si je dis qu'ils ont tout poolé dans un premier temps, et que le critère de jugement principal est sur l'ensemble des populations, c'était leur argument ?

Un chef de projet pour la HAS.- Ils ont estimé des données d'efficacité, donc ils ont regardé les probabilités de transition dans les classes de fréquence de crises chez les 2-11 ans et ils ont coupé à 12 ans et ils ont estimé les probabilités de transitions chez les 12-55 ans.

Sur la population adulte, ils ont bien fait la coupure à 18 ans pour la prise en charge pour l'estimation des coûts, d'institutionnalisation. En revanche, pour les données d'efficacité, ils intègrent une partie des données observées chez les adolescents.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Pouvons-nous passer à la remarque suivante ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, elle correspond à la remarque 5 dans le tableau, l'utilisation de l'essai CARE5, pour rappel, utilisé à partir du 3e mois dans le modèle et sur 15 ans, nous proposons de refuser la demande de dégradation de la réserve.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Y a-t-il des questions ?

M. RUSCH.- Nous sommes sur la question du niveau de preuve, c'est cela ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui. Pour nous, c'est entre la pratique clinique et comment l'on juge méthodologiquement les éléments introduits dans la modélisation. Dans le cadre de l'évaluation d'efficience, on considère que cette source de données a un faible niveau de preuves, puisque c'est un essai non comparatif qui avait un autre objectif que d'évaluer l'efficacité. Pour le placebo, on se retrouve avec des données uniquement sur trois mois, ce qui va nécessiter sur tout l'horizon temporel de faire un certain nombre d'hypothèses.

M. RUSCH.- J'entends, mais leur argument est de dire qu'en termes éthiques, c'était compliqué d'avoir des études de plus long terme, c'est ce que je comprends.

Un chef de projet pour la HAS.- Tout à fait, c'est leur argument qui s'entend tout à fait. Après, en termes de méthodologie pour l'évaluation de l'efficacité pour alimenter la modélisation économique. Il n'empêche que l'on se retrouve avec des données qui nécessitent de poser beaucoup d'hypothèses.

M. RUSCH.- Aurions-nous pu imaginer qu'ils nous fournissent des études différentes sans l'argument éthique formulé ou c'est simplement le constat qu'on ne peut rien faire d'autre ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non, il n'y a pas d'autres données disponibles. C'est donc le constat que l'on ne peut pas faire autre chose. Dans tous les avis, lorsque l'on a l'utilisation d'un essai qui n'est pas comparatif, par exemple, cela amène à une réserve, parfois plus importante qu'importante.

M. ORVAIN.- J'ai un commentaire. J'avais l'impression que leur argumentaire était de dire qu'ils avaient un effet atteint au bout de deux semaines. Après, pour voir au-delà, il n'est pas utile d'aller faire un comparatif. Nous allons quand même prendre un essai non comparatif ouvert pour au moins vérifier que l'effet se maintient. C'est un peu ce que l'on pourrait demander à des laboratoires quand on les voit et qu'ils revendiquent un effet en disant que l'on voudrait être assurés par une étude de cohorte que cet effet se maintient. Nous sommes parfois amenés à faire cette proposition à des laboratoires en leur disant vous avez montré l'effet jusqu'à tant de temps, mais qu'après, on aimerait avoir une étude de cohorte de suivi pour voir si cela se maintient. Est-ce que critiquer ce qu'ils ont fait n'est pas un peu contradictoire avec ce que l'on serait nous-mêmes amenés à demander ?

Un chef de projet pour la HAS.- L'effet entre CARE3 pour les SLG ne se maintient pas, il le double, c'est aussi un peu gênant. Dans le bras placebo, ils font l'hypothèse qu'il n'y a pas d'amélioration naturelle des patients, alors qu'on l'observe quand même dans les essais au-delà de trois mois. Dans CARE5, nous avons une nette amélioration entre le passage de CARE3 à CARE5. Cela pose aussi énormément de problèmes sur l'incertitude des extrapolations des données uniquement chez le cannabidiol.

M. LE PRÉSIDENT.- Daniel Bideau a dit quelque chose, mais ce n'est qu'une série de lettres. Catherine voudrait revenir sur le niveau de preuve. Nous avons ensuite quelques remarques sur les aidants.

Mme LE GALÈS.- Sur le niveau de preuve, je suis sensible à l'argument qu'ils ne pouvaient pas, pour des raisons éthiques qu'ils nous ont bien expliquées, avoir des études comparatives qui nous auraient permis d'avoir un niveau de preuves de meilleure qualité.

Je m'interroge sur la formulation que nous avons proposée sur cette réserve. Il me semble que le point que tu viens de préciser, [REDACTED], qui est que l'on a un faible niveau de preuves, mais la manière dont ce résultat est utilisé dans l'évaluation économique est extrêmement problématique, j'ai l'impression que les deux éléments nous conduisent à mettre une réserve importante. Est-ce formulé de cette manière ?

Pour le dire un peu crûment, si l'usage qui est fait du résultat obtenu par un niveau de preuves relativement faible est à nu et conduit à avoir des résultats d'évaluation économique plutôt favorables ou trop favorables sans que l'on puisse véritablement mesurer l'incertitude, je serais favorable à ce que l'on garde une réserve importante. Mais pour moi, c'est à la fois le niveau de preuves et l'usage qui est fait de cette production de l'information dans l'évaluation économique.

M. LE PRÉSIDENT.- Parfait. Je propose de passer au point 8 où il y avait plusieurs demandes de prise de parole. Je vois Christophe Adam, Emmanuelle Fourneyron et Lionel Perrier. Peux-tu recadrer sur la question des aidants, [REDACTED], nous remettre cela un peu en perspective ?

Un chef de projet pour la HAS.- Pour répondre précisément au point de Catherine, la réserve porte sur le faible niveau de preuves, dans un premier temps. Après, on continue en disant qu'il s'agit de la source principale pour estimer l'efficacité du cannabidiol dans la modélisation, forte incertitude autour de l'extrapolation des données. C'est précisé que la réserve porte sur les deux aspects, le faible niveau de preuves et le fait que ces données soient utilisées pour extrapoler l'ensemble des probabilités de transition.

Le nombre d'aidants était de 1,8. Au vu des clarifications apportées dans le formulaire de phase contradictoire et pendant la présentation envoyée en amont, nous proposons, à la suite de la discussion avec nos rapporteurs, d'accepter la dégradation de la réserve importante en réserve mineure. Dans le cadre de cette pathologie avec la maladie lourde, aussi pour les aidants, il est difficile d'aller opposer des éléments plus méthodologiquement forts, à une évaluation à 1,8. Nous n'avons aucune idée si ce chiffre d'1,8 est en réalité d'1,4 ou 1,7.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour les trois personnes qui ont fait des remarques dans la conversation écrite, Christophe, Emmanuelle et Lionel, cette explication vous suffit-elle ou avez-vous des précisions à faire valoir ou à demander ?

Mme FOURNEYRON.- Je ne comprends pas pourquoi nous maintenons une réserve même mineure. La dernière fois, nous avons émis une réserve majeure, parce qu'il n'y avait pas de justification, je comprends bien cela.

Là, ils apportent plusieurs sources de justification, une issue d'une étude, ensuite, un croisement avec l'association de patients, après, une étude de sensibilité entre 1 et 3. Nous n'avons pas vraiment entre nous de doctrine sur ce point. C'est peut-être ce qu'il manque : une vraie doctrine méthodologique. En attendant, je ne sais pas ce que l'on attendait de plus de leur part. Je ne suis pas très à l'aise avec la réserve mineure, j'aurais presque tendance à dire qu'ils ont quand même apporté en l'état suffisamment de...

Un chef de projet pour la HAS.- La réserve mineure porte aussi sur le fait que la méthode reste fragile. Ils ont utilisé une publication dans laquelle il est reporté que, dans les aidants, en moyenne, 20 % des foyers sont composés d'un seul parent, et 77 % de deux aidants. Cela reste une approche particulièrement fragile pour estimer un chiffre d'1,8. Le deuxième est que l'association de patients est un élément nouveau qui n'avait pas été apporté au dossier jusqu'à présent, que l'on ne peut donc pas recevoir aujourd'hui. Avec [REDACTED] et les rapporteurs, nous n'avons pas identifié ce point jusqu'à présent.

M. LE PRÉSIDENT.- Jacques rajoute qu'il n'est pas convaincu de l'utilisation de désutilité pour les aidants.

M. PERRIER.- Je voudrais souligner l'importance de bien anticiper la prise en compte des aidants dans les évaluations économiques et ce, dès la conception de l'essai clinique ou des études, c'est-à-dire quelles seront les modalités d'intégration des aidants dans le RDCR, est-ce au niveau des coûts seulement, de l'efficacité ? Est-ce au niveau des coûts et de l'efficacité ? Il faut se donner les moyens

de recueillir l'information nécessaire pour faire une évaluation correcte. Cela a été mentionné dans le rapport à plusieurs reprises, la nécessité d'avoir une échelle générique, l'EQ-5D. On connaît les difficultés en population pédiatrique. Il y avait également une population adulte dans le dossier. Pour les coûts, pareil, savoir quelles sont les méthodologies lorsque les aidants sont pris en compte dans le numérateur du RDCR, comment sont calculés ces coûts ? C'est un élément absolument fondamental, sinon, si ces données ne sont pas recueillies au niveau des essais, nous allons avoir en ajout des aidants, car cela permet dans certains cas de réduire le RDCR, alors que la littérature montre que lorsque l'on prend les aidants, cela a tendance à augmenter les RDCR. Il faut vraiment que ces éléments soient pris en compte dès l'essai clinique, qu'il y ait une réelle anticipation de la part de l'industriel ou celui qui réalise l'évaluation économique.

M. LE PRÉSIDENT.- Je vois en colonne de discussion des remarques sur la requalification en réserve mineure. Je t'ai coupé la parole, Lionel, pardonne-moi. Est-ce qu'une rédaction est déjà prête ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui. Valérie Clément, notre rapporteur, veut faire une remarque.

Mme CLEMENT.- Je suis tout à fait d'accord avec le fait qu'il faut s'atteler à l'intégration correcte de ces aidants dans l'évaluation économique. Néanmoins, à ce stade, nous n'avons pas de recommandation précise. Nous n'avons pas de recommandation du tout sur le traitement des aidants. La difficulté à laquelle on s'est heurté est essentiellement cela. Lionel a bien résumé les problématiques qui se posent dans l'intégration des aidants : est-ce que c'est au numérateur, au dénominateur, et comment on le fait ? Nous n'avons pas d'exigence pour les industriels à ce stade.

C'est pour cela que l'on a proposé une dégradation de la réserve importante en mineure car, je suis d'accord avec Emmanuelle, l'industriel a fait des efforts pour essayer de justifier cette question.

Sur la question d'aller plus loin, de dégrader, passer de mineure à absence de réserve, avec toujours les mêmes arguments, je ne peux pas m'opposer à cela, sachant que le traitement qui est fait est relativement peu argumenté pour les aidants. Sur cela, je ne sais pas trop, sur le passage de mineure à pas de réserve.

M. LE PRÉSIDENT.- Je vois la remarque d'Emmanuel sur les doctrines. Je propose de passer à la rédaction finale et de voir comment un ou deux amendements peuvent... Il y a encore deux points, 9 et 10.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a le point sur la posologie. Nous proposons de maintenir la réserve importante. L'industriel avait proposé un scénario à 15 mg. Étant donné que ce sont des nouveaux éléments au dossier apportés en phase contradictoire, nous allons les accepter. Nous proposons de maintenir la réserve importante sur la posologie.

M. LE PRÉSIDENT.- Y a-t-il des remarques sur ce maintien ou pas ? Le point 10.

Un chef de projet pour la HAS.- Sur les coûts d'institutionnalisation qui rejoignent un peu les débats de manière générale sur les aidants et le flou qui existe, et les éléments apportés par les clarifications par l'industriel, nous proposons d'accepter la dégradation de la réserve pour la réserve mineure.

M. LE PRÉSIDENT.- Avez-vous des remarques sur ce glissement à la réserve mineure ? (*Aucune*) La suite.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour reprendre la conclusion, afin de distinguer les notions de réserve méthodologique pour la posologie, donc on considère la réserve importante toujours comme importante, de l'aspect concernant l'utilité des aidants, on propose de séparer la phrase et de parler d'hypothèse favorable et non justifiée, pour renvoyer à la méthode concernant la posologie du cannabidiol, concernant les aidants et la valorisation de leur utilité, de parler de l'incertitude.

La phrase serait : « Compte tenu notamment de l'hypothèse favorable et non justifiée concernant la posologie du cannabidiol et de l'incertitude autour du nombre d'aidants et de la valorisation de leur utilité, les RDCR revendiqués par l'industriel sont fortement sous-estimés ».

C'était une demande de forme de l'industriel pour préciser que les scénarios qui ont été conduits par la Haute Autorité de Santé plus conservateurs, et permettant de réduire l'incertitude autour des résultats. C'était essayer d'introduire la notion d'incertitude plutôt que les aspects méthodologiques dans la conclusion.

Il y a un dernier point concernant la population adulte. Nous avons précisé que les données d'efficacité n'avaient pas été prises en compte dans la modélisation, mais sous-entendu n'avaient pas été prises en compte, seules, non *poolées*.

Pour éviter toute confusion, cela pouvait laisser entendre que les données n'avaient pas du tout été prises en compte. Nous avons proposé de supprimer ce bout de phrase, puisque tous ces éléments sont déjà explicités dans l'avis, afin d'avoir une conclusion la plus efficace possible.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Y a-t-il des remarques des membres de la Commission, qui seraient contraires à ces évolutions rédactionnelles ? (*Aucune*)

Je vous propose de passer à l'adoption. Y a-t-il des contres ? Des abstentions ? Il faut compter maintenant les pour.

Mme FERRETTI, pour la HAS.- Nous avons convenu d'appeler les personnes une à une pour savoir si elles étaient pour ou contre.

Christophe Adam pour, François Alla, Daniel Bideau pour, Martine Bungener pour, Valérie Buthion pour, Linda Cambon, Pauline Chauvin pour, Valérie Clément pour, Sophie Cote-Mesnier, Christophe Duguet, Jean-Claude K. Dupont pour, Olivier Lacoste pour, Catherine Le Galès pour, Marie-France Mamzer, Jacques Orvain pour, Lionel Perrier pour, Sylvain Pichetti pour, Emmanuel Rusch pour, Christian Saout pour, Jérôme Wittwer pour, Emmanuelle Fourneyron pour, Cécile Fournier pour, Caroline Izambert pour, Sébastien Lazzarotto pour, Hassan Serrier pour, Nicolas Vinay pour.

M. LE PRÉSIDENT.- On passe au dossier suivant.