

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

20 juillet 2021

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.

1. Adoption d'un projet d'avis — Avis économique ECO-EFFI 470 — Evrysdi (Roche SAS)

M^{me} PARIS.- Nous pouvons passer au premier avis économique, qui concerne le produit EVRYSDI.

Un Chef de Projet du SEESP.- Bonjour à tous. Nous profitons de la présentation de ce dossier pour remercier chaleureusement les deux rapporteurs du produit, Sylvain et Emmanuel, qui nous ont beaucoup aidés dans la réflexion sur l'instruction du dossier, l'analyse critique et la qualification des réserves. Je passe la parole tout de suite à un autre chef de projet pour la présentation du contexte.

Un Chef de Projet du SEESP.- Depuis fin mars 2021, le risdiplam a une autorisation de mise sur le marché issue d'une procédure centralisée. L'indication d'AMM porte sur le traitement de l'amyotrophie spinale 5q chez les patients de types I, II et III, non ambulant et ambulant, ainsi que chez les patients présymptomatiques avec une à quatre copies du gène SMN2. L'industriel revendique un service médical rendu important. Il revendique aussi une amélioration du service médical rendu modérée dans la stratégie thérapeutique de la SMA de types I et II et pour les patients non ambulants du type III. Il ne revendique pas de progrès thérapeutique dans la stratégie de prise en charge de la SMA de type III pour les patients ambulants et chez les patients présymptomatiques avec une à quatre copies du gène SMN2.

L'industriel revendique un prix par flacon de [REDACTED] euros TTC, donnant lieu à un chiffre d'affaires estimé à environ [REDACTED] d'euros par an. Concernant les impacts attendus, la population de patients estimée est de 1 200 patients dans l'ensemble de l'indication. D'autre part, deux contributions d'associations de patients ont été rapportées, une de l'association française ECLAS (Ensemble contre l'Amyotrophie Spinale de type I) et une autre de l'association AFM-Téléthon.

Concernant la pathologie, la SMA est une pathologie neuromusculaire génétique, rare, évolutive et invalidante, qui se révèle le plus souvent dans la petite enfance. Elle se caractérise par des conséquences principalement motrices, respiratoires, mais aussi sur la fonction bulbaire, c'est-à-dire principalement la capacité à déglutir. On distingue quatre types cliniques :

- deux types infantiles qui sont les SMA de types I et II ;
- un type juvénile qui est la SMA de type III ;
- un type de l'adulte qui est la SMA de type IV.

Concernant le médicament en lui-même, le risdiplam est un médicament classé comme étant orphelin, présenté sous forme de solution buvable et dont la posologie dépend de l'âge et du poids du patient.

Concernant le périmètre de l'évaluation, celle-ci a porté sur l'efficacité et l'impact budgétaire du risdiplam pour le traitement des patients atteints de SMA de types I, II et III non ambulants, qui représentent approximativement 77 % de la population de remboursement et d'AMM du risdiplam.

Dans le passé, la CEESP a eu à examiner deux produits traitant la SMA dans des indications similaires au risdiplam. Dans le présent dossier, l'industriel s'est appuyé sur les données de deux essais cliniques ayant inclus des patients atteints de SMA de types I, II et III.

Le premier essai, FIREFISH, est un essai non comparatif de recherche de dose et d'efficacité qui a inclus 62 patients âgés de 1 à 7 mois, atteints de SMA de type I et dont le critère de jugement principal était de tenir assis 5 secondes, sans appui, après 1 an de traitement.

L'industriel s'est aussi appuyé sur les données de l'étude SUNFISH, qui est un essai de recherche de dose et d'efficacité qui a inclus 231 patients âgés de 2 à 25 ans, atteints de SMA de types II et III, et dont le critère de jugement principal était l'évolution du score MFM-32 à 12 mois par rapport à l'inclusion.

Nous allons maintenant passer à l'analyse critique de l'efficacité dans la SMA de type I.

Un Chef de Projet du SEESP.- Merci. Nous avons deux modélisations distinctes. Dans la première modélisation, dans le type I, l'objectif était d'analyser l'efficacité du risdiplam par rapport aux trois comparateurs envisageables, à savoir le nusinersen donc le SPINRAZA, l'onasemnogene abeparvovec donc le ZOLGENSMA, et les meilleurs soins de support. L'industriel a mené une analyse coût-efficacité en analyse principale et une analyse coût-utilité en analyse exploratoire, et la perspective est collective, restreinte au système de santé. Nous vous proposons une réserve importante sur ce choix de perspective, compte tenu du fort handicap associé à la pathologie. Il nous semble que la restriction de la perspective au système de santé sans prendre en compte les autres coûts hors du système de santé est une limite à l'analyse, puisque cela ne prend pas en compte l'ensemble des coûts directs. L'horizon temporel est de 10 ans, l'actualisation est de 2,5 %. La population d'analyse est celle des patients atteints de SMA de type I dans ce premier modèle. Les comparateurs sont les trois comparateurs envisageables.

La modélisation porte sur la population de l'essai FIREFISH. Le modèle est un modèle de semi-Markov avec des états de santé, d'une part l'état « non assis » et la ventilation permanente, et

d'autre part des états de santé associés à la motricité, assis, debout, marche. Tous ces états peuvent conduire vers le décès, qui est un état absorbant du modèle.

Les probabilités de transition sont issues d'une part de l'étude FIREFISH, pour toutes les probabilités qui déterminent la progression dans les stades de mobilité vers la ventilation permanente, et sont issues de la littérature pour une partie des données de survie globale.

L'industriel a réalisé une comparaison indirecte, d'une part versus nusinersen et meilleurs soins de support, en faisant une MAIC non ancrée, puisque leur essai est non comparatif, via l'essai ENDEAR qui comparait le nusinersen aux meilleurs soins de support en retenant trois critères de jugement :

- le score HINE-2, qui est le score utilisé pour déterminer la progression dans le modèle, et qui était un score recueilli dans l'étude FIREFISH ;
- la survie sans ventilation ;
- la survie globale.

La MAIC n'était pas possible versus ZOLGENSMA, donc l'industriel a adopté une autre méthode de comparaison indirecte, la méthode STC, en travaillant sur l'essai STRIVE qui avait comme critère de jugement principal le critère BSID-III.

Sur cette modélisation nous vous proposons quatre réserves importantes :

- une réserve liée à la population simulée du fait de l'absence de données pour analyser la transposabilité de la population simulée, donc la population de l'essai FIREFISH, à la population susceptible d'être traitée en pratique courante ;
- une hypothèse très forte d'effet traitement constant au cours de la modélisation, qui ne peut pas être vérifiée compte tenu du court terme pour lequel les données sont disponibles ;
- l'estimation des probabilités mensuelles de transition qui est fondée sur un effectif très limité, puisqu'il n'y avait que 58 patients dans l'essai FIREFISH pour estimer toutes les probabilités de transition liées à la mobilité ;
- une comparaison indirecte non robuste dans un contexte néanmoins de pathologie qui touchait très peu de patients, avec plusieurs limites :
 - le fait d'avoir retenu deux méthodes différentes pour comparer le produit à des comparateurs, la MAIC non ancrée d'une part et la méthode STC d'autre part ;

- un appariement limité, puisqu'il ne se fait que sur trois variables alors que d'autres variables seraient susceptibles d'être déterminantes de l'effet du traitement ou du pronostic de la maladie ;
- des effectifs limités dans l'essai clinique ;
- une hypothèse d'équivalence non démontrée, qui correspond au choix de l'industriel de considérer que dès lors qu'il n'y a pas de différence significative mise en évidence entre les comparateurs on peut alors juger que les comparateurs sont équivalents. Or, compte tenu des effectifs des essais, nous sommes dans une situation où nous ne pouvons pas exclure que l'absence de différence ne soit liée qu'à un problème de puissance statistique ;
- enfin, pour la comparaison versus ZOLGENSMA, un critère de jugement différent retenu dans la comparaison indirecte, le critère BSID-III, qui n'était pas le comparateur retenu dans la modélisation.

Concernant les coûts, l'industriel retient les coûts d'acquisition et d'administration des traitements, qui n'appellent pas de commentaire particulier. Le coût de suivi des patients est issu d'une étude SNDS qui a cherché à collecter toutes les consommations de ressources liées à l'amyotrophie spinale dans le système SNDS, et il s'agit également des coûts de prise en charge des événements indésirables et des coûts liés à la fin de vie.

En miroir de la réserve posée sur la perspective de l'analyse, la limite de cette approche sur les coûts est celle d'une probable sous-estimation des coûts liés à la SMA. Au-delà de cette limite globale, nous n'avons pas identifié de problème particulier.

Concernant les résultats dans la SMA de type I, nous avons les deux comparateurs actifs du risdiplam qui sont dominés dans l'analyse principale. Par conséquent, la frontière d'efficience n'est composée que du risdiplam et des meilleurs soins de support, et on aboutit à un RDCR de 327 728 euros par année de vie gagnée.

Les analyses de sensibilité probabilistes montrent un RDCR moyen, à l'issue des 10 000 simulations, d'un peu plus de 315 000 euros par année de vie gagnée, donc assez proche du résultat de l'analyse de référence.

Vous voyez que le produit a environ 80 % de chances d'être le plus coût-efficace à un seuil d'environ 380 000 euros par année de vie gagnée. Les critères les plus déterminants sur le résultat sont :

- l'horizon temporel, qui fait baisser le RDCR lorsque l'horizon est raccourci ;

- l'utilisation des données de FIREFISH à 2 ans plutôt qu'à 1 an en analyse principale, qui fait augmenter le RDCR d'un peu plus de 10 % ;
- la variation du poids du patient, puisque vous avez vu que la posologie était dépendante du poids du patient.

Enfin, l'atténuation de l'effet traitement conduit également à réduire le RDCR.

Les principales variables qui sont source de l'incertitude statistique sont :

- le hazard ratio des meilleurs soins de support en termes de survie globale ;
- les coûts de suivi dans l'état de santé « assis » ;
- le pourcentage de filles dans la population d'analyse.

Par ailleurs, l'analyse exploratoire, en tenant compte des données de qualité de vie, indique un RDCR d'un peu plus de 690 000 euros par QALY, mais ce n'est qu'une analyse exploratoire.

Le RDCR est modifié à partir d'une baisse de prix de ■■■■ de risdiplam. C'est-à-dire que si le prix du risdiplam est baissé de ■■■■ on arrive à une équivalence des coûts totaux de la prise en charge des patients sous risdiplam et sous nusinersen, donc nusinersen revient sur la frontière d'efficacité.

L'industriel a également mené des analyses en scénario en faisant baisser le prix de ses comparateurs et pas seulement de son produit, et on observe qu'à partir d'une baisse de prix de 10 % des comparateurs, donc si tous les prix sont variés simultanément de la même proportion, risdiplam est exclu de la frontière d'efficacité et ZOLGENSMA revient sur la frontière à la place du risdiplam. Par contre, dans toutes les analyses, nusinersen reste dominé.

Je laisse l'autre chef de projet continuer sur le deuxième modèle.

Un Chef de Projet du SEESP.- Je vais donc vous présenter la suite de l'analyse critique de ce dossier, portant sur la SMA de types II et III non ambulants. L'objectif de cette analyse est d'analyser l'efficacité du risdiplam dans le traitement de l'amyotrophie spinale portant sur les patients de type II et III non ambulants.

Concernant le type d'analyse, contrairement à l'évaluation dans la SMA de type I, il y a une analyse de coût-utilité en référence qui est complétée par une analyse coût-efficacité en années de vie gagnée. La perspective retenue est une perspective collective restreinte au système de santé et de manière identique, nous faisons une proposition de réserve importante concernant la non-prise en compte de l'ensemble des coûts directs pertinents dans l'analyse, dans une pathologie marquée par un handicap important.

L'horizon temporel retenu dans cette analyse est de 40 ans, avec une actualisation à un taux de 2,5 %. La population d'analyse concerne les patients atteints de SMA de types II et III non ambulants et les comparateurs retenus pour cette analyse sont les meilleurs soins de support et le nusinersen, qui est donc SPINRAZA.

Concernant la modélisation de cette analyse, tout d'abord la population simulée correspond à la population de l'essai clinique SUNFISH. Cette dernière a soulevé une proposition de réserve importante concernant la transposabilité. En effet, les données sont limitées pour analyser la transposabilité de cette population simulée à la population susceptible d'être traitée.

Concernant la structure du modèle, le modèle proposé est un modèle de semi-Markov à 6 états de santé, que vous retrouvez sur la diapositive, qui va refléter l'histoire naturelle de la pathologie, avec notamment l'évolution de la fonction motrice des patients et la survie globale. Concernant les probabilités de transition, ces dernières reposent sur l'essai clinique SUNFISH et la littérature. Une comparaison indirecte a été proposée, permettant d'inclure le comparateur nusinersen, donc le SPINRAZA. Concernant les meilleurs soins de support, les estimations des probabilités de transition reposent sur l'essai clinique SUNFISH.

Un deuxième élément qui a suscité une proposition de réserve importante sur cette partie de modélisation concerne l'hypothèse d'extrapolation. En effet, un effet traitement relatif a été supposé maintenu et constant dans le temps pour les transitions entre les états de motricité. Un troisième élément, que vous retrouvez dans l'encart rouge à droite, porte sur l'estimation des probabilités de transition qui sont fondées sur des données limitées dans un contexte d'une pathologie qui va toucher un faible nombre de patients. C'est également une réserve en miroir avec ce que vous avez vu dans la première évaluation.

Un quatrième élément porte sur la comparaison indirecte permettant d'inclure le nusinersen dans l'évaluation, avec cinq points que nous souhaitons vous partager.

- Dans l'essai SUNFISH, la population est plus large que dans l'essai CHERISH, qui est inclus dans cette comparaison indirecte. Une solution pour réduire cette hétérogénéité a été de construire un sous-ensemble et donc une pseudo-population appelée CHERISH-Like, mais après appariement, l'échantillon est très réduit.
- L'appariement se fait sur un nombre limité de variables.
- La reconstruction de cette pseudo-population conduit à sélectionner une sous-population de l'essai clinique SUNFISH, et ainsi à construire une frontière d'efficience sur des populations hétérogènes.

- Du fait de la non-disponibilité d'un score d'échelle entre les essais et ce qui est retenu dans le modèle, nous avons une approximation de ces scores par une autre échelle, dont la justification par l'industriel semblerait peu convaincante.
- Sur cette comparaison indirecte, le cinquième élément est que compte tenu de l'incertitude des estimations, l'industriel a retenu une hypothèse d'équivalence de nusinersen par rapport au risdiplam, mais qui n'était pas démontrée.

Une dernière proposition de réserve sur cette diapositive est l'hypothèse d'un traitement à vie qui a été retenue pour risdiplam et nusinersen, mais qui est non étayée dans le dossier.

Concernant les utilités, je laisse [REDACTED] présenter la diapositive sur la qualité de vie.

Un Chef de Projet du SEESP.- Merci. L'industriel a procédé au recueil des données de qualité de vie au moyen du questionnaire EQ-5D-5L lors de l'essai clinique SUNFISH. Les patients âgés de 12 ans et plus ont renseigné eux-mêmes le questionnaire, tandis que pour les patients âgés de moins de 12 ans, les questionnaires ont été remplis par les soignants. Des désutilités relatives à la présence de scolioses ou d'une assistance respiratoire ont été appliquées aux patients qui en présenter.

La désutilité correspondant à la modalité « déclaration des patients âgés de plus de 12 ans » correspond à la valeur de surestimation de la qualité de vie qui a été identifiée par un modèle à effet mixte par rapport aux données de qualité de vie rapportées par les soignants. La méthodologie suivie dans la prise en compte de la désutilité liée à la modalité « déclaration des patients âgés de plus de 12 ans » n'a pas été explicitée de manière à permettre une analyse critique. De façon plus générale, la méthode d'estimation des valeurs d'utilité n'a pas été assez détaillée afin de permettre une analyse critique complète, ce qui nous amène à proposer une réserve importante.

Je laisse la suite à l'autre chef de projet.

Un Chef de Projet du SEESP.- Merci. Concernant les coûts, l'estimation appliquée pour les coûts est globalement similaire à la première analyse. Les coûts retenus sont :

- les coûts d'acquisition et d'administration des traitements ;
- les coûts de suivi des patients, qui ont été identifiés et estimés selon une étude SNDS qui a été menée par l'industriel, qui l'a souligné dans ce dossier ;
- les coûts de prise en charge des effets indésirables ;
- les coûts liés à la fin de vie.

L'approche est globalement acceptable, avec deux limites que nous pouvons mentionner, à savoir un coût identique entre les types II et III non ambulants et, en lien avec la réserve importante proposée sur la perspective, une probable sous-estimation du coût réel de la prise en charge des patients atteints de SMA.

Concernant les résultats de cette analyse, les résultats actualisés de cette analyse de référence sont présentés ici. Dans cette analyse, la survie était indépendante des traitements, mais dépendante du type de SMA. Ce que vous retrouvez ici dans le tableau des résultats, c'est que l'on a des années de vie gagnées qui vont être identiques entre les traitements.

Ensuite, pour un coût plus élevé et une efficacité équivalente, risdiplam est dominé par le traitement nusinersen, donc SPINRAZA. Le RDCR de nusinersen par rapport aux meilleurs soins de support est estimé à 19 294 937 euros par QALY. À droite, la frontière d'efficience est donc composée des meilleurs soins de support et du nusinersen.

Si l'on s'intéresse maintenant à l'exploration de l'incertitude, avec tout d'abord les analyses de sensibilités probabilistes, à l'issue de 10 000 simulations, le risdiplam reste dominé par le nusinersen, donc le RDCR n'est pas présenté. Le RDCR du nusinersen par rapport aux meilleurs soins de support varie beaucoup. On obtient un RDCR de 128 millions d'euros par QALY environ.

Si l'on s'intéresse maintenant à la courbe d'acceptabilité multioption, pour une disposition à payer inférieure à 4 millions d'euros, les meilleurs soins de support sont toujours plus efficaces et nusinersen est toujours le moins efficace.

Ensuite, si l'on s'intéresse aux analyses de sensibilité déterministes, malgré le fait que risdiplam soit dominé, l'industriel a quand même présenté les analyses de sensibilité déterministes en considérant le RDCR du risdiplam par rapport aux meilleurs soins de support. Une réserve importante a donc été proposée dans ce dossier.

Ensuite, concernant les analyses de sensibilité en scénario, seul le scénario prenant en compte une hypothèse de supériorité de l'efficacité sur les fonctions motrices pour le traitement risdiplam par rapport au nusinersen modifie les résultats et la frontière d'efficience. C'est la première ligne que vous retrouvez dans le tableau, avec un RDCR d'environ 17 millions d'euros par QALY.

Si l'on s'intéresse ensuite aux variations du RDCR en fonction du prix, tout d'abord avec une diminution de 25 % du prix de risdiplam, la frontière d'efficience est modifiée avec un RDCR d'environ 19 millions d'euros par QALY du risdiplam par rapport aux meilleurs soins de support. Avec une baisse de prix d'environ ■■■■ de risdiplam, on retrouve des coûts totaux de prise en charge sous risdiplam et sous nusinersen qui vont être égaux.

Par ailleurs, des analyses en scénario ont également été menées par l'industriel en appliquant des baisses de prix similaires à celle du risdiplam, tout comme ce que vous a présenté le chef de projet précédemment pour l'évaluation dans le type I. Avec l'application de ces baisses de prix, les conclusions sont inchangées.

Nous vous proposons maintenant de passer à l'analyse critique de l'impact budgétaire.

Un Chef de Projet du SEESP.- L'objectif de cette analyse d'impact budgétaire a été d'étudier l'impact sur les dépenses de l'assurance maladie de l'introduction de risdiplam dans le traitement de la SMA de types I, II et III non ambulants. La perspective retenue est celle de l'assurance maladie obligatoire, avec un horizon temporel de 5 ans. La population cible est celle des patients atteints de SMA de types I, II et III non ambulants. Concernant les comparateurs, les meilleurs soins de support et le nusinersen ont été inclus pour les patients de type I, II et III non ambulants et ZOLGENSMA pour les patients de types I et II. Pour l'identification, l'estimation et la valorisation des coûts, les sources sont homogènes avec le modèle d'efficience.

Si l'on s'intéresse maintenant aux résultats de cette analyse d'impact budgétaire, l'introduction de risdiplam entraîne, pour son prix retenu par l'industriel, un impact budgétaire cumulé sur 5 ans de [REDACTED] d'euros, soit une augmentation de 26,7 % par rapport au scénario n'incluant pas le risdiplam. Cet impact budgétaire est réparti selon les types de SMA. Il est de 0,9 % pour le type I, de 67 % pour le type II et de 32 % pour le type III non ambulant. En année 5, sur les dépenses totales de prise en charge, les patients non traités vont représenter 1 % des dépenses. Les patients traités par nusinersen représentent 14 % des dépenses totales. Les patients traités par risdiplam vont représenter 57 % des dépenses et les patients traités par ZOLGENSMA vont représenter 28 % des dépenses.

En synthèse de ce dossier, les différentes propositions de réserve ont été présentées. Juste pour rappel, pour la SMA de type I, il y a 5 réserves importantes proposées et 2 réserves mineures et pour la SMA de types II et III non ambulants, 8 réserves importantes et 1 réserve mineure sont proposées.

Pour la proposition de conclusion, je passe la parole à l'autre chef de projet.

Un Chef de Projet du SEESP.- Je vous propose de présenter directement le projet d'avis, que vous devez voir à l'écran. Concernant l'analyse d'efficience, nous vous proposons de rappeler l'objectif avec les populations concernées et de rappeler que le périmètre de l'évaluation représente à peu près 77 % de la population de remboursement et d'AMM. Nous faisons un rappel sur la conformité méthodologique, avec les différentes réserves sur lesquelles je ne reviens pas en détail puisque nous venons de vous les présenter. Sur la conclusion qui concerne l'efficience, la proposition est la suivante.

« Dans la SMA de type I, selon les hypothèses de l'industriel, au prix retenu dans la modélisation de [REDACTED] euros par flacon, l'utilisation de risdiplam est associée à un RDCR de 327 728 euros par année de vie gagnée versus meilleurs soins de support sur un horizon temporel de 10 ans. Ce RDCR est non retenu par la CEESP en raison d'une incertitude globale majeure associée à ce résultat.

Dans la SMA de type I, l'analyse principale ne tient pas compte de l'impact sur la qualité de vie, difficile à évaluer chez les nourrissons. L'analyse exploratoire indique la très forte sensibilité du résultat à l'intégration des utilités. Malgré la difficulté de leur mise en œuvre, la collecte et la production de données robustes de qualité de vie sont une nécessité pour que l'évaluation intègre la qualité de vie, essentielle pour des patients atteints de SMA pour lesquels un handicap moteur très sévère persiste.

Il est donc important de souligner que bien que l'analyse principale en année de vie soit acceptable compte tenu de l'absence de données de qualité de vie robustes dans la SMA de type I, elle ne permet pas de rendre compte de l'effet du risdiplam sur l'évolution du handicap des enfants atteints de SMA de type I sur le long terme. Par ailleurs, au regard de la persistance d'un handicap moteur pour une majorité de patients atteints de SMA (que ce soit pour le type I ou pour le type II/III non ambulant) malgré un traitement, il serait pertinent de prendre en compte l'ensemble des coûts associés au handicap dans une perspective collective (par exemple les allocations liées au handicap, ou à la scolarisation aménagée).

Dans la SMA de type II/III non ambulant, selon les hypothèses de l'industriel, risdiplam est dominé en coût par QALY au prix de [REDACTED] euros introduit dans la modélisation dans le type II et III non ambulant sur un horizon temporel de 40 ans. Risdiplam reste dominé dans toutes les analyses en scénario à l'exception de deux analyses : celle fondée sur les point estimates de la MAIC, et le RDCR de risdiplam est alors de 25 402 353 euros par QALY versus les meilleurs soins de support, et celle associée à une baisse de prix de [REDACTED] de risdiplam, et le RDCR est alors de 19 079 196 euros par QALY versus les meilleurs soins de support. Une incertitude globale majeure entoure ce résultat.

Dans les deux évaluations réalisées, les données sont très insuffisantes pour réaliser des modélisations robustes et les résultats présentés sont associés à une incertitude globale majeure. Celle-ci concerne la progression des patients dans les états de santé, l'effet relatif des traitements et l'impact des traitements sur la qualité de vie. Les résultats des analyses produites par l'industriel sont ainsi à interpréter au regard de plusieurs limites et des sources d'incertitude. »

Nous vous détaillons ici les sources d'incertitude.

« L'intégration de données cliniques limitées et le manque de robustesse des comparaisons indirectes

L'ensemble des comparaisons indirectes introduites dans le modèle se fondent sur des données très limitées et comportent des fragilités qui empêchent toute confiance dans les résultats obtenus. Une part de l'incertitude est mesurée et apparaît dans les intervalles de confiance extrêmement larges de l'estimation de l'effet relatif des traitements. Une autre part de l'incertitude n'est pas mesurée et correspond par exemple à l'absence de prise en compte de certaines variables dans l'appariement.

L'absence de données à long terme sur l'efficacité de risdiplam

Les données d'efficacité intégrées dans la modélisation reposent sur des données des essais cliniques FIREFISH et SUNFISH avec des résultats à 12 mois. Des analyses de sensibilité avec les résultats à 24 mois ont été menées. Quel que soit le type de SMA, un maintien de l'effet traitement sur le long terme a été appliqué sur l'ensemble de l'horizon temporel.

L'absence de données permettant de prendre en compte l'impact du handicap moteur de manière exhaustive

Les coûts totaux sont sous-estimés puisqu'ils ne prennent pas en compte les coûts non retrouvés dans le SNDS tels que les aides à domicile, ou les coûts liés à la scolarisation, alors que ces coûts peuvent être particulièrement importants dans une pathologie associée à un handicap important. »

Concernant l'analyse d'impact budgétaire, nous rappelons également l'objectif et le périmètre de l'évaluation par rapport à l'indication, qui est le même que celui pour l'analyse de l'efficacité. Nous n'avons pas de réserve méthodologique à émettre sur l'analyse d'impact budgétaire et nous vous présentons dans la conclusion les résultats qui viennent d'être présentés par le chef de projet.

Nous précisons à la fin de la conclusion « il convient de mentionner que cette analyse d'impact budgétaire ne tient pas compte de la possibilité pour un patient de recevoir des combinaisons de thérapies de manière concomitante ou séquentielle. De plus, l'industriel retient les hypothèses selon lesquelles [REDACTED] et l'incidence de la SMA est considérée comme constante dans le temps ».

Enfin, en conclusion globale de la commission, nous vous proposons le texte suivant.

« Compte tenu de ce qui précède, la commission conclut que l'évaluation déposée par l'industriel ne permet pas de démontrer l'efficacité de risdiplam pour les indications pour lesquelles il demande le remboursement en raison d'une incertitude globale majeure qui rend le résultat ininterprétable.

La baisse de prix qui permet d'égaliser le coût total des stratégies nusinersen et risdiplam ne garantit en aucun cas une dépense efficiente compte tenu du niveau extrêmement élevé du RDCR obtenu et des incertitudes associées aux estimations.

Les données sur lesquelles s'appuie l'accès au marché sont très limitées et insuffisantes pour comparer les produits. Dès lors, il est impossible d'identifier si un des traitements évalués est plus efficient que l'autre. La sophistication des approches calculatoires ne peut pas compenser l'insuffisance des données initiales.

Malgré un niveau d'incertitude majeur, le coût apparaît extraordinairement élevé au regard du bénéfice clinique attendu, dans un contexte de budget limité et alors que d'autres interventions à financer sont susceptibles d'être plus efficaces. Par conséquent, l'évaluation du risdiplam indique que l'acceptabilité du remboursement ne peut pas être fondée sur l'efficacité et le remboursement au prix revendiqué, et même aux prix simulés en analyses de sensibilité, conduit à une allocation non efficiente des ressources collectives, qui pourraient produire un résultat de santé global plus important en étant dépensées autrement. Néanmoins, une dépense non efficiente peut être justifiée en connaissance de cause au regard des préférences de la société.

L'industriel retient un prix [REDACTED] euros par flacon, soit [REDACTED] euros par an par patient. La commission souhaite attirer l'attention du décideur sur le fait que le traitement par risdiplam est un traitement administré sur la vie entière.

- *Dans l'analyse principale de la SMA de type I, sur un horizon temporel de 10 ans, le coût total moyen associé à la stratégie thérapeutique risdiplam est évalué par l'industriel à environ 2,2 millions d'euros par patient dont [REDACTED] pour le coût d'acquisition.*
- *Dans l'analyse principale de la SMA de type II/III non ambulants, sur un horizon de 40 ans, le coût total moyen associé à la stratégie thérapeutique est évalué par l'industriel à environ 7 millions d'euros par patient dont [REDACTED] pour le coût d'acquisition du traitement. Dans la SMA de type II/III non ambulants, pour un seuil de disposition à payer inférieur à 4 millions d'euros, les meilleurs soins de support sont toujours le traitement le plus coût-efficace alors que le nusinersen est toujours le traitement le moins coût-efficace et le risdiplam est dominé.*

Au regard des résultats présentés par l'industriel, aucun effet sur la durée de vie n'est attendu avec l'introduction de risdiplam dans la SMA de type II/III non ambulants. Les résultats de l'analyse principale du nusinersen par rapport aux meilleurs soins de support (risdiplam étant dominé) sont exprimés uniquement en impact sur la qualité de vie. Or, compte tenu des données disponibles, l'estimation des QALY demeure incertaine.

Par ailleurs, la CEESP souhaite attirer l'attention du CEPS sur deux éléments non pris en compte dans l'évaluation et susceptibles de modifier l'efficience des traitements et leur impact budgétaire :

- *l'éventuel questionnement sur une stratégie de dépistage (par exemple néonatal) qui évoluerait en France, et permettrait de traiter plus tôt les patients ;*
- *la possibilité d'administrer aux patients des combinaisons de thérapies, de manière concomitante ou séquentielle (bien qu'il n'existe à ce jour pas de résultats d'essais cliniques sur l'utilisation de deux traitements successifs chez les patients atteints de SMA). »*

Enfin, nous vous proposons de demander des données complémentaires compte tenu des sources d'incertitude identifiées. L'objectif serait de documenter :

- la durée effective de traitement qui pourrait être observée à travers le SNDS ;
- l'efficacité et la tolérance à moyen et long terme qui pourraient être observées à partir des données de registre ou du SNDS, notamment pour observer la survie globale associée au traitement ;
- les séquences ou éventuelles associations de traitements qui pourraient être identifiées à travers le SNDS ;
- la qualité de vie des patients et des aidants ;
- le coût du handicap, hors de ceux disponibles dans le SNDS.

Voilà la conclusion que nous vous proposons. Merci pour votre attention.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Les rapporteurs sur ce dossier sont Sylvain et Emmanuel. Qui souhaite intervenir ?

M. PICHETTI.- Merci pour cette présentation extrêmement claire. Je souhaiterais aussi remercier les chefs de projets du SEESP pour les échanges que nous avons eus au cours de l'examen de ce dossier.

Dans ce dossier, la méthode d'évaluation mise en œuvre par l'industriel semble plutôt acceptable même si, nous l'avons vu, elle soulève plusieurs réserves importantes qui sont communes aux deux évaluations qui ont été réalisées, à la fois risdiplam dans la SMA de type I et risdiplam dans la SMA de type II.

Je souscris évidemment à l'ensemble des réserves qui ont été présentées. J'aimerais peut-être insister sur la première réserve qui tient à l'absence de prise en compte des coûts du secteur médicosocial pour une pathologie qui est très fortement marquée par le handicap. Même s'il faut

saluer cette étude du SNDS, l'utilisation de données du seul secteur sanitaire issues du SNDS ne permet d'entrevoir qu'une partie limitée des coûts de la pathologie. Il y aurait eu un réel intérêt dans ce dossier à essayer d'estimer, même en approximant, les coûts du handicap qui doivent peser quand même très lourd dans la prise en charge de cette maladie.

Des hypothèses auraient pu être faites sur les coûts liés aux allocations associées au handicap, notamment la scolarisation, l'éducation spécialisée, pour ne citer que quelques exemples. Faute d'avoir procédé à cette analyse, les coûts qui sont présentés ici sont sous-estimés.

De façon plus générale, les données mobilisées dans ce dossier sont limitées. Elles sont aussi insuffisantes et ne permettent pas de réaliser des estimations suffisamment robustes. Elles conduisent donc à des résultats entachés d'une certaine incertitude. Cette incertitude peut être perçue lorsque l'on s'intéresse par exemple aux intervalles de confiance qui sont extrêmement larges de l'estimation de l'effet relatif des traitements, et ce n'est qu'un seul exemple de cette incertitude.

Pour finir, je souscris également pleinement à la conclusion de l'avis de la CEESP qui indique que l'acceptabilité du remboursement du produit évalué ne peut pas être fondée sur l'efficacité. Merci pour votre attention. Je passe la parole à Emmanuel.

M. RUSCH.- Merci, Sylvain. Je m'associe aux remerciements que Sylvain a déjà formulés vis-à-vis de l'équipe, pour un excellent dossier que je trouve très intéressant dans ce champ thérapeutique particulier, sur cette pathologie particulière. Dans le rapport écrit que j'ai remis, pour compléter et ne pas reprendre le propos de Sylvain auquel je m'associe tout à fait, j'ai commencé par rappeler les définitions autour de l'amyotrophie spinale et la façon dont on considère cette pathologie et dont on la décrit en différents types, sur lesquels repose l'analyse qui a été faite et l'avis d'efficacité, avec les types I, II, III, IV.

J'ai mis en parallèle les contributions des associations de patients parce que je trouve intéressant de voir ces deux contributions d'associations de patients, d'une part parce qu'elles témoignent bien de l'attente très importante des familles concernées, et on peut bien le comprendre, vis-à-vis de cette pathologie, et d'autre part parce qu'elles ne divisent pas la maladie en types I, II, III et IV. Elles considèrent qu'il s'agit d'une entité d'ensemble, ce qui nous interpelle sur les évolutions d'indication de la thérapeutique ou des thérapeutiques dans ce champ, même si aujourd'hui, dans l'analyse qui est présentée, il s'agit bien des indications telles qu'elles ont été obtenues au travers de l'autorisation de mise sur le marché. Cela interpelle sur les évolutions futures et j'ai trouvé cela très intéressant également.

Ensuite, toujours issu de ces contributions des associations de patients, on voit bien l'intérêt qu'il y a vis-à-vis de cette thérapeutique, dont la prise se fait par voie orale, par rapport à d'autres

thérapeutiques injectées en intrathécale. On voit bien l'intérêt que cela peut avoir pour les familles, et de ce fait je trouve les contributions des associations de patients tout à fait contributives, c'est le cas de le dire.

Concernant plus directement l'avis d'efficience, je n'ai pas grand-chose à ajouter à ce qui a été dit, si ce n'est que c'est un dossier qui donne un peu le vertige, parce que de temps en temps, au travers des modélisations, on manipule des sommes d'argent importantes. On a déjà l'habitude dans cette commission de manipuler des sommes d'argent importantes, mais dans certains scénarios, ici, on arrive à des extrêmes peu habituels. C'est aussi un dossier qui donne un peu le vertige parce que finalement, les données qui sont disponibles sont très limitées. Il s'agit d'une maladie rare, et le recul temporel dont on dispose vis-à-vis des thérapeutiques est relativement faible. La conséquence, vous l'avez vu, est un certain nombre de réserves importantes qui sont nombreuses dans ce dossier. Ces réserves importantes déterminent une incertitude qui donne un peu le vertige, ce qui explique la conclusion qui vous est proposée.

Par ailleurs, sans aller beaucoup plus loin et pour ne pas être trop long, on voit bien que dans le futur, un certain nombre de situations pourraient « bousculer » les analyses qui ont été faites. Il a été cité le fait que les traitements pourraient concomitamment ou successivement s'additionner. On voit aussi que des perspectives, quant au dépistage précoce, et notamment néonatal, pourraient remettre en cause en partie le schéma sur lequel repose cette analyse d'efficience. Je souscris et je m'associe pleinement, donc je donne un avis très favorable à ce dossier et à sa conclusion.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Martine a demandé la parole.

M^{me} BUNGENER.- Oui. Merci, Valérie. Je voulais réagir à ce qu'Emmanuel vient de dire, parce qu'il a pris un certain temps dans sa présentation pour évoquer les contributions de patients. En plus, il y en a deux. À moins que je n'aie lu trop rapidement, mais avec une fonction recherche rapide je n'ai pas non plus trouvé, j'ai l'impression que rien n'a été dit sur l'existence de ces contributions dans le texte, et pas nécessairement dans la conclusion, mais dans le texte préparatoire avant, dans l'avis qui nous est soumis. Il me semble quand même que par rapport à ce que nous avons fait ces derniers temps, même si maintenant cela peut se compter en mois et en années, quand il y avait des contributions de patients, nous les mentionnions au moins en disant en une ligne ou une demi-ligne ce qu'elles contenaient d'intéressant.

Emmanuel nous a quand même proposé un certain nombre d'éléments. Je me suis demandé si ma lecture était trop rapide ou si c'était vrai, et si oui, quelle était la justification ou la raison pour laquelle on ne les mentionnait pas du tout dans cet avis, alors qu'à mon sens nous avons un peu pris l'habitude de le faire, ce qui me semblait particulièrement pertinent.

M^{me} PARIS.- Je vous laisse répondre.

Un Chef de Projet du SEESP.- Nous n'avons pas détaillé les contributions de patients dans la présentation, mais elles sont bien mentionnées dans le début de l'avis lui-même. Dans le point 1.1.1.4, nous reprenons les deux contributions. Les contributions sont un peu plus longues que ce que nous reprenons dans l'avis, mais nous reprenons chaque fois la synthèse qui a été faite par l'association elle-même. C'est en page 5 de l'avis.

M^{me} BUNGNER.- Alors désolée, je suis allée trop vite.

M^{me} PARIS.- Je vais peut-être poser une question, voire deux, j'hésite. Premièrement, je voudrais juste vérifier que le niveau de réserve qui a été accordé à propos de la perspective système de santé versus une perspective plus large pour prendre en compte les coûts du handicap est bien cohérent avec ce que la CEESP a fait pour les autres dossiers concernant les pathologies SMA, c'est-à-dire les dossiers nusinersen et ZOLGENSMA. C'est juste pour vérifier que nous n'avons pas été plus sévères.

La critique est tout à fait justifiée. C'est-à-dire qu'effectivement, les coûts pour la collectivité vont bien au-delà de ce qu'il se passe dans le seul système de santé, mais est-ce que le niveau de réserve que nous avons posé est cohérent avec ce que nous avons fait pour les autres dossiers ? Dans mon souvenir, même si je n'étais pas encore là pour nusinersen et ZOLGENSMA, je n'ai pas l'impression qu'il y avait une perspective forcément plus large dans les autres dossiers, mais peut-être que ma mémoire me trompe.

Un Chef de Projet du SEESP.- Pour ZOLGENSMA, en tout cas, il me semble qu'il n'y a pas eu de réserve sur cette perspective. Après, dans le dossier il était mentionné que c'était une perspective collective, non restreinte au système de santé. Il n'y a donc pas eu de réserve. Sur le dossier SPINRAZA, je suis en train de vérifier mais il me semble qu'il n'y a pas eu de réserve non plus. Non, je ne crois pas qu'il y ait eu de réserve.

M^{me} PARIS.- Était-ce une perspective collective ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Non, c'était une perspective financeurs de soins, assurance maladie et reste à charge.

M^{me} PARIS.- D'accord. Nous pouvons nous donner quelques secondes. De toute façon, cet aspect n'est pas un élément déterminant de ce qui nous gêne le plus dans ce dossier, si je ne m'abuse, mais je voulais juste poser la question. Jean-Claude ?

M. DUPONT.- Sur ce sujet, je me pose la question suivante et elle n'est peut-être pas pertinente d'un point de vue technique et économique. Je comprends tout à fait l'enjeu de prendre en compte l'ensemble des coûts du point de vue de la collectivité. En lisant « les aides à domicile ou

les coûts liés à la scolarisation », je me pose la question suivante. Typiquement, les aides à domicile, avec un traitement plus efficace, qui est ce que la collectivité « achète » à travers n'importe quel traitement innovant, représentent des coûts censés refléter d'une certaine manière une baisse et une efficacité du traitement.

Par comparaison, l'opportunité de prendre en compte les coûts liés à la scolarisation dans un avis d'efficience est moins évidente pour moi. Je cherche juste à avoir un échange et une discussion dans le sens où d'une certaine manière, un traitement efficace qui permettrait une scolarisation, y compris avec un accompagnement, viendrait augmenter des coûts, ce qui se ferait un peu au détriment de l'appréciation du différentiel de coût lié au traitement. C'est une question assez naïve pour ma part, mais ce qui me semble en plus important ou intéressant à discuter, c'est le fait qu'implicitement on prendrait en compte, dans l'analyse d'efficience, des éléments de transfert entre certains secteurs, notamment ici le secteur éducatif pour l'exemple des coûts d'éducation. J'avoue ne pas être très au clair, vous le sentez bien, sur l'opportunité de mentionner ces coûts. Tout élément de clarification et de discussion est le bienvenu. Cela me semble extrêmement important pour ce type de pathologie. Je me permets de laisser cette question aussi imprécise qu'elle l'est dans mon esprit dans l'immédiat.

M^{me} PARIS.- Je vous laisse répondre.

Un Chef de Projet du SEESP.- Voulais-tu répondre, Sylvain ?

M. PICHETTI.- Ce qui nous embête aussi un peu, par exemple, c'est que nous n'avons pas une visibilité complète sur les restes à charge des personnes, puisqu'on voit seulement la partie sanitaire de ce qui est pris en charge par l'assurance maladie obligatoire, mais lorsqu'on va acheter par exemple un fauteuil roulant, il peut y avoir la prestation de compensation du handicap qui va venir ajouter un étage de financement et éventuellement en plus les fonds de compensation départementaux. C'est vrai que du coup je souscris à ta question, Jean-Claude, mais cela va aussi au-delà de cela.

Nous n'avons pas de visibilité complète non plus sur les restes à charge et sur les allocations. C'est ce qui est un peu embêtant. Certes l'industriel a déjà beaucoup travaillé sur les données du SNDS et nous avons salué l'effort qui avait été réalisé, mais peut-être qu'en faisant des hypothèses en plus sur le handicap, il y avait une possibilité d'aller un peu plus loin que ce qui a été fait. C'est pour cela que nous avons un peu proposé cette réserve.

M. DUPONT.- Je trouve cela très intéressant et très important. Dans plusieurs dossiers dans lesquels nous étions sur des pathologies qui se traduisaient aussi par des problématiques de handicap, nous mentionnions la question des restes à charge dans la partie « avis », soit dans la conclusion soit dans les données complémentaires. Là, il ne me semble pas que ce soit le cas. J'ai

fait une recherche très rapide, et j'espère ne pas me tromper, mais il me semble que la mention des restes à charge apparaît plus tard, dans un tableau en page 14. Peut-être que, de ce point de vue, la réflexion de la commission autour de la question de la mesure des coûts dans ce dossier mériterait d'être précisée.

Un Chef de Projet du SEESP.- Il me semble que nous le mentionnons dans l'avis lui-même.

M^{me} PARIS.- En groupe de travail, nous avons eu une discussion sur l'utilisation du terme « reste à charge » parce qu'on mentionnait des catégories de dépenses qui n'étaient pas du reste à charge au sens où on l'entend habituellement, c'est-à-dire qui reste à la charge du patient une fois que l'assurance maladie est passée, mais oui, c'est mentionné dans le dossier.

Un Chef de Projet du SEESP.- C'est la raison pour laquelle le terme « reste à charge » n'apparaît plus, puisqu'il y a des coûts qui ne sont pas du tout pris en charge par l'assurance maladie et qui ne sont donc pas un reste à charge au sens technique. Par contre, c'est bien un coût à la charge des familles.

M^{me} PARIS.- Jacques ?

M. ORVAIN.- Comme Jean-Claude, j'étais un peu embarrassé par le signalement de la question de la scolarité et des coûts associés à la scolarité, parce que cela peut entraîner des raisonnements un peu bizarres. Le problème, c'est que nous pouvons parler des coûts mais il faudrait aussi parler de la forte utilité à avoir une scolarité. Si on voulait prendre cela en compte, il faudrait donc aussi signaler que cette utilité est très mal appréciée. Cela me gêne un peu qu'à un moment on dise « si quelqu'un peut avoir accès à la scolarité, cela va faire un coût supplémentaire ». Je le dis un peu brutalement, mais j'ai eu un peu le même embarras que Jean-Claude.

M^{me} PARIS.- Oui, c'est-à-dire que probablement, si on va jusqu'à une approche qui se rapproche un peu d'une approche sociétale, il faut à ce moment-là que l'on prenne en compte aussi d'autres types de bénéfices.

M. ORVAIN.- Oui, les autres utilités associées.

M^{me} PARIS.- Ou même d'autres types de bénéfices.

M. ORVAIN.- Oui, puisqu'y compris au niveau de la population, on apporte une forte utilité à ce que ces enfants puissent avoir accès à la scolarité et on ne sait pas le mesurer.

M^{me} PARIS.- Daniel Bideau, est-ce sur ce sujet que vous vouliez intervenir ?

M. BIDEAU.- Absolument. Je voulais simplement ajouter qu'il y a un élément important, à savoir les coûts d'accompagnement sur le scolaire, d'une part, mais aussi les coûts médicosociaux, c'est-

à-dire ces coûts d'accompagnement par des personnels spécialisés, etc. Ce sont des éléments qui ne sont pas vraiment mis en place. Il y a quand même une loi sur l'intégration scolaire des personnes handicapées, qui si je me souviens bien date du début du siècle et qui vise à trouver des solutions pour intégrer au maximum dans la société les personnes handicapées au niveau des groupes scolaires, et à trouver des solutions d'accompagnement et de prise en charge. Je crois que ce sont ces éléments qui sont peut-être à faire ressortir quelque part, peut-être en référence à cette loi, qui est quand même une loi importante. Ils sont abordés et évoqués, mais peut-être pas assez explicitement.

M^{me} PARIS.- Je propose que nous laissions le chef de projet répondre.

Un Chef de Projet du SEESP.- Oui. L'idée de prendre en compte les coûts liés à une scolarité aménagée n'est pas du tout dans la perspective de se dire que si le patient répond au traitement, et donc si le traitement est efficace, cela va lui permettre d'aller à l'école et donc augmenter les coûts. En fait, nous n'avons même pas assez de données de coûts pour savoir si c'est finalement plus coûteux d'aller à l'école ou d'être dans une autre situation où l'enfant n'irait pas à l'école.

Nous sommes vraiment dans une perspective de dire que c'est une pathologie qui a un retentissement très fort en termes de handicap, et qui représente donc probablement une charge financière importante pour les familles, et il nous semble difficile d'évaluer un traitement dans cette pathologie sans se poser des questions sur ce coût en général, et pas seulement le coût évité ou supplémentaire en fonction de l'efficacité du traitement.

Par ailleurs, en théorie au moins, même si nous savons que l'outil est imparfait et qu'il le capte peut-être difficilement, les utilités telles qu'elles sont mesurées sont censées prendre en compte cet aspect. La différence d'utilité entre les états peut prendre en compte indirectement le fait d'être scolarisé ou non. En effet, un enfant qui marche a évidemment une utilité supérieure à un enfant qui ne peut pas tenir debout et indirectement, on sait que c'est lié à une possibilité ou non de scolarité. Il n'y a donc pas d'incohérence, en tout cas théorique, entre le périmètre de la valorisation des états de santé par le biais des utilités et la prise en compte des coûts, y compris en dehors du champ sanitaire, en tout cas en théorie.

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

M^{me} LE GALES.- Je voulais souscrire à ce que vient de dire le chef de projet. Ce sont des pathologies qui ont des conséquences absolument massives sur la vie quotidienne des personnes et de leur famille, donc il me semble que nous ne pouvons pas ne pas essayer de regarder ces aspects-là, non pas pour faire du coût-bénéfice de la scolarisation et voir quelle est la réalité de la scolarisation de ces enfants, puisque c'est une autre question qui va bien au-delà de ce sur quoi nous discutons, mais il me semble que nous ne pouvons pas laisser invisibles les conséquences,

sur la vie quotidienne des familles et des enfants, de ces pathologies accompagnées de limitations fonctionnelles absolument drastiques.

Cela va du fauteuil roulant électrique à beaucoup d'autres aides techniques, aménagements du logement, aménagement des environnements, transport médicalisé, etc. C'est vrai que c'est pris en partie par la loi dans le cadre du dispositif de compensation, mais là encore ce n'est qu'une partie et je pense qu'il doit y avoir une sensibilité de l'intégralité de la société à ces questions sur la façon dont vivent ces familles et sur les conséquences sur la vie quotidienne de ces familles et de ces enfants qui sont soumis à des pathologies extrêmement invalidantes. Je crois que c'est quelque chose qui doit être décrit et être mis à jour de la manière la plus transparente possible.

Nous le faisons peut-être ici d'une manière que certains jugent maladroite, et il faut peut-être essayer d'arranger les choses, mais franchement je crois qu'il faut vraiment être extrêmement vigilant sur des pathologies qui sont accompagnées de limitations fonctionnelles majeures, puisque lorsqu'on parle d'état assis, ce sont des enfants qui sont assis quelques secondes. On est encore très loin du moment où ils pourront être scolarisés, et les conditions de scolarisation nécessitent des aides techniques, des aides humaines et des aides informelles absolument massives que l'on doit pouvoir décrire si l'on veut vraiment prétendre faire une évaluation économique de qualité.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup pour ces précisions.

Un Chef de Projet du SEESP.- Tout d'abord, merci à l'équipe pour cette présentation claire. J'ai deux petites interrogations. La première est par rapport à une présentation du chef de projet dans la diapositive numéro 23, par rapport à une analyse de sensibilité déterministe qui n'était pas considérée comme pertinente. Je me demande comment l'on peut présenter des analyses de sensibilité probabilistes quand on juge que les analyses de sensibilité déterministes ne sont pas bonnes, parce que les distributions des variables dans les analyses probabilistes sont fondées sur les mêmes éléments que ceux qui ont été utilisés dans l'analyse déterministe.

La maladie étant rare, et avec le recul dont nous disposons, mon deuxième commentaire porte sur la proposition faite dans les données complémentaires de demander les séquences de traitements à partir du SNDS. Sur des maladies comme la polyarthrite, le diabète, la sclérose en plaques, où nous avons suffisamment de recul depuis 20 ans ou 30 ans, il est déjà un peu difficile de demander à trouver des séquences de traitements pour une maladie rare.

Le deuxième problème, c'est qu'il y a déjà des limites dans les essais menés que vous avez analysés. Imaginez si vous êtes au niveau de la deuxième ligne de la séquence de traitements. Vous risquez de ne pas trouver d'observations. Vous appliquez les mêmes comparaisons

indirectes. Demander des séquences de traitements est peut-être l'idéal, mais ce n'est peut-être pas très pragmatique. Merci.

M^{me} PARIS.- Souhaitez-vous répondre ? Sinon, je laisse Lionel poser sa question et vous répondez après. Lionel ?

M. PERRIER.- C'était simplement pour revenir sur la notion d'éducation et d'aménagement de la scolarité. Comme le disait fort bien Catherine, l'impact sur les aidants est majeur. Il faut aller chercher l'enfant à tout moment parce qu'il est en difficulté, il y a l'aménagement de la scolarité à domicile. Cela impacte les aidants de façon majeure, donc c'est un point qui aurait dû être pris en compte dans le dossier, au moins pour apprécier l'impact sur le volume horaire de cette pathologie.

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

M^{me} FOURNIER.- J'ai une toute petite remarque pour prolonger la réflexion sur les contributions des associations de patients, mais en fait cela va au-delà. De quelle manière pourrait-on évoquer le fait que la principale amélioration liée à ce traitement est le mode d'administration, qui est une prise orale quotidienne, contre une injection intrathécale régulière ? Je ne sais pas exactement quelle est la fréquence de cette injection dans le traitement comparateur, mais j'ai l'impression qu'il y a une grosse amélioration qui fait que l'on n'a pas à aller à l'hôpital pour une injection qui est quand même faite dans des conditions un peu lourdes. Je me demande s'il ne faudrait pas évoquer cela, ce qui n'enlève aucune des autres réserves. Ce médicament se présente essentiellement ainsi, donc comment pouvons-nous traiter cette question, selon vous ?

M^{me} PARIS.- C'est une question intéressante. Effectivement, c'est frappant, la contribution de patients explique que lorsqu'on passe d'un stade à l'autre, on peut devenir éligible ou non au traitement oral pour remplacer un traitement administré par voie intrathécale, qui paraît plus contraignante et impressionnante pour les patients. Je vous laisse répondre.

Un Chef de Projet du SEESP.- Je vais préciser. Pour le traitement ZOLGENSMA, c'est une administration unique. Pour SPINRAZA, par voie intrathécale, on va avoir 4 doses de charge à J0, J14, J28 et J63. Ensuite, c'est une dose d'entretien tous les 4 mois.

M^{me} FOURNIER.- Merci.

Un Chef de Projet du SEESP.- Je veux bien répondre sur les points soulevés par le chef de projet. Effectivement, nous sommes embarrassés par l'exploration de l'incertitude dans le type II/III, où l'on voit la moyenne des analyses de sensibilités menées dans le cadre de l'analyse de sensibilité probabiliste qui n'est pas du tout proche de l'analyse faite en analyse principale, puisqu'on passe, de mémoire, de 19 millions à 128 millions. C'est un résultat qui n'est pas habituel et qui pose

question, et nous n'avons pas suffisamment d'éléments pour savoir si cela vient d'un problème de choix des paramètres, avec un choix très biaisé en analyse principale, ou si cela vient d'autre chose. De toute façon, nous sommes dans une analyse extrêmement incertaine, donc cela vient souligner cette incertitude.

Concernant les données dans le SNDS, elles existent en tout cas dans le SNDS donc peut-être que l'industriel aura du mal à les collecter, notamment parce qu'il y a tellement peu de patients qu'il y a probablement des questions d'accès aux données, si les données sont recherchées par l'industriel ou un prestataire qui travaillerait avec lui, mais en tout cas ce sont des données qui peuvent être identifiées parce que les traitements sont très spécifiques de la pathologie. Techniquement, indépendamment des questions d'accès, cela ne doit pas être si compliqué d'observer les séquences de traitements sur ces traitements, et compte tenu de leurs coûts, pour chacun, cela peut être intéressant de savoir s'ils sont pris de façon séquentielle ou si chaque patient n'en reçoit qu'un à un moment donné. Je ne sais pas si cela répond à ta question.

Un Chef de Projet du SEESP.- Oui, merci. Ce que j'ai voulu dire pour les analyses probabilistes, c'est que les deux sont probablement biaisées, parce que même s'il y a un écart entre les deux, l'analyse probabiliste se fonde sur les paramètres déterministes, mais tu as bien souligné la difficulté.

Pour les séquences, effectivement il est toujours intéressant d'extraire des données même à titre exploratoire. C'est toujours intéressant pour avoir plus d'informations. Merci beaucoup de ces précisions.

M^{me} PARIS.- Lionel, peut-être veux-tu donner à haute voix le commentaire que tu as mis dans le tchat. Il est important et il répond à une des questions qui a été posée.

M. PERRIER.- Je n'ai plus tout le dossier ZOLGENSMA en tête, mais en allant voir dans le projet d'avis, la version du 17 novembre 2020 mise à jour, on peut lire en page 11 que le coût du handicap avait été pris en compte en analyse de sensibilité et que nous avons dressé une réserve mineure.

Un Chef de Projet du SEESP.- Merci pour le commentaire. Pour compléter, effectivement il y a une analyse de sensibilité avec un coût moyen annuel issu d'une publication qui avait été menée.

M^{me} PARIS.- C'est entendu, merci beaucoup. Y a-t-il d'autres commentaires ou questions sur ce dossier ? Je vois que Martine soutient la proposition de Cécile pour faire mention de l'amélioration du mode d'administration. J'imagine qu'il est potentiellement pris en compte dans l'utilité, mais je crois qu'il n'en est pas question dans la conclusion.

Un Chef de Projet du SEESP.- Nous n'avons pas fait spécialement mention de cet élément.

M^{me} PARIS.- Je ne sais pas si vous voyez un moyen de l'ajouter facilement. C'est vrai qu'il figure dans la contribution patients, mais devrions-nous ajouter quelque chose dans la conclusion ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Nous pouvons ajouter une phrase mais peut-être plus dans la conclusion générale que dans la conclusion sur l'efficacité ou sur l'impact budgétaire, parce que je pense que ce n'est pas pris en compte directement dans l'analyse de l'efficacité, et a fortiori dans l'analyse d'impact budgétaire. Nous pouvons ajouter une phrase. Avez-vous une proposition de formulation ? Voulez-vous que la commission reprenne à son compte l'avis des associations de patients avec une formulation du type « la CEESP est attentive à la position des associations de patients sur l'importance de la mise à disposition d'un traitement par voie orale » ?

M^{me} BUNGENER.- Oui, ou « du changement du mode d'administration, moins contraignant ».

Un Chef de Projet du SEESP.- Oui, c'est sûr que c'est moins lourd.

M^{me} BUNGENER.- C'est le cas à la fois pour les personnes et pour les accompagnateurs et les aidants. Je crois que ce serait juste cela. « La CEESP est attentive, suite à la contribution patients, aux améliorations liées au mode d'administration du traitement ». C'est tout, mais il faut déjà le souligner, ce sont quand même des avancées importantes.

M^{me} LE GALES.- Excusez-moi d'intervenir dans cette conversation sur ce sujet. Cela est vrai pour une comparaison avec SPINRAZA. C'est-à-dire que cette question de passer de la voie intrathécale à une administration orale se pose dans le cadre de la comparaison avec SPINRAZA. Cela n'a pas de validité dans le cadre d'une comparaison avec ZOLGENSMA.

Voulons-nous véritablement mettre l'accent sur cette comparaison ou voulons-nous, de manière plus large, mettre l'action sur l'importance de la mise à disposition d'une diversité de traitements qui pour certains présentent l'intérêt de l'administration orale, etc. ? Je suis un peu ennuyée du fait que l'on cible uniquement sur cette comparaison, étant entendu également que l'on va probablement aller vers des combinaisons de traitements à un horizon relativement rapproché.

N'est-ce pas plutôt le fait que dans un laps de temps très rapproché, il est possible aujourd'hui d'avoir des traitements diversifiés qui peuvent permettre, pour certains, d'alléger les modes d'administration, et qui peuvent permettre à des enfants qui n'étaient pas éligibles à certains traitements de devenir éligibles à d'autres traitements, etc. ?

Je me demande s'il ne faudrait pas une formulation un tout petit peu plus large pour ne pas, a priori, cibler simplement une comparaison avec un autre produit, et également pour garder l'idée qu'il va y avoir probablement des combinaisons et que là encore, nous ne savons pas très bien comment les choses vont se faire, même si je suis d'accord avec vous sur le fait qu'entre une injection intrathécale et une administration à la maison, ce n'est pas comparable et que

l'évaluation économique a des difficultés à rendre ceci visible. Je ne suis pas sûre que nous pourrions véritablement faire une différence là-dessus dans le cadre du travail pour d'autres raisons. Je serais plutôt pour une formulation un tout petit peu plus large.

M^{me} BUNGENER.- Tu as raison, il faut une formulation complètement large, simplement en attirant l'attention sur les modalités d'allègement des modes d'administration en disant que nous sommes soucieux de cela, sans entrer dans cette comparaison. Il faudrait juste ajouter dans l'analyse que la CEESP est attentive à toute modalité d'allègement des modes de dispensation pour les patients. Je crois qu'il ne faut pas aller plus loin, effectivement. C'est un élément important.

Nous n'y serons plus, mais nous risquons d'avoir de plus en plus de dossiers qui plaident un allègement de ces modes d'administration. Nous l'avons d'ailleurs déjà évoqué dans certains dossiers. C'est pour cela que je pense qu'il est important de le dire explicitement, vous avez raison de le dire, même si ce n'est qu'une phrase dans la conclusion générale sans entrer dans l'analyse d'efficience, qui ramènerait à une comparaison produit contre produit.

M^{me} FOURNIER.- Oui, je vous suis tout à fait. Je pense que c'est important de montrer que nous le prenons en compte, pourquoi pas même à visée pédagogique dans le calcul des utilités. C'est quelque chose qui est intégré. Cela montre que c'est pris en compte, et que nous le prenons en compte de manière plus large ensuite, en termes de diversité de traitements accessibles et d'adaptation aux besoins divers des patients.

M^{me} BUNGENER.- Je crois que votre phrase est bien. Il faudrait juste la conclure par « disponible par différentes voies d'administration dont certaines sont plus légères ou moins contraignantes que d'autres ».

M^{me} LE GALES.- Ne voulez-vous pas parler de modalité plutôt que de voie d'administration ? Le terme « modalité d'administration » me paraît plus large.

M^{me} BUNGENER.- « Dont certaines sont moins contraignantes que d'autres. » Je crois que cette notion de contrainte est importante, c'est ce qui nous intéresse.

M^{me} LE GALES.- Personnellement, je serais aussi pour mettre « peuvent être moins contraignantes », parce qu'au moment de l'introduction de nusinersen, nous avons souligné que l'on était sur une transformation thérapeutique massive, puisque c'était le premier produit, mais après on s'est aperçu que dans la réalité des choses c'était très compliqué pour les familles. Cela créait des difficultés différentes pour faciliter les conditions d'administration. Cela supposait un certain nombre de choses, etc. Je pense qu'il faut que nous fassions très attention quand même.

M^{me} BUNGENER.- Les mots importants, ce sont « différentes » et « contraignantes ». Après, qu'on le mette au conditionnel ou que ce soit une possibilité, cela ne change pas grand-chose. Je crois que c'est cette intention-là que nous devons mettre en avant, et elle me semble très bien faite. Cela me semble très bien. Merci à Cécile.

Un Chef de Projet du SEESP.- Il y avait une proposition de Jean-Claude de faire référence aux préférences exprimées par les familles. Peut-être que nous pouvons reformuler et indiquer, plutôt que « moins contraignantes », « qui peuvent être préférées par les familles ».

M^{me} BUNGENER.- Surtout par les patients plus que leur famille.

Un Chef de Projet du SEESP.- Cela dépend du type dont on parle selon l'âge des patients.

M^{me} BUNGENER.- « Moins contraignantes que d'autres », à la limite, cela ouvre à tout le monde, aux patients et à leurs aidants. Ce ne sont pas les aidants qui ont les piqûres. N'oublions pas que ce sont surtout des mômes.

M. DUPONT.- J'entends ton point, Martine. J'étais dans la même ligne que Catherine sur la prudence par rapport à ce que l'on pourra observer concrètement en vie réelle, en termes de contraintes pour les familles. Ce que je trouvais intéressant ici, c'était de prendre de la distance. Même si la différence est évidente ou apparaît évidente, ce n'est peut-être pas à nous de la traduire. Là, on a la base de ce qui est exprimé dans les contributions d'associations pour ne pas juger nous-mêmes du caractère contraignant ou non contraignant. Il me semblait intéressant d'avoir une mention, même si elle paraît évidente à tout le monde, sur le fait que ces préférences sont exprimées. Après, je rejoins ton point sur le fait que ce sont bien les enfants qui ont les piqûres.

M^{me} BUNGENER.- Je suis d'accord avec toi. Là, nous disons aussi que nous prenons en compte la transmission des contributions. C'est aussi cela que je trouve important. Cela répond à la double question. Ce n'est pas notre avis personnel en tant que commission. Je pense qu'il n'y a pas d'ambiguïté. Pour cela, la phrase est très bien. Cela ne me dérange pas de mettre « pour les patients et leurs familles ». Ce que je ne voulais pas mettre, c'est « moins contraignante pour les aidants ou les familles », si tu veux.

M^{me} FOURNIER.- Ou pour les soignants.

M^{me} BUNGENER.- Oui, et pour l'assurance maladie, parce qu'on ne va pas à l'hôpital. Cela me convient comme cela, je trouve que c'est bien balancé. C'est un compromis, de toute façon.

M^{me} PARIS.- Merci. Y a-t-il d'autres commentaires sur cet avis ? Je n'ai pas l'impression. Pouvons-nous le mettre au vote ?

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultats du vote :

Favorable : 14 voix

Défavorable : 0 voix

Abstention : 0 voix

M^{me} FERRETTI, pour la HAS.- Nous avons 14 voix sur 14 votes avec les modifications convenues.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup.