

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

17 novembre 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 service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

Avis économique ECO-EFFI 410 : Zolgensma (AveXis)

M^{me} PARIS.- [REDACTED], je t'en prie.

Un chef de projet de la HAS. - Merci. Nous allons vous présenter le dossier Zolgensma, le nom de la molécule étant onasemnogene abeparvovec, dans l'amyotrophie spinale. Je suis chef de projet avec [REDACTED], et les rapporteuses sont Emmanuelle Fourneyron et Catherine Le Gales.

Pour vous redonner quelques points de contexte clinique, je précise que dans ce dossier nous utiliserons l'acronyme anglais SMA, pour spinal muscular atrophy, en référence à l'amyotrophie spinale proximale.

Nous rappelons que la SMA est associée au gène SMN1 et que c'est une maladie rare et génétique liée à un déficit de synthèse de la protéine SMN, en anglais survival motor neuron, produit par le gène du même nom, SMN, qui va conduire à une perte progressive de la motricité, de la force et de la fonction musculaire, de la capacité de déglutition et de la fonction respiratoire, voire au décès dans les formes les plus graves.

Nous rappelons également qu'il existe plusieurs phénotypes en fonction de la gravité de la maladie, qui vont dépendre de l'âge d'apparition des symptômes et du nombre de copies du gène SMN2. Nous avons repris les quatre phénotypes.

Le phénotype I va concerner des nouveau-nés, donc des patients qui vont avoir les premiers symptômes avant l'âge de six mois et qui ne pourront pas atteindre la station assise. Leur espérance de vie sera inférieure à deux ans et le nombre de copies du gène SMN2 sera en moyenne de 2, donc plus faible.

Le type II va concerner des enfants dont les premiers symptômes vont apparaître entre l'âge de 6 mois et 18 mois. Ces patients atteindront la station assise, mais auront une incapacité à se tenir debout ou à marcher. Leur espérance de vie sera estimée à entre 20 et 40 ans et le nombre de copies du gène SMN2 sera en moyenne de 3.

Le type III va concerner des enfants dont les premiers symptômes vont apparaître entre un an et demi et dix ans. Ces patients pourront marcher, mais avec une démarche anormale et une régression possible. Leur espérance de vie sera normale et le nombre de copies du gène SMN2 sera en moyenne de 4.

Finalement, il existe un dernier phénotype qui ne sera pas considéré dans cet avis d'efficience et qui concernent les adultes, donc des patients dont les premiers symptômes apparaissent après l'âge de 35 ans, qui pourront marcher, mais avec un lent déclin et une espérance de vie normale. Nous précisons également qu'il n'existe pas de dépistage néonatal à la naissance systématique

en France et que les seuls dépistages se font chez des malades dont le diagnostic a été fait dans la fratrie.

Concernant la population de la demande de remboursement, elle concerne les patients atteints de SMA sur le chromosome 5Q, avec une mutation diallélique, donc sur les 2 allèles du gène SMN1, et plus spécifiquement chez les patients avec un diagnostic clinique de SMA de type I, une fonction ventilatoire préservée et en l'absence de troubles de déglutition, donc ces critères correspondent à des critères d'inclusion des essais cliniques utilisés pour alimenter l'analyse. Nous allons les reprendre après. Il y a une deuxième sous-population, qui va inclure les patients atteints de type II et III, ayant jusqu'à 3 copies de SMN2, très symptomatiques avec un diagnostic en raison de malades dans la fratrie.

Précisons qu'il n'existe pas de données cliniques. L'industriel n'a pas conduit d'essai clinique pour l'instant sur ces phénotypes et que du coup, ce groupe ne sera pas inclus dans l'analyse d'efficacité. Au total, l'industriel estime à 62 patients par an la population de remboursement. Nous précisons qu'elle est potentiellement sous-estimée, car elle repose sur des données d'incidence américaines.

La demande est restreinte par rapport à la population de l'AMM, qui incluait des patients de type I et jusqu'à 3 copies de types II et III du gène SMN2, sans distinction entre patients asymptomatiques et symptomatiques. Au final, l'analyse porte sur 50 % à 66 % de la population de l'AMM.

Concernant le produit, nous rappelons que Zolgensma est une thérapie génique conçue pour introduire une copie fonctionnelle du gène codant pour la protéine de survie des neuromoteurs, donc SMN1, dans les cellules transduites pour traiter la cause principale monogénique de la maladie.

Deux essais cliniques ont été conduits, deux essais de phase 3 en monobras, donc sans comparateur, et uniquement chez les types I, comme cela a été dit. Les deux essais sont des essais qui portent sur des populations américaines, START avec 12 patients et STRIVE-US avec 24 patients. Au total, 36 patients ont donc été poolés pour alimenter la modélisation et les analyses.

Les principaux résultats à deux ans concernent la possibilité de rester assis sans assistance pendant au moins 30 secondes. À deux ans, l'industriel revendique, d'après les données des essais cliniques, que 75 % des patients atteignent la position assise alors que, comme cela a été formulé précédemment, selon l'histoire naturelle de la maladie, aucun patient à deux ans n'atteint cette position lui permettant de rester assis sans assistance pendant 30 secondes.

Concernant la survie sans ventilation permanente, l'ensemble des patients issus des essais cliniques étaient en vie après deux ans, alors que selon l'histoire naturelle de la maladie, uniquement 8 % des patients atteints de type I survivent à deux ans.

Concernant les extensions d'indications, l'industriel a mentionné deux études en cours qui seraient susceptibles de donner lieu à des extensions dans la SMA de type II et III. Finalement, l'industriel revendique un SMR important et une ASMR II.

Sur les aspects financiers, le prix revendiqué est de [REDACTED] euros TTC pour une injection unique, qui correspond au prix de l'ATU actuelle en France. Le chiffre d'affaires en deuxième année de commercialisation est estimé à [REDACTED] par l'industriel. L'industriel revendique un RDCR de 511 945 euros en année de vie par rapport aux meilleurs soins de support à dix ans chez les types I symptomatiques. Nous précisons que les données d'utilité sont très fragiles. Elles vont conduire à des résultats en QALY entourés d'une incertitude majeure. C'est pour cela que l'analyse en coût-utilité n'a pas été retenue en analyse de référence.

L'impact budgétaire cumulé à cinq ans revendiqué par l'industriel est de 241,6 millions et dans la population de l'efficacité, qui exclut donc les patients présymptomatiques, l'impact budgétaire cumulé à 5 ans est de 120,8 millions. Nous précisons que ces données sont potentiellement sous-estimées. Nous allons le revoir dans l'analyse d'impact budgétaire.

Concernant l'analyse d'efficacité, les principales limites de l'analyse portent, comme cela a été dit, sur le fait que l'analyse est une analyse de coût-efficacité, donc en années de vie gagnées, sur un horizon réduit à 10 ans. Cela va permettre de réduire l'incertitude, notamment associée à :

- la non-prise en compte de l'utilité pour une pathologie aussi invalidante que la SMA, où les données sont fragiles dans une population infantile pour une maladie rare ;
- la non-prise en compte des coûts du handicap en l'absence de données en France ;
- l'absence de données d'efficacité à long terme du produit.

Il existe une autre limite importante de l'analyse, concernant les données d'efficacité. Comme nous l'avons précisé, les essais cliniques sont des essais monobras. Aucune donnée comparative n'existe par rapport aux comparateurs qui sont Spinraza et les meilleurs soins de support. L'industriel ne pouvait donc pas conduire de méta-analyse en réseau. Il propose donc une MAIC. Les données sont fragiles, mais la méthode est acceptable étant donné l'absence de données comparatives.

Concernant la modélisation en tant que telle, l'industriel a développé un modèle de Markov avec cohorte. Il est fait l'hypothèse que les patients entrent dans le modèle dans l'état D, qui correspond à l'état non assis. Nous rappelons que ce sont des patients nouveau-nés, entre zéro

et six mois qui, dans tous les cas ne pourraient pas en majorité atteindre la position assise à cet âge-là.

Là, les patients ont deux possibilités lorsqu'ils reçoivent un traitement, soit Spinraza soit Zolgensma. Ils ont une possibilité d'amélioration des fonctions motrices vers l'état C, la position assise pendant au moins 30 secondes sans assistance, puis l'état B, l'état marchant sans assistance, et finalement vers un développement normal. Dans le cas contraire, les patients vont suivre l'évolution naturelle de la SMA de type I et vont évoluer vers un état E, qui est la ventilation permanente et/ou le décès. Dans chaque état, il y a une probabilité de décès.

Concernant l'analyse méthodologique, nous vous proposons quatre réserves importantes. La première va porter sur la population simulée. Il y a une différence entre la population simulée, qui est issue des essais cliniques à partir d'une population américaine, et la population française, dont les données et les caractéristiques ont été fournies par l'industriel via les données de l'ATU. Par exemple, l'âge moyen à la première dose était de 109 jours, donc environ 3 mois, dans les essais cliniques. Il était deux fois supérieur, à 212 jours, dans l'ATU. Cela va conduire à un poids supérieur dans l'ATU. Le poids moyen était de 5,8 kilogrammes dans les essais contre 7,1 kilogrammes dans l'ATU.

Les patients sont donc traités plus tardivement en France par rapport aux essais cliniques. Cependant, les causes et les conséquences n'ont pas été discutées par l'industriel, par exemple le fait qu'il y ait une absence de test néonatal en France qui aurait pu expliquer cela, et l'impact éventuel de l'âge sur l'efficacité du traitement. Nous proposons une réserve importante pour cette absence de discussion.

Concernant l'extrapolation des courbes de survie dans l'état non assis, nous rappelons que les patients entrent dans le modèle dans l'état non assis, avec donc une probabilité de décéder. L'industriel a calculé cette probabilité de décéder à partir des courbes de survie de l'ensemble de la cohorte sans censurer les patients qui verront une amélioration de leur fonction motrice. Il a donc conservé une survie moyenne en incluant les patients qui éventuellement vont aller vers des états assis, marchant, et dont la probabilité de décès sera réduite. Nous proposons donc une réserve importante sur cette méthode.

Concernant les effets indésirables, ils n'ont pas été pris en compte et l'industriel a suffisamment justifié ce choix. Il n'a pas non plus conduit d'analyse de sensibilité pour tester l'impact sur les résultats, donc nous proposons une réserve importante. Finalement, sur la validation, nous notons l'absence de discussion et de validation externe des résultats, alors que plusieurs données étaient disponibles. Voilà pour les aspects méthodologiques du dossier.

Concernant les résultats de l'analyse de référence, nous précisons que Spinraza est exclu de la frontière d'efficacité par dominance généralisée et que donc le RDCR de Zolgensma est d'un peu plus de 500 000 euros en année de vie par rapport aux meilleurs soins de support. Nous rappelons que ces résultats sont à dix ans. Il correspond donc à un incrémental de coût de [REDACTED], donc très proche du coût de traitement des Zolgensma, pour un gain en années de vie de 3,8 années de vie sur 10 ans.

Nous avons repris la proportion de patients sur le graphique ci-dessous dans chaque état de santé, selon les résultats du modèle, pour le bras Zolgensma. Ce qui peut être dit, c'est que la courbe en gris correspond aux patients qui vont rester assis, ce qui correspond donc à une majorité des patients. Nous voyons que pour un gain de vie de 3,8 années sur dix ans, les patients resteront dans un état assis. La proportion de patients qui évolueront sous Zolgensma vers un état marchant ou un développement normal reste assez faible. Elle correspond aux courbes rouge et jaune sur le graphique et elle est d'environ 2 % à 3 %, d'où l'importance de l'utilité dans ce dossier.

D'ailleurs, l'industriel a conduit à titre exploratoire les analyses de sensibilité en incluant des données d'utilité avec différentes sources. En utilisant cette fois-ci une simulation à vie entière, si l'on considérait un horizon à vie entière en utilisant comme critère principal les années de vie, le RDCR serait d'environ 180 000 euros. Lorsque l'on prend en compte l'utilité et qu'on propose des résultats en QALY, on voit que le RDCR varie d'un peu plus de 200 000 euros à 1,5 million d'euros en fonction des sources d'où l'incertitude majeure est l'impossibilité d'utiliser ces résultats en analyse de référence.

Pour finir sur les analyses de sensibilité sur le prix de Zolgensma, ce graphique en anglais reprend des résultats en années de vie, sans considérer la qualité de vie. L'information principale est de voir l'impact du coût du produit par rapport aux autres paramètres sur les résultats, qui est majeur. On voit le diagramme de Tornado, qui est principalement drivé par le coût du produit.

Concernant pour finir le coût du Zolgensma en analyse de sensibilité, nous rappelons que pour un prix revendiqué de [REDACTED] euros, le RDCR est d'environ 500 000 euros par année de vie. Il correspond donc aux droites en pointillés orange. Lorsque l'on divise le prix de Zolgensma par [REDACTED] le RDCR est entre 250 000 euros et 300 000 euros. Finalement, il faut diviser le prix par [REDACTED] pour arriver à des RDCR entre 100 000 et 200 000 euros.

Voilà pour la présentation de l'analyse d'efficacité. Je vais laisser la parole à [REDACTED], pour l'analyse d'impact budgétaire et les conclusions.

Un chef de projet de la HAS.- Merci. Bonjour à tous. Pour enchaîner sur l'analyse d'impact budgétaire, je veux bien que tu changes la diapositive.

Un chef de projet de la HAS.- Veux-tu projeter directement, comme cela tu auras la main ?

Un chef de projet de la HAS.- Je peux prendre la suite, oui. Par contre, je ne peux pas le mettre en diaporama. C'est très étrange, cela ne fonctionne pas. Vous voyez bien, si je change la diapositive ?

Un chef de projet de la HAS.- Je crois que c'est lisible.

Un chef de projet de la HAS.- Sur l'analyse d'impact budgétaire, au niveau des choix structurants dans un premier temps, l'objectif de l'analyse telle que présentée par le laboratoire était d'estimer l'impact de l'arrivée de Zolgensma sur le budget de l'Assurance maladie. L'industriel nous propose donc deux analyses en fonction de deux populations, l'analyse dans la population ciblée par le remboursement et l'analyse dans la population de l'analyse de l'efficacité, donc celle des patients atteints de SMA de type I, pour lesquels on dispose de données d'efficacité.

L'horizon temporel a été fixé à 5 ans. Les comparateurs sont les mêmes que ceux de l'analyse de l'efficacité, avec les meilleurs soins de support et Nusinerssen. Nous vous avons remis les tableaux des parts de marché. Dans un monde sans Zolgensma à gauche, nous voyons que Nusinerssen et les meilleurs soins de support se partagent le marché. Nusinerssen arrive à 65 % de parts de marché en année trois et reste ensuite constant, tandis que les meilleurs soins de support gardent quand même 35 % des parts de marché.

Dans le monde avec les Zolgensma, ce dernier arriverait en année 1 avec déjà ■■■ % de parts de marché, pour arriver jusqu'à ■■■ % en année 5, tandis que le Nusinerssen n'aurait que ■■■ % des parts de marché. Les meilleurs soins de support en auraient toujours ■■■ %.

Nous nous intéressons plus particulièrement aux populations présentées par le laboratoire, avec dans un premier temps celle qu'il présente comme la population de remboursement, qui est estimée à 62 patients par an. Nous constatons que le calcul qui est présenté dans le tableau ci-dessous décrit finalement la population de l'AMM et non la population de remboursement, puisqu'il n'y a pas de différenciation des patients présymptomatiques chez ceux qui ont jusqu'à 3 copies du gène. Ce n'est pas gênant du tout, puisque cela nous permet de conclure sur la totalité de la population d'AMM.

En revanche, nous vous proposons une réserve importante sur ce calcul en ce qui concerne la source de données de l'incidence qui a été utilisée, puisqu'il s'agit d'une source américaine qui pourrait sous-estimer l'incidence. En effet, lorsque nous regardons une source de données françaises disponible, nous serions plutôt autour de 15 à 19 malades pour 100 000 naissances. Il s'agit donc d'une réserve importante sur ce point.

Ensuite, si nous regardons très brièvement la population de l'analyse de l'efficacité, elle est estimée à 31 patients par an. Nous vous proposons une réserve importante pour cette population, puisque le laboratoire n'a pas du tout présenté le détail de ce calcul et nous ne savons pas comment sont calculés les 31 patients. Forcément, cela va questionner sur la pertinence de cette analyse et des résultats sur ce nombre de patients qui n'est pas justifié.

Nous nous intéressons tout de suite aux résultats pour ceux de la population cible, estimée à 62 patients par an. En 5 ans, en cumulé, nous aurons ■■■ patients traités par Zolgensma pour un coût total d'acquisition, toujours en cumulé sur 5 ans, de ■■■ d'euros, ce qui représente à peu près ■■ % de la dépense totale. Tout cela représenterait un impact budgétaire cumulé sur 5 ans de 241,6 millions d'euros, ce qui représente une augmentation de la dépense de l'Assurance maladie de 257 %.

Ce que nous pouvons dire sur les résultats de cet impact budgétaire, c'est que si on utilise les taux d'incidence français, vous pourrez avoir une augmentation de la population cible de 50 % à 100 % par rapport à ce qui est présenté aujourd'hui, et cela ferait augmenter le montant de l'impact budgétaire du même ordre.

Nous passons tout de suite au projet d'avis. Je ne vais pas revenir sur le contexte qui a été présenté par ■■■ en ce qui concerne les populations, les différences entre l'AMM et le remboursement et toutes les revendications de l'industriel. Je vais simplement préciser que nous avons eu deux contributions d'associations de patients, l'association ECLAS et l'AFM Téléthon. Les conclusions sont reprises dans le projet d'avis.

Maintenant, si nous regardons sur l'analyse de l'efficacité, nous reprenons l'objectif de l'analyse que ■■■ a déjà bien décrit et la conformité méthodologique, sur laquelle je ne vais pas revenir. Simplement, la méthode est acceptable bien qu'elle soulève quatre réserves importantes et sept réserves mineures.

En ce qui concerne l'efficacité, nous précisons bien sûr le montant du RDCR, qui est de 511 945 euros par année de vie gagnée versus les meilleurs soins de support. Nous précisons que cette analyse en année de vie est acceptable au vu de l'absence de données de qualité de vie robustes, mais elle ne permet pas de se rendre compte de l'effet de Zolgensma sur le handicap. Les données de qualité de vie, présentées comme source potentielle par l'industriel, montrent bien la grande variabilité des résultats de qualité de vie en fonction de la méthode d'estimation, de la méthode du recueil. Cette grande variabilité va avoir un effet direct sur le RDCR. Nous reprenons donc les résultats en fonction des sources de données sur un horizon temporel de dix ans et sur un horizon temporel à vie entière. C'est ce que vous a présenté ■■■ dans les analyses de sensibilité.

Nous notons ensuite l'absence de prise en compte de l'ensemble des coûts associés au handicap, malgré le choix de la perspective collective. Malgré la difficulté d'obtenir des données robustes de qualité de vie, la variation importante du RDCR montre la nécessité de disposer de ces données afin de présenter un résultat d'efficience intégrant la notion de qualité de vie essentielle dans la prise en charge des patients atteints de SMA pour qui un handicap moteur persiste. On donne l'exemple du résultat du modèle, qui estime que les patients sous Zolgensma passeraient en moyenne seulement 2,5 mois sur une période de 10 ans dans les états marchant sous assistance ou développement normal.

Nous précisons aussi que ces résultats sont à interpréter au regard de plusieurs limites et sources d'incertitude que nous listons. Dans un premier temps, nous parlons de la faible qualité des données cliniques intégrées à l'analyse, puisque nous avons peu de patients dans les essais, avec des restrictions sur les critères d'éligibilité, l'utilisation d'une comparaison indirecte type de MAIC en l'absence d'essai comparatif. Les résultats de la MAIC ne permettent pas de conclure de façon robuste sur les différentiels d'efficacité. Enfin, nous avons des questions sur la transposabilité des données aux patients français.

Nous notons aussi que les événements indésirables n'ont pas été pris en compte dans l'analyse, en soulignant quand même que deux cas d'atteintes hépatiques sévères ont été recensés dans la littérature, bien qu'il ne s'agisse pas de patients dans les essais. Nous notons l'absence de données au long terme sur l'efficacité et la tolérance du traitement, qui peut poser question sur le maintien de l'effet ou la survenue d'événements indésirables sur le long terme.

Nous avons également l'absence de données décrivant le handicap moteur persistant chez la plupart des patients. Enfin, nous soulignons que la prise en charge des patients est susceptible d'évoluer rapidement, puisqu'on a des nouveaux traitements qui sont actuellement en étude, mais on a aussi des essais cliniques sur des combinaisons de traitements ou sur des séquences de traitement après échec. Il y a aussi la question de la place du dépistage néonatal dans le futur.

Ensuite, sur l'analyse d'impact budgétaire, je ne vais pas reprendre l'objectif que je viens de vous présenter. Sur la conformité méthodologique, nous avons deux réserves importantes sur le calcul des populations, ainsi que deux réserves mineures. En ce qui concerne l'impact budgétaire, nous reprenons les résultats que je viens de vous présenter. Nous avons donc 241,6 millions d'euros sur 5 ans pour le traitement de ■■■ patients, soit une augmentation de 257 % du budget de l'Assurance maladie. Nous reprenons donc le coût total d'acquisition sur 5 ans, qui est de ■■■ d'euros.

Enfin, nous précisons que cette estimation de l'impact budgétaire pourrait être sous-estimée au regard des données épidémiologiques françaises, qui apparaissent du coup supérieures à celles

utilisées par le laboratoire. Ces données pourraient augmenter le montant de l'impact budgétaire de 50 % à 100 %.

Nous passons maintenant à la proposition de deux conclusions. Compte tenu de tout ce qui précède, Nous vous proposons une conclusion en trois points. Dans un premier temps, la CEESP conclut sur l'efficacité en indiquant que l'industriel n'a pas évalué l'efficacité de Zolgensma sur l'ensemble des indications de l'AMM. Dans le modèle de référence, Zolgensma est associé à un RDCR de 511 945 euros par année de vie gagnée versus les meilleurs soins de support sur un horizon temporel de 10 ans. Pour les patients ayant un diagnostic clinique de SMA de type I, ce qui représente 50 % à 60 % de la population de l'AMM, ce niveau de RDCR est extrêmement élevé, y compris pour un médicament orphelin pédiatrique.

Plusieurs limites sont susceptibles de biaiser la transposabilité des conclusions en vie réelle. La faible qualité des données d'efficacité comparative et leur extrapolation, ainsi que l'absence de données de qualité de vie robuste et de prise en compte des coûts du handicap, ajoutent une incertitude importante aux valeurs du RDCR de Zolgensma.

Dans l'analyse de sensibilité en coût par QALY pour la population concernée par l'évaluation, le niveau de RDCR varie très fortement selon la source retenue, d'environ 200 000 euros par QALY à plus de 1,5 million d'euros par QALY sur un horizon temporel vie entière.

J'ajoute un dernier point sur l'efficacité. Nous vous précisons que l'efficacité de Zolgensma est susceptible d'évoluer à court ou moyen terme du fait de l'arrivée de nouveaux produits, de nouvelles recommandations de prise en charge, avec par exemple des combinaisons de traitements ou des traitements de rattrapage en cas d'échec, et aussi de la mise en place d'un dépistage néonatal qui permettrait potentiellement de traiter les patients plus tôt, ce qui peut avoir un impact sur l'efficacité du traitement ou qui est susceptible d'élargir la population cible. Dans ce contexte, la portée de la présente évaluation de l'efficacité du Zolgensma seul serait limitée.

La CEESP conclut maintenant sur le prix et l'impact budgétaire. L'industriel revendique un prix de [REDACTED] euros TTC pour une administration unique. Ce prix peut être qualifié d'extrêmement élevé. L'impact budgétaire est estimé par l'industriel à environ 241,6 millions d'euros pour le traitement de [REDACTED] patients sur 5 ans. Le nombre de patients traités pourrait être sous-estimé, signifiant que le montant de l'impact budgétaire pourrait être augmenté de 50 % à 100 % par rapport à celui présenté. La CEESP rappelle qu'elle ne dispose pas du prix réel des traitements comparateurs. En l'occurrence, la prise en compte d'une différence potentielle entre prix réel et prix public pour le comparateur Nusinerssen serait de nature à influencer les résultats de Zolgensma. Nous reprecisons donc les coûts de Nusinerssen dans l'avis de 2017.

Nous avons un dernier point sur l'utilité et l'organisation des soins, des pratiques professionnelles et des 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 et in fine, la qualité de vie des enfants traités par Zolgensma. Selon le résultat du modèle, 98 % d'entre eux ne verront pas leur fonction motrice s'améliorer au-delà de la position « assis pendant au moins 30 secondes sans assistance », indiquant la persistance d'un handicap très sévère.

Au vu du peu de données disponibles à ce jour sur les états de santé et les déficits fonctionnels après traitement, et au vu de l'effet du traitement sur la prolongation de la vie, la CEESP considère d'une part qu'une analyse en coût-utilité serait vraiment nécessaire dans ce dossier, et souligne d'autre part la nécessité d'un examen approfondi des questions éthiques associées à cette stratégie de soins préalablement à son déploiement national.

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'aide techniques, humaines et financières, et plus généralement d'un accompagnement médicosocial coordonné dans les différents aspects de la vie quotidienne dès l'annonce du diagnostic et tout au long de la vie du patient.

Pour terminer la conclusion, nous faisons une remarque générale qui dit qu'au regard du niveau extrêmement élevé du prix revendiqué, la CEESP fait part de son souhait que la fixation du prix s'intègre dans le cadre des principes édictés par la résolution de l'OMS du 28 mai 2019 sur l'amélioration de la transparence des marchés de médicaments, de vaccins et d'autres produits sanitaires, dans le but d'élargir leur accès. Elle recommande également que soit menée une évaluation plus globale de l'impact des niveaux de prix des innovations de thérapies géniques et cellulaires sur les équilibres budgétaires globaux de l'Assurance maladie.

Voilà pour la conclusion de la CEESP. Pour terminer cette présentation, nous vous proposons quelques données complémentaires. Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par les données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter bien sûr la qualité de vie, mais aussi la survie sans ventilation et l'efficacité relative de Zolgensma versus les autres traitements disponibles. Nous en avons terminé pour cette présentation.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup [REDACTED]. C'est très clair. Emmanuelle ou Catherine, qui souhaite s'exprimer en premier ?

M^{me} FOURNEYRON.- Je veux bien me lancer, Catherine, si cela te convient.

M^{me} LE GALES.- Oui, vas-y Emmanuelle.

M^{me} PARIS.- Emmanuelle, donc.

M^{me} FOURNEYRON.- Chers collègues, en tant que rapporteuse sur ce dossier Zolgensma, je prends la parole à cet instant avec une solennité et une gravité peut-être un peu plus prononcées qu'à l'accoutumée. Je souhaite d'abord adresser mes remerciements appuyés à [REDACTED] et [REDACTED], nos deux chefs de projet, pour leur grand professionnalisme et la disponibilité dont ils ont fait preuve tout au long de l'instruction de ce dossier, qui nous a demandé un peu plus d'échanges que d'habitude.

L'analyse technique qu'ils ont produite est solide et l'avis reflète bien ces aspects-là. Je remercie aussi Valérie pour son écoute et je tiens à saluer ma corapporteuse, Catherine Le Gales, aux côtés de qui je suis sincèrement honorée d'avoir instruit ce dossier. Merci Catherine pour nos échanges enrichissants qui ont permis de pousser un peu loin l'analyse de ce qui est un dossier tout à fait hors-norme.

J'ai en effet compris au fur et à mesure que j'ai progressé dans l'analyse que Zolgensma n'était pas un dossier comme les autres, et je voudrais ici vous proposer ma lecture de ce dossier. De quoi s'agit-il ? Il s'agit d'une maladie rare, extrêmement grave, neuromusculaire, précoce, évolutive, dégénérative. Elle touche les nouveau-nés et les nourrissons avec un pronostic vital qui, pour certains, n'excède pas l'âge de deux ans. En cas de survie, c'est une maladie qui impacte fortement la croissance squelettique et pulmonaire, avec d'importants impacts sur le développement des fonctions motrices et des fonctions de déglutition. Il en résulte un état de handicap extrêmement lourd. Dans ce contexte grave, Zolgensma est une innovation basée sur la thérapie génique et qui procède en une injection. Il suscite forcément énormément d'espoirs pour les parents, ce que traduisent les contributions des associations de patients qui nous ont été adressées.

Il y a trois points plus particulièrement sur lesquels je voudrais porter votre attention sur ce dossier. Le premier point, c'est que les éléments du dossier revendiquent les résultats en termes de prolongement de la vie. Ils sont beaucoup moins précis en ce qui concerne l'état de santé des patients traités, les déficiences fonctionnelles qui persisteraient, les limitations d'activité et de participation et in fine, la qualité de vie des enfants. D'après les données mêmes fournies par l'industriel, ce qu'on prépare à ces enfants c'est une vie avec un handicap très lourd où la capacité à tenir une position assise 30 secondes sans assistance devient la mesure clinique de l'état de santé, et 98 % des enfants traités ne verront pas leur fonction motrice s'améliorer au-delà de cet état.

Il y a selon moi ici un vrai enjeu éthique, à la fois en amont, d'accompagnement des parents et des médecins à la décision de traiter, en aval, de mise en place de tous les dispositifs d'aides financières, techniques, humaines et d'accompagnement médicosocial tout au long de la vie du patient, pour l'éducation spécialisée, pour les activités adaptées, pour l'aide à la vie quotidienne, pour le soutien psychologique, pour la coordination des parcours de soins. Rien de tout cela ne figure dans le dossier, ni qualitativement dans les enjeux d'utilité, ni quantitativement dans les enjeux budgétaires, ce qui est certes recevable au vu de nos principes méthodologiques, mais largement questionnable sur le fond.

Le deuxième point que je souhaite porter à votre attention, c'est que Zolgensma me semble être une innovation sans doute prometteuse, mais encore balbutiante. Les recherches se poursuivent. Sont actuellement testées notamment des combinaisons de traitements, notamment avec son comparateur Spinraza. Ajouté aux éléments de santé mentionnés précédemment, cela m'interroge sur le niveau réel de maturité thérapeutique de ce traitement. Nous pouvons en tous les cas raisonnablement nous attendre à une évolution de la stratégie de soins à court terme sur cette indication, comme également à la mise en place d'un dépistage néonatal qui fait l'objet de demandes fortes de certains acteurs, des éléments qui viendront nécessairement modifier les résultats d'efficience et d'impact budgétaire et qui font que, pour ma part, je trouve presque prématuré de procéder à l'analyse d'efficience de Zolgensma seul aujourd'hui.

Enfin, le troisième point, c'est que Zolgensma est revendiqué au prix de presque [REDACTED] d'euros, un niveau de prix tellement élevé que dans la presse nous avons vu apparaître le qualificatif de « médicament le plus cher du monde ». Comme vous le savez, nos méthodes de travail à la CEESP ne nous permettent pas d'investiguer ce qui, dans la fixation du prix d'une innovation, tient de la juste rémunération des investissements en R&D et de production, de ce qui relèverait d'autres logiques.

Zolgensma, par ce niveau de revendication, s'inscrit dans une constante progression des revendications de prix que nous constatons mois après mois à travers les avis d'efficience qui nous sont soumis. J'attire d'ailleurs votre attention sur le fait que son propre comparateur, Spinraza, avait également fait l'objet d'un avis CEESP dans lequel il était pointé son prix extrêmement élevé. Les prix élevés d'aujourd'hui seront les bases de comparaison de demain.

Je crois pour ma part que cette inflation de prix sur les traitements innovants, comme la multiplication des dossiers, est susceptible à court ou moyen terme de bouleverser les équilibres budgétaires de l'Assurance maladie, obligeant soit à des économies sur d'autres pans du système de santé, soit à y injecter de nouvelles ressources sociales ou fiscales.

Tout ceci m'incline à penser qu'il serait indispensable de faire évoluer la philosophie même dans laquelle nous travaillons sur les prix des traitements innovants. L'OMS a ouvert la voie l'année dernière en adoptant une résolution mentionnant la nécessité de revenir à des prix abordables et plaçant pour une plus grande transparence.

Chers collègues, je tiens à conclure en vous disant que l'avis qui nous est soumis aujourd'hui me convient par ce qu'il dit au niveau de l'analyse technique, et il effleure ce que me semblent être les enjeux plus globaux de notre analyse d'efficience.

Vous l'aurez compris, je pense que Zolgensma pose de profonds questionnements éthiques, méthodologiques et économiques. Je pense que la HAS, en tant qu'autorité indépendante, se doit de porter ces questionnements devant le débat public et dans les instances démocratiques appropriées. Je vous remercie pour votre écoute.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup, Emmanuelle. Catherine, veux-tu ajouter quelque chose ?

M^{me} LE GALES.- Non, si ce n'est effectivement remercier [REDACTED] et les deux [REDACTED] et pour la qualité du travail que nous avons fait ensemble et sa richesse, et dire que j'adhère mot pour mot à ce que vient de dire Emmanuelle.

M^{me} PARIS.- C'est entendu, merci beaucoup. Y a-t-il des réactions sur l'avis et sur ce qui vient d'être dit ? Est-ce que quelqu'un souhaite prendre la parole ? Jean-Claude ?

M. DUPONT.- Je souhaite prendre la parole et déjà remercier Emmanuelle pour son rapport, qui me semble extrêmement important et précis. Du coup, je n'ai rien à ajouter de manière générale sur les enjeux de ce dossier. Cela a été parfaitement dit. Je me permettrai d'avoir un élément de questionnement sur un point particulier de la conclusion. Quand on aborde la nécessité d'un examen approfondi des questions éthiques, je suis bien sûr très favorable. Je m'interrogeais sur le terme « préalablement à son déploiement national ».

Dans la phrase, il y a deux choses qui sont extrêmement importantes et qui ressortent des travaux et des discussions de la CEESP, et merci aux chefs de projet. Il s'agit de la nécessité de données d'utilité, c'est-à-dire de données qui éclairent l'efficacité du traitement par l'état de santé des patients, et de la nécessité d'un examen des enjeux éthiques autour de ces nouvelles voies de traitement et de ces nouvelles voies de développement de traitements dans des indications orphelines.

Je m'interroge sur le terme « préalablement ». Peut-être y a-t-il une raison pour laquelle on l'a introduit dans la conclusion. Sinon, je crains qu'il n'affaiblisse un peu le constat de la CEESP sur le caractère certainement inacceptable — là je parle en mon nom propre — de l'absence de données d'utilité et de l'absence d'éclairages sur les enjeux d'éthique individuelle et d'éthique

collective autour de ces voies de traitement. Cependant, je ne me sens peut-être pas certain, individuellement, sans raison autre, de conditionner le déploiement de cette stratégie à cet examen approfondi, mais c'est peut-être un défaut de compréhension de ma part. C'était seulement sur ce terme.

M^{me} PARIS.- Je vois qu'il y a d'autres demandes de parole. Peut-être souhaitez-vous répondre sur cette question ponctuelle, [REDACTED] et [REDACTED] ? Ou plus tard, comme vous le souhaitez.

Un chef de projet de la HAS.- Oui, nous pourrions aussi en discuter avec les rapporteuses. A priori, nous pourrions supprimer le mot si cela convient à tout le monde. Ce serait « à cette stratégie de soins, à son déploiement national ». Je demande l'avis d'Emmanuelle et Catherine pour savoir ce qu'elles en pensent.

M^{me} PARIS.- Il faudrait enlever toute la fin de la phrase, alors ?

M. DUPONT.- Non, pardon, seulement le lien conditionnel entre l'examen des questions éthiques et le déploiement national de la stratégie. Il faudrait seulement retirer ce terme « préalablement », mais peut-être a-t-il une raison d'être que je n'ai pas aperçue moi-même.

M^{me} PARIS.- Sauf que nous ne pouvons pas enlever seulement préalablement. Si ?

M. DUPONT.- Oui, effectivement.

M^{me} PARIS.- Je vous laisse peut-être réfléchir, alors, dans ce cas. Je crois que Christophe avait demandé la parole.

M. ADAM.- Oui. Je voulais rebondir sur les questions de fond qui sont posées à travers ce dossier, parce que nous voyons bien que ce débat n'est pas récent. Depuis le traitement de l'hépatite C, et j'avais été rapporteur sur le dossier des CAR-T cell nous voyons que ce sujet du prix du médicament, de sa soutenabilité pour notre système de santé, est posé. Je pose la question suivante. Bien sûr il y a eu plein de prises de parole, mais on attendrait de la CEESP et de la HAS peut-être un positionnement je ne vais pas dire plus engagé, mais un peu fort. Nous en avons déjà un peu débattu ici entre les lignes. Ne pourrions-nous pas enfoncer un peu le clou ?

Je reviens sur ce qui se joue sur la question de l'épidémie du Covid, où l'on voit bien comment nos méthodes d'évaluation du risque ou d'évaluation de l'incertitude en santé et de leurs coûts sont fortement questionnées. Il y a de vrais enjeux d'investir ce champ du débat public à partir des expertises et d'expertises de la CEESP. Moi, je plaide pour une prise de parole un peu plus publique et forte. C'est une interpellation de collègues que j'envoie là, dans la lignée de ce qui a été dit de ce que ce dossier requestionne.

M^{me} PARIS.- Oui, tout à fait. Nous entendons ce souhait des membres de la CEESP, qui avait déjà été exprimé au travers des groupes de travail et qui a été bien entendu. Nous nous engageons à travailler sur le sujet de manière plus large. Jacques ?

M. ORVAIN.- C'est un dossier délicat, parce que nous voyons bien les espoirs immenses dans une nouvelle thérapeutique. On se dit que cela peut encore évoluer, qu'on n'a pas encore toutes les données. C'est quelque chose d'assez neuf, donc il y a à la fois des espoirs immenses, et à la fois nous nous disons que si ce sont des investissements énormes pour simplement différer un débat éthique sur la fin de vie, nous sommes très mal à l'aise.

Par ailleurs, ce sont des choses que l'on peut rencontrer à tous les âges de la vie, donc ce n'est pas forcément exceptionnel pour cela et on peut le voir à d'autres moments de la vie. Je n'irai pas plus loin parce que nous pourrions en discuter encore longtemps.

Simplement dans le dossier, moi je vois qu'on nous dit que le dossier manque encore un peu d'informations, que le dossier n'est pas mature, donc au bout du compte, je me dis que dans une situation comme celle-ci, un petit peu particulière et exceptionnelle, après tout nous avons un régime d'ATU qui fixait temporairement un prix au dispositif. Nous savons que de nouveaux traitements vont arriver, nous voyons bien que nous n'avons pas encore tranché tous les débats éthiques, donc je me demande s'il y a une urgence à trancher. C'est plus ou moins écrit en filigrane, mais je me dis qu'après tout il y a un régime d'exception qui est l'ATU. Peut-être que nous pourrions aussi indiquer que nous avons le temps de résoudre tout cela. Cela ne met pas à mal industriel et cela nous permet d'avoir un peu le temps de réfléchir à tout cela.

M^{me} PARIS.- C'est entendu, merci, mais à partir du moment où l'AMM a été accordée, j'imagine qu'on ne peut pas stricto sensu continuer sur l'ATU. Il y a d'autres dispositifs.

M. ORVAIN.- Oui. C'est l'idée qu'à un moment, j'ai un peu peur qu'à l'occasion d'un dossier particulier, on sanctuarise un niveau de RDCR. C'est un peu le problème. Je ne sais pas si nous en avons la possibilité, mais n'y a-t-il pas une espèce de voie d'exception qui permettrait de rendre un avis sans engager l'avenir ? Je ne sais pas comment le dire.

M^{me} PARIS.- D'accord, merci. Caroline ?

M^{me} IZAMBERT.- Oui, merci beaucoup. Merci pour ce dossier extrêmement clair et compréhensible et c'est essentiel sur les enjeux. Merci beaucoup à Catherine et Emmanuelle pour ce rapport qui est extrêmement précis. Je me réjouis de la mise en place d'un groupe de travail à partir de janvier. Je pense que c'est essentiel pour que nous puissions avancer devant ces interrogations qui sont récurrentes. Néanmoins, il n'y a pas de mystère, c'est déjà le cas, la

position de la Haute Autorité de Santé, que ce soit l'avis de la CT ou de la CEESP, va être scrutée sur cette question du Zolgensma. Cela va être une bataille publique assez forte.

Il me semble que sur ce produit-là, vu notre double compétence dans le médico-économique et aussi dans les questions de santé publique, il serait quand même souhaitable que nous allions un peu plus loin, au moins sur l'expression de nos inquiétudes. Elles sont présentes dans la rédaction telle qu'elle nous a été soumise aujourd'hui, mais je pense qu'on attend de nous qu'il y ait une voix un peu forte sur cette question. Je pense que ce « on » qui contient à la fois les patients et les associations de patients en général, mais aussi tous les gens qui contribuent au système de santé.

En fait, il n'y a pas beaucoup de possibilités dans le système tel qu'il est construit, et la HAS fait partie des endroits où il y a cette indépendance. Il me semble donc que nous ne pouvons pas traiter ce dossier comme un autre et qu'il faut que nous affirmions le fait que nous allons vers des conflits éthiques, non seulement pour les patients eux-mêmes, sur ces questions de qualité de vie et d'incertitude qui sont fortes, mais aussi éthiques sur la question de savoir quelles sont les dépenses qui ne seront pas faites au profit de la dispensation de traitements. Ces conflits sont quand même de nature à déchirer des sociétés. Je pense que nous avons le devoir de le dire ici. Sinon, nous ne remplirions que la moitié de notre mission.

M^{me} PARIS.- C'est entendu. Valérie Buthion ?

M^{me} BUTHION.- Je ne vais pas ajouter grand-chose parce que j'allais dire la même chose que ma prédécesseuse. Je ne lève pas la main assez vite. Oui, effectivement, on peut toujours repousser plus loin les débats éthiques sur ces questions-là, mais le problème de ce dossier, c'est que c'est juste insoutenable. C'est insoutenable de dire non aux parents et c'est insoutenable de dire oui parce qu'effectivement, cela engendre des réallocations de ressources supplémentaires. Je veux bien, on peut toujours faire appel à des ressources supplémentaires. On peut toujours continuer à dire que la santé n'a pas de prix ou des bêtises du même acabit. Nous savons bien que oui, mais nous savons bien que nous sommes dans des équilibres extrêmement précaires.

Maintenant, comment repousser cette question du débat éthique ? Il n'y a pas de raison. Pourquoi l'industrie n'irait-elle pas plus loin ? Puisqu'ils arrivent à sortir des RDCR à 300 000 euros ou 500 000 euros pour des choses où il y a beaucoup plus de patients, pourquoi n'iraient-ils pas à quelques millions pour ces traitements ?

Le tout est fait avec une espèce de terrorisme affectif. Excusez-moi, parce qu'il n'y a pas d'autres mots pour désigner cela sur cette situation qui est dramatique. Je pense qu'il faut effectivement beaucoup plus insister sur ce que disaient les rapporteurs. C'est-à-dire qu'il y a effectivement un accompagnement à mettre en place qui serait sans doute beaucoup plus important que le

médicament miracle qui va faire qu'un enfant va pouvoir s'asseoir plus de 15 minutes. C'est juste dramatique que nous en soyons à être obligés d'examiner des dossiers avec des résultats pareils. Voilà.

M^{me} PARIS.- Merci. Martine ?

M^{me} BUNGENER.- Merci. Je vais bien sûr dans le même sens, mais je me demandais juste, sur la diapositive où la CEESP conclut sur l'utilité, si nous ne pourrions pas être un tout petit peu incisifs. Tout y est, c'est bien, mais j'ai juste tiqué sur le fait que dans le premier point, il est dit « la CEESP considère d'une part qu'une analyse en coût-utilité serait vraiment nécessaire ». Je pense que nous serions un peu frileux en disant « vraiment nécessaire ». Je pense qu'elle est totalement indispensable avant de pouvoir vraiment faire une analyse et exercer un jugement.

Pourquoi est indispensable ? Tout cela a été dit, je ne dis rien de plus, mais j'aimerais bien que ce soit ramassé. Je crois que c'est indispensable sur le plan éthique, mais aussi sur le plan social et collectif de la vie de l'ensemble de ces personnes, de leur famille et de leurs proches, mais aussi indispensable pour apprécier véritablement la qualité de vie qu'on propose à ces enfants. Je suis d'accord, c'est aussi cet enjeu émotionnel qui fait que l'on n'a pas trop envie de dire cela, mais je pense que tout cela y est, qu'il y a tous les éléments, mais que nous ne disons pas qu'il s'agit d'une qualité de vie proposée à ces enfants à peine améliorée.

Déjà, il y a l'enjeu de la maladie qui leur impose cela. Si en plus on leur impose un traitement sur ces éléments, parce que ce n'est pas le critère d'utilité qui a été choisi, on leur offre peut-être deux ans de plus de vie dans ce type de condition. Il y a bien sûr un problème éthique, mais il y a un problème individuel. Qui a le droit de décider cela pour son enfant ?

Je ne sais pas si nous pouvons le dire, mais j'aurais envie que nous soyons un peu moins frileux. En tout cas, ce n'est pas nécessaire, je crois que c'est vraiment indispensable pour que nous puissions exercer un jugement qui a une valeur éthique, collective et même individuelle sur l'avenir que l'on propose à ces enfants.

M^{me} PARIS.- C'est entendu, merci. Daniel ?

M. BIDEAU.- Je ne vais pas être beaucoup plus complet que les différents interlocuteurs. Je crois qu'effectivement, il faut quand même se poser cette question éthique indispensable des ressources mises à la disposition d'un industriel, puisqu'il s'agit quand même d'un industriel qui a récupéré tout un processus de recherche, et qui capitalistiquement fait une belle opération financière, parce que c'est aussi une opération financière. Il faut le dire quand même.

Je suis bien sûr favorable aux conclusions qui ont été rapportées, avec ce que vient de dire Martine, qui est un élément supplémentaire à mettre dans la conclusion. Je crois que l'on est

vraiment sur un terrorisme affectif. Je me plongeais dans les témoignages qui circulent. Je ne sais pas si ce sont les familles ou les industriels qui les font circuler sur Facebook, mais c'est une catastrophe, en termes de terrorisme affectif. On l'a dit tout à l'heure.

Moi, je voulais quand même insister sur ce point d'un investissement qui est quand même un investissement capitaliste et qui utilise l'affectif des familles, que je comprends très bien d'ailleurs. Plus généralement, il y a réellement un débat à avoir au niveau social. On l'a dit, l'OMS est favorable à cette nouvelle orientation, à cette nouvelle réflexion, mais quand cette réflexion universelle aboutira-t-elle ?

Il faut absolument que nationalement, et je dirais même à l'échelle de l'Europe, on ait cette réflexion et que l'on se pose la question avec l'EMA, avec toutes les agences du médicament qui puissent être associées à cette réflexion, et bien entendu les associations d'usagers et de patients qui, de toute façon, sont des contributeurs obligés de par leurs cotisations à la Sécurité sociale. Voilà ce que je voulais ajouter.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Michèle ?

M^{me} MORIN-SURROCA.- Oui, merci. L'ensemble des remarques se porte sur le fait d'être plus incisif en ajoutant qu'il est essentiel de pouvoir apprécier les éléments d'utilité. Je pense que nous pouvons ajuster et mettre non pas « nécessaire » mais « indispensable ». Je pense néanmoins, comme l'a dit Martine et une personne avant, que nous avons beaucoup mis en avant des points de vigilance qui sont à mon avis vraiment essentiels et qui seront de nature à éclairer les éléments de discussion et de négociation, puisque c'est bien là qu'intervient l'avis de la CEESP, et qui permettront de mettre en perspective l'état des connaissances.

Il y a un dossier qui a été déposé, donc on l'instruit, et je pense que le fait de souligner tous ces éléments de réserve de la CEESP a du poids. Je pense que nous pouvons le mettre de manière un peu plus directe, parler de caractère indispensable. Je pense que la notion de réflexion éthique est effectivement très importante, et encore une fois elle va permettre, dans le cadre de la discussion, de clarifier ces éléments.

Par ailleurs, comme l'ont présenté [REDACTED] et [REDACTED], je pense que nous pouvons insister sur le caractère indispensable des études post-inscription et des éléments qu'il conviendrait de documenter. Là, nous sommes dans une situation un peu particulière parce que nous sommes au carrefour, la fois de l'utilisation d'un produit dans une maladie orpheline, et en même temps, comme vous l'avez dit, d'une probable évolution de la stratégie de prise en charge qui risque de se produire à moyen terme, avec une probablement une réflexion sur la nécessité du dépistage. Finalement, tout cela vient à ce moment et est soulevé par l'introduction et par l'instruction de

ce dossier. Je pense que nous pouvons être un peu plus incisifs, mais je pense qu'il y a quand même beaucoup d'éléments dans l'avis qui vont éclairer de manière forte utile le CEPS.

M^{me} PARIS.- Merci. Je vois encore des mains levées, mais je ne sais plus. J'ai Caroline, Martine, Christophe, Jean-Claude, mais je ne sais pas si toutes sont des demandes de parole. Je ne sais pas. Peut-être que c'était votre tour, Christophe.

M. ADAM.- Oui, je voulais intervenir de nouveau parce que ce débat est quand même extrêmement important et nous tournons autour depuis un certain temps. C'est vrai que nous sommes un certain nombre à avoir envie qu'il avance. Je pense que ce qui est compliqué dans ces dossiers, c'est qu'il y a plein d'écueils. Entre l'émotion, le coût, les questions de modalités de recherche, les questions économiques, etc., il y a plein de sujets, mais je pense qu'il y a des mots qui ont un sens.

Pour moi, le mot qui a le plus de sens, puisque nous restons un lieu de soins, est la question de la justesse ou de la justice, de ce qui est juste. Il s'agit d'arriver à pointer, à un moment, que l'intervention en santé n'est pas uniquement le fait de l'action. Il faut parfois arriver à glisser que la justice en santé, c'est parfois de ne rien faire ou d'être là et d'accompagner. J'ai le sentiment qu'aujourd'hui, et ces dossiers le soulèvent, on oppose l'action à l'inaction. Vous voyez ce que je veux dire ?

De toute manière, nous tournons autour de cela. L'utilité, c'est arriver à expliquer que oui, il faut agir, oui il y a un combat contre la maladie, mais il y a aussi quelque chose qui est de l'ordre de la justesse de l'intervention, de la juste intervention, que certains aussi ont théorisé sur le bas seuil d'exigence ou le bas seuil d'intervention. Là, il y a une mission de la CEESP dans la définition des critères.

Qu'est-ce qui est juste ? Nous avons des critères qui occultent, qui sont extrêmement partiels, donc ces dossiers appellent à un élargissement des critères. Bien sûr, c'est du travail de définition de tout cela, mais c'est capital parce que tant que nous n'aurons pas ces critères, nous serons dans ce truc complètement délirant basé sur l'émotion, basé sur une multitude de trucs, mais qui ne résout pas la problématique à la fois de l'enfant, à la fois de ses parents, et à la fois des soignants qui sont autour et qui essaient d'accompagner ces situations.

Ce que je veux dire par là, c'est qu'il faut casser ce truc où tout justifie une intervention, où des coûts complètement délirants justifient des interventions. Ce qui est important, c'est la qualité de la juste intervention. Là, nous ne sommes pas dans des trucs justes. On a perdu le fil de la justice. Je sais que c'est un peu compliqué à glisser, mais tant que nous n'avons pas résolu ce truc-là, nous serons dans des trucs complètement barjos et qui n'ont plus de sens.

M^{me} PARIS.- Si vous me le permettez, je vais donner la parole à Jean-Claude, Caroline, Emmanuel et Catherine. Je voulais juste quand même rappeler que bien entendu, la HAS et les commissions de la HAS ont un rôle sur l'ensemble des questions que vous évoquez ici.

Sur la question du médicament, « doit-il être remboursé ? », « est-ce que le bénéfice clinique mérite son remboursement ? », c'est plutôt la commission de la transparence qui se prononce sur ces aspects. A priori, la CEESP se prononce plutôt sur les aspects économiques, et en tout cas sur un dossier particulier se prononce plutôt sur l'efficacité et l'ensemble des aspects économiques, y compris les impacts budgétaires. Après, j'ai bien entendu dans les interventions précédentes que vous mentionniez le rôle que pourrait jouer cette commission, qui est aussi en charge de la santé publique, sur les débats éthiques, etc.

Maintenant, nous avons échangé aussi un tout petit peu là-dessus avec les rapporteuses, qui auront l'occasion de s'exprimer après. S'exprimer au sein de cet avis sur des questions comme cela, me semble-t-il, serait maladroit justement parce qu'il s'agit d'un avis d'efficacité. Bien entendu, nous nous exprimons sur le coût d'opportunité et nous le faisons, mais s'exprimer sur la question de savoir si l'on doit traiter dépasse peut-être un peu le cadre de ce dossier. Je voulais juste dire cela. Jean-Claude, je vous laisse continuer.

M. DUPONT.- Merci. Je voulais intervenir dans la continuité de la remarque de Martine. Il y a quand même deux choses sur lesquelles nous pouvons nous appuyer dans ce dossier. Nous avons des définitions de la santé qui sont larges. Nous connaissons la définition de l'OMS. Nous avons aussi, dans ce dossier, la spécificité des situations de handicap.

Ce qui me semble rendre indispensable l'analyse coût-utilité ici, et c'est peut-être là où nous pourrions éventuellement être plus explicites dans la conclusion de l'avis, c'est qu'en l'absence de données de qualité de vie, voire même d'autres données sur l'utilité pour les patients, on n'objective pas les bénéfices de santé dans ce dossier. En tout cas, c'est tout ce qui a été dit précédemment.

Une manière d'insister sur le caractère indispensable de l'analyse coût-utilité, c'est qu'elle pourrait avoir deux bénéfices, celui d'objectiver les bénéfices pour la santé des patients et d'objectiver aussi ce qu'on peut en dire en termes de coût d'opportunité à l'échelle de la collectivité, c'est-à-dire de risques en termes de soutenabilité et d'équité.

Le membre sur le caractère indispensable du coût-utilité me semblerait pouvoir être un tout petit peu plus pédagogique sur la portée de ces données d'utilité. Cette portée est non seulement d'un point de vue individuel, c'est-à-dire pour mesurer un bénéfice de santé, et nous savons que dans des contextes de handicap lourd le concept de santé dépasse, pour être mesuré, des données strictement exprimées en termes d'années de vie gagnées ou d'indicateurs tels que « se tenir

assis pendant 30 secondes ». Bien évidemment, ce qu'on connaît mieux, c'est l'utilité d'un point de vue collectif de ces mesures, pour objectiver les risques en termes de coût d'opportunité.

M^{me} PARIS.- Merci. Emmanuel Rusch ?

M. RUSCH.- Merci en tout cas pour ce très beau travail et ces échanges que je partage tout à fait. J'avais deux petites questions. La première est la suivante. Savons-nous ce qu'il se passe dans les autres pays, notamment européens, sur ce sujet de la fixation des prix et de la négociation des prix ? Je pense que le sujet que nous traitons en France est certainement partagé par d'autres pays. Je ne sais pas où l'on en est exactement dans les autres pays, et je pense qu'un tel sujet mérite certainement une discussion plus vaste que la France.

La deuxième question est la suivante. Vu les enjeux que ce dossier me semble porter, notamment comme nous l'avons largement évoqué les enjeux éthiques, n'y aurait-il pas à se rapprocher du CCNE ou d'autres instances particulièrement légitimes sur ces approches pour compléter ou pour saisir ou mobiliser, et pour faire entendre aussi une voix plus forte peut-être au travers d'une sorte de polyphonie sur ce sujet ?

Je sais que le CCNE avait produit un avis 133 sur la question des enjeux éthiques en lien avec les modifications ciblées du génome. Cet avis ne m'a pas forcément enthousiasmé à titre personnel, mais je me demande s'il ne faut pas non plus renvoyer à un certain nombre d'instances qui sont en charge de ces enjeux-là.

M^{me} PARIS.- Merci. Catherine ?

M^{me} LE GALES.- Merci beaucoup. J'ai peut-être une réponse partielle à Emmanuel sur la question de la diffusion internationale de ce produit, puisque Novartis a communiqué très récemment sur les cas de diffusion de son produit. Il y a actuellement des accords de commercialisation qui sont en cours de négociation dans une bonne trentaine de pays. Évidemment, l'accord de commercialisation et la fixation du prix ont été obtenus autour de 2 millions de dollars aux États-Unis et le prix de [REDACTED] qui est le prix facial demandé pour la France, est aussi celui que Novartis va demander dans les autres pays, étant entendu que l'industriel a mis en place un programme qu'il appelle d'accès, qui permet un tirage au sort d'une centaine d'enfants auxquels serait distribué au niveau mondial le produit chaque année.

Ce que je voulais dire était un peu dans la continuité de ce que disait Christophe précédemment. Évidemment que ce type de produit pose un certain nombre de problèmes d'équité. Comment est-ce qu'on alloue les ressources, non seulement de manière efficiente, mais évidemment entre les personnes qui ont des besoins en santé non satisfaits ? Pour autant, je pense qu'il ne faudrait pas se lancer dans quelque chose qui serait une recherche de méthodologie parfaite.

Ce que je veux dire par là, c'est qu'avec les données et les méthodes dont nous disposons dans cette commission, nous pouvons dire un certain nombre de choses sur ce produit. La première chose que nous pouvons dire, c'est que si ce produit était remboursé sur l'intégralité de son AMM, il ne serait pas efficient. La deuxième chose que nous pouvons dire, c'est qu'il n'est pas non plus efficient sur l'intégralité du périmètre de remboursement qui est demandé par Novartis.

Pour ce qui concerne la sous-population sur laquelle Novartis a fait porter son évaluation, nous savons aussi que nous n'avons pas de résultat qui intègre l'intégralité des effets de santé, notamment sur ces questions de qualité de vie et de handicap dont nous avons beaucoup discuté. Ce que je remarque, c'est que nous étions dans cette situation il y a trois ans avec Spinraza et que nous sommes toujours trois ans plus tard dans la même situation, à savoir que la question du handicap qui est généré par ces produits n'est absolument pas identifiée ou en tout cas documentée par ceux-là mêmes qui produit ce handicap.

Ceci étant dit, et je pense qu'il faut que nous soyons très clairs, nous voyons bien aussi que nous avons un produit qui est extrêmement cher et qui fait des promesses. Or, pour l'instant, on accueille ces promesses pour différentes raisons, mais on a très clairement un niveau de prix complètement délié de la valeur thérapeutique démontrée aujourd'hui par l'industriel. Il me semble donc que nous avons des questions, mais puisqu'on nous demande de regarder sous notre réverbère qui est celui de l'efficience, il me semble que sur ce dossier nous avons des conclusions qui sont extrêmement claires.

Pour autant, et c'est là où je ferai le lien avec ce qu'a dit Christophe, je suis complètement d'accord avec le fait que sur un dossier de ce type-là, on devrait développer non pas une approche système de santé, mais une approche sociale qui permettrait effectivement d'intégrer tous les aspects des états de santé et des effets de santé que l'on va déployer et qui seraient peut-être permis par ce produit si jamais ce produit est confirmé.

Effectivement, c'est bien une approche sociale qu'il faudrait avoir, et pas seulement une approche en termes de système de santé. Pour vous dire le fond de ma pensée, je ne suis pas sûre et je suis loin d'être convaincue que nous fassions preuve de justice à l'égard de ces familles en mettant tous ces ressources sur le remboursement de ce produit. Je crois que nous pouvons avoir des conclusions assez précises et assez claires, même si nous restons dans notre périmètre.

M^{me} PARIS.- C'est entendu, merci. Je ne sais pas si l'ensemble des remarques que nous avons eues jusqu'à maintenant pourraient se concrétiser par des propositions précises de rédaction. Je vous laisse réfléchir. Emmanuelle Fourneyron, je te donne la parole.

M^{me} FOURNEYRON.- Je ne sais pas si j'étais la première inscrite, mais c'était justement pour aller dans le sens de ta proposition de rédaction. Il me semble que notre règlement intérieur permet

d'annexer à l'avis des contributions au titre d'explications de vote. Du coup, je me demandais si par exemple nous ne pourrions pas annexer le rapport que j'ai fait, éventuellement modifié est enrichi de tous les échanges que nous venons d'avoir ensemble. C'est une proposition.

M^{me} PARIS.- Je ne connais pas cet aspect. Je ne sais pas si Carine ou Michèle sont capables de répondre instantanément ou s'il faut qu'on regarde.

M^{me} FERRETTI.- Pour ce qui me concerne, cela va nécessiter que je revoie le règlement intérieur. Je n'ai pas en tête cet aspect.

M^{me} MORIN-SURROCA.- Il y a la notion d'explicitation d'un vote, me semble-t-il, mais c'est à confirmer. Là c'est un peu différent, mais nous allons vérifier.

M^{me} PARIS.- D'accord. Je ne suis pas très sûre de l'ordre. Je crois que c'est Caroline d'abord.

M^{me} IZAMBERT.- Dans le prolongement des remarques de Catherine, je pense que si nous pouvions lier dans la conclusion ces questions de soutenabilité, qui sont déjà présentes, à ces questions de justice sociale, et peut-être trouver une formulation autour en restant vraiment dans notre périmètre des questions médico-économiques, avec quelque chose du registre de l'inquiétude et de l'avertissement, il me semble que nous passerions encore un degré de lisibilité de l'avis qui me paraît important pour le CEPS, qui sur ce produit va certes négocier dans les mêmes conditions que d'habitude, mais certainement avec une attention publique plus forte qu'en temps normal.

M^{me} PARIS.- Merci. Michèle ?

M^{me} MORIN-SURROCA.- Oui, c'était pour rebondir sur le commentaire de Jean-Claude et ce qui a été fait après sur cette notion de définir des éléments qui permettraient de documenter l'utilité, et du coup de peut-être souligner le besoin dans ce type plus particulier de pathologies qui ont un pronostic grave et/ou qui génèrent d'ailleurs un handicap important. Il conviendrait de considérer d'autres paramètres que les critères cliniques habituels pour mieux documenter cette dimension d'utilité. Cela permettrait de reboucler sur ce qui avait déjà été souligné dans le cadre de Spinraza et cela permettrait encore une fois de déboucher sur les demandes de données complémentaires qui seraient nécessaires.

M^{me} PARIS.- C'est entendu. Merci, Michèle. Valérie Clément ?

M^{me} CLÉMENT.- Merci. Je vais peut-être faire un commentaire dans la suite des remarques de Catherine Le Gales et de Caroline. La question qui nous est posée ici est la suivante. Que pouvons-nous faire, dans le cadre de cette commission, de ses missions et de ces outils, face à ce type de dossier ?

Il me semble qu'il y a trois niveaux de réponse. Le premier niveau a été évoqué par Jean-Claude. Je pense que le premier intérêt de notre positionnement pour guider l'allocation des ressources est la notion de coût d'opportunité. Il faut absolument mettre en avant la nécessité par l'industriel de documenter cette utilité, de faire une analyse coût-utilité, qui nous permet d'aller sur les coûts de déplacement et sur les coûts d'opportunité dans le système de santé que ce médicament fait peser. C'est le premier point. Je suis donc d'accord avec l'ajout du terme « indispensable ».

Le deuxième niveau, je pense, serait d'aller vers une prise en compte des bénéfices et des coûts totaux et là, peut-être que je mettrais plus l'accent sur la notion de coût. C'est quelque chose dont nous avons déjà discuté et sur lequel il est peut-être important de revenir dans le guide méthodologique. Là, typiquement, un coût supplémentaire, c'est le coût des aidants. Si nous pouvions élargir nos outils pour faire face à ce type de dossier, cela permettrait également d'aller vers une prise en compte de la dimension procédurale de cet état de santé, ici en l'occurrence des aidants et donc des bénéfices au-delà de la santé. C'est un deuxième niveau que nous n'allons pas régler là dans ce dossier, mais qu'il est important d'évoquer de nouveau parce que cela peut être un objectif et un outil de travail que nous nous fixons en commun.

Après, je rejoins tout à fait Christophe Adam. La question que nous nous posons fondamentalement est la suivante. Qu'est-ce qui va amener les citoyens, les décideurs et les responsables politiques à considérer qu'une technologie est trop chère, qu'un médicament est trop cher ? Du coup, ce troisième niveau serait vraiment de questionner éthiquement les arguments qu'on va mettre en avant pour considérer qu'un médicament est trop cher. Je suis d'accord avec l'idée qu'il faudrait que ce soit atteint ici dans ce dossier, mais je ne suis pas certaine que ce soit exactement le rôle et la mission de notre commission à ce stade. Merci.

M^{me} PARIS.- Merci. Caroline et Emmanuelle, vos mains se sont levées. Voulez-vous prendre la parole ?

M^{me} FOURNEYRON.- Non, c'était une erreur.

M^{me} IZAMBERT.- Pareil.

M^{me} PARIS.- Il y a, dans toutes les remarques qui ont été faites, des choses que nous pouvons facilement intégrer, comme sur les questions d'utilité. J'ai vu qu'il y avait des propositions. Je pense que les rapporteurs peuvent les prendre en compte. Sur les questions plus fondamentales qui ont été posées, je vous l'ai dit, j'ai plus de réserves sur leur prise en compte dans cet avis-là.

Du coup, de manière procédurale, je ne sais pas si nous devons proposer de voter l'avis comme il est ou si nous devons faire autre chose, ce qui voudrait dire qu'il faudrait que nous nous

réunissions de nouveau et de manière exceptionnelle dans les jours qui viennent pour ne pas retarder le dossier.

Michèle ou Catherine, peut-être avez-vous une expérience de ce genre de situation. Moi, je n'en ai pas beaucoup. Je ne sais pas s'il y a déjà eu des expériences de dossiers comme celui-là, sur lesquels il y a eu des avis qui sont assez divergents. Enfin, je pense que la divergence n'est pas sur le fond mais sur ce qui doit figurer et ce qui peut figurer dans l'avis. Pouvons-nous en dire un peu plus sans dépasser notre rôle ?

M^{me} LE GALES.- Je pense que Michèle, tu es mieux placée que moi. Je pense que nous avons déjà discuté ce point à plusieurs reprises sur ce dossier et j'avais compris qu'une décision avait été prise.

M^{me} PARIS.- Oui, ce que je propose c'est la conclusion telle qu'elle est, avec les petits aménagements. Après, peut-être peut-on voter sur cette proposition. C'est peut-être le plus simple.

M^{me} FOURNEYRON.- Est-ce que le point de règlement intérieur que je soulevais sur la possibilité d'annexer a pu être vérifié ? J'aimerais bien le savoir, parce que je pense qu'il y a beaucoup d'interventions qui vont dans le sens de renforcer le texte et d'être un peu plus incisif.

M^{me} MORIN-SURROCA.- Ce n'est pas noté aussi clairement dans le règlement intérieur. Il faut que nous nous rapprochions de notre service juridique.

M^{me} FOURNEYRON.- Du coup, je serais plus favorable à peut-être réunir de nouveau la commission le temps de proposer des modifications, parce que là c'est quand même compliqué.

M^{me} PARIS.- Michèle, pourriez-vous me rappeler les conditions d'accès aux comptes rendus des réunions de la CEESP ? Sont-ils sur demande ou sont-ils systématiquement publiés sur le site ? Je suis désolée, je devrais le savoir.

M^{me} FERRETTI.- Ils sont publiés systématiquement. Toutes les retranscriptions des débats sont publiées.

M^{me} PARIS.- Cela veut dire que d'une certaine façon, ces débats sont publics.

M^{me} FERRETTI.- Tout à fait,

M^{me} PARIS.- Ce n'est pas tout à fait la même portée que de l'attacher à l'avis.

M^{me} MORIN-SURROCA.- J'ai deux remarques. Nous pouvons apporter les éléments de renforcement et d'ajustement de la rédaction que nous pourrions soumettre au vote, parce que le règlement intérieur prévoit la possibilité dans certaines situations, après le débat en séance, de voter par courriel un projet d'avis.

À ce moment-là, soit on envoie le projet d'avis aux membres ayant participé aux débats et on indique la date limite pour effectuer ce vote, s'il n'y a pas de débat persistant ensuite, soit, si vous considérez que les éléments qui sont proposés-là ne répondent pas complètement aux demandes et que l'on doit retravailler davantage et débattre plus avant de cette proposition, il faut une séance supplémentaire.

M^{me} PARIS.- Nous partirions donc sur des propositions de modifications qui seraient soumises au vote par courriel.

M^{me} MORIN-SURROCA.- C'est une possibilité. Si nous voyons qu'il y a encore des éléments de débat, dans ce cas nous pouvons organiser une séance exceptionnelle pour bien mettre à plat la conclusion et la position de la CEESP sur cet avis économique.

M^{me} PARIS.- Les aspects sur lesquels nous pourrions insister seraient la question d'utilité et les aspects qualité de vie et handicap, mais sans en arriver jusqu'à nous prononcer sur la pertinence du remboursement pour rester dans notre champ. C'est cela ? C'est ce que je comprends. Jean-Claude ? Pardon, je n'ai pas fait dans l'ordre. Peut-être que c'est Martine en premier.

M^{me} BUNGENER.- Je ne sais pas du tout. En fait, c'était juste pour éventuellement proposer quelque chose qui permettrait peut-être de trancher maintenant. Ce serait de reprendre finalement la formulation de Catherine, en tout cas dans le début de sa dernière prise de parole. Cela consisterait à dire qu'une analyse de coût-utilité serait « indispensable » pour un produit qui ne fait la preuve de son efficacité dans aucune des dimensions de l'amélioration de l'état de santé, et reprendre après avec « et souligne d'autre part la nécessité ».

C'est-à-dire que du coup, cela nous permettrait de dire que de toute façon le dossier n'est pas défendable, qu'il n'y a rien en termes d'efficience, et d'ouvrir quand même sur l'ensemble des aspects de l'amélioration de santé, ce qui nous permettrait de rouvrir le débat après sans éventuellement retarder l'approbation aujourd'hui. C'est juste une proposition.

M^{me} PARIS.- D'accord. Catherine ?

M^{me} LE GALES.- Je voulais intervenir. Je vois un peu différentes possibilités aujourd'hui, au point où nous en sommes. La première, c'est que si la commission considère qu'effectivement il n'y a pas d'analyse coût-utilité et que c'était absolument indispensable dès ce moment, à ce moment-là cela veut dire que nous ne retenons pas l'analyse coût-résultat en analyse de référence avec les conclusions que cela signifie, et une réécriture qui n'est pas à la marge de la conclusion actuelle.

Pour ce qui est de la proposition d'une séance exceptionnelle, j'ai un peu de mal à comprendre quel sera son apport, sur quel sujet, etc. Personnellement, je serais plutôt pour aller vers un vote

avec la possibilité pour les membres d'annexer une explication de leur vote s'ils le souhaitent. Ce n'est pas une obligation, mais pour ceux qui le souhaitent, il s'agirait qu'il y ait la possibilité d'annexer un élément d'explication de vote.

M^{me} PARIS.- D'accord. Moi, je serais assez pour un vote aujourd'hui. Sur l'idée d'annexer des éléments, il faut que nous vérifiions si juridiquement c'est possible, mais nous nous engageons à le vérifier et à essayer de le faire, et encore une fois les débats sont publics. Jean-Claude ?

M. DUPONT.- Sur le principe, si on vérifiait que le rapport qui a été lu pouvait être annexé à l'avis, personnellement j'y serais favorable. En tout cas, c'est un point important. Le caractère public de nos transcriptions est effectivement un élément important, et merci beaucoup, Emmanuelle, d'avoir lu ton rapport puisqu'il y figure.

Je n'arrive pas à retrouver dans quel dossier, mais il me semble que dans au moins un dossier nous avons déjà rebouclé dans la conclusion sur les discussions et les débats que nous avons eus. Je cherchais, je n'ai pas réussi à remettre la main dessus, mais si nous ne pouvons pas attacher ce rapport à la conclusion de la CEESP, cela pourrait être un moyen dans la conclusion d'attirer l'attention vers nos débats. Ces débats sont publiquement accessibles, mais sont-ils lus ? C'est une autre question.

M^{me} PARIS.- Michèle ?

M^{me} MORIN-SURROCA.- Je vais pour répondre et rebondir sur la suggestion de Catherine, parce que nous voyons qu'il y a quand même des éléments de la conclusion à reprendre, si je comprends bien. Il y a la proposition qui a été faite par Martine Bungener à l'instant, il y a la proposition de Jean-Claude. Je pense qu'il faut prendre le temps quand même de le mettre en forme dans les éléments de conclusion pour la modifier. C'est ce à quoi visait la séance supplémentaire, ou alors, comme tu le disais, pour modifier de manière un peu plus substantielle, c'est-à-dire vraiment aller sur une conclusion par rapport à l'utilité.

Ces éléments-là, me semble-t-il, nécessitent quand même de prendre un petit peu de temps. Cela peut de toute manière passer par un envoi aux membres de la commission, comme je l'ai dit ensuite, pour nous assurer que cela correspond bien aux demandes qui ont été faites et que cela satisfait davantage la position des membres. C'était dans ce sens-là qu'on parlait éventuellement d'organiser une séance supplémentaire, mais si nous arrivons à caler une rédaction qui convient maintenant, effectivement il n'y en a pas besoin.

M^{me} PARIS.- Peut-être que Catherine veut intervenir de nouveau, mais ce qu'on a déjà fait dans le passé, c'est de voter en s'entendant sur le fait qu'il y aura une modification sur cette question d'utilité, en coordination avec un rapporteur. Je ne sais pas. Caroline ?

M^{me} IZAMBERT. - Moi, je suis favorable à l'ajout sur l'utilité. De mon point de vue, cela n'assume pas l'entièreté des débats sur l'impact budgétaire, le choix tragique à venir et la soutenabilité des dépenses de santé. Tout cela n'est pas dans cette formule. Je trouve que cette formulation ne permet pas du tout de rendre compte de cet aspect des débats qui a quand même été assez prégnant ce matin.

M^{me} PARIS.- [REDACTED] ou [REDACTED], pouvez-vous remettre l'aspect sur l'impact budgétaire et le coût d'opportunité ? Nous avons d'abord cette remarque générale. Il faut peut-être revenir sur la remarque générale. C'est une recommandation pour aller plus loin.

Il faut peut-être revenir sur l'impact budgétaire. Là c'est plus neutre, on dit que le prix est extrêmement élevé.

Je serais quand même assez favorable à ce que nous essayions de voter l'avis comme cela, avec la modification d'utilité, et à ce que nous nous engagions à regarder si on peut annexer le rapport, en particulier d'Emmanuelle. Je vois que Michèle suggère de retravailler la conclusion pour la faire circuler sur cet aspect d'utilité, mais pouvons-nous voter maintenant ou votons-nous après ? Michèle, dis-moi comment tu vois cela.

M^{me} MORIN-SURROCA. - Ce que je propose, c'est de retravailler la conclusion sur l'aspect d'utilité, avec une mise davantage en perspective de ce qui a été dit concernant la question de la soutenabilité. On la fait circuler, et à ce moment-là on vote sur le principe, sous réserve que les ajouts et modifications qui seront apportés pour apporter de la clarification et davantage rendre compte des débats soient mis en circulation. Si nous voyons que c'est ok, dans ce cas l'avis sera voté, mais nous pouvons partir du principe qu'il l'est si la nouvelle rédaction avec ces ajouts et modifications y répond, avec également un retour sur la demande concernant l'ajout du rapport en annexe de l'avis.

M^{me} PARIS.- D'accord. Je vois que [REDACTED] et Catherine ont demandé la parole. [REDACTED]

Un chef de projet de la HAS.- C'est juste pour revenir sur un point soulevé par Catherine.

Il me semble quand même important de bien comprendre ce que nous entendons par « l'analyse coût-utilité est indispensable ». Sous-entendons-nous que l'analyse coût-efficacité n'est pas retenue par la CEESP, et que donc nous considérons que le RDCR n'est pas retenu et qu'indirectement il s'agit d'une sorte de réserve majeure ? Dans ce cas, nous sommes sur un dossier complètement différent. Du coup, c'est un point qui est quand même assez important.

Ou alors, est-ce juste une formulation par laquelle nous cherchons vraiment à préciser que nous souhaitons une donnée de coût-utilité ? C'est quand même important de bien clarifier ce point pour nous.

M^{me} PARIS.- Merci. Catherine ?

M^{me} LE GALES.- Effectivement, merci [REDACTED]. Cela me paraît important de clarifier jusqu'où nous voulons aller sur la question de l'utilité. Soit nous considérons que c'est indispensable, et à ce moment-là nous n'acceptons pas une analyse de référence en coûts-résultat, soit c'est tout à fait indispensable mais cela n'a pas la même valeur ni le même engagement.

Il me semble qu'il y a eu un très gros débat sur ce dossier. Je pense qu'il est important aussi que la manière dont il sera voté en tienne compte et en rende compte. C'est-à-dire que pour moi, bien sûr il va y avoir des comptes rendus « sténotypés », etc., mais pour autant l'acte de vote est un acte important. Je pense qu'il y a consensus sur le fond, mais il n'y a pas consensus sur la manière de l'exprimer. Je ne sais pas exactement.

Je crois que rechercher un vote qui s'abstiendrait de la possibilité d'une explication de vote ne rendrait pas justice à la discussion. Je suis perplexe. Je pense que nous pouvons encore retravailler la conclusion qui est affichée actuellement. Elle a fait déjà l'objet de beaucoup de discussions. Je crains que si elle est améliorée elle ne le soit qu'à la marge et qu'elle ne permette pas de résoudre l'intégralité des discussions qui ont eu lieu. Peut-être faut-il coupler effectivement une amélioration à la marge de l'écriture de la conclusion actuelle, sous réserve que nous ayons réglé le problème du statut du coût-utilité, avec la possibilité d'explication de vote laissée à ceux qui la souhaitent.

M^{me} PARIS.- Ce serait idéal, je pense. Je ne suis pas du tout spécialiste. Je dois dire que c'est la première fois, à l'occasion de ce dossier, que je me suis interrogée sur la mesure d'utilité quand le patient lui-même n'est pas capable d'être interrogé. Vous m'avez dit dans des séances de travail qu'il existait des méthodes.

Ceci dit, je ne serais pas tellement en faveur d'une réserve majeure parce que j'ai peur que dans ce cas-là, tout ce travail soit finalement moins utile et moins utilisé que s'il n'y avait pas de réserve majeure. C'est mon avis. Si nous nous entendons là-dessus et si nous faisons des modifications uniquement à la marge et que nous étudions très sérieusement la possibilité d'annexer les explications de vote, en particulier le rapport d'Emmanuel et d'autres si certains le souhaitent, ce serait ma solution préférée.

C'est-à-dire que nous pouvons voter sous réserve de ces deux choses, et si jamais ce n'est pas possible nous y revenons. Voter ou ne pas voter ce matin ? Je pense qu'il faut que tu me donnes un conseil, Michèle.

M^{me} MORIN-SURROCA.- Je pense qu'il y a deux éléments. Le premier élément qu'a rappelé Catherine, surtout soulevé par [REDACTED], est la question de savoir si nous changeons les

modalités d'appréciation de cette analyse économique, considérant que ce que nous mettons derrière le caractère indispensable de l'analyse en coût-utilité signifie que nous n'en disposons pas et que nous ne pouvons pas conclure, induisant une réserve majeure. Je pense que c'est le premier point sur lequel nous pouvons nous mettre d'accord, et j'ai cru comprendre que c'était une question importante, mais finalement je ne sais pas ce qu'en pensent les membres de la commission.

C'est la première étape, parce que si jamais on considère que ce caractère indispensable revient à modifier la structure de l'analyse, c'est un travail qu'il faut reprendre et c'est une réserve majeure. Dans ce cas, on retravaille le dossier et on repassera sur un vote.

Si ce n'est pas la position de la commission, dans ce cas c'est un travail de réécriture de la conclusion. J'entends la demande de vote formel à retenir et à ce moment-là ce n'est pas un vote par mail, cela fait l'objet d'une séance, et dans l'intervalle nous aurons également les éléments de réponse du service juridique sur la possibilité, pour les positionnements spécifiques qui voudraient s'exprimer, d'être annexés au document d'avis. Je pense qu'il y a deux niveaux, mais peut-être que j'ai mal interprété.

M^{me} PARIS.- Je suis d'accord. Finalement, nous n'avons pas la position de la commission sur l'idée d'une réserve majeure ou non. J'ai exprimé mon avis. Catherine a posé une question. Jean-Claude, je ne sais pas si c'est en rapport avec cela.

M. DUPONT.- Je fais attention à ce que ce soit en rapport avec cette question. Comme nous votons sur un dossier au positionnement très structurant, j'assume un côté très individuel. Je serais assez pour ne pas aller vers la réserve majeure dans ce dossier, parce que nous sommes dans le cadre d'une évaluation en années de vie gagnées sur un critère de survie qui est quand même un critère d'un point de vue clinique, final, etc., et qui a quand même ses mérites.

« Indispensable » ou « vraiment nécessaire », sincèrement je pense que ce serait un peu jouer sur les mots. Nous avons déjà cette ambiguïté implicite. Je proposerais peut-être une notion de complément indispensable aux données de survie pour objectiver les bénéfices pour les patients.

C'est-à-dire que c'est un débat autour de la mesure de la santé dans des situations de handicap, en particulier de handicap sévère, donc peut-être que l'état des recherches ne nous permet pas d'avoir une mesure parfaite ou complète de ces états de santé. Là, nous avons une mesure qui est finale en termes de survie. Nous avons quelque chose dont nous ne pourrions jamais ôter le caractère indispensable, c'est que des données de qualité de vie et d'utilité apporteraient un complément d'information important pour objectiver les effets sur la santé des patients.

Peut-être que le fait d'introduire cette notion de complémentarité permet de justifier le fait que nous puissions insister sur le caractère nécessaire et indispensable sans pour autant aller vers une réserve majeure.

M^{me} PARIS.- Merci. Catherine ?

M^{me} LE GALES.- Merci. Sur cette question, je voudrais simplement rappeler les recommandations méthodologiques qui sont émises par la Haute Autorité de Santé quand il s'agit de choisir la méthode d'évaluation économique. Ce que l'on dit, c'est que lorsque la qualité de vie est importante, elle doit être mesurée et que c'est une analyse coût-utilité qui doit être mise en place.

Il me semble que dans ce cas particulier, nous avons effectivement des états de santé et nous avons des déficits fonctionnels dont nous sommes tous d'accord pour dire qu'ils vont avoir un impact sur la qualité de vie des personnes. En acceptant une analyse coût-résultat, ce que nous avons fait sur Spinraza il y a trois ans, mais c'était il y a trois ans, nous ne sommes pas tout à fait en accord avec nos propres recommandations. Je pense que c'est quelque chose sur lequel il faut que nous fassions attention.

M^{me} PARIS.- D'accord. C'est un rappel utile, merci. Jacques ?

M. ORVAIN.- Je suis un peu Catherine. D'abord merci, parce que je pense que toute cette discussion nous fait évoluer dans notre propre opinion, donc merci à tous.

Je trouve que nous sommes devant un dossier dont nous ne savons pas trop quelle est l'utilité, au bout du compte. Si c'est pour différer des discussions sur la fin de vie, à quoi bon tout cela ? Là, il y a un vrai problème parce que nous n'avons pas le critère. Nous n'avons pas l'utilité. Nous avons quelque chose qui est la survie globale, mais au bout du compte on se demande à quoi sert cette survie globale.

Je sais que c'est difficile. C'est peut-être difficile à entendre pour des parents. Je le comprends très bien, mais nous sommes vraiment dans une difficulté à trancher parce qu'au bout du compte, nous ne savons pas. Nous ne savons pas si toutes ces sommes qui sont investies valent le coup, et même indépendamment du prix, est-ce que cela vaut le coup ?

J'ai l'impression qu'une pression de temps nous est mise pour décider sur des choses compliquées. Je me dis que le fait de dire qu'il y a une réserve majeure, cela engage à faire les bonnes études et il y a peut-être des recommandations à faire pour préciser ce dont nous avons besoin comme informations, mais pour autant, je rappelle que pour l'instant il y a une ATU. Les familles ne sont donc pas privées du produit dans l'immédiat.

Après, à quoi servons-nous, si nous ne sommes pas là pour orienter les choix publics en termes d'investissement, dans un dossier où nous ne connaissons pas l'utilité, où nous ne savons pas à

quoi cela sert ? [REDACTED] mais certains d'entre vous l'ont étudié depuis beaucoup plus longtemps et de manière approfondie, et ils sont dans le même état de méconnaissance que moi. À un moment, je me dis qu'il n'y a peut-être pas urgence à vouloir absolument trancher sur des investissements lourds. La porte n'est pas fermée. C'est simplement que nous n'avons pas les éléments pour trancher.

M^{me} PARIS.- D'accord. Lionel ?

M. PERRIER.- Merci. Finalement, cela renvoie à la question suivante. Est-ce que l'analyse de sensibilité exprimée en coût par QALY [*inaudible 2:00:36*] ? Lorsqu'on se pose la question sur les événements indésirables, c'est un des points qui n'ont pas forcément été correctement pris en compte dans cette analyse. Je suis effectivement dubitatif.

M^{me} PARIS.- D'accord. Oui, il y a une analyse de sensibilité en coût par QALY. C'est cela ?

Un chef de projet de la HAS.- Oui, qui va entre 200 000 et 1,5 million.

M^{me} PARIS.- Si nous devons nous orienter sur une réserve majeure cela veut dire quand même qu'il faut modifier le dossier et que du coup, nous retardons le vote. Est-ce la position qui se dégage ? Valérie Clément ?

M^{me} CLÉMENT.- Oui. Je me pose la question de savoir ce qui nous oblige à mettre une réserve majeure en laissant le dossier tel qu'il est.

C'est-à-dire que le problème que nous avons eu jusqu'à présent avec cette histoire de réserve majeure, c'est que nous nous sommes imposés à nous-mêmes de ne pas expliciter, de ne pas donner de données quantifiées, dès lors qu'il y avait des réserves majeures. Est-ce inscrit quelque part ? C'est ma première question.

Je suis partagée sur la question. Je suis d'accord avec Catherine sur le fait que nous sommes en train de ne pas respecter le guide méthodologique. C'est un premier point. Surtout, il ne faut pas dire que l'analyse coût-utilité serait un bon complément. Je pense qu'il ne faut pas utiliser cette phrase.

En ce qui concerne la réserve majeure, pourquoi ne pourrions-nous pas mettre une réserve majeure tout en conservant l'analyse du dossier telle quelle est ? En effet, elle fournit également des informations qui peuvent être utiles.

M^{me} PARIS.- Je crois que l'on garde les informations. Catherine ?

M^{me} LE GALES.- Je vais aller dans ce sens. Merci, aux deux Valérie. J'irais bien dans ce sens-là. C'est-à-dire de dire que si nous allions vers la réserve majeure, ce qui nous permettrait d'être cohérents à la fois sur ce que nous pensons et sur le fait que la description des états de santé est

insuffisante dans ce dossier, pour utiliser un mot très édulcoré, nous mettons une réserve majeure sur le fait que nous n'avons pas d'analyse coût-utilité. Pour autant, il faut la regarder à nouveau mais je ne vois pas ce qui nous empêcherait de garder pratiquement la conclusion avec les éléments qui sont là, quitte à rajouter quelques points qui ont pu être discutés ce matin, et à ce moment-là de le soumettre au vote relativement rapidement.

Cela permettrait également d'avoir une levée de doutes sur la possibilité, si certains le veulent toujours, d'avoir des propos de clarification des votes s'ils pensent que c'est nécessaire. Moi, j'irais bien dans le sens de la mise en cohérence de ce que nous pensons sur l'importance de la prise en compte de la qualité de vie dans ce dossier, de garder tous nos commentaires tels qu'ils sont en les enrichissant de la discussion de ce matin, et d'ouvrir au vote ensuite dans une séance ad hoc, pour ne pas trop retarder le dossier. À moment-là, nous saurons si nous pouvons avoir des explications de vote ou pas.

M^{me} PARIS.- D'accord. Lionel ?

M. PERRIER.- Je suis bien d'accord. La conclusion porte essentiellement sur l'analyse de référence sur un RDCR exprimé en coût par année de vie gagnée. Ce n'est pas parce qu'on a une réserve majeure sur le problème de l'utilité qu'on ne peut pas mentionner ce niveau des RDCR exprimé en année de vie gagnée, et le paragraphe sur l'utilité reste bien sûr d'actualité.

M^{me} PARIS.- Je vais donner la parole à Jérôme. Le seul inconvénient c'est l'utilisation, parce que les données publiées peuvent rester bien entendu, mais c'est l'utilisation de l'avis ensuite par le CEPS. C'est cela que change la réserve majeure, la référence à cet avis. Jérôme ?

M. WITTEWER.- Oui, merci. C'était juste pour dire qu'il me semble effectivement, comme cela vient d'être dit, qu'au regard des discussions que nous venons d'avoir, ne pas mettre de réserve majeure et ne pas adosser de compléments serait quand même amputer sérieusement les discussions que nous avons eues ce matin. Cela me paraît délicat de ne pas mettre de réserve majeure et de ne pas avoir l'assurance que les doutes et les discussions que nous avons eues ce matin apparaissent dans l'avis.

Cela me paraît extrêmement délicat, donc la réserve majeure est un moyen d'exprimer quand même ces doutes et ces questions. Je vous ai beaucoup écoutés, et je n'avais pas d'avis très précis, mais il me semble vraiment très compliqué de signer cet avis en espérant que les gens écoutent les comptes rendus pour avoir l'ensemble de nos discussions. Je trouve que cela amputerait vraiment beaucoup un tel avis, donc une réserve majeure est le moyen d'exprimer ces doutes. Voilà mon point de vue.

M^{me} PARIS.- [REDACTED], je t'en prie, prends la parole.

Un chef de projet de la HAS.- C'est juste pour préciser que les échanges techniques et les questions sont repris en annexe de l'avis, et que dans nos questions nous avons clairement stipulé « dans ces conditions, une analyse en coût par année de vie gagnée sans ajustement par la qualité présentant les résultats en matière d'efficience demeure l'approche préférable bien que fragile, sous condition qu'elle soit conduite sur un horizon temporel très court.

L'industriel a proposé dans un premier temps un dossier avec une analyse en coût-efficacité à horizon temporel à vie entière et pour répondre à cela, nous avons repris ce commentaire. Je ne sais pas à quel point l'échange technique engage la commission à voter une réserve majeure sur le fait que l'analyse coût-utilité n'a pas été retenue, mais je vous donne juste cet élément pour que vous puissiez voter ensuite.

M^{me} PARIS.- C'est très important. Je crois que Carine va nous dire que cela n'engage pas la commission. C'est un peu embêtant.

M^{me} FERRETTI.- Ce que je voulais rappeler, c'est que dans l'accord-cadre actuel entre le CEPS et le LEEM, la réserve méthodologique majeure ne conduit à la levée de la garantie de prix européen que si la CEESP se prononce sur le caractère évitable de cette réserve. Dans l'article c'est formulé dans l'autre sens, mais dans ce cas il faut vraiment que nous précisions si c'est évitable ou non.

M^{me} PARIS.- Merci. Jean-Claude ?

M. DUPONT.- J'ai bien écouté les propositions de Catherine et de Valérie. Nous sommes absolument tous convaincus que la qualité de vie est importante dans ce dossier. J'aimerais tout de même avoir peut-être un éclairage technique dans le sens où la question est : la qualité de vie, mais mesurée comment ?

Le standard méthodologique de notre guide méthodologique est le Q5D. N'aurions-nous pas autant de raisons de penser que nous aurions des mesures à travers cet outil-là ? Je suis désolé de poser cette question à ce moment-là, mais quand même je suis très gêné. Je serais très gêné d'une réserve majeure et du fait qu'on ne transmette pas d'information sur ce qu'on en a souligné.

En l'occurrence, dans notre guide méthodologique nous avons un standard de mesure de la qualité de vie. Avons-nous des raisons de penser qu'elle aurait été adaptée pour mesurer les états de santé chez ces patients ? Pour le coup je n'exprime pas un doute personnel, j'exprime une demande d'éclaircissement technique et métrologique sur ce que nous aurions mesuré comme qualité de vie.

M^{me} PARIS.- Oui. Qui aurait-on interrogé ? C'est ma question.

M. DUPONT.- Surtout, nous aurions mesuré des pertes de fonctionnalité, mais de fait ce n'est pas toute la qualité de vie que nous voudrions pouvoir mesurer à travers les états de santé chez ces enfants.

M^{me} PARIS.- Emmanuelle Fourneyron.

M^{me} FOURNEYRON.- Oui, c'était simplement pour aller dans le sens de la proposition qu'a faite Catherine il y a quelques minutes, c'est-à-dire peut-être de s'orienter vers une réserve majeure, notamment en intégrant l'argument de Jérôme, en même temps de garder la conclusion telle qu'elle est maintenant en l'enrichissant éventuellement de quelques formulations de nos échanges, et en allant vers un vote qui permette aussi d'y annexer une explication de vote. Il me semble que ces trois parties nous permettraient d'avancer dans cette réunion.

M^{me} PARIS.- D'accord. Juste pour vérifier, on n'est pas gêné par le fait que pendant l'échange technique, qui j'entends bien n'engage pas du tout la commission, on ait dit, j'imagine en se conformant à nos méthodes et à nos exigences, "vous pouvez présenter une analyse coût-efficacité" ?

Bon. J'imagine que ce qu'il faut, c'est que nous reportions le vote. Je pense qu'il y a beaucoup de demandes qui se sont exprimées pour aller en faveur d'une réserve majeure et du fait de garder les conclusions. Je pense que c'est ce vers quoi nous nous orientons, avec l'organisation d'une séance exceptionnelle qui sera la plus courte possible avec les réponses aux questions, notamment quant à savoir si l'on peut annexer, de manière à voter. Nous faisons comme cela ?

La commission n'exprime pas d'avis contraire.

M^{me} PARIS.- C'est entendu.