

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

11 mai 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.

Avis économique ECO-EFFI 444 : OXLUMO (ALNYLAM France SAS)

Un Chef de Projet du SEESP.- Bonjour à tous. Nous vous présentons le dossier du médicament OXLUMO, le lumasiran, dans l'hyperoxalurie primitive de type 1. Cela fait suite au dépôt du laboratoire ALNYLAM. Nous remercions nos rapporteurs sur ce dossier, Caroline Izambert et Lionel Perrier.

L'hyperoxalurie primitive de type 1 est une maladie autosomique de transmission récessive caractérisée par la production excessive d'oxalate au niveau hépatique. Il y a 3 types d'hyperoxalurie primitive, le type 1, le type 2 et le type 3. Dans le cadre de ce dossier, cela concerne le type 1, qui est la forme la plus fréquente et la plus grave. C'est une maladie très rare, avec une prévalence estimée à 3 cas par million, avec un âge médian des premiers symptômes de 3,9 ans et un âge médian au diagnostic de 8,1 ans.

L'hyperoxalurie primitive de type 1 est due à une mutation d'un gène qui va catalyser la transamination du glyoxylate en glycine. En cas de déficience, le glyoxylate est converti en oxalate, et cet oxalate sous forme de sel va être un produit insoluble dans les liquides biologiques. Toutes les manifestations de l'hyperoxalurie primitive vont découler de cette insolubilité, qui va conduire à son dépôt sous forme de cristaux dans les reins, puis dans les autres organes quand l'insuffisance rénale progresse.

En termes d'impact sur la morbidimortalité, il y a un surrisque de décès pour les patients atteints de HP1, et une atteinte principalement rénale, avec les calculs rénaux, qui sont le symptôme le plus fréquemment observé, et une évolution des patients vers une insuffisance rénale terminale. En parallèle de la dégradation de la fonction rénale, il y a un défaut d'épuration de cet oxalate au niveau urinaire, qui se traduit par une augmentation du taux plasmatique de cet oxalate, qui va ensuite se déposer dans de nombreux organes. On parle d'oxalose systémique, avec une atteinte au niveau des os, de la moelle osseuse, de la peau, du cœur, des yeux, etc.

Actuellement, la prise en charge repose sur des traitements conservateurs qui vont viser à maintenir la solubilité de cet oxalate et empêcher la formation de cristaux. Il y a l'hyperhydratation, les inhibiteurs de cristallisation, la vitamine B6 dans certains cas.

Lorsque la fonction rénale se dégrade, la dialyse ne permet pas d'éliminer l'oxalate de manière suffisante. Il y a néanmoins le recours à la dialyse dans certains cas, notamment en cas d'oxalose infantile. La transplantation rénale et hépatique combinée peut être proposée lorsque la fonction rénale se dégrade, pour épurer les stocks d'oxalate et réduire les risques de dépôts rénaux.

Quel est le mécanisme d'action de lumasiran ? C'est un petit ARN interférent qui va venir inhiber spécifiquement le gène qui code la glucose oxydase. L'interférence du lumasiran avec l'ARN

messager de cette glucose oxydase aura pour conséquence de réduire cette synthèse d'oxalate, et donc de réduire le taux urinaire et plasmatique de l'oxalate.

Concernant le contexte réglementaire de ce médicament, ce dossier s'inscrit dans le cadre d'une primoinscription. Ce médicament a reçu une AMM européenne en novembre 2020 et a le statut de médicament orphelin. Une ATU nominative à partir de décembre 2019 et une ATU de cohorte à partir de novembre 2020 ont été octroyées.

Dans le cadre de ce dossier, il y a une contribution de patients par l'Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques. Concernant plus spécifiquement le lumasiran, ce médicament est administré par voie sous-cutanée. Le schéma posologique est divisé en deux parties, avec d'abord une dose d'attaque par une administration mensuelle pendant 3 mois, puis une dose d'entretien avec une administration soit trimestrielle, soit mensuelle pour les moins de 10 kilogrammes.

Il est à noter que la quantité totale de médicament administré va être dépendante du poids du patient. Il n'y a pas de durée de traitement prédéfinie, c'est donc un médicament administré au long cours.

Concernant les revendications de l'industriel, la demande de remboursement porte sur le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 dans tous les groupes d'âge. L'industriel revendique un SMR important, une ASMR II et un RDCR de 2 429 397 euros par QALY de la stratégie lumasiran par rapport à la prise en charge usuelle.

Le prix revendiqué est de [REDACTED] euros pour un flacon de 94,5 milligrammes. Le chiffre d'affaires prévisionnel estimé est d'environ [REDACTED] d'euros en deuxième année de commercialisation. Il n'y a donc pas eu de modèle d'impact budgétaire fourni dans ce dossier.

Concernant les impacts revendiqués du produit, l'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins, sur les pratiques professionnelles et sur les conditions de prise en charge des malades. L'industriel anticipe également que le lumasiran préviendrait de l'insuffisance rénale chez les patients atteints de HP1 et éviterait la nécessité d'une transplantation hépatique.

Concernant le périmètre de l'évaluation, le périmètre de l'AMM est superposable à la demande de remboursement, qui est superposable au périmètre de l'évaluation économique.

L'industriel précise dans son objectif que l'analyse porte chez les patients quel que soit le stade d'insuffisance rénale. C'est un point sur lequel nous reviendrons tout à l'heure.

Concernant les données cliniques, il y a 3 essais cliniques de phase III, les essais ILLUMINATE A, B et C, ainsi que des données d'ATU. L'essai clinique ILLUMINATE A est l'essai pivot multicentrique, randomisé, comparatif, en double aveugle par rapport au placebo, avec une phase d'extension

en ouvert. Cet essai concerne les patients atteints de HP1 de 6 ans et plus et avec un débit de filtration glomérulaire supérieur ou égal à 30 millilitres par minute pour 1,73 mètre carré.

L'essai ILLUMINATE B porte sur des patients strictement âgés de moins de 6 ans. L'essai clinique ILLUMINATE C porte sur des patients ayant une maladie au stade plus avancé.

Concernant les choix structurants et l'analyse critique, l'objectif de l'évaluation est d'évaluer l'efficacité du lumasiran dans le traitement des patients atteints de HP1 dans tous les groupes d'âge, en considérant toutes les options cliniquement pertinentes, quel que soit le stade de l'insuffisance rénale. Comme présenté tout à l'heure, l'essai ILLUMINATE A porte sur des patients de 6 ans et plus, et avec un débit de filtration glomérulaire supérieur à 30. Il y a donc des patients au stade d'insuffisance rénale allant du stade 1 au stade 3 B. Toutefois, l'industriel justifie la portée de son analyse par les données d'ATU, en considérant des patients à l'entrée du modèle du stade 1 jusqu'à l'insuffisance rénale terminale, et par l'essai clinique ILLUMINATE C. Toutefois, nous proposons une réserve importante sur la portée de cette analyse chez les patients initiant le lumasiran à un stade d'insuffisance rénale supérieur ou égal à 4, qui demeure incertaine.

Concernant la suite des choix structurants, ils sont conformes avec une analyse de type coût-utilité et coût-efficacité, avec :

- une perspective adoptée concernant le système de soins ;
- un horizon temporel retenu sur vie entière, avec un taux d'actualisation avant 30 ans de 2,5 %, et après 30 ans un abaissement progressif jusqu'à 1,5 % ;
- une population d'analyse qui porte sur des patients atteints de HP1 ;
- le comparateur, qui est la prise en charge usuelle.

Concernant la modélisation, la population simulée dans le modèle repose sur des caractéristiques des patients de l'ATU en analyse de référence, avec un âge moyen des patients de 18,9 ans, un poids moyen des adultes considérés de 71,8 kilogrammes, et comme présenté tout à l'heure, une distribution des patients à l'entrée du modèle suivant les données de l'ATU.

Concernant le modèle, aucun modèle médicoéconomique n'avait été précédemment publié dans cette pathologie. Le modèle retenu est un modèle de Markov à 6 états de santé, basé sur une correspondance entre les états de santé et les stades d'insuffisance rénale chronique. En effet, vous retrouvez dans le tableau en bas à droite les stades d'insuffisance rénale chronique, allant du stade 1 jusqu'à l'insuffisance rénale terminale, définis selon les recommandations en fonction du débit de filtration glomérulaire. Plus le débit de filtration glomérulaire diminue, plus l'insuffisance rénale progresse. C'est sur ces stades d'insuffisance rénale qu'est fondé le modèle, avec également un état de santé post-transplantation et un état de santé « décès ».

Concernant l'intégration des données cliniques, les données d'efficacité retenues pour le modèle sont les données de l'essai clinique ILLUMINATE A. Une hypothèse de généralisation de l'efficacité des stades 1 à 3 au stade 4 a été faite. Des données complémentaires sont attendues pour confirmer cette analyse quel que soit le stade de l'insuffisance rénale.

Par ailleurs, dans cet essai clinique, l'observation directe de différences statistiques du débit de filtration glomérulaire sur la période de suivi de l'essai n'était pas disponible. L'industriel a donc eu recours à des critères intermédiaires pour extrapoler la morbidité. En effet, dans l'essai clinique ILLUMINATE A, il a été retenu le critère de jugement secondaire, qui est le changement absolu du taux d'oxalate plasmatique entre l'inclusion et la moyenne modélisée sur les mois 3, 4, 5 et 6. Puis, il a été identifié dans la littérature une publication, la publication de Shah et al. 2020, qui établirait une relation entre le taux d'oxalate plasmatique et le débit de filtration glomérulaire.

Dans les états de santé antérieurs à l'insuffisance rénale terminale dans le modèle, les transitions entre les états de santé couvrant les stades 1 à 4 de l'insuffisance rénale chronique sont fondées sur cette relation entre le taux d'oxalate plasmatique et le débit de filtration glomérulaire de l'étude Shah et al. Dans cette publication, il est mentionné une diminution absolue de 1,7 millilitre par minute du débit de filtration glomérulaire par 1 micromole d'augmentation d'oxalate plasmatique. C'est cette relation qui est utilisée dans le modèle.

Pour le bras des meilleurs soins de support, il a été calculé à partir de l'essai clinique qu'il y a une modification annuelle du taux d'oxalate plasmatique de +2,5 micromoles par litre, que vous retrouvez ici sur le tableau et qui se traduit, par cette relation issue de la littérature, par une modification de la fonction rénale de -3,18 millilitres par minute pour 1,73 mètre carré. Une hypothèse du modèle est qu'il n'y a pas d'amélioration possible du stade de l'insuffisance rénale.

Pour le bras lumasiran, le traitement évalué, à partir de l'essai clinique il a été observé qu'il y a une diminution du taux d'oxalate plasmatique d'au moins 7,46 micromoles par litre. Toutefois, l'hypothèse qu'il n'y a pas d'amélioration du stade de l'insuffisance rénale est également valable pour le bras lumasiran. Il y a donc une stabilisation de la fonction rénale sur l'horizon temporel pour le bras lumasiran. C'est pour cela que vous voyez un 0 pour la modification annuelle de la fonction rénale. Cela revient à dire que pour le bras lumasiran, toute réduction du taux d'oxalate est en fait considérée comme une stabilisation, dans le modèle, de la fonction rénale.

Plusieurs analyses de sensibilité ont été menées par l'industriel, notamment sur des alternatives sur cette relation de Shah et al., conduisant à des variations du RDCR entre +35 % et +86 %. Il y a également un scénario en considérant une amélioration de la fonction rénale, qui entraîne une diminution du RDCR de -38 %. Cela se traduit par les matrices de transition que vous allez pouvoir

retrouver ici, avec pour le bras lumasiran des probabilités de transition égales à 1 entre les stades d'insuffisance rénale. Au regard des différents éléments présentés, nous avons proposé une réserve importante sur cette relation de Shah et al. utilisée pour estimer les probabilités de transition du bras meilleurs soins de support, qui demeure incertaine et qui est non validée.

Nous proposons également une réserve mineure sur l'absence de discussion du non-recours aux données d'efficacité de l'essai clinique ILLUMINATE A pour le bras lumasiran. Nous proposons également une réserve mineure sur l'intégration d'autres données cliniques, avec une absence de discussion sur la plausibilité clinique d'extrapolations retenues dans le modèle.

Je laisse la parole à l'autre chef de projet pour la suite de la présentation sur les utilités.

Un Chef de Projet du SEESP.- Merci beaucoup. Je vais vous présenter la fin de l'analyse critique de l'analyse d'efficience. Je précise, comme cela a été dit, que l'industriel n'a pas déposé d'analyse d'impact budgétaire, puisqu'il estimait le chiffre d'affaires en deuxième année de commercialisation à moins de 50 millions d'euros, je crois à [REDACTED] d'euros. J'enchaînerai donc directement avec la proposition d'avis et la conclusion.

Concernant l'analyse critique des données d'utilité, comme cela a été précisé, l'hyperoxalurie primitive de type 1 est une maladie orpheline. Suite à la revue de la littérature, l'industriel a identifié peu de données dans la pathologie, ce qui l'a conduit à recourir à des données issues d'autres maladies dans l'insuffisance rénale, et donc à une hétérogénéité des différentes sources qui augmente l'incertitude.

Pour être un peu plus précis, pour les 3 états de santé qui correspondent à l'insuffisance rénale de stades 1 à 3, donc les états de santé les moins sévères et qui correspondaient donc aux patients de l'essai clinique ILLUMINATE A, l'industriel a utilisé l'EQ-5D à 5 niveaux, le 5L, qui a été collecté dans cet essai clinique. Cependant, l'industriel a fait le choix de convertir le 5 niveaux en 3 niveaux, donc de mapper le 5 niveaux en 3 niveaux, afin d'avoir une cohérence avec les autres sources pour les autres événements et états de santé, pour lesquels on était sur des données historiques où le score EQ-5D-5L n'existait donc pas. Voilà la raison pour laquelle l'industriel a fait ce choix. Ensuite, il a utilisé l'ancienne matrice française d'EQ-5D-3L.

On précise quand même qu'il a conduit l'analyse de sensibilité avec les données à 5 niveaux et avec la nouvelle matrice française d'EQ-5D-5L, et il constate qu'il y a finalement très peu, voire pas d'impact sur les résultats en termes de RDCR. Cependant, sur ces états de santé, on propose une réserve mineure du fait que l'industriel n'a pas justifié, ou insuffisamment justifié, le fait de valoriser les états de santé d'insuffisance rénale 3A et 3B, qui ont été poolés dans l'analyse du fait du faible nombre de patients dans l'essai clinique, ce qui était donc justifié. Cependant, on observe des différences d'utilité entre ces deux états de santé dans les données brutes de l'essai

clinique, et l'industriel n'a pas vraiment discuté ce point. Voilà pourquoi nous proposons une réserve mineure.

Concernant les autres états de santé, donc les stades plus avancés, le stade 4, l'insuffisance rénale terminale et les états post-transplantation, comme cela a été précisé il n'existait pas de données dans la littérature. En tout cas l'industriel n'en a pas identifié dans le HP1, des données d'autres pathologies ont donc été utilisées. Il en est de même pour les scores de désutilité associés aux événements. Les différents événements sont les calculs rénaux, l'oxalose systémique, la transplantation et les événements indésirables. Il y a donc la même source d'incertitude du fait de l'hétérogénéité des différentes sources.

Finalement, sur l'utilité, on peut quand même préciser qu'une analyse en scénario a été conduite à titre exploratoire, en incluant la désutilité associée aux aidants. Là encore, ce sont des données assez fragiles, mais il est assez intéressant de voir que le RDCR diminue de 12 % dans ce cas-là. Voilà pour l'utilité.

Je vais passer aux coûts. L'approche globale est acceptable. La valorisation des coûts semble acceptable. L'ensemble des coûts ont été pris en compte, que ce soient les coûts de transport, les coûts du traitement et d'administration du traitement, les coûts de suivi des patients, les coûts de prise en charge de la dialyse, qui est un poste de coût important en particulier pour les meilleurs soins de support, comme nous pourrions le voir par la suite dans les résultats, mais également la prise en charge des transplantations, des complications d'oxalose systémique, les effets indésirables, et finalement les coûts liés à la fin de vie.

Nous proposons tout de même une réserve mineure portant sur les ressources consommées, qui reposaient majoritairement sur l'avis de quelques experts. Cependant, l'impact était mineur, et il faut aussi préciser que nous sommes dans le cadre d'une maladie orpheline. Du coup, il y avait peu de données sur les ressources consommées. Voilà pour les coûts.

Concernant la validation, comme cela a été expliqué, le modèle ne repose pas directement sur la probabilité de survenue des événements de morbidité, donc l'insuffisance rénale terminale, etc. Il repose sur une approche où un critère biologique intermédiaire est utilisé, le taux d'oxalate plasmatique, pour ensuite extrapoler le débit de filtration glomérulaire via une équation d'une publication qui elle-même n'est pas vraiment validée et qui est fragile, afin, au final, de calculer la probabilité d'évoluer dans les stades d'insuffisance rénale. On voit quand même qu'il y a une démarche assez fragile. Il était intéressant de voir si, a minima, il n'existait pas des données en vie réelle des registres qui permettraient de montrer que l'on retombe quand même plutôt sur ses pattes à la fin du modèle. L'industriel a fait l'exercice, que ce soit pour la survie ou la survie

sans insuffisance rénale terminale, utilisant le registre RKSC et le registre européen OxalEurope avec différentes publications.

En termes de survie, la colonne tout à droite représente la modélisation, donc le bras meilleurs soins de support dans la modélisation. Nous voyons que les patients qui arrivent à l'âge de 30 ans dans le modèle sont quasiment tous en vie, à 98 %. Dans les registres, il y avait quand même un taux de décès plus élevé, donc nous avons 85 % à 86 % de patients en vie. À 50 ans également, nous voyons quand même que nous avons une surévaluation de la survie dans le modèle.

Cela peut paraître conservateur au premier regard, si l'on considère que du coup les patients survivent plus longtemps dans le modèle sur le bras comparateur que dans la littérature, cependant nous n'avons pas les données pour le bras d'OXLUMO. Par conséquent, nous ne savons pas si le modèle ne fait pas finalement la même chose et ne surévalue pas la survie également pour le bras OXLUMO. Du coup, ne pouvons pas évaluer l'impact, en termes de ratio différentiel. Ce que cela peut dire, c'est qu'a priori nous aurions un modèle qui surévaluerait un peu la survie. Il ne faut pas non plus oublier que les publications comme Harambat datent de plus de 10 ans, et que les meilleurs soins de support ont pu évoluer et permettraient de survivre plus longtemps.

Il reste quand même beaucoup d'incertitude sur cette approche. Vous voyez aussi que sur la survie sans insuffisance rénale terminale, sur la colonne de droite, nous avons également des chiffres surévalués. Nous avons un manque de données et cela ne permet pas forcément d'éclairer les résultats, ce qui au final ajoute de l'incertitude.

Je passe aux résultats, sur un horizon à vie entière. Nous sommes sur un produit qui est pris à vie entière, sur 80 années, et qui a donc un surcoût de plus de 21 millions d'euros pour un gain de QALY de 8,7 QALY, ce qui amène à un RDCR de 2 429 397 euros pour être précis. Il est à noter qu'en années de vie, le RDCR est plus élevé. Il est de plus de 6 millions d'euros, de 6,6 millions d'euros, du fait que le produit aura moins d'impact sur l'espérance de vie et davantage sur la qualité de vie. Voilà pour les résultats.

Je vais passer aux coûts. Le tableau du haut représente l'ensemble des postes de coûts pour les deux bras du modèle non actualisés. En dessous, ce sont les mêmes résultats mais actualisés, avec les taux tels qu'ils ont été expliqués précédemment. Ce qui est intéressant à souligner ici, c'est le coût associé au lumasiran, qui est de plus de [REDACTED] sur 80 années pour 1 patient, et qui donc représente [REDACTED] % du coût global, qui est de 40 millions d'euros lorsqu'il est non actualisé. Le ratio est le même en actualisant, puisque nous sommes sur [REDACTED] euros de coût total associé au lumasiran actualisé. Comme je l'ai précisé, nous voyons quand même que les coûts de dialyse sont importants. Par exemple, pour le bras meilleurs soins de support, le coût de dialyse est la quatrième ligne, à 3 855 000 euros. Ce sont des coûts qui ne sont quand même pas négligeables.

Voilà pour la vue générale des coûts. Je vais passer aux analyses de sensibilité. Sur cette diapositive, nous avons retenu les scénarios qui avaient le plus d'impact. Il y a évidemment l'horizon temporel. Si l'on réduit l'horizon temporel, ce qui permettrait de réduire l'incertitude du fait de cette modélisation assez fragile, on voit que le RDCR augmente assez vite. On passe à plus de 50 % lorsque l'on est à 30 ans et on augmente de plus de 250 % lorsque l'on est à 10 ans pour atteindre plus de 8,5 millions, presque 8,6 millions d'euros.

Concernant le taux d'actualisation, c'est important de le noter, nous sommes dans un cas type d'un produit pris sur 80 années. Le taux d'actualisation a donc son impact. Lorsque l'on passe d'un taux de 2,5 à un taux de 4,5, on voit quand même que le RDCR augmente de 30 %, ce qui n'est pas négligeable.

S'agissant ensuite de la fameuse relation qui lie le taux d'oxalate plasmatique au débit de filtration glomérulaire, nous voyons qu'en changeant d'équation, en changeant de source, en prenant par exemple Milliner et al. 2001, une publication qui a aussi ses fragilités et qui est plus ancienne, le RDCR augmente de 35 %. En utilisant encore une autre publication et une autre relation, le RDCR augmente de 86 %, ce qui montre bien la forte incertitude autour de cette relation en fonction des sources.

Enfin, dernier point sur les analyses en scénario, comme cela a été dit l'industriel a fait l'hypothèse que les patients qui n'étaient pas traités par OXLUMO, qui recevaient donc les meilleurs soins de support, verraient leur fonction rénale se dégrader tout au long de leur vie. Ce n'est donc pas l'hypothèse qu'une partie des patients puisse se stabiliser. Or, certaines données de la littérature peuvent montrer que dans certains cas, certains patients se stabilisent sous meilleurs soins de support. L'industriel a donc conduit un petit scénario pour essayer de représenter cela, et nous voyons que là encore le RDCR augmente de 50 %, ce qui ajoute encore de l'incertitude autour des différentes hypothèses.

C'est l'incertitude paramétrique probabiliste qui est intéressante. Nous avons repris deux résultats qui nous paraissaient intéressants à souligner. Le premier consiste à dire que si la collectivité était prête à payer 3 millions d'euros pour un QALY, donc si c'était la disposition à payer actuellement en France, alors lumasiran aurait 90 % de chances d'être coût-efficace. On serait donc assez rassuré si on était prêt à payer 3 millions par QALY. Par contre, si la collectivité n'était pas prête à payer plus de 1 million, alors lumasiran n'aurait quasiment aucune chance d'être coût-efficace. La probabilité serait proche de 0. Voilà pour les deux résultats un peu extrêmes sur ce graphique.

En termes d'analyse paramétrique déterministe, lorsque l'on fait varier les paramètres, toutes hypothèses et sources égales par ailleurs, on se rend compte que c'est l'âge et le poids du patient

qui vont avoir énormément d'impact, vu que le coût du traitement va dépendre du poids et que le coût du traitement représente ■ % du coût total dans le bras lumasiran. Évidemment, nous avons un impact très important. Toutes les hypothèses qui ont été faites autour du poids et de l'âge du patient sont importantes. Nous voyons aussi l'adhérence qui a un impact.

En bas, un petit tableau reprend les analyses déterministes sur le prix. Lorsque l'on fait baisser le prix de 10 %, le RDCR baisse quasiment de 10 %, etc. Lorsque l'on baisse le prix de lumasiran de 30 %, le RDCR baisse de 30 %. Si l'on diminuait le prix par deux, le RDCR diminuerait par deux.

J'ai fini avec l'analyse. Pour résumer, nous proposons deux réserves importantes qui portent sur l'analyse d'efficience, et quatre réserves mineures. Je ne vais pas les reprendre, elles ont été déjà assez bien décrites.

Je passe à la proposition d'avis. Dans un premier temps, nous avons rappelé le contexte, que je ne vais pas reprendre ici puisque nous l'avons repris en début de présentation. Nous précisons que l'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins. Selon l'industriel, le lumasiran devrait permettre de normaliser ou de quasiment normaliser l'oxalate, ce qui devrait retarder, voire arrêter la progression vers l'insuffisance rénale terminale. Du coup, en termes d'organisation des soins, cela conduirait à une réduction du besoin en dialyses et en transplantations rénales et hépatiques, ainsi que sur la fréquence et l'intensité de la prise en charge de soutien actuel.

Sur les pratiques professionnelles, selon l'industriel lumasiran devrait avoir un impact sur les recommandations de prise en charge qui devrait faire que les recommandations vont s'éloigner des transplantations, qui sont les recommandations actuelles. Actuellement, une transplantation hépatique préventive est envisagée pour les patients à haut risque et qui pourraient progresser vers une insuffisance rénale terminale, donc les patients qui ne sont pas encore en insuffisance rénale terminale peuvent avoir une transplantation préventive, y compris certains enfants. Ce sont évidemment des opérations qui peuvent être assez lourdes. Les transplantations combinées du foie et du rein sont également considérées comme la pratique de traitement pour les patients avec une insuffisance rénale sévère.

Enfin, le dernier impact revendiqué porte sur les conditions de prise en charge des malades, qui reprend les points précédents. L'industriel estime que la place des traitements de support, ainsi que la dialyse et les transplantations, seront reconsidérées. Voilà en termes d'impacts sur l'organisation des soins et des pratiques professionnelles.

Sur la suite de l'avis, nous reprenons une contribution d'association de patients qui a été déposée à la HAS. Il s'agit d'une contribution de l'Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques, AIRG-France. Le questionnaire a été rempli suite à une enquête qui

portait sur 5 adultes et 7 enfants, en collaboration avec un groupe de néphrologues et de néphropédiatres.

Je vais vous lire directement la synthèse de la contribution.

« L’hyperoxalurie primitive de type 1 est une maladie grave nécessitant très souvent des dialyses ou des transplantations hépatiques et rénales, largement craintes par les malades et les parents des malades. Cette maladie évolutive peut toucher d’autres organes, et éventuellement entraîner le décès chez certains patients, comme en témoigne une maman ayant perdu deux de ses filles par le passé et craignant pour une troisième enfant malade.

Aussi, l’angoisse liée à ces complications ou à la diminution de l’espérance de vie est très présente dans les témoignages. Au quotidien, les patients se plaignent d’une hyperhydratation contraignante jour et nuit pour tenter de ralentir la progression de la maladie. L’espoir d’un traitement pour apaiser ces angoisses et retrouver “une vie normale” est marqué.

Le ressenti des patients avec le lumasiran est très positif, en raison de sa bonne tolérance, de la diminution de l’hyperhydratation ou du retrait du bouton de gastrostomie chez certains patients. Ceux chez qui l’hyperhydratation est encore maintenue voient tout de même leurs taux d’oxalate diminuer et la disparition de calculs. L’espoir d’un avenir serein est de mise, la qualité de vie est retrouvée pour des familles entières ».

Voilà la synthèse de la contribution. Je vais désormais passer à la proposition de conclusion de la CEESP.

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

- Sous les hypothèses retenues par l’industriel, lumasiran est associé à un RDCR de 2 429 397 euros par QALY gagné, ou 6 621 794 euros par année de vie gagnée, par rapport aux meilleurs soins de support sur un horizon vie entière.
- Bien que ces résultats couvrent la totalité de la demande de remboursement, il existe cependant une forte incertitude concernant les patients avec un stade d’insuffisance rénale égal ou supérieur à 4, ayant été estimés à environ 30 % de la population cible, pour lesquels les données d’efficacité du produit sont manquantes. Ces données d’efficacité ont été extrapolées par l’industriel à partir des données portant sur des patients en stade d’insuffisance rénale 1 à 3 ou issues de la littérature.
- Pour le bras lumasiran, l’industriel fait l’hypothèse qu’un patient traité par lumasiran restera toute sa vie dans le même état de santé, et donc au même stade d’insuffisance rénale tant qu’il ou elle continue son traitement. Ainsi, les données d’efficacité du

lumasiran issues des essais cliniques ne sont pas utilisées dans la modélisation pour estimer les probabilités de transition.

- Pour le bras meilleurs soins de support, la survenue des événements de morbidimortalité, par exemple le stade d'insuffisance rénale, l'insuffisance rénale terminale et le décès, a été modélisée à partir d'un critère biologique intermédiaire, le taux d'oxalate plasmatique, afin d'en dériver la réduction du débit de filtration glomérulaire via une équation non validée et non discutée. La réduction moyenne de DFG ainsi obtenue est alors utilisée pour estimer les probabilités de survenue des événements. Cette approche est particulièrement fragile et est décorrélée de l'efficacité relative du lumasiran, et génère d'autant plus d'incertitude que les données observées dans les registres historiques pour le bras meilleurs soins de support ne permettent pas de valider les résultats en termes d'événements issus du modèle.
- L'utilisation d'autres sources — les deux publications qui ont été présentées en analyse de scénario — pour relier le POx avec le DFG, peut faire varier le RDCR de +35 % à +86 %.

Nous indiquons finalement, concernant l'analyse de sensibilité paramétrique probabiliste, qu'en dessous d'une disposition à payer de 1 million d'euros, lumasiran a une probabilité quasiment nulle d'être efficient.

Notre dernier point, en ouverture, est le suivant.

La Commission souhaite attirer l'attention du décideur sur le fait que le traitement par lumasiran est un traitement administré sur vie entière. En analyse de référence, le coût total moyen associé à la stratégie de traiter avec lumasiran est évalué par l'industriel à environ 40 millions d'euros par patient — il s'agit de coût non actualisé —, dont [REDACTED] d'euros pour le coût d'acquisition, soit environ [REDACTED] d'euros dont [REDACTED] pour le coût du traitement par lumasiran en valeur actualisée.

Je vais finir avec les données complémentaires.

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficience ont besoin d'être étayés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter :

- l'efficacité relative du traitement lumasiran chez les patients atteints de HP1 avec un stade d'insuffisance rénale avancé supérieur ou égal à 4, pour lequel nous n'avons aucune donnée d'essai clinique ;
- la qualité de vie des patients ;
- l'impact du traitement sur la dialyse et la transplantation à long terme ;

- l'efficacité du traitement à long terme ;
- la corrélation entre les critères biologiques observés et les événements de morbidimortalité ;
- l'adhérence au traitement au long terme.

Voilà pour notre présentation. Je vais laisser la parole à nos deux rapporteurs, Lionel et Caroline. Je ne sais pas qui veut prendre la parole en premier.

M^{me} IZAMBERT.- Je peux me lancer si cela te convient, Lionel. De toute façon, cela va être assez court. C'est comme tu veux.

M. PERRIER.- Je t'en prie, Caroline.

M^{me} IZAMBERT.- Je te remercie, Lionel. Bonjour à tous. Ce sera un rapport extrêmement rapide. Je remercie à nouveau le travail qui a été effectué par les équipes sur ce dossier et la ténacité dans l'échange technique, qui je pense a permis de faire progresser ce dossier suite à l'échange technique. Vous avez certainement entendu le mot qui domine dans ce dossier, l'incertitude, et je vais me joindre à ce concert. Malgré cela, le service a permis, via les chefs de projet, de faire progresser ce dossier suite à l'échange technique grâce au travail extrêmement poussé qui a été réalisé.

C'est d'autant plus important que comme vous l'avez compris, et comme le souligne la contribution patients, ce médicament qui est disponible en ATU est objet de beaucoup d'espoirs pour une maladie rare, invalidante, voire mortelle y compris sur des enfants ou des personnes très jeunes. Même si cela concerne un petit nombre de personnes, il y a une attente forte autour de ce dossier.

Néanmoins, malgré tous les efforts qui ont pu être entrepris, nous restons à un niveau d'incertitude sur les coûts qui va rendre la décision publique sur ce sujet extrêmement difficile, et avec des coûts qui dans les hypothèses les plus pessimistes sont extrêmement élevés pour la collectivité. Nous sommes donc dans une configuration que nous connaissons désormais extrêmement bien, avec peut-être un petit cumul des facteurs d'incertitude qui amène à un dossier dont on peut penser qu'il va poser beaucoup de questions au CEPS. En tout cas, je pense que le dossier, en l'état, donne toutes les clés qu'il était possible de donner au décideur public pour trancher dans la négociation. Merci beaucoup.

M. PERRIER.- Merci, Caroline. Je m'inscris complètement dans ce qui vient d'être présenté. L'industriel fournit un dossier que je qualifierais de dossier de qualité, dans un contexte de maladie orpheline et de données disponibles de facto limitées. Un certain nombre d'hypothèses plutôt conservatrices ont été retenues, en particulier le poids moyen des adultes pour la

population simulée. Les patients, dans leur contribution, mettent en avant le ressenti très positif lié à ce médicament.

Ces éléments ne doivent toutefois pas masquer d'une part le niveau du ratio différentiel coût-résultat extrêmement élevé, à 2 429 397 euros par QALY versus les meilleurs soins de support, d'où d'ailleurs un chiffre d'affaires prévisionnel de [REDACTED] d'euros pour une population cible estimée entre 200 et 450 patients par an, et d'autre part la forte variabilité du RDCR en fonction des hypothèses retenues. Par exemple, le RDCR varie de +254 % si l'on retient un horizon temporel à 10 ans, sur 2 429 397 euros en analyse de référence. Bien sûr, cela suscite une augmentation très importante d'un RDCR déjà largement élevé, comme je l'ai mentionné. Il varie également de +86 % si l'on applique un taux de réduction du débit de filtration glomérulaire issu de la population de Fargue, et non de la relation de Shah, et il varie de -13 % à -16 % en fonction des populations d'analyse retenues.

C'est globalement un dossier qui reste positif, comme je l'ai mentionné, malgré un certain nombre de sources d'incertitude. Je terminerai en remerciant les chefs de projet pour leur investissement dans l'instruction de ce dossier et la présentation qui vient de vous en être faite, qui était extrêmement complète.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Y a-t-il des commentaires sur ce dossier ?

M^{me} BUNGENER.- Oui. C'est juste une proposition que je voulais faire. En tout cas merci, parce que ce dossier a été rendu extrêmement clair. À un moment, dans la présentation, je reprends la phrase, il a été dit « la désutilité associée aux aidants, ce sont des données fragiles mais intéressantes ». Je voulais juste reprendre cette notion. Je ne l'ai pas retrouvée dans le texte, et en tout cas elle était bienvenue dans la présentation.

Du coup, je me demandais si dans les analyses complémentaires, dans la deuxième puce, nous ne pourrions pas demander non seulement la qualité de vie des patients mais aussi la qualité de vie des patients et de leurs aidants ou de leur famille, de façon à souligner ce point qui a été mentionné spontanément dans la présentation, à savoir le fait que ce sont des données intéressantes à prendre en compte. Je trouve que cela appuierait un peu le fait que nous sommes intéressés par ce genre de données, même si dans l'ensemble elles sont fragiles. À force d'appuyer sur le fait que nous en avons besoin, c'est aussi comme cela que nous pourrions tendre vers une meilleure robustesse pour essayer de les prendre en compte. Je proposerais donc d'ajouter cela aux données complémentaires si vous en êtes d'accord, de façon à souligner cet aspect et cet intérêt. Merci.

Un Chef de Projet du SEESP.- Je suis complètement d'accord avec ce point, de mon côté.

M^{me} PARIS.- Merci. Effectivement, j’imagine qu’il n’y a pas d’opposition. Daniel Bideau ?

M. BIDEAU.- : Oui, c’était l’un des éléments que je voulais ajouter également, en insistant bien sur la notion de données recueillies en vie réelle, par rapport à la documentation concernant cette expérimentation. C’était les deux éléments que je voulais ajouter et Martine m’a devancé.

M^{me} PARIS.- Très bien. Y a-t-il d’autres demandes de prise de parole ? Je voulais juste revenir sur un petit élément de la conclusion. Vous donnez la disposition à payer pour que le produit ait 90 % de chances d’être efficient. Je dois d’abord dire que je ne me souviens plus de la conclusion. Nous avons eu cette discussion en groupe de travail. Ce n’est pas à cet endroit. Cela doit être dans la conclusion de l’avis, il y a un endroit où c’était indiqué.

Un Chef de Projet du SEESP.- Nous n’avons pas repris tous les éléments.

Un Chef de Projet du SEESP.- C’est dans le format Word. Je peux le projeter.

M^{me} PARIS.- C’est sans doute dans le format Word. Je l’ai sous les yeux.

Il est indiqué « selon les analyses de sensibilité probabilistes, lumasiran a une probabilité d’être coût-efficace dans 90 % des cas pour une disposition à payer d’environ 3 millions d’euros par QALY ». Il me semble avoir le souvenir que pour être complètement homogènes d’un dossier à l’autre, nous devons peut-être systématiquement utiliser les 80 %, que nous utilisons en général dans tous les dossiers pour ne pas donner l’impression que nous suggérons une disposition à payer particulière pour le produit. Je ne sais pas ce qu’en pensent les autres membres de la CEESP. Je ne sais pas si une opinion se dégage sur cette question.

Je suis assez d’accord avec le chef de projet, qui indique que nous pourrions dire « coût-efficace » plutôt qu’ « efficient ». Il me semble que c’est d’ailleurs ce qui est écrit, mais c’est peut-être moi qui n’ai pas employé le bon mot. En tout cas, effectivement, c’est le mot à employer.

Un Chef de Projet du SEESP.- C’était peut-être écrit comme cela dans la conclusion, nous homogénéiserons au besoin.

M^{me} PARIS.- Y a-t-il d’autres commentaires ? Je ne sais pas si c’est parce que j’ai annoncé que le programme était chargé et que j’avais l’intention de respecter les horaires, mais tout le monde est très réservé aujourd’hui.

Un Chef de Projet du SEESP.- J’ai juste un petit commentaire par rapport à ta remarque qui est très importante, Valérie, et qui fait l’objet de plusieurs travaux sur les probabilités à retenir de l’incertitude. Lors de la prochaine discussion de la doctrine de la CEESP, il faut vraiment faire un choix sur 80 % ou autre chose, parce que dans certaines publications il a été montré que si on dit 90 % une fois, puis 60 % une autre fois, on risque de refléter un message pour le décideur, qui

serait que nous y croyons à 90 % dans certains cas, et dans d'autres à 60 %. Il est peut-être intéressant de trouver un compromis neutre pour le décideur, par exemple généralement à 80 %, histoire de ne pas créer une aversion au risque ou un goût pour le risque chez le décideur. C'était juste pour insister sur l'importance de cette remarque.

M^{me} PARIS.- Oui, il faudrait être homogènes pour ne pas donner l'impression de suggérer que c'est plus ou moins acceptable en fonction des produits. Nous pourrions très bien décider autrement en fonction de la forme de la courbe, mais je serais plutôt d'accord avec cet argument. Carine a peut-être envie de s'exprimer sur le sujet.

M^{me} FERRETTI, pour la HAS.- Oui, je voulais juste confirmer que nous nous étions plutôt orientés vers le fait de retenir une probabilité qui soit la même, et que nous étions plutôt sur 80 %. Il me semble important que ces résultats soient présentés de façon harmonisée dans les avis. Reste la question, dans ce cas, de cette probabilité inférieure à 1 %. Souhaitons-nous ajouter ce point pour qu'il figure en conclusion ?

M^{me} PARIS.- Y a-t-il des avis sur ce point ? Catherine ?

M^{me} LE GALES.- Effectivement, je pense qu'il y a une historicité du 50 % et du 80 %, qui étaient venus d'une discussion courte avec le CEPS il y a bien des années. Je pense qu'homogénéiser et utiliser une probabilité qui satisfasse le CEPS est évidemment important. Peut-être qu'il faudra à l'occasion s'assurer que 80 % reste la probabilité qui intéresse le CEPS pour ne pas multiplier les discussions ou les choix.

D'une certaine manière, derrière ce choix de 80 %, ce n'est pas un choix technique. C'est ce sur quoi je voudrais insister. C'est un niveau qui veut dire aussi une expression d'une forme d'aversion au risque du décideur. C'est donc tout sauf un choix technique. Selon que l'on prenne 80 %, 90 % ou 60 %, on ne va pas du tout exprimer la même chose, en termes de comportement du décideur public.

Pour revenir sur le cas particulier de ce dossier, je serais pour le « et ». C'est-à-dire qu'autant je pense que nous pourrions sur chaque dossier nous mettre d'accord sur une probabilité pour laquelle nous donnons le niveau du ratio coût-efficacité, autant ici, il me semble que nous avons une information extrêmement intéressante justement parce que nous arrivons à avoir des extrêmes. D'une certaine manière, nous voyons aussi l'amplitude de l'incertitude à laquelle va faire face le décideur lorsqu'il va prendre sa décision.

Pour résumer, je pense qu'il faut faire attention à ces 80 % et au fait que ce chiffre identique dans tous les dossiers est important, mais il faudrait peut-être qu'il y ait une petite discussion pour savoir si c'est toujours ce chiffre qui retient l'attention du CEPS. Par ailleurs, je pense qu'il est

important aussi sur certains dossiers de garder d'autres niveaux de ratio coût-efficacité pour d'autres probabilités extrêmes, comme c'est le cas dans ce dossier. En plus, j'ai trouvé que la manière dont le chef de projet l'avait présenté était extrêmement informative.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Jean-Claude et Jacques ? Je ne sais pas qui a demandé la parole en premier. J'ai l'impression que c'est Jacques.

M. ORVAIN.- Je suis toujours un peu mal à l'aise avec les probabilités que l'on utilise. J'ai l'impression qu'au fond, ce sont des espèces de probabilités bayésiennes. Cela va dépendre beaucoup des scénarios alternatifs. Si vous avez plusieurs comparateurs, vous allez tout de suite baisser votre probabilité. Si vous n'en avez qu'un, vous pouvez aller jusqu'à 80 %. J'ai l'impression que c'est une probabilité bayésienne qui devrait s'interpréter de la façon suivante. Quand j'ai plusieurs produits en lice, je prends celui qui a la meilleure probabilité de succès à un prix donnée.

Cela se comprend peut-être de façon très bayésienne, en disant « si j'ai un produit qui est à 20 % et l'autre qui est à 30 % pour un prix donné, je prends celui qui est à 30 % ». Par contre, s'agissant d'un seuil dans l'absolu, j'ai toujours eu du mal avec cela parce que cela fait référence à d'autres modèles de décision. C'est peut-être un beau sujet pour un prochain séminaire sur ces méthodes, mais je suis toujours embarrassé avec ces histoires. Pourquoi choisir 80 % ? Je ne sais pas si la notion de seuil a vraiment une justification ici. Je laisse cela pour la discussion.

M^{me} PARIS.- Merci. Voulez-vous répondre ? Catherine, veux-tu réagir ?

M^{me} LE GALES.- Oui, je pense que c'est vraiment une très bonne remarque que vient de faire Jacques. Je ne sais pas si c'était sur un des dossiers que nous verrons aujourd'hui ou sur un autre, mais nous avons eu cette discussion sur un dossier concernant la question de savoir pourquoi nous n'arrivions pas à obtenir des probabilités plus élevées. On nous a rappelé à juste titre que nous étions sur du multioption.

C'est pour cela que je rappelais aussi pourquoi le 80 % était très ancien. C'était à un moment où nous débutions dans ces discussions et ces usages de probabilités. C'est vrai que lorsque nous aurons quatre ou cinq comparateurs, il est probable que nous n'obtiendrons jamais ces 80 %. En tout cas, il n'est pas impossible que nous ne l'obtenions pas. Pour autant, cela ne veut pas dire que l'on ne peut pas dire des choses sur la probabilité que le produit sur lequel nous faisons notre travail d'évaluation soit coût-efficace, et que cette information ne soit pas utile. Je ne sais pas comment traiter cette question. Quand on a deux produits, 80 % c'est bien. Quand on a quatre ou cinq produits, ce seuil de 80 % peut ne pas marcher, et dans ce cas cela n'a pas le même sens.

M^{me} PARIS.- D'accord. Merci beaucoup. Jean-Claude ?

M. DUPONT.- Sans prétendre clore ce débat qui est intéressant, ce que je trouve intéressant dans ce dossier c'est que l'on arrive notamment à un niveau de 80 %. L'autre chose que je trouve très intéressante, et je pense que je rejoins la remarque de Catherine, c'est l'information sur le fait qu'à un niveau de disposition à payer de 1 million d'euros par QALY, le produit a 1 % de probabilité d'être coût-efficace.

Ce que je me disais spontanément en écoutant la dernière intervention de Catherine, mais c'est vraiment pour la discussion, c'est qu'ici c'est un reflet de la qualité du dossier que de pouvoir calculer une probabilité à 80 %. Je me demandais si cela aurait du sens, mais c'est vraiment pour la discussion, de regarder ce qu'il se passerait à 50 % pour vraiment essayer de décrire au décideur ce qu'il se passe entre ce 1 million d'euros par QALY auquel on a une probabilité très faible d'être coût-efficace, et ce niveau de 80 % d'être coût-efficace, dont je ne sais pas où il se situe. C'est peut-être un élément de discussion, mais je reconnais que c'était spontanément en réponse au commentaire de Catherine.

J'avais levé la main initialement pour poser une question aux rapporteurs et aux chefs de projet. C'est vraiment une question, parce que je prends toute la mesure de l'importance de ce traitement pour les familles concernées. Nous arrivons néanmoins à des niveaux de RDCR au-delà du million d'euros par QALY, quasiment à 2 500 000 euros par QALY. Il n'y a pas de trace dans la conclusion de ce que nous avons pu mentionner dans d'autres types de dossiers, tel que le fait qu'un tel niveau ne saurait préjuger de l'acceptabilité pour la collectivité d'une telle disposition à payer.

La formulation exacte devra être précisée, mais c'est cette idée que nous rappelons qu'à un tel niveau, y compris dans un contexte de maladie rare, cela ne préjuge pas de l'acceptabilité pour la collectivité d'une telle disposition à payer. On ne trouve pas cette mention. Je ne sais pas s'il faudrait la trouver, mais je voulais savoir si les rapporteurs ou les chefs de projet pouvaient nous dire s'il y avait eu un point de discussion autour de cette question. J'espère que le point de discussion n'a pas eu lieu au groupe de travail économique auquel je n'avais pas pu participer.

M^{me} PARIS.- Je n'en ai pas souvenir, en tout cas. Caroline, veux-tu répondre ?

M^{me} IZAMBERT.- Je laisserai compléter. C'est vrai que l'incertitude a certainement occupé beaucoup plus de nos discussions que le niveau, qui est extrêmement élevé. Il y a peut-être un aspect qui m'a un peu perturbé dans le dossier, mais je laisserai mes camarades compléter. C'est le lien au poids. Dans le QALY c'est normal, on ne le retrouve plus, mais du point de vue qui est le mien de représentant des usagers, c'est un médicament qui va coûter quelque chose de très différent selon le poids de la personne. Je dirais, si je repassais le film de l'élaboration de ce

dossier, que c'est peut-être ce qui m'a perturbée pour aller vers le type de formulation que nous avons pu avoir notamment pour des anticancéreux.

Peut-être que nous pouvons le mettre. Pour moi, il faut que ce soit une formulation un tout petit peu différente que pour des médicaments one shot à des prix extrêmement élevés. Par ailleurs, il y a cette incertitude, et du coup l'acceptabilité de ce niveau de RDCR mais aussi l'acceptabilité de cette incertitude. Si nous devions trouver une formule, il me semble qu'il faudrait qu'elle rende compte des deux aspects.

M^{me} PARIS.- Très bien. Lionel, veux-tu compléter ?

M. PERRIER.- Je veux bien m'exprimer en complément de ce qui vient d'être dit. Je suis complètement d'accord avec Jean-Claude pour ajouter une phrase sur le caractère difficilement acceptable de ce niveau de RDCR. Caroline en avait parlé, c'est peut-être lié à la différence très importante entre avant et après l'échange technique. C'est-à-dire qu'avant, nous étions déjà sur un niveau élevé, à 675 000 euros, et c'est vraiment suite à l'échange technique, si je puis m'exprimer ainsi, que le RDCR a bondi en passant de 675 000 euros à presque 2 600 000 euros. Cela n'explique pas forcément tout, mais c'est peut-être l'une des raisons pour lesquelles nous nous sommes moins focalisés sur ce point.

M^{me} PARIS.- C'est entendu. Nous ajoutons donc une phrase ? Christophe ?

M. DUGUET.- C'était sur un autre sujet, donc nous pouvons peut-être déjà conclure sur la phrase.

M^{me} PARIS.- Nous pouvons conclure sur cette phrase. C'est vrai qu'en général, nous l'inscrivons. Les chiffres parlent d'eux-mêmes aussi, mais vous pourriez peut-être dire dans le tchat si vous pensez qu'il faut que nous ajoutions une phrase. Pendant ce temps, je donne la parole à Christophe. Si nous voyons plusieurs personnes qui acquiescent dans le tchat pour ajouter une phrase sur la proposition de Jean-Claude, nous le ferons.

M. DUGUET.- C'était sur autre chose. C'était plus une remarque que je voulais faire sur ce dossier compliqué. C'est vrai que nous avons été habitués à voir, ces derniers mois, sur ces médicaments excessivement coûteux, plutôt des médicaments one shot. Dans le cas particulier de ce produit, nous sommes sur un produit avec une utilisation récurrente, excessivement élevée, mais aussi avec un horizon à vie entière. Je trouve que ce qui ajoute aussi une incertitude et du coup un manque de lisibilité, c'est que l'on fait l'hypothèse d'un prix fixe sur cet horizon temporel. Or, dans la vraie vie, nous savons que cela n'arrive jamais.

Nous savons que par nature, et c'est même conventionnel, au-delà des premières années il y a de toute façon une baisse des prix qui peut être importante, voire très importante. Au-delà d'un nombre d'années encore supérieur, la baisse des prix est encore plus importante. Ce n'est pas

spécifique à ce produit, mais c'est vrai que comme dans ce produit nous sommes sur beaucoup de bornes extrêmes qui semblent être atteintes, je trouve que cette hypothèse d'un prix fixe à vie entière ajoute encore plus de confusion, même si je n'ai pas de proposition à faire pour le traiter différemment.

M^{me} PARIS.- C'est une réflexion que je me suis faite il n'y a pas très longtemps. Quand nous avons justement des horizons à vie entière, le prix ne reste pas sur cet horizon au niveau qu'il a au moment de la mise sur le marché. Là, évidemment nous ne pouvons pas préjuger de ce qu'il va se passer, mais souvent c'est aussi du fait de la concurrence que l'on fait baisser les prix d'une manière ou d'une autre, que l'on arrive à négocier des baisses de prix, ou qu'au bout du compte on a des génériques. Sur les médicaments orphelins, l'impact de la concurrence sera un peu plus compliqué à prévoir, mais c'est vrai que dans l'évaluation en général on considère que le prix est fixe, même si évidemment il est actualisé. Catherine ?

M^{me} LE GALES.- Je trouve que c'est une très bonne remarque de la part de Christophe, parce qu'on fait cette hypothèse que le prix ne va pas bouger, or nous savons que c'est faux. Nous savons aussi que le prix sur lequel nous travaillons est un prix facial et que ce n'est sûrement pas le vrai prix. Peut-être que c'est un point que nous pouvons rappeler quelque part. Dans le calcul sur les coûts, nous pouvons rappeler que c'est une hypothèse d'un prix fixe. Je ne suis pas sûre qu'il soit nécessaire de le reprendre dans la conclusion de l'avis elle-même.

L'autre point que je trouve intéressant, c'est que ce dossier est une expertise du dossier remis par l'industriel, qui lui-même ne fait pas l'hypothèse que le prix au cours du temps pourrait varier. Je trouve qu'il est intéressant aussi de voir que l'industriel lui-même ne se met pas dans cette situation où il anticipe que les brevets pourraient tomber et, au-delà de cela, qu'il pourrait y avoir des révisions de prix à la baisse.

Est-ce parce qu'il y a peu de visibilité sur ces produits pour pouvoir avoir vraiment une idée de la stratégie de prix du décideur public, ou est-ce parce que lui-même ne souhaite pas anticiper ce type d'événement ? Je ne sais pas, mais concrètement sur cet aspect, il me semble que lorsque nous présentons le calcul des coûts il est intéressant de le rappeler.

M^{me} PARIS.- Je vais demander confirmation aux chefs de projet expérimentés qui traitent beaucoup de dossiers, mais j'ai l'impression que c'est une hypothèse que l'on ne fait pas en général, c'est-à-dire que l'on travaille sur le prix d'entrée. Non ?

M^{me} LE GALES.- Tout à fait. Tu as raison. De ce point de vue, le dossier n'est pas différent.

M^{me} PARIS.- Il n'est pas différent, et d'une certaine façon il y aurait presque moins de raisons pour que ce prix change que dans d'autres dossiers où les concurrents sont attendus. En tout cas, c'est vrai que c'est intéressant. Y a-t-il d'autres commentaires ?

Nous convenons donc d'ajouter une phrase ? Du coup vous l'ajoutez, et nous la revoyons cet après-midi avant de voter rapidement ? Nous avons prévu un moment pour voter dans l'après-midi.

Un Chef de Projet du SEESP.- Nous allons vous faire une proposition pour cet après-midi avec l'autre chef de projet.

M^{me} PARIS.- C'est n'est pas le cas ici, mais un chef de projet nous dit qu'en général, dans les dossiers, on tient compte des baisses de prix prévisibles.

Un Chef de Projet du SEESP.- Oui, en tout cas quand nous savons qu'il y a une baisse de prix programmée.

M^{me} PARIS.- Ah, pardon, oui.

M^{me} LE GALES.- Oui, mais c'est différent. C'est souvent sur les comparateurs, etc., ou sur le fait que l'on a des informations sur une baisse de prix.

Un Chef de Projet du SEESP.- Oui, ou sur la perte du brevet.

M^{me} LE GALES.- Ou sur la perte du brevet.

M^{me} PARIS.- C'est dans un cadre particulier.

M^{me} LE GALES.- Sur un nouveau produit qui rentre sur le marché pour la première fois, on ne le fait pas tellement.

Un Chef de Projet du SEESP.- Non, effectivement.

M^{me} LE GALES.- D'ailleurs, l'industriel n'en parle absolument pas.

Un Chef de Projet du SEESP.- Non, dans le dossier nous n'avons pas de mention par rapport à cet élément.

Un Chef de Projet du SEESP.- Cela pourrait arriver dans le cas d'une extension d'indication, par exemple si le produit arrive en fin de période de protection du brevet, peut-être.

M^{me} PARIS.- Oui, ou même s'il élargit significativement sa population cible et qu'il peut anticiper, ce qui ne devrait pas trop arriver dans ce cas particulier. Nous savons que lorsque l'on a une population cible beaucoup plus large, le CEPS comme l'industriel peuvent être prêts à négocier des baisses de prix.

Vous pouvez regarder les observations du chef de projet dans le fil. Nous revoyons ce cas cet après-midi.

(La séance se poursuit.)

Un Chef de Projet du SEESP.- Je vous ai projeté le projet d'avis. Nous avons fait les modifications pour les analyses de sensibilité probabilistes. Sinon, nous avons proposé le seuil de 80 % et de 49 %. En retournant dans le rapport de l'industriel, nous avons vu que les deux étaient bien proposés. Cela fait peut-être une homogénéité avec les autres avis, si cela vous convient.

Dans le rapport de l'industriel, c'est 49 %. Après, nous pouvons nous arranger pour regarder dans le modèle si nous avons la valeur pour 50 %.

M^{me} PARIS.- Catherine, je me souviens que tu disais que cette histoire de 1 % était intéressante pour la variation. Laissons-nous 80 % et 50 % ?

M^{me} LE GALES.- Je pense que nous avons toujours essayé d'avoir les 80 % et les 50 %. C'est vrai que je trouvais que dans le cas particulier, l'intervalle qui avait été proposé était très intéressant, parce qu'il montrait bien comment les choses se développaient. En même temps, s'il y a la courbe dans le document, ce qui est évidemment le cas, ce n'est pas obligatoirement très gênant. C'est vrai que les 50 % et 80 %, ce sont toujours des choses que nous essayons d'obtenir, même si parfois nous n'y arrivons pas, donc c'est a minima. Je pense que la courbe est présente et que quelqu'un peut la retrouver.

M^{me} PARIS.- Est-ce que cela ne fait rien si c'est 49 % et non pas 50 %, ou est-ce que nous cherchons les 50 % ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Nous pouvons retourner au modèle et voir si nous avons le chiffre exact pour 50 %.

M^{me} PARIS.- Peut-être que nous pouvons voter pour cet avis que ce soit 49 % ou 50 %, parce que cela ne change pas la face du monde. Là, c'est quasiment esthétique entre 49 % et 50 %. Êtes-vous d'accord ? Il n'y a pas d'objection ?

(La commission n'exprime aucune objection.)

M^{me} PARIS.- Bon. Il y a une main levée.

M. DUPONT.- Pardon. Ce n'est pas un remords de dernière minute. Je m'interrogeais sur une formulation disant « pour une probabilité d'être coût-efficace à 80 %, la disposition à payer serait de tant ». Nous sommes entrés dans la question par la probabilité d'être coût-efficace, alors que là nous semblons suggérer des ratios. Nous rentrons par des ratios.

M^{me} PARIS.- Oui, je suis assez d'accord. Nous pouvons juste inverser la formulation. « Pour une disposition à payer de 2 749 000 par QALY ».

Un Chef de Projet du SEESP.- C'était dans l'autre sens.

M^{me} FERRETTI, pour la HAS.- J'ai un doute. Ce n'était pas la proposition de Jean-Claude, me semble-t-il.

M. DUPONT.- Ma proposition serait « pour une probabilité d'être coût-efficace à 80 %, la disposition à payer serait de 2 749 000 euros par QALY », puis pour une probabilité d'être coût-efficace à 49 %.

M^{me} PARIS.- D'accord, je comprends.

M. DUPONT.- Du coup, nous avons l'information indiquant qu'en dessous d'une disposition à payer de 1 million d'euros, nous aurions une probabilité quasiment nulle d'être coût-efficace. Cela a-t-il été conservé ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Du coup, nous l'avons également retirée de la conclusion pour être homogènes entre les avis. Là, nous sommes dans la partie concernant l'efficience, et du coup nous avons homogénéisé aussi dans la conclusion en mettant la probabilité d'être coût-efficace dans 80 % des cas.

M. DUPONT.- Il me semblait que c'était une information.

M^{me} PARIS.- Repartons sur la formulation de cette phrase, qui sera la même dans les deux cas, et qui est la suivante. « Pour avoir une probabilité de 80 % d'être coût-efficace, il faudrait une disposition à payer de tant ». L'exprimons-nous ainsi ? Je te laisse formuler, Jean-Claude.

M. DUPONT.- Oui, pour moi c'était cette formulation. Ma proposition était dans cet ordre.

M^{me} PARIS.- « Pour une probabilité de 80 % d'être coût-efficace, il faudrait une disposition à payer de 2 millions d'euros par QALY. »

M^{me} LE GALES.- Si je peux me permettre, je trouve que du fait qu'il n'y a pas de verbe, on perd un peu l'idée de ce que nous voulions dire. D'une certaine manière, c'est la question de savoir quel est le risque que l'on prend ou que le décideur prend en acceptant un prix, donc telle qu'est mise la phrase, je ne suis pas sûre que nous rendions cette idée, en tout cas pour le « grand public ».

M^{me} PARIS.- Je suis d'accord.

M. ORVAIN.- Il me semble que mathématiquement, nous sommes obligés d'écrire la phrase dans un sens. C'est-à-dire que les courbes peuvent être des courbes en cloche. Pour une probabilité à

40 %, on peut avoir deux prix, alors que pour un prix on n'a qu'une probabilité. Par conséquent, il faut l'écrire dans le sens du prix puis de la probabilité.

M^{me} LE GALES.- Je ne suis pas du tout gênée par le fait de le mettre dans ce sens. C'est juste que je plaiderais pour ajouter un verbe. Je trouve qu'en disant « pour une probabilité d'être coût-efficace de 49 % », on perd un peu l'idée, pour le dire de manière un peu triviale, que si l'on veut avoir une chance sur deux que le produit soit coût-efficace il faut accepter de payer a minima 2,4 millions, et que si l'on est averse au risque et que l'on veut être certain à 80 % d'être coût-efficace, alors il faut accepter de payer 2,7 millions. Or, la formulation telle qu'elle est faite sans verbe me semblait un peu perdre cette idée.

M^{me} BUNGENER.- Veux-tu mettre « pour atteindre une probabilité de 80 % d'être coût-efficace » ?

M. ORVAIN.- Ce n'est pas une fonction croissante tout le temps.

M^{me} PARIS.- Si, sur les courbes c'est quand même croissant. Non ?

M^{me} LE GALES.- Dans ce cas particulier ce n'est pas linéairement croissant ni exponentiel, mais c'est croissant quand même.

M. ORVAIN.- Oui, mais il y a des situations où cela peut redescendre.

M^{me} LE GALES.- Je voulais juste que nous mettions un verbe. Voilà. « Atteindre », cela me va bien.

M^{me} PARIS.- Nous avons une proposition de Yasmine dans le tchat. « Il faudrait consentir à une disposition à payer de tant pour atteindre une probabilité de 80 % d'être coût-efficace. » Qu'en dites-vous ? Préférez-vous ce qui figure actuellement ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Comme nous le faisons généralement, et c'est d'ailleurs ce que nous avons fait pour [REDACTED] et la majorité des avis, ne pourrions-nous pas dire d'une manière neutre pour le CEPS, « selon les analyses de sensibilité probabilistes, le RDCR pour lequel le produit a une probabilité de 80 % d'être efficace est de tant » ?

M^{me} PARIS.- Je ne suis pas d'accord pour le RDCR. Il faut mettre « disposition à payer ». Ce que tu dis est correct, mais l'idée que nous voulons donner, c'est qu'à un moment tu dis combien tu es prêt à payer, et à ce moment-là cela te donne une probabilité que le produit soit coût-efficace. Nous sommes d'accord ? Nous gardons la disposition à payer. Je pense que c'est ce que nous employons d'habitude.

M^{me} LE GALES.- Il me semble que si nous le remplaçons juste par « disposition à payer » dans la proposition que fait notre chef de projet, nous avons bien l'idée.

M^{me} PARIS.- Oui, peut-être.

M^{me} LE GALES.- Peux-tu nous redonner ta phrase, modulo la modification en disposition à payer ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Tout à fait. Si nous voulons utiliser la DAP, tout à fait. « En ce qui concerne les analyses probabilistes, la DAP pour laquelle le produit a une probabilité de 80 % d'être coût-efficace est de tant ». C'est l'interprétation classique de la courbe d'acceptabilité, je pense. Si par la suite notre chef de projet cherche les 50 %, c'est mieux.

M^{me} PARIS.- Ok. Comme cela, ça marche ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Est-ce que la phrase telle que je l'ai écrite vous convient ? Je calquerais la même pour les 50 %.

M^{me} PARIS.- Oui.

Un Chef de Projet du SEESP.- Ok. Pour la conclusion, nous retenons la phrase avec les 50 %.

M^{me} PARIS.- D'ailleurs, ce n'est pas « serait ». C'est « est ». Non ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Tout à fait, c'est « est ».

Un Chef de Projet du SEESP.- Par ailleurs, il y a deux choses que nous avons modifiées. Il avait été demandé d'ajouter dans les données complémentaires la qualité de vie des aidants, donc nous avons également ajouté ce point. Dans l'analyse critique, nous avons également précisé que le prix était fixe sur l'horizon temporel. Ensuite, il y avait également la phrase que vous souhaitiez ajouter par rapport au niveau de RDCR.

Dans la conclusion de la commission, quand nous parlons du RDCR, vous souhaitiez ajouter une phrase sur le RDCR et il a été proposé « ce niveau de RDCR est extrêmement élevé, y compris pour un médicament orphelin pédiatrique. La CEESP rappelle également qu'un besoin médical non couvert ne préjuge pas du caractère acceptable par la collectivité d'un tel niveau de RDCR. »

Ce médicament est aussi pour les adultes, donc je ne sais pas s'il faut garder le mot « pédiatrique ». Auriez-vous des commentaires par rapport à cette phrase ?

M^{me} PARIS.- Non, cela paraît bien, mais il faudrait en effet enlever pédiatrique si cela ne s'applique pas qu'aux enfants.

Un Chef de Projet du SEESP.- Oui, c'est tous les groupes d'âge.

M. DUPONT.- Je ferai peut-être un commentaire. « Ce niveau de RDCR est extrêmement élevé », c'est un constat. Le « y compris » ne me semble pas à sa place ici. Il est contenu dans la phrase suivante.

Un Chef de Projet du SEESP.- Pourrions-nous mettre la formulation suivante ? « Ce niveau de RDCR est extrêmement élevé. La CEESP rappelle également qu'un besoin médical non couvert, y compris pour un médicament orphelin, etc. »

M. DUPONT.- Cela me semblerait plus correct.

M^{me} LE GALES.- C'est redondant de dire « besoin non couvert ».

M. DUPONT.- J'étais sur l'idée d'enlever y compris « médicament orphelin ».

M^{me} BUNGENER.- Cela vous choque-t-il, si nous mettons « un besoin médical orphelin » ?

M^{me} LE GALES.- Cela n'existe pas comme catégorie. C'est ça le problème, Martine.

M^{me} BUNGENER.- Je suis d'accord, c'est une maladie orpheline.

M^{me} LE GALES.- Nous pouvons mettre « y compris pour une maladie orpheline », à ce moment-là.

M^{me} BUNGENER.- « Un besoin médical lié à une maladie orpheline ne préjuge pas, etc. »

Un Chef de Projet du SEESP.- Ou « dans le contexte d'une maladie orpheline » ?

M^{me} BUNGENER.- « Un besoin médical, même dans le cas d'une maladie orpheline », plutôt que « non couvert ».

M^{me} LE GALES.- Il me semble que nous avons déjà utilisé une phrase comme celle-là. L'idée était d'essayer de distinguer une situation, la situation où quelles que soient la fréquence et les caractéristiques de la maladie il y a un besoin non couvert, et la situation particulière qui peut évidemment se cumuler à la première, d'une maladie que l'on qualifie d'orpheline. Je pense que c'était l'idée, mais il me semble que nous avons déjà utilisé une phrase comme celle-ci quelque part dans un document. Je pense même que [REDACTED] nous l'avons fait. En tout cas, j'ai un souvenir comme cela.

Un Chef de Projet du SEESP.- Je crois que [REDACTED], il y avait une référence avec l'OMS, ou quelque chose comme cela.

M^{me} LE GALES.- Je regarde. Comme j'étais rapporteur sur ce dossier, j'ai un souvenir, ou alors peut-être que nous avons changé au fur et à mesure, c'est possible. Je cherche rapidement.

Dans [REDACTED], pour vous redonner le contexte, nous parlions d'un niveau de RDCR de l'ordre de 510 000 en année de vie gagnée sur un horizon temporel de 10 ans. Nous avons écrit « ce niveau de RDCR est extrêmement élevé, y compris pour un médicament orphelin pédiatrique. La CEESP rappelle également qu'un besoin médical non couvert ne préjuge pas du caractère acceptable par la collectivité d'un tel niveau de RDCR ». En fait, nous avons fait deux phrases.

M^{me} BUNGENER.- Nous avons mis « orphelin » dans la première phrase, ce que nous n'avons pas fait là.

M^{me} LE GALES.- Dans la première phrase, nous avons mis « ce niveau de RDCR est extrêmement élevé, y compris pour un médicament orphelin pédiatrique », puisque là nous étions dans le cas d'un médicament orphelin pédiatrique. Nous avons fait une deuxième phrase qui suivait immédiatement cette première, et qui était « la CEESP rappelle également qu'un besoin médical non couvert ne préjuge pas du caractère acceptable par la collectivité d'un tel niveau de RDCR », ce qui est bien pour distinguer les deux idées. C'était juste pour faciliter les choses.

M^{me} BUNGENER.- Là, tu le distingues aussi à cause du « même dans le cas », même si tu ne le mets pas dans le même sens.

M^{me} LE GALES.- Oui, tout à fait.

M^{me} BUNGENER.- C'est pour cela que je ne vois pas de grande différence, personnellement.

M^{me} LE GALES.- Avec le « même dans le cas », cela me convient.

M^{me} PARIS.- J'essayais de parler, mais mon micro était éteint. Je pense que c'est mieux dans la première phrase. Ce n'est pas que nous supposons qu'une maladie rare vaudrait plus intrinsèquement qu'une autre. Cela fait bien référence au modèle de développement des médicaments. C'est-à-dire que c'est bien parce que le médicament aura une population cible très réduite, et qu'implicitement nous avons le business model de l'industrie et du développement des médicaments, que nous supposons que l'on devrait accepter un RDCR plus élevé. Ce n'est pas parce que la maladie est rare. Vous voyez ce que je veux dire ? Je ne sais pas si mon propos est très clair. C'est pour cela que je le laisserais dans la première phrase.

M^{me} LE GALES.- De toute façon nous sommes complètement ambigus, parce que les valeurs de référence ne sont pas des outils dont on peut se servir, mais je pense qu'il y a les deux idées. D'une part il y a un produit qui de toute façon va avoir un nombre de personnes concernées qui sera faible, et par ailleurs je pense que nous avons tous en arrière-plan le fait que dans certains pays, même quand il y a des valeurs de référence, ces valeurs de référence sont différenciées, y compris dans la situation de rareté. Quand elles sont différenciées et que cela concerne une maladie ou un médicament orphelin, la disposition à payer est plus élevée. Quelque part, peut-être que certains d'entre nous ont ces deux idées en tête. C'est pour cela que cela me convient bien de mettre dans la première phrase « y compris pour un médicament orphelin », parce que je pense qu'il peut y avoir ces deux lectures.

M^{me} PARIS.- Ok. Ça marche ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Oui. Du coup, nous avons mis « ce niveau de RDCR est extrêmement élevé, y compris pour un médicament orphelin. La CEESP rappelle également qu'un besoin médical non couvert ne préjuge pas du caractère acceptable par la collectivité d'un tel niveau de RDCR ».

Nous mettrons ensuite à jour avec la probabilité à 50 %, et pour les données complémentaires nous avons ajouté « la qualité de vie des patients ainsi que leurs aidants ».

M^{me} PARIS.- Ok.

M^{me} BUNGENER.- Ce serait plutôt « la qualité de vie des patients ainsi que celle de leurs aidants ». C'est encore plus français.

M^{me} PARIS.- Christophe ?

M. DUGUET.- Je reviens sur la phrase d'avant, sur laquelle il y a eu beaucoup de discussions. Je trouve que l'on insiste beaucoup sur la formulation « ce niveau est extrêmement élevé », avec laquelle on ne peut être que d'accord, avec un tel niveau, mais nous avons quand même dit par ailleurs qu'il y avait énormément d'incertitude sur ce niveau de RDCR.

Or, nous avons tendance, dans une telle phrase, à le considérer comme étant un niveau exact et mesuré. Il ne faut pas oublier que bien sûr c'est très élevé, mais en plus ce niveau est très incertain. Il ne faut pas retenir simplement de la lecture que l'on a tel niveau, et le commentaire que l'on fait sur le niveau.

Je ne sais pas si je suis clair, mais je trouve que sur ce dossier nous avons bien vu qu'il y avait énormément d'incertitude. Je pense donc que ce dossier devrait plutôt interroger le fait que quand on a autant de niveaux d'incertitude, ce sont les modalités mêmes de fixation du prix en fonction de l'évaluation de sa valeur qui posent une difficulté. Ce n'est pas de notre ressort mais plutôt de celui du CEPS, qui verra ce qu'il peut faire ensuite de ces données, mais là nous sommes complètement dans le flou. Nous l'avons vu ce matin.

M^{me} PARIS.- Oui. Catherine, veux-tu commenter ?

M^{me} LE GALES.- Oui. Pour aller dans le sens de Christophe, c'est pour cela que j'aimais bien la phrase avec le 1 % et le 90 %. Effectivement nous avons une incertitude très importante sur le niveau de RDCR, mais même si l'on n'est que sur une probabilité de 1 %, on reste à un niveau de RDCR de 1 million d'euros.

M^{me} PARIS.- C'est très incertain, mais très certainement élevé.

M^{me} LE GALES.- En quelque sorte, oui. C'est très incertain, mais ce qui est sûr c'est que l'on va payer très cher.

M. DUGUET.- Je pense que c'est cela qu'il faudrait dire.

M^{me} LE GALES.- Je suis désolée d'être un peu triviale à cette heure-ci de la journée. Même si l'on prend un risque « maximal » d'acheter un produit qui ne se révélera malheureusement pas efficace, on va le payer très, très cher. Or, ce n'est pas toujours le cas.

M^{me} PARIS.- Oui. Faut-il ajouter quelque chose ?

M. DUGUET.- Dans la phrase, nous pourrions mettre « ce niveau, bien que très incertain, est extrêmement élevé y compris pour un médicament, y compris pour un médicament orphelin ».

M^{me} PARIS.- Nous pouvons. Qu'en dites-vous ?

M^{me} LE GALES.- Ou « même s'il est incertain, il est extrêmement élevé ».

Un Chef de Projet du SEESP.- Ou « bien qu'il soit très incertain ».

M^{me} LE GALES.- Il ne faut peut-être pas mettre « très incertain », il faut reprendre le qualificatif que nous avons vu.

M. DUPONT.- J'ai une question là-dessus. Vu que nous n'avons plus l'information indiquant que pour une disposition à payer de 1 million d'euros la probabilité d'être efficace serait de 1 %, la formulation « bien qu'il soit incertain » n'exprime pas ce que disait Valérie, à savoir qu'il est certain que ce niveau sera extrêmement élevé. Comme le disait Catherine, je restais attaché, plus bas dans la conclusion, à l'information selon laquelle quand bien même on aurait une disposition à payer de 1 million d'euros, on aurait une probabilité d'être coût-efficace de 1 %, ce qui me semble-t-il est très spécifique à ce dossier.

M^{me} PARIS.- L'inconvénient de mettre ce 1 million d'euros à 1 %, c'est que cela peut sembler suggérer que 1 million d'euros pourrait être une disposition à payer acceptable. Je ne sais pas.

M^{me} LE GALES.- J'avais proposé qu'en commentaire de la courbe de DAP, on remette la phrase. Si quelqu'un veut trouver le 1 % et le 1 million d'euros, il le trouvera.

M^{me} PARIS.- Je pense que c'est un très bon compromis de le laisser dans le texte et de ne pas le reprendre dans la conclusion pour que nous n'ayons pas l'air de suggérer que 1 million d'euros serait acceptable. Je n'ai pas d'opinion personnelle sur le sujet, mais il me semble que c'est bien comme cela.

Un Chef de Projet du SEESP.- Nous le mettons dans l'analyse critique ?

M^{me} PARIS.- Oui, dans l'analyse critique à côté du graphique. Je pense que nous avons convergé. Voulez-vous ajouter quelque chose ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M^{me} PARIS.- Je pense que nous sommes d'accord sur le principe. Pouvons-nous voter, Carine ?

M^{me} FERRETTI, pour la HAS.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 12 voix

M^{me} FERRETTI, pour la HAS.- Si je n'ai oublié personne, nous avons 12 votants et le projet d'avis est adopté avec 12 voix pour.