

Commission Évaluation Économique et Santé Publique
15 décembre 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.

► Avis économique ECO-EFFI 410 - Zolgensma (AveXis)

Un chef de projet, HAS.- Bonjour. Nous allons vous présenter le dossier de Zolgensma dans l'amyotrophie spinale. Pour rappel, le dossier est passé à la dernière CEESP en novembre. À la suite des discussions et des débats, il a été convenu de le repasser aujourd'hui en CEESP exceptionnelle afin de voter sur la conclusion qui a été mise à jour et adaptée en fonction des commentaires des membres de la CEESP et des échanges avec les chefs de projets et les rapporteurs. Nous vous proposons de vous lire la conclusion et si vous le souhaitez, on pourra revenir sur des aspects de contexte par la suite.

En bleu, nous avons indiqué les modifications ou les ajouts ayant été effectués à la suite des échanges et aux discussions de la dernière CEESP. « La CEESP conclut que sur l'efficacité et le ratio différentiel l'analyse coût/utilité n'a pas été retenue par l'industriel en raison de l'incertitude majeure qui caractérise les données d'utilité disponibles. L'évolution au cours des années de la qualité de vie des patients traités est inconnue. » Ensuite, « l'industriel n'a pas évalué l'efficacité Onasemnogene abeparvovec sur l'ensemble des indications de l'AMM » et nous précisons que l'efficacité de ce produit sur le périmètre de son AMM n'est pas démontrée.

Nous proposons également l'ajout d'un paragraphe sur la deuxième partie de la demande de remboursement : « pour les patients symptomatiques ayant jusqu'à trois copies du gène SMN2 et diagnostiqués génétiquement en raison d'un malade dans la fratrie — estimé par l'industriel à 23 patients par an — pour lesquels une demande de remboursement est déposée, l'efficacité n'est pas démontrée. Concernant les résultats en tant que tel : « Selon les hypothèses retenues par l'industriel, Zolgensma et associé à un RDCR de 511 945 euros par année de vie versus les meilleurs soins de support sur un horizon temporel de dix ans pour les patients ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1. »

Nous précisons que cela s'applique à « la sous-population spécifiques des essais cliniques avec une fonction ventilatoire préservée et en l'absence de troubles de la déglutition, soit 50 % à 66 % de la population l'AMM » ainsi que « ce niveau de RDCR est extrêmement élevé, y compris pour un médicament orphelin pédiatrique » et nous vous proposons d'ajouter une phrase stipulant que « la CEESP rappelle également qu'un besoin médical non couvert ne préjuge pas du caractère acceptable par la collectivité d'un tel niveau de RDCR ».

Ensuite et toujours sur l'efficacité, deux puces sont restées telles quelles : « plusieurs limites sont susceptibles de biaiser la transposabilité des résultats précédents en vie réelle. La faible qualité des données d'efficacité comparatives et de leur extrapolation, ainsi que l'absence de données de qualité de vie robustes et de prise en compte des coûts du handicap génère une incertitude importante quant à la valeur du RDCR de Zolgensma. Dans l'analyse de sensibilité en cours par QALY pour la population concernée par l'évaluation déposée par l'industriel, le niveau de RDCR varie très fortement selon les sources retenues — d'environ 200 000 euros à plus de 1,5 million d'euros par QALY sur un horizon à vie entière. L'efficacité de Zolgensma est susceptible d'évoluer à court ou moyen terme du fait de l'arrivée de nouveaux produits et de nouvelles recommandations de prise en charge — des combinaisons de traitement ou des traitements de rattrapage en cas d'échec ainsi que de la mise en place d'un dépistage néonatal qui permettrait potentiellement de traiter les patients plus tôt, ce qui pourrait avoir un impact sur l'efficacité du traitement ou qui serait susceptible

d'élargir la population cible. Dans ce contexte, la portée de la présente l'évaluation de l'efficience de Zolgensma est limitée dans le temps ».

Sur le prix et l'impact budgétaire, aucune modification n'est apportée et je passe donc assez rapidement. Nous rappelons que le prix est de [REDACTED] d'euros TTC. Ce prix peut être QALYfié d'extrêmement élevé et nous rappelons également l'impact budgétaire de 241,6 millions d'euros sur cinq ans en précisant que cette valeur est potentiellement sous-estimée. Pour rappel, la source de l'incidence choisie par l'industriel repose sur une population américaine et non sur des données françaises. De fait, ce chiffre pourrait potentiellement augmenter de 50 % à 100 % par rapport au résultat présenté. Enfin, la CEESP proposait de rappeler qu'elle ne dispose pas du prix réel du traitement des comparateurs et qu'il existe une différence entre le prix réel et le plus public, en particulier pour Spinraza. Nous rappelons que la CEESP avait déjà QALYfié d'extrêmement élevée la revendication de prix de [REDACTED] euros TTC par flacon.

Concernant l'utilité, on précise l'effet sur le bien-être et la QALYté de vie des patients ainsi que sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des malades. L'analyse de référence en années de vie gagnées, quoique recevable, ne permet pas de prendre en compte les déficiences fonctionnelles, les limitations d'activité et de participation ni la QALYté de vie des enfants traités par Zolgensma notamment en raison de l'absence de données chez les patients traités au long cours. Pour autant, selon les résultats du modèle proposé par l'industriel, 98 % des patients ne verront pas leurs fonctions motrices s'améliorer au-delà de la position assise pendant au moins 30 secondes sans assistance et cela indique la persistance d'un handicap très sévère. Au vu du peu de données disponibles à ce jour sur les états de santé et le déficit fonctionnel après traitement et au vu de l'effet de traitement sur la prolongation de la vie, la CEESP considère qu'une analyse en co-utilité serait hautement nécessaire pour objectiver les bénéfices de santé pour les patients ainsi que les coûts d'opportunités inconnus à ce jour. Au regard de la rareté, de la gravité de la maladie, de l'âge des patients concernés et des données limitées sur les effets du traitement en particulier au long terme, la CEESP souligne la nécessité d'un examen approfondi des questions éthiques associée au déploiement de cette stratégie de soins.

Le dernier paragraphe sur l'utilité n'a pas été modifié mais je vous le relis rapidement : « Au vu des éléments à sa disposition, la CEESP considère que le prolongement de la vie attendu sous Zolgensma associé à des déficiences fonctionnelles potentiellement très sévères rend indispensable la mise en place, pour les patients concernés et leur famille, d'aides techniques, humaines et financières ainsi que, plus généralement, d'un accompagnement médico-social coordonné dans les différents aspects de la vie quotidienne dès l'annonce du diagnostic et tout au long de la vie du patient. »

Finalement, concernant la conclusion, nous avons fait quelques modifications concernant la remarque qu'en général. « Au regard du niveau extrêmement élevé du prix, la CEESP fait part de son souhait que la fixation des prix des médicaments s'exerce dans le cadre des principes édictés par la résolution de l'OMS du 28 mai 2019 sur l'accessibilité économique et l'amélioration de la transparence des marchés de médicaments, de vaccins et d'autres produits sanitaires dans le but de garantir un accès abordable et équitable à ces produits. Au regard des niveaux de prix revendiqués et de leur impact budgétaire, elle recommande également que soit menée une évaluation plus globale de l'impact des innovations de thérapies géniques et cellulaires sur les équilibres budgétaires globaux de l'Assurance Maladie. »

Finalement, nous avons aussi retravaillé le paragraphe sur les données complémentaires et je vais laisser la parole à [REDACTED] pour vous le présenter.

Un chef de projet, HAS.- Merci [REDACTED] et bonjour à tous. Nous avons étoffé ce paragraphe par rapport à ce que nous vous avons présenté le mois dernier. Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance, un suivi au long cours des patients traités en vie réelle par Zolgensma est attendu. Ce recueil de données intégrera notamment l'évaluation des étapes de développement moteur des patients sur le long terme, le temps passé dans chacun des états, la survenue des événements indésirables, la mesure de la qualité de vie et le recueil des coûts associés à prise en charge du handicap — aides techniques, humaines et financières ainsi que l'accompagnement médico-social coordonné dans les différents aspects de la vie quotidienne.

Ce recueil pourra s'inscrire dans les registres déjà existants sur le suivi des patients atteints d'amyotrophie spinale et une vigilance doit être apportée à ce que les données récoltées pour Zolgensma puissent être comparées aux données disponibles pour les autres traitements comparateurs en termes de caractéristiques des patients, de critères d'efficacité et de tolérance et tout cela dans la perspective d'une réévaluation de ces produits. Si les registres ou études existantes ne permettent pas de renseigner les critères énoncés — notamment pour la mesure de la qualité de vie au travers des scores d'utilité pour les patients ainsi que de la diversité et de l'expression de la maladie — la CEESP recommande qu'une étude spécifique soit mise en place. Cette étude pourrait faire partie des engagements du laboratoire fixés dans la convention avec le CEESP.

Nous avons fait le tour de la conclusion et des différents changements que nous y avons apporté depuis le mois dernier.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Les rapporteurs étaient Emmanuelle et Catherine. Qui veut s'exprimer en premier ?

M^{me} LE GALES.- Je remercie [REDACTED] et [REDACTED] pour tout le travail qui a été fait. Il y a eu un gros travail de retour à un certain nombre de documents et de spécifications et un travail important a également été fait sur les questions de mesure de la QALYté de vie ou d'analyse de l'utilité. Là, il me semble que nous avons essayé de tenir compte d'un certain nombre d'observations qui avaient été faites ainsi que des débats. Compte tenu des discussions qui ont déjà eu lieu et de la manière dont les débats se sont orientés, je suis tout à fait favorable à ce dossier. La conclusion est longue mais c'était nécessaire compte tenu de l'importance du dossier et de sa visibilité. Je pense qu'il est important que nous ayons eu le temps de discuter et je n'ai rien à ajouter.

Je signale peut-être simplement l'application de l'avis du Comité National d'Éthique sur les enjeux d'accès pour tous les patients en thérapies innovantes. J'ai trouvé que certaines choses pourraient alimenter notre discussion, même si cela ne justifie pas que l'on fasse de nouvelles modifications dans ce dossier en particulier. Je voudrais aussi insister sur le fait que la notion d'accessibilité économique ayant été introduite correspond au vocabulaire de la résolution que la France a voté et nous ne sommes donc pas en porte-à-faux avec les positions politiques qui sont défendues au plus haut niveau. C'était très important et je pense que nous avons bien travaillé ensemble, même ce si dossier nous a pris pas mal de temps.

M^{me} PARIS.- Oui. Merci beaucoup. Emmanuelle ?

M^{me} FOURNEYRON.- Merci aussi à nos deux chargés de projet ainsi qu'à Catherine : c'était un dossier très dense en préparation mais effectivement fort intéressant et instructif. Je n'ai pas grand-chose à ajouter par rapport à ce qu'a dit Catherine. J'avais fait part à la CEESP de tous mes avis dans le cadre du rapport que j'avais lu le 17 novembre et je vous invite donc à vous y référer, à la fois sur les questionnements éthiques, méthodologiques et surtout économiques que ce dossier semble poser — et ce notamment au vu de sa revendication de prix très élevé.

M^{me} PARIS.- Entendu, merci beaucoup. J'ai une minuscule remarque à faire par rapport à l'endroit où l'on mentionne le dépistage néonatal « qui permettrait potentiellement de traiter les patients au plus tôt ». Nous pourrions peut-être mettre « ce qui pourrait avoir un impact sur l'efficacité » parce que nous ne pouvons pas dire que nous ayons évalué l'impact avec un haut niveau de preuve : « pourrait » serait juste un tout petit peu plus précautionneux. Qu'est-ce que vous en pensez ? Vous connaissez mieux le dossier que moi.

Un chef de projet, HAS.- Moi, ça me convient.

M^{me} PARIS.- Ok. Lionel ?

M. PERRIER.- Oui. Je voudrais dire un grand merci à l'équipe ainsi qu'aux rapporteurs pour ce travail conséquent. À mon sens, la conclusion est bien formulée. J'ai simplement une proposition de forme à faire. Lorsque vous parlez d'une réalisation nécessaire d'ACU, je me questionne sur le fait d'ajouter l'adjectif « solide » ou « robuste » dans la mesure où l'industriel avait effectué une ACU en analyse de sensibilité. Elle était certes non recevable, mais elle était quand même présente dans le dossier.

Un chef de projet, HAS.- On mentionne cela à plusieurs moments, notamment dans les premières puces, mais je pense que vous faites référence à un autre moment.

Un chef de projet, HAS.- Oui, c'est dans la partie sur l'utilité. C'est dans une des phrases qui ont été modifiées, au tout début du dernier paragraphe en bleu.

M. PERRIER.- Exactement, merci. C'est une simple proposition et je laisse la décision finale à la CEESP.

M^{me} BUNGNER.- J'ai une proposition très formelle par rapport ce que Valérie a demandé. Je n'ai pas d'opposition mais dans la forme, à moins qu'il y ait une nuance subtile que je n'ai pas perçue, il faudrait mettre « et serait susceptible d'élargir la population » sans quoi ça fait très bizarre et on se demande pourquoi on ne met pas le même temps. Nous pouvons même enlever le « qui » avant « pourrait avoir un impact sur l'efficacité ou serait susceptible d'élargir la population cible ». C'est une proposition mais cela ne change pas le sens.

Un chef de projet, HAS. - Il me semble qu'il y avait eu un débat sur ce « ou » ou « et » et il avait été tranché d'opter pour le « ou ».

M^{me} BUNGNER.- Les deux ne sont pas nécessairement liés.

M^{me} PARIS.- Non. Normalement, on mettrait un dépistage néonatal en œuvre seulement si nous avons l'espoir qu'un traitement plus précoce ait un impact positif avec des chances d'élargir la population cible. Moi, ça me va comme cela.

M^{me} BUNGENER.- Là, tu ouvres deux hypothèses. Si elles sont liées tant mieux, mais les deux ont un sens.

M. DUPONT.- Moi, je voudrais remercier et saluer le travail de réécriture de [REDACTED] et [REDACTED] ainsi que le travail important que cela a demandé aux rapporteurs. Concernant l'adjectif robuste, est-ce qu'on ne serait pas simplement plutôt sur l'idée d'une analyse coût/utilité recevable ? Je voudrais juste me méfier d'éventuels mots qui pourraient paraître des jugements de valeur du côté de la CEESP. Je trouve le reste de la conclusion absolument parfait et je suis d'accord avec Lionel sur le fait que l'ajout d'un mot est important.

M^{me} PARIS.- Il faut qu'elle soit robuste pour être recevable. Je n'ai pas de préférence.

M. DUPONT.- Alors laissons comme ça.

M^{me} PARIS.- [REDACTED], [REDACTED], je vous laisse décider concernant ce qui est le plus cohérent avec ce que l'on dit d'habitude.

Un chef de projet, HAS.- Je n'ai pas vraiment de préférence non plus.

M. DUPONT.- Souvent, on dit qu'une analyse n'est pas recevable. Sincèrement, n'allons pas plus loin : « robuste » va très bien et c'était juste pour le plaisir de saluer la réécriture.

M^{me} PARIS.- Entendu. Il n'y a plus de mains levées et je pense que nous pouvons passer au vote. Tout le travail que je vois est en général très bien fait mais je sais que ce dossier a demandé des efforts particuliers, aussi bien aux chefs de projet qu'aux rapporteurs et merci beaucoup. Des mains se lèvent.

M. PERRIER.- Oui, simplement : « recevable » me convient également parfaitement et aucun problème de mon côté pour faire la modification.

M. ORVAIN.- Et pour pinailler : dans les termes statistiques, on utilise souvent « robuste » pour dire que les résultats n'ont pas changé. Là, il s'agit plutôt de dire que c'est recevable puisque l'on n'attend pas forcément que l'analyse change en faisant varier les paramètres. On veut qu'elle soit recevable et je penche donc pour « recevable » plutôt que pour « robuste ».

M^{me} PARIS.- D'accord. Je crois que « recevable » est adopté, donc. On passe au vote.

Il est procédé au vote. Le vote aboutit à 16 votes favorables.