

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

9 novembre 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. Avis économique ECO-EFFI 485 – FORXIGA (AstraZeneca)

Mme PARIS.- Nous allons commencer la présentation, et si vous réalisez que vous n'avez pas ce mail ou cette occurrence de rendez-vous, mettez un mot dans le tchat. D'accord. Allons-y.

Un Chef de Projet du SEESP.- Avant la présentation de l'industriel, qui a décidé de venir en audition, nous allons vous faire un rapide rappel du dossier, qui a déjà été évalué et qui avait soulevé deux réserves majeures. C'était un dossier qui était un peu difficile. Pour l'historique, nous avons posé lors de l'échange technique de nombreuses questions à l'industriel, auxquelles il nous a répondu. Il a ensuite souhaité venir en audition lors du GT Éco sur différentes questions qui vont être assez redondantes avec celles qui seront présentées aujourd'hui. Nous avons déjà discuté avec l'industriel lors de ce GT Éco, et nous avons par la suite rédigé l'avis. Là, cela fait l'objet d'une phase contradictoire, avec le rejet de l'industriel de ces deux réserves majeures.

Pour rappel, sur le contexte administratif et les revendications de l'industriel, l'industriel a revendiqué un SMR important et une ASMR III sur cette population. Pour rappel, la population du remboursement correspond à 6 % de la population globale de l'AMM.

Revenons maintenant sur le contexte spécifique de l'audition. Lors de la CEESP spécifique à ce dossier, nous avons émis deux réserves majeures, la première portant sur l'intégration de la survie globale dans le modèle, essentiellement en lien avec l'intégration de données immatures. En effet, la survie globale intégrée dans le modèle reposait sur l'observation de moins de 10 % d'événements à partir de l'essai clinique. Au regard de cette immaturité, une réserve majeure a été portée sur ce sujet spécifique.

L'autre point concerne la validité interne et la cohérence des résultats présentés par l'industriel. Sur ce point spécifique, une incohérence avait été observée par le service, puisque le constat était que moins le traitement était efficace, plus il était efficient, ce qui est assez contre-intuitif. Nous avons donc décidé de mentionner ce point à travers une réserve majeure, évoquant une validation interne du modèle insuffisante qui n'a pas permis de mettre en évidence cette erreur dans la programmation.

L'industriel conteste ces deux points spécifiques, pour requalifier ces réserves en réserves importantes et donc demander la présentation des résultats, puisque pour rappel nous ne présentons pas dans l'avis les résultats d'efficience dans la mesure où l'analyse est invalidée.

Je ne sais pas si tu souhaites ajouter quelque chose.

Un Chef de Projet du SEESP.- Je pense que nous avons fait le tour. Je ne sais pas si vous avez des questions, puisque nous avons un peu de temps avant l'audition de l'industriel, ou s'il y a des points que vous voulez revoir avec nous.

M. BERDAI.- J'ai une question particulière sur un domaine que je maîtrise encore très peu. Sur ce point particulier, est-ce que cette question a été soulevée par d'autres structures d'évaluation médico-économique ou dans la littérature, juste à titre d'information ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Sur la validité interne ou sur les données de survie globale ?

M. BERDAI.- Sur les deux points, et avant tout sur l'incohérence qui a été observée concernant l'efficacité et l'efficience.

Un Chef de Projet du SEESP.- Sur ce point-là, il n'y avait rien de particulier dans la littérature. C'était vraiment juste les résultats du modèle. Nous voulions que l'industriel interprète ces résultats.

M. BERDAI.- Les informations qu'il a transmises au moment de la soumission du dossier à la HAS n'ont pas été soumises, à votre connaissance, à d'autres structures qui auraient pu réagir de la même façon ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Non.

M. BERDAI.- Pour mon information, vue la population concernée en taille et le type de produit, est-ce un sujet sur lequel les participants au réseau EUnetHTA se sont penchés ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Pas à notre connaissance non plus.

Un Chef de Projet du SEESP.- Je ne sais pas. En tout cas, à notre niveau, nous n'avons pas du tout été impliqués. Je ne sais pas s'il y a un représentant, si Claire est connectée pour parler de ces sujets EUnetHTA avec les chefs de projet en charge de l'évaluation clinique des produits. En tout cas, en tant qu'évaluateurs médicoéconomiques, nous n'avons pas du tout été impliqués dans ces potentielles discussions.

M. BERDAI.- D'accord. C'était juste au cas où il y ait certains éléments qui aient été soulevés par rapport à des observations similaires. Merci.

Mme PARIS.- Mon intuition est que ce type de produit ne serait pas prioritairement évalué par EUnetHTA, mais je ne suis pas complètement sûre de ce que je dis.

M. BERDAI.- D'accord.

Un Chef de Projet du SEESP.- Ensuite, nous avons une question d'organisation. Lors de la réunion du Bureau, Valérie, nous avons discuté pour savoir qui de vous ou nous serait chargé de répondre à l'industriel. Peut-être que nous pouvons profiter de ce petit temps restant pour savoir un peu comment répondre à l'industriel, parce que nous avons déjà répondu sur ces questions, en tout cas de notre côté, que ce soit à travers l'échange technique, le GT Éco, ou l'avis en tant que tel

que nous avons émis. Nous ne savons plus trop quoi répondre d'autre que ce que nous avons déjà dit.

Mme PARIS.- Oui. D'abord, merci de m'avoir transmis les éléments à l'avance.

Il y a d'abord une règle générale, pour les nouveaux membres de la CEESP, qui est que nous ne statuons pas en présence de l'industriel sur le sort que nous allons donner à ses revendications, puisque c'est une discussion que nous reprenons juste après son audition. Par contre, bien entendu, nous pouvons lui poser des questions et éventuellement, le cas échéant, lui faire remarquer que l'histoire ne s'est pas tout à fait passée comme il l'indique, puisque c'est le cas au moins pour ce défaut de validité qu'il dit avoir repéré lui-même alors que c'est plutôt la HAS qui le lui a fait remarquer.

Dans ce cas, vous pouvez simplement le faire, il me semble, puisque c'est vous qui avez traité le dossier. Sentez-vous libres d'apporter des réponses. Encore une fois, nous ne sommes pas obligés de donner notre conclusion sur la manière d'apprécier les revendications de l'industriel. Nous pourrions en reparler juste après l'audition.

Un Chef de Projet du SEESP.- D'accord, merci. Comme l'a dit l'autre chef de projet, nous avons fait à peu près tout le tour de ce que nous avons à leur dire au moment du GT.

Mme PARIS.- C'est cela. C'est compliqué. D'ailleurs, c'est peut-être une procédure sur laquelle il faut que nous nous interrogeons. Nous avons offert à l'industriel la possibilité de venir en GT. Jusqu'à maintenant, nous n'avons quasiment jamais vu cela, en tout cas depuis que je suis là.

Un Chef de Projet du SEESP.- Il y a eu une période où les laboratoires venaient quasiment systématiquement en GT. Cela s'est calmé, et maintenant c'est une fois de temps en temps.

Mme PARIS.- D'accord. Je ne sais pas si c'est utile qu'ils viennent en GT ou en CEESP. La venue en GT permettait-elle de dissiper des malentendus ou de converger plus facilement sur des conclusions ?

Un Chef de Projet du SEESP.- C'est l'objectif. Je n'ai plus en tête si à chaque fois cela nous avait fait changer d'avis ou pas, mais cela permet parfois de lever le doute ou non sur un point qui pourrait encore poser question au moment du GT.

Mme PARIS.- C'est entendu. Nous avons dix minutes à attendre. Pour le coup, nous ne pouvons pas avancer cette échéance. Il vaut mieux que nous les prenions à l'heure prévue. Je vous propose donc de faire une mini-pause de dix minutes. Je suis désolée, nous n'avons pas tellement le choix. Nous nous retrouvons dans dix minutes sur le lien de l'audition.

(La séance est suspendue de 14 heures 20 à 14 heures 30.)

(Les représentants de l'industriel rejoignent la séance.)

Mme PARIS.- Je vous laisse commencer.

M. RACHDI.- Bonjour à tous, je suis Lotfi Rachdi, Directeur du pôle accès au marché Biopharma chez AstraZeneca. Merci à vous de nous recevoir en audition. Notre sollicitation vise à discuter des réserves majeures du projet d'avis afin que la commission soit éventuellement en mesure d'établir l'efficacité de FORXIGA dans la maladie rénale chronique, et ainsi d'éclairer le décideur public. Je suis accompagné de plusieurs personnes, dont Olivier Nataf, à qui je laisse la parole.

M. NATAF.- Merci, Lotfi. Bonjour à tous. Je suis Olivier Nataf, Président d'AstraZeneca France. FORXIGA est un traitement que nous avons développé d'abord chez le patient diabétique, et à la lumière de son efficacité en prévention de maladies cardiovasculaires et rénales, nous l'avons étudié comme traitement de l'insuffisance cardiaque et de la maladie rénale chronique quel que soit le statut diabétique. L'étude DAPA-CKD a ainsi apporté des preuves très attendues, ouvrant la voie à un changement de paradigme thérapeutique dans un contexte d'absence d'innovation dans cette maladie depuis plusieurs années et d'un pronostic péjoratif pour ces patients, quel que soit leur statut, qu'ils soient diabétiques ou non.

La quantité d'effet apportée par FORXIGA dans l'indication a été reconnue importante par la commission de transparence, qui a attribué une ASMR de niveau III dans son projet d'avis du 27 octobre. Après l'ATU de cohorte, c'est sous le régime de l'accès précoce post-AMM (AP2), qui a été décidé par le Collège de la HAS, que l'accès à cette spécialité se fait actuellement dans la MRC pour le bénéfice des patients, mais également en faveur de l'équilibre financier du système. En effet, FORXIGA permet, en toute hypothèse, de réaliser des économies dans une affection dont le poids financier est majeur, puisqu'il a été évalué à plus de 4 milliards d'euros, seulement pour l'IRCT, selon la Cour des comptes.

Comme vous le savez, l'analyse d'impact budgétaire montre ce potentiel économique. Nous sommes aujourd'hui venus pour discuter de l'efficacité, qui est un élément essentiel pour renseigner complètement le décideur public. Dans ce contexte, je repasse la parole à Lotfi pour la suite de la démonstration.

M. RACHDI.- Merci. Sur la slide suivante, si vous le voulez bien, nous allons d'emblée aborder la première réserve majeure, qui porte sur la validation interne et le manque d'interprétation des résultats. Je fais un bref rappel. La commission a constaté trois incohérences de résultat parmi les 21 analyses de scénario soumises. L'avis précise que cela relève d'un manque de validation interne du modèle étant donné que l'interprétation des données aurait dû conduire à constater que moins le produit était efficace et plus il était efficient, ce qui n'est en principe pas possible.

La commission a donc attribué une réserve majeure sur la validité interne du fait d'un manque d'interprétation de ces données. Nous voudrions tenter ici d'apporter quelques précisions.

D'abord, je reviens sur les incohérences de résultat qui se sont avérées être de mauvais renvois de programmation. Comme cela a été mentionné dans le rapport technique, un travail de validité interne et de contrôle qualité a été conduit au moment du dépôt initial, et d'ailleurs aucune anomalie n'a été relevée par le service pendant l'évaluation. Lors du premier dépôt, l'exploration de l'incertitude a été rendue possible au moyen de 14 analyses de scénario, dont 2 analyses complémentaires qui portaient sur le prix. Elles étaient accompagnées d'analyses de sensibilité, comme l'analyse de référence. C'est ce que l'on peut voir dans la colonne de gauche.

Au moment de l'échange technique, en colonne de droite cette fois, à la demande de la HAS nous avons modifié l'analyse de référence pour appliquer une perte d'efficacité de 50 % à 3 ans. À l'échange technique, nous avons versé en tout 22 analyses concernant les patients diabétiques de type 2, et 21 analyses pour les patients non diabétiques. C'est le titre de la slide sur ces 21 analyses.

Parmi ces analyses, 3 d'entre elles comportaient un renvoi vers l'ancienne matrice de transition. C'est-à-dire qu'elles ne prenaient pas en compte la perte d'efficacité à 50 %, conduisant à des résultats qui étaient a priori incohérents, et sur lesquels nous allons revenir. D'ailleurs, à propos de ces 3 analyses, 2 d'entre elles provenaient des 14 analyses du premier dépôt, donc ce n'était pas de nouvelles analyses, et elles étaient parfaitement fonctionnelles. Elles permettaient donc éventuellement d'explorer une partie de l'incertitude sur ces 2 paramètres que touchaient ces analyses. Il s'agit des 9 et 11.

À la suite des questions qui ont été soulevées par l'évaluation sur l'interprétation de ces 3 analyses incohérentes, nous avons constaté, puis corrigé les renvois de programmation, et donc proposé une mise à jour de l'ensemble du dépôt, avec rapport, réponse à l'échange technique, et bien sûr les modèles.

Il est vrai que ces échanges avec le service sur les 3 analyses déposées ont eu lieu après la fin de l'échange technique. Cependant, l'analyse principale, les analyses de sensibilité et les 18 analyses de scénario étaient valides, ce qui nous fait dire que les résultats déposés sont informatifs, même sans avoir tenu compte des corrections qui ont été apportées juste après l'échange technique.

Concernant maintenant le manque d'interprétation des résultats et donc de validité interne, puisque moins le produit était efficace plus il était efficient, il est vrai qu'en principe, moins une intervention est efficace et moins elle est efficiente. L'efficacité étant le dénominateur du RDCR, le RDCR se voit augmenter et ce raisonnement permet le plus souvent de faire un contrôle que les analyses de baisse d'efficacité sont bien conduites et correctes. Dans la maladie rénale

chronique, ce n'est pas le cas. C'est une spécificité de cette pathologie, qui voit ses coûts croître très fortement une fois que l'on a atteint le stade de l'insuffisance rénale chronique terminale, et c'est le fait des interventions thérapeutiques à ce stade, qui sont les traitements de suppléance par dialyse et greffe.

Moins FORXIGA est efficace, et moins il y a de survie et donc mécaniquement, moins il y aura de temps passé en phase terminale, qui est le moment le plus coûteux. Par conséquent, à mesure que l'efficacité diminue, les coûts baissent et l'efficience se voit augmentée. Nous reviendrons là-dessus sur la deuxième réserve majeure, puisqu'il y a un lien avec notre choix d'horizon temporel, mais c'est vrai que c'est contre-intuitif vis-à-vis de la relation habituelle entre l'efficacité et l'efficience.

En tout cas, le fait qu'une baisse d'efficacité ferait éviter des coûts, conduisant à améliorer l'efficience, ne nous a pas échappé. C'est la raison pour laquelle les 3 résultats où moins le produit était efficace et plus il était efficient, n'ont pas éveillé de soupçon en première lecture. Ceci nous fait dire que nous avons bien conduit une interprétation de nos résultats, et elle a d'ailleurs été soumise dans les réponses à l'échange technique.

Pour conclure sur cette première réserve majeure, d'une part, notre sentiment est qu'il y a matière à explorer l'incertitude, avec une analyse qui est à ce titre informative, et d'autre part il y a un travail de validation et d'interprétation qui a été conduit, en dépit des 3 renvois erronés qui sont passés au travers de notre contrôle qualité pendant l'échange technique, comme il arrive parfois dans un travail de modélisation qui est quand même conséquent.

AstraZeneca s'interroge non pas sur la nature de la réserve, que nous entendons, mais sur la gradation de la réserve. Vous le savez, nous essayons de suivre les recommandations et les doctrines publiées par la Haute Autorité de Santé. La compréhension qui est la nôtre, c'est que nous serions plutôt dans la définition de la réserve importante. C'est ce que nous croyons avoir compris, et c'est l'une des motivations de notre demande.

Je laisse la parole à Stéphane Roze, de Vyoo Agency, qui nous a accompagnés à chaque étape et qui va aborder la seconde réserve majeure.

M. ROZE.- Merci. Bonjour à toutes et tous. Je voudrais revenir sur cette deuxième réserve majeure, qui portait essentiellement sur la prise en compte des données de mortalité constatées dans l'essai clinique avec ces 3 points de la réserve qui portaient sur les données de la littérature, l'extrapolation possible d'un gain de survie, et les bénéfices attendus sur la mortalité dans le stade de l'IRCT.

Deux approches peuvent être suivies, lorsque nous avons à conduire ce type d'exercice de projection des résultats d'un essai clinique. Effectivement, nous parlons bien de projection. La matière première, ce sont les données cliniques à disposition, et le modèle va servir à faire cette projection.

Le choix qui avait été fait en analyse de référence était de conserver un horizon temporel numériquement de 40 ans, mais qui va être assez long pour capter tous les bénéfices, et également les coûts évités ou engendrés par l'intervention afin de fournir une image qui refléterait ce que pourrait être le devenir des patients dans cette pathologie, et avec cette nouvelle intervention. Bien sûr, tout exercice de projection et d'extrapolation est entouré d'incertitude. Évidemment, c'est une incertitude que l'on essaie tous de quantifier, et en tout cas à laquelle on essaie d'apporter un bornage qualitatif, ce qui a été présenté précédemment par l'ensemble des analyses qui pouvaient être fournies, ou de choisir un horizon temporel plus court, pouvant être tentant quant à limiter cette incertitude liée aux données forcément précoces et à une extrapolation plus longue.

Ce qui se révèle particulièrement important ici, c'est que si l'on prolonge l'horizon temporel, on va dégrader le RDCR, comme cela a été présenté. Avec un horizon temporel plus court, l'intervention est dominante. Lorsque l'on allonge l'horizon temporel, le RDCR diminue. Un horizon temporel plus court diminue certes cette incertitude de projection, en revanche, il ne captera pas les allongements d'espérance de vie, et donc les coûts engendrés. J'aime parfois résumer cette situation en demandant si limiter l'incertitude est également tronquer l'information.

Ce travail a été conduit et il nous a semblé important, compte tenu des données cliniques observées dans l'essai clinique sur les bénéfices du traitement, tant en retard d'entrée en stade IRCT, qui est très coûteux, qu'en bénéfice sur la survie, de les intégrer dans le modèle pour éclairer le décideur public sur une situation possible et probable de ce qu'il pourrait également se passer.

Cette slide tente de reprendre visuellement l'explication que je viens de faire, avec deux situations :

- une situation où quelque part on tronque, en n'appliquant pas de bénéfice intrinsèque sur la mortalité pour FORXIGA ;
- une situation où l'on factorise malgré tout ce bénéfice.

Évidemment, on voit que le stade IRCT, comme vous le savez, est un fardeau considérable, en termes d'économie de la santé, puisqu'on est à peu près à 80 000 euros par an. On voit assez facilement que mécaniquement, d'un côté on retarde l'IRCT, et donc on a des économies et des

gains sur la qualité de vie puisque la condition IRCT est l'une des pires en termes de qualité de vie, alors que de l'autre côté, on va factoriser cet allongement d'espérance de vie et donc maintenir ces patients en stade coûteux.

C'est un dilemme que l'on a souvent. En revanche, probablement que l'arbitrage n'est pas évident à faire. Nous sommes bien sûr au fait des recommandations sur l'arbitrage entre horizon temporel, durée et incertitude. Il nous a paru raisonnable de présenter cette analyse de référence tout en présentant également les autres analyses de scénario, où l'on ne factorisait pas de bénéfice sur la survie.

L'exercice de modélisation est un exercice intéressant qui permet de combiner des sources de données diverses et variées dans un squelette, qui est le modèle, et de les explorer. Ce travail a été fait au moment du dépôt du dossier, en analysant les données disponibles dans la littérature, notamment en analysant les publications de Neild et Sugrue. Celles-ci ne faisaient pas de distinction pour les deux populations, diabétiques de type 2 et non diabétiques de type 2. Or, il avait été discuté et entériné, lors de la rencontre pré-dépôt, que c'était l'un des objectifs fixés par le SEESP de fournir deux analyses distinctes, séparées, pour ces deux populations. Cela fait sens, puisque ces deux populations ont des probabilités spécifiques différentes de progression, mais surtout de mortalité, associées aux mêmes états de santé, selon que l'on est diabétique de type 2 ou non.

Lors de l'échange technique, nous avons malgré tout exploré l'utilisation de certaines de ces données, et nous avons pu constater que les RDCR restaient de toute façon dans les mêmes ordres de grandeur. Le choix qui a été fait était de garder en analyse de référence une consistance, avec une homogénéité à partir des données de l'essai clinique, avec certes un impact sur des données ne provenant que de l'essai clinique, mais en même temps sans introduire d'autres incertitudes qui pouvaient provenir de ces données-là et qui pouvaient aussi conduire à une situation un peu ubuesque où l'on avait une survie de ces patients qui dépassait la survie générale par ailleurs.

Je vous remercie et je passe la parole à Lotfi.

M. RACHDI.- Merci. En résumé, nous avons vu que la validité interne a été conduite, et que la particularité des coûts dans la maladie rénale chronique n'a pas échappé à l'interprétation que nous avons pu avoir des résultats. Les renvois de programmation soulèvent une réserve, mais l'importance de la gradation se discute éventuellement au regard d'une exploration de l'incertitude qui a quand même été réalisée au moyen de 18 analyses de scénario. Cela nous fait dire que quelque part, le modèle est à ce titre informatif et que l'établissement de l'efficience du produit était réalisable, vis-à-vis de cette première réserve.

Concernant la seconde réserve, l'extrapolation sur l'horizon temporel, nous venons de voir, deux slides auparavant, que l'extrapolation sur l'horizon temporel qui a été conduite est conservatrice vis les coûts sur les temps longs, et le choix de recourir aux données de l'essai s'est justifié aussi au regard de l'analyse de sensibilité qui a été conduite en utilisant des données de la littérature, et qui montrait une superposabilité des résultats. Enfin, le choix des données de l'essai était pertinent dans l'objectif de l'analyse, qui était d'inclure à la fois les patients diabétiques et non diabétiques. J'ajoute que ces deux populations ne font pas l'objet des mêmes interventions thérapeutiques, donc il était intéressant de les étudier à cet égard.

La maturité des données de l'essai peut soulever une réserve, de notre point de vue également, mais l'analyse en scénario vient sans doute relativiser la gradation qui en a été faite.

En conclusion, pour ces deux réserves, c'est le niveau de gradation qui nous interpelle au regard de notre compréhension de la doctrine de la CEESP.

M. NATAF.- Merci Lotfi et Stéphane. Avant de passer à la discussion, je voulais revenir sur trois points en résumé.

Premièrement, FORXIGA est une innovation dont le bénéfice clinique a été récemment souligné par la commission de transparence. Deuxièmement, FORXIGA soutient l'objectif de santé publique de ralentissement de la progression de la MRC, impactant positivement l'organisation des soins en retardant l'entrée en dialyse ou en greffe. Enfin, troisièmement, c'est une spécialité qui a un intérêt économique important qui est traduit dans l'analyse d'impact budgétaire de 507 millions d'euros en 5 ans, et c'est un contexte inédit où il est souhaitable que toutes les informations disponibles sur l'impact économique de FORXIGA soient communiquées.

Enfin, le dernier point est que FORXIGA est le second inhibiteur de SGLT2 dans le domaine de la maladie rénale chronique, et c'est le premier et le seul à inclure une population de non-diabétiques. Étant donné que l'autre médicament de la même classe n'a pas été présenté devant la commission d'évaluation économique, nous espérons avoir apporté des réponses permettant à la commission d'établir l'efficacité des ISGLT2, et en l'occurrence FORXIGA, dans l'indication, afin d'informer tant le décideur public que la communauté médicale, et évidemment les patients.

Nous vous remercions de votre attention.

Mme PARIS.- Merci beaucoup. Avant de commencer la discussion et de poser des questions, je voudrais dire qu'il me semble que les membres de la commission sont à peu près persuadés des trois avantages que vous revendiquez, en tout cas le bénéfice clinique, etc., qui ont été reconnus par la commission de la transparence et que nous voyons aussi. En plus, potentiellement, nous

aimerions bien valider des RDCR de ce niveau puisque ce n'est pas si fréquent et nous avons par ailleurs validé l'impact budgétaire. C'est pour souligner l'intérêt que nous accordons à ce produit.

J'invite les autres membres de la commission à lever la main s'ils ont des questions. Si vous m'y autorisez, j'aimerais vous reposer la question, parce que nous avons eu une journée assez chargée aujourd'hui. Sur l'horizon temporel, pouvez-vous me réexpliquer comment une baisse de l'efficacité se traduit par une augmentation de l'efficience ? Pouvez-vous m'indiquer comment cela s'explique, mais sur l'horizon temporel ?

Je comprends bien que l'on bouge le moment où le patient a besoin de suppléance rénale, mais cela agit-il sur la durée de cette suppléance ? Du coup, comme les coûts sont actualisés, cela intervient à un autre moment. Il y a quelque chose qui m'échappe un peu. Je suis désolée, c'est peut-être seulement moi.

M. RACHDI.- Je vous en prie. Il est vrai que le raisonnement est que moins un produit est efficace, sur un horizon temporel court, et moins il est efficient. Sur l'horizon temporel, ce raisonnement tenait jusqu'à ce que nous nous soyons intéressés à cette spécificité de la maladie rénale chronique, avec des coûts qui arrivent vraiment en fin de parcours du malade. Aussi, très simplement, moins le produit est efficace et moins les patients survivent. Les données de l'essai clinique que nous avons nous informent sur le moment d'entrée en stade terminal et de mise sous dialyse.

Nous avons donc les deux informations qui nous font comprendre quel est l'impact du médicament sur la durée d'IRCT. Moins FORXIGA s'est montré efficace dans les analyses que nous avons simulées, et moins il y avait de survie. Il y aura donc moins de temps passé en phase terminale, qui est le moment le plus coûteux. Cela fait que l'horizon temporel long est le choix le plus conservateur. C'est-à-dire que le RDCR se voit diminué par un horizon temporel long, et c'est vrai que c'est assez contre-intuitif avec ce que nous avons l'habitude de faire.

Stéphane, veux-tu ajouter quelque chose ?

M. ROZE.- Bien sûr. En microéconomie, c'est quelque chose que l'on appelle le paradoxe de la survie. Les Anglo-saxons ont décrit cela il y a longtemps. En augmentant l'espérance de vie, bien sûr, ce ne sont pas que des mois ou des années qui sont ajoutées à la fin. Tout le monde le sait bien. C'est la courbe de survie qui est plus haute chaque année.

Par exemple, dans la modélisation du diabète, avec une intervention qui améliore le contrôle de la glycémie, et donc qui diminue les complications, et notamment certaines qui sont potentiellement fatales, et avec donc un risque de mortalité spécifique associé, les patients ont une espérance de vie qui augmente et en augmentant cette espérance de vie, je pourrais vous

montrer plein de situations où l'on a beaucoup plus d'événements cardiovasculaires dans le bras intervention que dans le bras comparateur, du fait que les patients sont en vie. C'est une image transposable.

Ici, l'image est simplement que finalement, en prenant en compte ce bénéfice, on a un gain de survie qui vient au dénominateur, mais on ajoute des coûts tellement élevés, même actualisés, que malgré tout ce que l'on ajoute au numérateur fait monter le RDCR davantage que ce qui est au dénominateur.

M. RACHDI.- En d'autres termes, quand on baisse l'efficacité, l'effet sur le coût est de proportion plus importante, donc l'horizon temporel long est le choix le plus conservateur. On voit sur la colonne de droite les résultats sur le RDCR. On voit que sur un horizon temporel de 10 ans c'est dominant et qu'après on s'en sépare, avec 14 ans, 20 ans, 30 ans. Nous avons donc fait le choix qui nous a paru le plus conservateur. C'est la lecture que nous avons du guide.

M. ROZE.- Être conservateur c'est une chose, mais l'autre point qui nous semble particulièrement intéressant à discuter dans cette situation, c'est que c'est aussi une situation qui peut se révéler être plus fortement possible dans la vraie vie, donc dans un certain nombre d'années, où nous observerons qu'en effet on a prolongé la vie de patients dans un stade qui coûte très cher. J'insiste bien sur le fait que c'est dans un stade qui coûte très cher, puisqu'à contrario, il y a d'autres situations où c'est un événement qui va coûter cher et cela va être un coût ponctuel. Là, c'est 100 % des patients qui rentrent en IRCT, chaque jour, chaque mois, chaque année, qui ont ce coût récurrent qui s'empile, si j'ose dire.

Mme PARIS.- Si le médicament est moins efficace, on tombe en suppléance plus tôt et on y reste plus longtemps. Peut-on le résumer comme cela ?

M. ROZE.- On parle de la survie. On parle de l'efficacité sur la survie. C'est important de bien le noter. Il y a deux éléments. Il y a le ralentissement de la progression de la maladie, qui est conservé, et au-delà de cela, il y a le gain intrinsèque sur la mortalité.

Mme POLTON.- J'ai une question qui prolonge celle de Valérie et la discussion que nous venons d'avoir. Ce que je comprends, c'est qu'il y a deux effets. Il y a l'effet qui est de retarder le passage au stade terminal et donc par exemple la dialyse, et un effet global de survie. Je ne comprends pas très bien si c'est un effet global de survie dans lequel la partie dialyse est toujours la même, auquel cas ce qui augmente est la partie pré-dialyse, ou si l'augmentation de la survie passe aussi par une augmentation du nombre de mois en dialyse. Ce n'est pas très clair, et je pense que selon la façon dont on relie la survie globale et ces deux états, on a des choses assez différentes en termes de coûts. Non ?

Est-ce que je me fais comprendre ? Vous dites que plus on survit, plus on va coûter cher dans l'état terminal qui coûte très cher, mais on peut survivre et avoir un gain de survie avant cet état terminal, l'état terminal étant toujours le même.

M. RACHDI.- Les données de l'essai dont nous avons pris connaissance et que nous avons partagées, c'est que le délai à l'entrée au stade terminal se voit raccourci dans la mise sous traitement. C'est le premier point. Il y a aussi un autre paramètre qui était mesuré dans l'essai, il me semble, et c'était une donnée exploratoire, à savoir le délai à l'entrée sous dialyse.

On avait donc mathématiquement une extrapolation qui était possible sur la durée de la période d'IRCT. Si on regarde les parties de droite et les parties de gauche, Stéphane j'aimerais bien que tu commentes les aspects d'efficience de cette partie spécifique entre le scénario gain de survie pour FORXIGA et la partie de droite parce que du coup, on a traduit l'effet sur l'efficacité, et en traduisant l'effet coût et la durée, on arrive à un impact sur le RDCR global.

M. ROZE.- Sur la partie qualité de vie, surtout. Le RDCR factorise évidemment à la fois l'espérance de vie et la qualité de vie. Effectivement, on se retrouve dans cette situation très particulière, dans la maladie rénale chronique, où on combine un état de santé IRCT où la qualité de vie est très basse, probablement une des plus basses que l'on puisse mesurer dans ces maladies chroniques, avec un coût élevé, qui est probablement l'un des coûts les plus élevés.

Si j'ai bien compris votre question, effectivement, on ne peut pas envisager une situation où l'on capitalise sur la donnée observée sur le gain de survie du bras FORXIGA de la part d'essai clinique, sans penser que les patients qui vont rentrer en stade IRCT vont y rester durant ce gain de survie.

M. RACHDI.- Peut-être que Roch a un élément à ajouter là-dessus.

M. POULNAIS.- Si vous le permettez, je vous propose de regarder une slide de back up.

M. RACHDI.- Cette slide va illustrer ce que vous pointez, Madame Polton.

M. POULNAIS.- Ce que nous avons illustré ici, ce sont les coûts en fonction du bras FORXIGA ou SoC et en fonction du stade de MRC. À gauche, vous avez le stade de MRC hors IRCT, et à droite vous avez les coûts associés à l'IRCT. Ce que vous pouvez voir, c'est que dans le parcours clinique du patient, lorsqu'il va être dans les premiers stades, il ne va pour ainsi dire rien coûter. Sur une durée de vie de l'ordre de 14 ans, il coûtera l'équivalent de 5 600 euros, ce qui représente 558 euros par QALY. En revanche, au stade IRCT il va se mettre à coûter très largement plus cher. Pour une durée de 4 ans seulement, il coûtera 150 000 euros. Ce que je voudrais vous illustrer ici, c'est que si l'on fait l'hypothèse, comme c'est pointé par la commission dans la réserve majeure, que le gain de mortalité au stade IRCT n'est pas justifié, voire que le gain de mortalité au-delà de la période de l'essai clinique globalement n'aurait pas dû être pris en compte, alors on va avoir

mécaniquement comme effet de réduire le temps passé au stade IRCT. On peut voir dans cette slide que l'incrément global, c'est 94 QALY sur le stade MRC et un tout petit gain de 0,09 sur le stade IRCT.

En revanche, le surcoût associé à FORXIGA en stade MRC pré-IRCT, c'est l'équivalent de 500 euros alors que le surcoût associé à FORXIGA au stade IRCT est de 8 000 euros.

Si je viens supprimer ce gain au stade IRCT, je vais avoir un impact qui va être colossal sur le coût sans avoir un impact important sur les QALY. Je vais donc voir mon RDCR diminuer. Toutes les simulations que l'on a pu faire suite à la réception de vos données sont bien sûr des simulations que nous ne vous communiquons pas, puisqu'elles sont post-échange technique. Dans toutes les simulations que nous avons pu faire, le RDCR devient dominant par rapport à l'objet de la réserve majeure, c'est-à-dire l'utilisation des données de la littérature et l'implémentation d'une mortalité toutes causes, voire d'une mortalité au stade IRCT, ce qui n'était pas justifié.

Nous sommes vraiment très à l'aise avec le fait de vous dire que si l'on implémentait ce qui est proposé dans la réserve majeure, c'est-à-dire la suppression de ce gain au stade IRCT, voire la suppression du gain en termes de mortalité sur l'ensemble du parcours du patient, au-delà des résultats d'essai clinique, alors le RDCR deviendrait négatif et FORXIGA serait dominant. Ce sont des résultats qui sont vraiment très importants pour nous, et quoi qu'il arrive je comprends que la commission ne puisse pas les prendre en compte. De notre côté, il sera sans doute nécessaire de les publier pour informer la communauté scientifique, et ils seront du coup rendus publics.

Mme PARIS.- Merci. Je vous presse un peu, je suis désolée, parce que nous avons dépassé le temps. Je voudrais juste que Hassan ait l'occasion de poser sa question. Normalement, par équité de traitement, nous devrions nous arrêter. Je veux bien que tu poses ta question quand même. Hassan, je t'en prie.

M. SERRIER.- C'était plus un commentaire, parce que j'ai l'impression que nous nous sommes un peu égarés. Nous sommes tout à fait d'accord avec cette idée que la dialyse coûte cher et avec cette idée de décalage, mais sauf erreur de ma part cela ne change absolument rien au fait que les données de l'essai sont immatures. C'est ce que je ne comprends pas. Je ne vois pas votre argumentaire à ce sujet.

M. POULNAIS.- Vous avez raison. Ce que nous essayons de montrer sur ce point, c'est que les données sont immatures, certes, mais nous pourrions faire l'hypothèse qu'il n'y a pas de gain de survie à tout stade de MRC, voire aucun bénéfice au niveau de la mortalité en IRCT. Nous pourrions faire cette hypothèse. Dans ce cas, on deviendrait automatiquement dominant. Ce serait un gain par rapport au RDCR. On peut comprendre qu'habituellement il faille se placer dans le scénario le plus défavorable, et les données sont immatures donc je suppose que je ne les ai

pas, mais dans notre cas de figure, se placer dans ce scénario défavorable, c'est améliorer notre RDCR. Nous nous sommes donc placés dans le scénario le plus défavorable. C'est ce que nous essayons de vous montrer.

M. SERRIER.- J'entends la logique, mais cette logique fonctionne quand on a des options viables, pas quand on a une option qui n'est pas suffisamment solide.

M. RACHDI.- Oui, mais par ailleurs, l'analyse de sensibilité que nous avons conduite en incluant les données de la littérature a montré que le RDCR était peu ou prou superposable, ou du moins de même nature. Enfin, en incluant des données de la littérature, nous n'aurions pas été en mesure de répondre à l'objectif de l'analyse, qui était de s'intéresser à la fois aux patients diabétiques et aux patients non diabétiques, puisque les données de la littérature ne faisaient pas cette dichotomie. Elles nécessitaient donc d'autres extrapolations qui, à notre sens et notre analyse, soulevaient d'autres réserves.

Nous avons donc fait le choix de prendre les données qui existent de l'essai clinique, en dépit de la maturité, qui certes soulève une réserve. Ce n'est pas tellement la réserve autour de l'emploi de ces données qui a soulevé la volonté de venir devant vous en commission, mais vraiment de relativiser la gradation, puisque l'analyse en scénario sur ces données a été conduite.

Mme PARIS.- C'est entendu. Je pense que nous allons devoir nous arrêter là. Merci beaucoup pour ces explications supplémentaires. Nous allons retourner en CEESP pour délibérer.

(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)

Mme FERRETTI, pour la HAS.- Je pense que nous allons pouvoir reprendre.

Mme PARIS.- Nous avons le quorum. Est-ce que les arguments apportés aujourd'hui pendant l'audition étaient les mêmes que ceux qui étaient apportés dans la phase contradictoire ? Je n'en ai pas l'impression complètement.

Un Chef de Projet du SEESP.- Il y avait de drôles d'arguments, et il y en avait d'autres qui étaient déjà apportés au GT Éco. Disons que ce qui nous a frappées c'est le fait qu'ils expliquent un résultat incohérent de prime abord, à savoir que moins le produit est efficace plus il est efficient, alors que c'était en fait le résultat de leur modèle qui était erroné. Quand on regarde le modèle qui n'est pas erroné pour voir quels étaient les problèmes, on se rend compte que moins le produit est efficace, moins il est efficient, donc cela va dans le bon sens.

Mme PARIS.- C'est tout à fait troublant, cette histoire.

Un Chef de Projet du SEESP.- Oui, c'est très troublant. Ils ont surinterprété un résultat qui paraissait incohérent et qui pourrait trouver une explication, mais le problème est que quand on jette un œil à leurs modifications dans ce problème d'analyse, on obtient un résultat opposé.

Mme PARIS.- Qui est un résultat que l'on attend intuitivement.

Un Chef de Projet du SEESP.- Oui.

Mme POLTON.- Je trouve que nous aurions pu le dire, dans l'échange.

Mme PARIS.- J'ai essayé de comprendre ce qu'ils disaient, mais en effet c'est dommage que nous ne l'ayons pas dit.

Mme POLTON.- Là, ils ont une argumentation qui est globalement assez cohérente, mais en réalité ce que vous dites, c'est que ce n'est pas le résultat qu'ils avaient trouvé quand le modèle était bon.

M. SERRIER.- Ils ont super bien noyé le poisson, parce qu'on débat de choses à côté des réserves, pour les deux. C'est-à-dire que la réserve porte sur une erreur dans le modèle, qui certes aurait pu être mise en évidence par l'interprétation, mais d'une part l'argumentaire qu'ils tiennent là, ils ne l'ont pas tenu dans le rapport au moment où il y avait l'interprétation, donc s'ils l'avaient, pourquoi ne l'ont-ils pas fait ? Même si c'était le cas, cela n'enlève rien au fait qu'il y avait une erreur dans le modèle et que leurs résultats sont faux. On discute à côté.

Pour le deuxième problème, c'est pareil. Ils ont emmené la discussion sur le fait d'avoir pris le choix le plus conservateur entre l'horizon temporel long et l'horizon temporel court, mais ce n'est pas le débat. Le débat, c'est que l'analyse qu'ils nous proposent est basée sur des données immatures, et d'ailleurs que ce soit avec l'horizon temporel long ou court, si je ne dis pas de bêtises. Cela ne change rien. Même les résultats qu'ils nous proposent, qui sont intéressants, en allongeant l'horizon, nous pourrions les remettre en question du fait que c'est toujours sur ces données immatures, sur moins de 10 % des événements.

C'est pour cela que cela m'a un peu agacé. Pour les deux réserves, ils nous ont emmenés sur un débat à côté, avec lequel nous pouvions être d'accord. Oui, potentiellement, il pouvait y avoir un effet que nous avons déjà vu dans certaines pathologies, où si l'on diminue l'efficacité on augmente l'efficience. Je suis d'accord avec eux.

Mme PARIS.- Mais ce n'est pas le cas.

M. SERRIER.- Peu importe, on peut être d'accord avec cet argument. Oui, on peut être d'accord avec l'idée que l'horizon temporel plus long est un choix conservateur, mais ce n'est pas le débat.

La réserve porte sur une erreur dans le modèle et ils l'ont admise, puisqu'ils ont dit « malgré notre validation interne, nous l'avons laissée passer ». C'est donc qu'elle n'a pas été suffisante. Ils n'ont rien dit non plus sur le fait que leurs données étaient immatures. Ils n'ont rien apporté là-dessus. J'ai trouvé que c'était un peu vicieux, parce qu'ils nous ont vraiment emmenés là où ils voulaient nous emmener.

Mme PARIS.- J'ai besoin d'une précision de nos chefs de projet. Les erreurs dans le modèle, c'était sur des analyses en scénario. Ce n'était pas dans le modèle de référence. N'est-ce pas ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Oui. C'était sur les analyses de sensibilité. C'était 3 analyses de sensibilité spécifiques à l'efficacité.

Mme PARIS.- La question que l'on peut se poser est de savoir si des erreurs sur des analyses de sensibilité invalident le modèle de référence, sur 3 analyses parmi 17 ou 18.

Un Chef de Projet du SEESP.- En fait, tout s'imbrique, en sachant que ce sont les 3 analyses les plus importantes. S'il y avait une erreur sur l'analyse qui fait varier le taux d'actualisation, je ne pense pas que nous nous soyons attardés dessus, mais là cela touche les hypothèses d'efficacité, qui sont les hypothèses les plus importantes dans leur modélisation, d'autant plus qu'ils font des hypothèses sur 10 % d'événements qu'ils vont tirer sur tout l'horizon temporel.

Ces hypothèses d'efficacité étaient donc primordiales pour pouvoir discuter de leurs résultats déterministes en analyse de référence. Est-ce que ce résultat était conservateur ? Était-il sensible à certaines hypothèses, etc. ? En l'état, avec les analyses de sensibilité erronées, nous ne sommes pas capables de dire si ce résultat d'analyse de référence est robuste ou non sur les hypothèses les plus importantes du modèle. C'est pour cela que c'est un gros problème pour eux de ne pas avoir pu explorer convenablement l'incertitude via des analyses de scénario valides.

Mme PARIS.- Ok.

Un Chef de Projet du SEESP.- Un autre petit point que nous pouvons ajouter, et dont nous avons déjà parlé puisqu'ils ont dit qu'ils avaient identifié l'erreur, etc., c'est que pour rappel cela a bien été identifié lors de l'analyse critique du résultat, et c'est en identifiant ces points qu'ils ont finalement corrigé le modèle. Ce n'est pas spontanément qu'ils ont amené une correction du modèle. C'est juste pour ajouter ce point-là.

Mme PARIS.- La correction était après l'échange technique ?

Un Chef de Projet du SEESP.- C'était après, oui.

Mme PARIS.- Il y a des questions de Dominique.

Mme POLTON.- Je comprends bien que l'incertitude n'a pas été convenablement explorée. Malgré tout, si nous avons une réserve majeure, c'est que nous disons que le résultat n'est pas montrable et n'est pas interprétable. Nous considérons donc, avec l'ensemble de ce que nous avons par ailleurs, que nous n'y croyons pas assez. C'est bien cela, même avec le fait que dans un certain nombre d'analyses de scénario ou de variantes sur l'horizon temporel ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Oui, parce que les analyses de sensibilité interprétables concernent la variation du prix de FORXIGA, la variation du taux d'actualisation, la variation de l'horizon temporel. Oui, c'est intéressant de voir dans quel sens cela va, mais cela ne concerne pas l'hypothèse la plus importante du modèle.

Mme POLTON.- C'est ce que vous avez déjà dit. Ce que j'essaie de vous demander, c'est si selon vous malgré tout, avec tout ce que nous avons et que vous avez plus exploré que nous, nous avons le sentiment qu'il est impossible de dire quelque chose sur le RDCR. C'est quand même ce que nous disons, quand nous avons deux réserves majeures. La question est de savoir si malgré tout, ce que nous avons peut nous conduire à dire quelque chose sur le RDCR. Je comprends que pour vous c'est plutôt non.

Mme PARIS.- Je crois que j'ai déjà posé la question exactement en ces termes, et que l'autre fois vous m'avez répondu non. Cela n'a pas changé ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Cela n'a pas changé.

Mme PARIS.- Emmanuel ?

M. RUSCH.- Je pense que c'est presque la même question.

Mme PARIS.- Nous voudrions bien que ce RDCR soit bon.

M. RUSCH.- Nous sommes sur des RDCR assez faibles, effectivement, par rapport à d'autres que nous avons pu voir. Nous avons un niveau d'incertitude qui est lié à plusieurs éléments. J'ai entendu le fait que vous disiez que les données étaient immatures et que cela justifiait donc la réserve majeure du fait de l'immaturité des données. Est-ce que c'est cela que vous avez dit ?

Un Chef de Projet du SEESP.- La réserve majeure porte sur l'utilisation de données immatures sur toute la durée de l'horizon temporel. Là, nous parlons surtout des données sur la survie globale. Ils auraient pu utiliser ce qu'ils observent dans l'essai pendant quelque temps, puis faire une hypothèse conservatrice, ou en tout cas faire une hypothèse conservatrice sur le fameux stade d'insuffisance rénale chronique terminale, où nous n'avons aucune idée quant à savoir si leur produit va prolonger la survie des patients dans ces stades-là. En fait, c'est l'utilisation de ces données immatures sur tout l'horizon temporel, alors qu'en plus de cela il y avait d'autres données disponibles pour pallier cette immaturité, notamment sur les stades terminaux.

M. RUSCH.- C'était un peu cela ma question. Avait-on d'autres données que l'on aurait pu mobiliser ? Je dis cela parce que ce matin, nous avons beaucoup parlé des données immatures et on a justifié le fait que l'on avait des données immatures pour dire que cela ne justifiait pas une réserve majeure. Là, je pense que nous sommes dans un autre contexte.

Un Chef de Projet du SEESP.- En fait, il faut se rendre compte que l'on a 6 % de décès dans un bras et 4 % dans l'autre. Les observations se jouent à rien du tout.

M. RUSCH.- D'accord, donc on aurait pu avoir d'autres données issues de la littérature.

Mme PARIS.- C'est cela. Dans ce cas, contrairement au cas que nous avons vu ce matin, il y aurait des données de la littérature qui permettraient d'alimenter autrement le modèle ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Sur les stades terminaux, oui. C'est principalement cela le problème. C'est sur les stades terminaux. Ils auraient pu faire une hypothèse plus ou moins conservatrice en utilisant leurs données observées qui tirent un peu sur les états de la maladie rénale chronique. À partir du moment où le patient passe au stade terminal, il n'y a pas de raison qu'ils continuent à appliquer un effet traitement alors que l'on n'en a strictement aucune idée.

Un Chef de Projet du SEESP.- Ils ont fait cette analyse. Nous l'avions demandée dans l'échange technique. Ce sont les données de Sugrue. Ces données ont été intégrées dans une analyse de sensibilité. Après, pour information, nous ne savons pas si cette analyse était juste ou fausse, puisque c'était avant la correction de l'erreur. Après correction de l'erreur, ils ne nous ont pas représenté cette analyse. Déjà, il y a cette incertitude sur la pertinence.

Mme PARIS.- D'accord. Si je comprends bien, l'erreur du modèle est déjà corrigée, pour eux, et je ne sais pas si vous avez regardé ce qu'ils ont fait ou non, mais en tout cas nous ne pouvons pas en tenir compte pour des raisons de procédure ou d'équité de traitement parce que c'est arrivé après.

Potentiellement, ils pourraient refaire tourner ce modèle rapidement. S'agissant de l'utilisation de données de la littérature pour cette question de survie au lieu d'extrapoler les données de l'essai, ils l'ont fait aussi, ils peuvent le faire. En fin de compte, on n'est pas très loin d'un dossier qui pourrait être un dossier sur lequel nous ne mettrions pas de réserve, sauf que cela n'a pas été fourni au bon moment.

Un Chef de Projet du SEESP.- Oui.

Mme PARIS.- Évidemment, nous ne pouvons pas faire de suppositions sur le dossier que nous ne traitons pas. Pourrions-nous leur dire de redéposer un dossier et que nous verrons le dossier le plus vite possible, ce qui ne dépend pas entièrement de nous ? Je ne sais pas trop quelle marge a

la CEESP pour faire cela. En tout cas, je n'ai pas l'impression que nous puissions vraiment revenir en arrière sur ce que nous proposons.

Mme FERRETTI, pour la HAS.- Il y a une possibilité, si le CEPS le veut vraiment, c'est une saisine CEPS.

Mme PARIS.- À ce moment-là, ils nous représentent le dossier le plus vite possible.

Mme FERRETTI, pour la HAS.- La seule chose, c'est qu'il faut voir au niveau des services, en termes de priorisation, comment il serait priorisé dans ce cas de figure.

Mme PARIS.- A priori, il devrait être quand même relativement facile à analyser. Non ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Nous ne savons jamais à l'avance. Tout dépend. S'ils font vraiment juste la correction et l'utilisation des données de la littérature, effectivement, cela peut aller vite. Le problème c'est qu'on ne sait jamais à l'avance s'ils vont changer autre chose ou pas puisque du coup, s'ils redéposent un dossier, ils peuvent.

Mme PARIS.- Hassan ?

M. SERRIER.- Il faut revoir le contexte pour comprendre aussi. Ce n'est pas un dossier où ils ont fait une erreur comme cela. C'est vraiment un dossier qui est peu lisible, qui est lourd, où il y a peu de justifications. Sans a priori, cela sent le dossier bâclé, peut-être pour de bonnes raisons, pour des raisons de délai, mais en tout cas ce n'est pas juste une erreur. C'est clairement un dossier qui a été fait dans des temps restreints ou rapidement. C'est ce qui justifie à mon avis l'erreur. C'est ce qui justifie tout cela. C'est juste une précision, mais je pense qu'il faut avoir cela en tête quand on voit ce qui a été fait là. Peut-être que s'ils avaient eu plus de temps, si c'est cela le problème, ils auraient fait quelque chose de mieux et ils n'auraient pas eu cette erreur, etc., mais clairement, l'erreur et ces choix peu justifiés reflètent le dossier.

M. RUSCH.- Ce n'est pas le premier dossier d'AstraZeneca qui n'est pas d'une grande qualité, me semble-t-il. Je l'ai déjà vu sur d'autres dossiers.

Mme PARIS.- D'accord. Puis-je dégager l'impression générale que nous restons sur les réserves majeures ?

M. RUSCH.- Nous avons un dossier bâclé, un dossier qui n'apporte pas l'ensemble des éléments, nous en avons tous conscience. Je repose la question. Est-ce un traitement intéressant et efficient si nous avons l'ensemble des données ? C'est à cela que nous ne sommes pas capables de répondre aujourd'hui.

Mme POLTON.- Comme tu le disais, Valérie, c'est peut-être dommage parce qu'ils ont apporté des choses en plusieurs fois, et pas à chaque fois la même chose, ce qui est quand même un peu

déroutant puisque ces éléments n'ont pas été discutés en GT. On comprend que s'ils avaient le temps, ou s'ils mettaient plus d'effort, au fond ils pourraient déposer un dossier correct qui éviterait les réserves. Quels sont les moyens équitables, dans la procédure actuelle, pour arriver à dire quelque chose sur l'efficacité ?

Je pense que de toute façon, ils ne vont pas se priver d'essayer de diffuser les résultats de leurs analyses par d'autres moyens. C'est d'ailleurs ce qu'ils nous ont dit en disant qu'ils allaient publier. Le CEPS les aura de toute façon, et la CEESP dira simplement qu'elle ne les valide pas. Ne serait-il pas plus intéressant pour tout le monde qu'il y ait un travail propre et que l'on puisse valider un RDCR ? Pour cela, il faudrait que nous soyons dans des procédures autorisées et normales. Je ne sais pas quelles sont les options. Ce que disait Carine, c'est que l'option était que le CEPS s'en saisisse. Est-ce qu'il n'y a pas l'option de dire que l'industriel revient avec un autre dossier ? Cela n'existe pas ?

Mme FERRETTI, pour la HAS.- Ce n'est pas du tout prévu dans le cadre réglementaire. Comme nous avons des contraintes de délai sur les dossiers qui sont dans le cadre réglementaire, nous pourrions le traiter une fois que nous aurions écoulé tout le stock de dossiers prioritaires, ce qui n'est pas pour demain.

Mme PARIS.- Tu dis « sauf si le CEPS nous saisit ». Cela changerait-il quelque chose dans la priorisation ?

Mme FERRETTI, pour la HAS.- En tout cas, nous serions dans le cadre réglementaire. Après, la priorisation est à notre main. Si nous décidons que c'est prioritaire, je pense que tout dépend aussi de la façon dont le CEPS exprimerait sa saisine. S'il a un besoin urgent de disposer de ces données, le niveau de priorisation peut être revu, mais je ne vois pas d'alternative.

Mme PARIS.- Je ne sais pas s'il y a quelque chose que nous pouvons mettre dans les conclusions et qui pourrait encourager à cela, quelque chose que nous aurions déjà mis dans les demandes complémentaires. Avons-nous déjà fait une allusion à cette possibilité de réévaluation ? Par ailleurs, je ne sais pas trop comment et pourquoi le laboratoire compte tellement sur ces données d'efficacité pour ses négociations avec le CEPS pour une indication qui va représenter 6 % de son chiffre d'affaires, si je comprends bien. C'est peut-être pour pouvoir dire « regardez comme c'est efficace même sans baisser le prix ».

Un Chef de Projet du SEESP.- Après, il ne faut pas oublier que l'impact budgétaire n'a pas été invalidé et que les résultats de l'impact budgétaire sont tout à fait encourageants.

Mme PARIS.- Tout à fait. Tout cela donne quand même des éléments au CEPS. Ce n'est pas l'efficacité, c'est différent, mais bon. Normalement, il est temps de voter. Quelqu'un veut-il

s'exprimer et revenir sur une partie de la conclusion, ou restons-nous sur les conclusions que nous avons formulées ?

J'ai l'impression que personne ne s'oppose au vote. A priori, nous ne pouvons pas faire grand-chose à ce stade. Je propose donc que nous votions.

Mme FERRETTI, pour la HAS.- Nous sommes d'accord que nous votons sur le maintien des deux réserves majeures ?

Mme PARIS.- Tout à fait.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme FERRETTI, pour la HAS.- Nous avons 16 votes, et 16 voix pour le maintien des réserves.