



## **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 485 : Forxiga (dapagliflozine)**

**M<sup>me</sup> PARIS.-** On peut passer à l'avis économique Forxiga. Les chefs de projet vont nous le présenter.

**Une chef de projet du CEESP.-** Bonjour. Nous allons vous présenter l'avis économique de Forxiga, dont la molécule est la dapagliflozine, dans la maladie rénale chronique. Nous tenons à remercier les rapporteurs Sophie et Hassan pour leur précieux commentaire.

Tout d'abord, quelques éléments de contexte. Forxiga a obtenu son AMM en août 2021 dans le traitement des patients atteints de maladies rénales chroniques. Il est en ATU de cohorte depuis juillet 2021 et il a fait une demande d'accès précoce qui sera évaluée demain par la CT.

L'industriel revendique un remboursement pour seulement 6,6 % de la population totale de l'AMM. Cette restriction correspond aux critères d'inclusion de leur essai clinique qui correspond à des caractéristiques rénaux spécifiques.

Pour cette sous-population, l'industriel revendique un SMR important et une ASMR III. Le prix de vente en vigueur actuellement est de 38 euros pour des boîtes de 30 comprimés.

Concernant les impacts attendus, un impact est attendu sur l'organisation des soins en termes de réduction des hospitalisations et de dialyse. La population estimée est de 379 000 patients dans l'ensemble de l'indication la première année et le chiffre d'affaires attendu est environ de [REDACTED] d'euros par an.

Une contribution de patients a été communiquée. C'est l'association de patients Renaloo.

Concernant la pathologie, la maladie rénale chronique, c'est une détérioration chronique et progressive de la fonction rénale. Elle se caractérise par une diminution du débit de filtration glomérulaire et par une albuminurie. La sévérité de cette maladie dépend de l'aggravation de cette diminution du débit de filtration et de l'augmentation de l'albuminurie.

La prise en charge repose sur plusieurs traitements dont l'objectif principal est de retarder la progression de la maladie rénale, qui évolue de manière inéluctable vers l'insuffisance rénale terminale, qui se caractérise par les traitements de suppléance que sont la dialyse et la transplantation.

Tout d'abord, il faut traiter l'étiologie de la maladie rénale chronique, en général par des antidiabétiques ou des antihypertenseurs. Il faut également traiter les complications de la maladie rénale chronique que sont : l'anémie, les troubles phospho-calciques ou la prévention du risque cardiovasculaire. Un traitement de fond est également donné en vue de retarder la progression de la maladie, qui repose sur des diurétiques caractérisés par les IEC et les ARA II, auxquels

s'ajoutent, depuis peu, les inhibiteurs du SGLT2 représentés actuellement par l'Invokana (la canagliflozine), qui est actuellement le seul représentant de cette classe indiqué uniquement chez les patients atteints de diabète de type 2. Ce traitement n'est pourtant pas disponible en France à ce jour.

La dapagliflozine, Forxiga, s'ajoute au traitement standard, le diurétique, aux IEC et aux ARA II, quel que soit le statut diabétique, chez les non-diabétiques et chez les diabétiques. La dapagliflozine a montré son efficacité au sein d'un essai clinique de phase 3 multicentrique randomisé en double aveugle, l'essai DAP-CKD. L'objectif de cet essai était de démontrer la supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo, au traitement standard actuel, en termes de réduction de l'incidence des événements composant le critère composite principal.

Ce critère principal était composé de trois critères qui correspondent à :

- la diminution prolongée du débit de filtration glomérulaire ;
- à l'atteinte du stade de l'insuffisance rénale terminale ;
- les décès de cause rénale ou cardiovasculaire.

Pour cela, la dapagliflozine a un HR de 0,61 a été estimé pour la dapagliflozine, qui était statistiquement significatif.

À présent, nous allons vous présenter l'analyse critique de l'efficacité de ce dossier en revenant uniquement sur les points clés de ce dossier d'efficacité.

Concernant les choix structurants, la population d'analyse est composée de deux sous-populations : les patients atteints de diabète de type 2 et les patients non diabétiques. Ces deux sous-populations ont été choisies puisqu'il y a des comparateurs différents au sein des deux sous-populations. Chez les patients non diabétiques, il y a uniquement le traitement standard représenté par les diurétiques, et chez les patients diabétiques, il y a, en plus, la canagliflozine, SGLT2, indiqué uniquement au sein de cette sous-population. L'horizon temporel sélectionné est la vie entière correspondant à 40 ans et l'ensemble de ces choix structurants est conforme.

La maladie rénale chronique étant une maladie complexe, vous pouvez voir que le modèle présenté par l'industriel est sensiblement complexe. Vous avez tout d'abord l'estimation des probabilités de transition au sein des différents stades de la maladie rénale chronique. L'industriel a estimé ses probabilités de transition à partir de l'essai clinique DAPA-CKD en utilisant comme méthode (inaudible 00 :12 :23) utilisant le débit de filtration glomérulaire comme marqueur d'évolution.

Les patients, par la suite, peuvent évoluer vers le stade de l'insuffisance rénale terminale, caractérisée par les traitements de suppléance, dialyse et greffe rénale. Pour cela, l'industriel a utilisé, comme source, des études publiées. Ces deux choix sont acceptables.

Les patients, au cours de ces différents états de santé, peuvent voir la survenue de différents événements transitoires qui sont les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les insuffisances rénales aiguës et les événements indésirables. Pour cela, l'industriel s'est basé sur l'essai clinique DAPA-CKD et a utilisé comme méthode une équation d'estimation d'estimation généralisée qui a été acceptée.

Concernant les données de décès, on a l'intégration des données de mortalité toutes causes à partir de l'essai DAPA-CKD basée sur moins de 10 % d'événements observés. La méthode utilisée est une méthode de survie paramétrique ajustée sur les caractéristiques des patients de l'essai DABA-CKD.

Ce point soulève certaines questions que nous allons vous présenter. En effet, la méthode d'estimation de survie globale est réalisée sur des données jugées non matures puisqu'elles présentent moins de 10 % des événements. Dans ce contexte, il est nécessaire de s'affranchir des données de l'essai DAPA-CKD, donc de modéliser en intégrant une mortalité spécifique par état de santé et en intégrant les données externes à l'essai clinique, qui auraient permis de s'affranchir des données de l'essai. Nous proposons, pour ce point, une réserve majeure sur la non-maturité des données de l'essai clinique.

Au regard de cette immaturité des données de survie globale, la validité externe est un point important à démontrer afin d'assurer la plausibilité clinique des résultats ainsi que leur représentativité en vie réelle. La validation externe de ces extrapolations, présentée par l'industriel, est insuffisante et ne permet pas de documenter la plausibilité clinique de ces résultats sur le long terme. Pour ce point, nous proposons une réserve importante.

Concernant l'invalidité interne et la cohérence des résultats, il a été observé, par le service, une incohérence concernant les résultats issus de différentes analyses de sensibilité. Le constat était que moins le traitement était efficace, plus il était efficient. L'analyse qui en a été faite, c'est que la validation interne du modèle a été jugée comme insuffisante puisqu'elle n'a pas permis de mettre en évidence cette erreur de programmation dans les analyses de sensibilité. Ce point, après les retours de l'échange technique, a été confirmé par l'industrie.

En l'absence de ces analyses de sensibilité, il a été difficile d'évaluer et d'explorer convenablement cette incertitude afin de garantir la robustesse des résultats de l'analyse de référence. Pour la validité interne du modèle, nous proposons une réserve majeure.

Concernant la méthode de valorisation des désutilités liées aux effets indésirables. Le recueil de la qualité de vie peut se faire au moment de la survenue de l'événement indésirable. Dans ce contexte, le recueil de la qualité de vie au moment de la survenue de l'événement indésirable permet d'estimer correctement la désutilité associée. Un autre cas de figure peut survenir si le recueil de la qualité de vie est différé par rapport à la survenue de l'événement indésirable, ne permettant pas ainsi d'estimer correctement la désutilité associée.

Dans le présent dossier, le nombre de questionnaires de qualité de vie complétés au moment de la survenue de l'événement indésirable n'est pas présenté, ce qui ne permet pas de s'assurer de la validité de la méthode utilisée pour estimer ce décrétement d'utilité, donc l'impact sur le résultat n'est à ce jour pas connu. Nous proposons, pour ce point, une réserve importante.

Je laisse la parole à Madame la chef de projet pour présenter l'analyse critique de l'impact budgétaire.

**Une chef de projet du CEESP.-** Brièvement, quelques mots sur l'objectif de cette analyse. L'objectif était d'évaluer l'impact de l'arrivée de la classe des gliflozines sur le budget de l'Assurance maladie. Pourquoi est-ce qu'on parle de la classe ? C'est parce que l'industriel fait l'hypothèse que son produit arriverait dans le même temps qu'un potentiel concurrent, concurrent qui, comme l'a dit la chef de projet, n'est aujourd'hui pas commercialisé en France. C'est pour cela que l'on part du principe que c'est l'arrivée des gliflozines parce qu'en plus de cela, on a une hypothèse de prix équivalent entre les deux produits. On est plutôt sur l'arrivée de la classe.

En ce qui concerne les choix structurants, l'industriel propose une analyse avec un horizon temporel à cinq ans et une analyse avec un horizon temporel à trois ans. C'est celle que nous vous avons proposée de présenter en référence, celle à trois ans, puisqu'elle permet de s'affranchir de toute hypothèse d'extrapolation ou de quasi toutes hypothèses extrapolations, puisque l'essai clinique avait une durée d'observation de quasiment trois ans. Cela nous permet d'avoir des résultats relativement robustes.

Pour cette analyse d'impact budgétaire, l'industriel a présenté ses résultats en population totale. Nous n'avons pas la distinction entre les patients diabétiques et ceux qui ne le sont pas.

Les comparateurs pris en compte sont les mêmes que dans ceux de l'analyse de l'efficience. Ce sont les soins standards. On vous a présenté, dans ce tableau, les données de population considérées par le laboratoire, population cible, et les hypothèses de parts de marché. On serait sur une population cible, en année un, de 379 000 patients pour arriver, en année trois, à 479 000, puis en année cinq, dans leur scénario à cinq ans, à 641 700 patients. Les parts de marché démarreraient très bas, à moins de 1 % en année un pour augmenter tout doucement. En année

trois, on serait vers 22 % et en année cinq, on ne serait pas loin de 36 % de parts de marché pour les gliflozines.

Globalement, dans cette analyse d'impact budgétaire, il n'y a pas de problème méthodologique. La méthode est acceptable et les résultats sont tout à fait interprétables. C'est ce que nous vous présentons sur cette diapositive. Nous vous présentons les résultats à trois ans. Il s'agit de résultats en cumulé. Sur trois ans, dans ce scénario, on aurait le traitement de 134 774 patients avec les gliflozines. Le traitement de ce nombre de patients permettrait de réaliser une économie de 68 millions d'euros sur trois euros. Cette économie représente une diminution des dépenses de l'Assurance maladie dans l'indication d'environ 1 %. Cette économie est liée à l'évitement d'un certain nombre de dialyses et de greffes.

Dans les résultats de cet impact budgétaire, les économies sont associées au retard du passage du passage des patients dans les états de l'insuffisance rénale chronique terminale, dialyse et greffe, qui sont très coûteux. Une incertitude sur ces résultats, c'est pendant combien de temps ces coûts seront retardés parce que les patients iront vers ces états à un moment, mais on ne sait pas quand exactement. Sur un horizon temporel court, on aurait une économie sur les dépenses de l'Assurance maladie.

Très rapidement, on vous a remis le tableau de synthèse des réserves pour le modèle d'efficience. Je ne vais pas revenir dessus puisque la chef de projet vous a présenté les plus importantes. Pour rappel, on avait deux réserves majeures et deux réserves importantes. Et pour l'analyse d'impact budgétaire, deux réserves mineures : une qui concerne le fait qu'on n'ait pas de présentation des résultats par sous-population, diabétique ou non, et le fait qu'on ait une hypothèse de tolérance équivalente entre les gliflozines alors que des données spécifiques sont disponibles.

Je vous propose de parcourir ensemble le projet d'avis de la CEESP. Sur le contexte, dans l'avis, on représente la population concernée par la demande qui est restreinte par rapport à la population couverte par le champ de l'AMM. On présente aussi les revendications de l'industriel en termes de SMR, d'ASMR, de RDCR et d'impact budgétaire. On a aussi la synthèse des conclusions d'une contribution de l'association de patients que nous avons reçue, l'association Renaloo.

Dans cette contribution, principalement, l'association souligne la gravité de la maladie rénale chronique et son impact négatif sur la mortalité et la qualité de vie des patients. Ils nous expliquent aussi que la dapagliflozine serait une nouvelle alternative dans un contexte où il n'y a pas eu de nouveau médicament depuis longtemps dans cette maladie. Enfin, l'association souligne l'intérêt de bénéficier de ce traitement le plus précocement possible, y compris chez des

patients avec une fonction rénale moins altérée que celle proposée au remboursement. Vous serez tout simplement dans le champ de l'AMM.

Ensuite, si on regarde le projet d'avis sur l'efficience. On reprecise que l'objectif de l'analyse est restreint par rapport au périmètre de l'AMM. Sur la qualité méthodologique, nous avons deux réserves majeures et deux réserves importantes. On vous propose la petite analyse critique suivante. L'analyse de référence proposée ne permet pas de démontrer l'efficience de la dapagliflozine dans la population concernée par la demande de remboursement, en raison des réserves méthodologiques majeures. On explique ces réserves. Dans l'état actuel des connaissances, il n'est pas acceptable de faire l'hypothèse d'une survie globale dépendante du traitement reçu et extrapolé sur 40 ans depuis les données de l'essai clinique, alors qu'à peine 10 % d'événements ont été observés. Cette méthode conduit à améliorer la survie des patients traités par la dapagliflozine dans les états d'insuffisance chronique terminale, alors qu'à ce jour, il n'est pas démontré que la dapagliflozine augmente la survie des patients dans ces états.

Dans la mesure où les données de survie collectée dans l'essai sont très immatures, puisque 88 % des patients sont toujours en vie, et en lien avec la structure du modèle choisi qui décrit l'évolution des patients au sein des différents stades de la maladie rénale chronique, l'industriel aurait pu faire une hypothèse de taux de mortalité spécifique aux différents stades de la maladie pour s'affranchir des données de l'essai et des données de la littérature auraient pu être mobilisées pour renseigner ces données.

À cette limite de l'analyse, s'ajoute une validation externe insuffisante de la survie extrapolée sur le long terme pour les patients qui reçoivent les traitements standards. Les résultats des extrapolations à long terme ne sont pas comparés aux données de la littérature disponible, alors qu'elles sont fondées sur des données très immatures. Enfin, on précise que les analyses de sensibilité sur les hypothèses d'efficacité sont erronées, ce qui ne permet pas de juger du degré d'incertitudes associé à ces choix.

En l'état, l'impact sur le RDCR des choix concernant l'efficacité de la dapagliflozine sur le long terme n'est pas interprétable. La robustesse des résultats de la liste de référence n'est pas connue.

Sur l'AIB, l'objectif de l'analyse, comme pour l'efficience qui est restreinte par rapport au périmètre de l'AMM, pas de problème méthodologique, la méthode est acceptable. En ce qui concerne l'impact budgétaire, on a deux analyses. On présente le scénario à trois ans pour s'affranchir de l'incertitude liée à l'extrapolation de l'efficacité des traitements au-delà de la date d'observation des essais.

La mise à disposition des gliflozines dans la nouvelle indication générerait une économie de 68 millions d'euros pour le traitement de plus de 134 000 patients avec les gliflozines en cumulés sur trois ans, ce qui représente une dépense totale, sur trois ans, de 6,7 milliards d'euros dans le scénario avec les gliflozines, contre 6,8 milliards d'euros dans le scénario sans gliflozines, soit une baisse d'environ 1 % des dépenses de l'Assurance maladie dans l'indication.

On précise que les économies réalisées sont principalement liées à l'effet des gliflozines qui permettraient de retarder le passage des patients au stade d'insuffisance rénale chronique terminale. Ces économies sur ces stades sont estimées à peu près à 132 millions d'euros sur trois ans. On précise le nombre de dialyses et de greffes évitées par rapport au monde sans gliflozine.

Le court horizon temporel de l'analyse d'impact budgétaire permet de capter les coûts évités sur le court terme par la dapagliflozine. Ces coûts, associés à la dialyse et à la greffe, ne sont cependant pas supprimés sur un horizon temporel plus long, puisque le traitement par la dapagliflozine n'est pas curatif, mais permet de retarder le passage dans les états plus sévères, donc de retarder les coûts liés à cette prise en charge.

Enfin, la conclusion de la commission. Compte tenu de ce qui précède, la CEESP conclut que :

- Les analyses d'efficience et d'impact budgétaire ne concernent qu'une très petite partie de la population de l'AMM, estimée à 6,6 % par l'industriel.
- La demande de remboursement ne concerne finalement que les patients sélectionnés dans l'essai selon des critères cliniques spécifiques à la maladie rénale chronique, alors que l'AMM couvre l'ensemble des patients atteints de maladies rénales chroniques sans distinction.
- L'efficience du produit n'est pas démontrée en raison des réserves majeures, les résultats de la liste d'impacts budgétaires, le nombre de patients traités, l'économie de 68 millions, qui représente une diminution d'environ 1 % du budget de l'Assurance maladie dans l'indication.
- Ces économies sont liées à l'effet de la dapagliflozine qui retarde l'évolution des patients au stade plus sévère d'insuffisance rénale chronique terminale. Le montant des économies est conditionné à la proportion de patients qui n'évolueront pas vers ces stades à trois ans.
- La dapagliflozine n'est pas un traitement curatif, les coûts de l'IRCT ne sont pas supprimés, mais retardés et ils seraient captés sur un horizon temporel plus long.
- Enfin, la CEESP attire l'attention du décideur sur la très faible proportion que représente la population cible estimée par l'industriel par rapport à la population de l'AMM. Ces

résultats d'impact budgétaire ne s'interprètent que pour la seule population décrite par l'industriel, soit 6,6 % de la population de l'AMM.

- Si le traitement venait à être prescrit plus largement dans son indication de la maladie rénale chronique, ces résultats seraient caducs puisque sans données sur l'efficacité de la dapagliflozine dans son AMM, sans connaissance de l'évolution de ces patients vers les stades de l'IRCT, il n'est pas possible d'étendre les résultats de l'impact budgétaire à la population totale de l'AMM.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Merci beaucoup. Les rapporteurs sur ce dossier souhaitent-ils dire quelques mots ? Qui veut commencer ?

**M<sup>me</sup> COTE.-** Un grand merci aux chefs de projet pour nous avoir permis d'éclairer ce dossier sur le plan médico-économique et Hassan également, suite à nos échanges. On a envie de qualifier ce dossier de confus, malgré tout, et de compliqué. L'échange technique n'a pas permis d'éclairer la situation. Je suis en accord avec les réserves exposées. Le fait que l'industriel n'ait pas fait d'analyse critique de son modèle semble étonnant. Depuis le début de la commercialisation de cette molécule, le profil de tolérance est régulièrement mis en avant, obligeant à se questionner sur le bénéfice risque de cette molécule et de la famille des gliflozines. Les effets secondaires sont nombreux et pas des moindres. Parmi ces effets secondaires, des infections urinaires et génitales, parfois graves, conduisant à des phagocytes nécrosantes ou des gangrènes de Fournier dans certains cas, ou encore des cas acidocétose diabétique qui vont mettre en cause le pronostic vital, donc la plus grande prudence s'impose pour la prescription de cette spécialité, même si la contribution patient met en avant que les patients veulent avoir accès au traitement.

Faut-il voir un lien entre la confusion du dossier et l'efficience non démontrée ? En tout cas, la situation actuelle invite à suivre de près les remontées de pharmacovigilance. En regardant la contribution patient, quand on demande à l'association Renaloo, leurs craintes concernant le médicament étudié, ils insistent sur le fait que les craintes est de ne pas avoir accès au traitement, des inégalités d'accès ou un refus de prescription. Et accessoirement, la crainte propre à toute prise de médicaments, mais en aucun cas ne sont mis en avant les effets secondaires.

Quand on regarde le financement de cette association, cette association est financée à 13 % par des laboratoires pharmaceutiques. 13 %, cela peut paraître un peu, mais le budget total de l'association pour l'année 2021 est de 552 000 euros. Je trouve que c'est beaucoup. Le premier laboratoire financeur reste AstraZeneca avec 20 000 euros pour cette année. Le budget de 552 000 euros est pour cette année, mais l'année n'est pas terminée. La proposition de l'avis évoque cette contribution de patients au conditionnel, mais je ne sais pas quel crédit on peut apporter à cette contribution. Merci.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Merci. Hassan.

**M<sup>me</sup> SERRIER.-** Merci Mesdames les chefs de projet et Sophie pour les échanges qu'on a pu avoir. Tout a été dit, mais je vais essayer de revenir sur les points importants de ce dossier. Le premier, cela a été dit plusieurs fois, l'analyse est restreinte à 6,6 % des patients couverts par l'AMM. Cela mérite d'être répété.

Le deuxième point, je rejoins Sophie sur sa remarque globale, on est dans un dossier peu lisible, avec des choix trop souvent peu ou mal justifiés. Comme cela a été montré, l'analyse des résultats pose question, cela a été dit, mais l'analyse de l'incertitude a montré que plus l'efficacité était faible, plus le RDCR était faible aussi. Cela aurait dû faire réagir l'évaluateur. Ce n'est pas possible de laisser des choses comme cela dans le rapport. Cela traduit une erreur et un manque de validité interne.

Ce dossier a peut-être une particularité aussi, c'est qu'on est dans un dossier dans lequel, lorsqu'on réduit l'horizon temporel, on réduit également le RDCR, ce qui n'est pas courant. On est plutôt habituellement dans l'autre sens. La conséquence, c'est qu'on ne peut pas réduire l'incertitude en diminuant l'horizon temporel. On ne peut pas faire un choix conservateur en diminuant l'horizon temporel, donc on se retrouve avec un horizon temporel qui reste à 40 ans, d'où l'importance des extrapolations et de l'extrapolation de la survie globale qui sont basées sur des données très immatures, en plus avec une validité externe qui n'est pas satisfaisante.

Pour toutes les raisons que j'ai évoquées, les résultats de l'évaluation ne peuvent pas être considérés comme fiables. Ces résultats ne sont clairement pas informatifs. Je suis totalement en accord avec l'ensemble des réserves soulevées et avec les conclusions de l'avis.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Merci. Dominique.

**M<sup>me</sup> POLTON.-** J'avais une question de clarification et une réflexion sur l'analyse d'impact budgétaire.

Ma question de clarification est sur la première réserve majeure. Je vous demande de clarifier. Il me semble qu'il y avait deux sujets :

- premièrement, avoir des extrapolations de survie en fonction de l'état de santé,
- deuxièmement, la source des données qui permettait de faire cela.

Il semblait que ces deux questions avaient été évoquées lors de l'audition du laboratoire.

J'avais cru comprendre que le laboratoire disait qu'il avait tenu compte des états de santé, mais la question majeure était d'en avoir tenu compte, non pas sur les données externes qui pouvaient être trouvées dans la littérature, mais sur les données d'essai qui étaient très immatures. Encore une fois, c'est plus une question de clarification. Si c'est le cas et que la réserve porte sur le fait

qu'on s'est appuyé sur des données qui ne sont pas utilisables pour cette extrapolation, il me semble que la rédaction de la réserve peut-être un peu ambiguë puisqu'on a l'impression, dans la réserve, qu'on n'utilise pas du tout de distinction selon l'état de santé.

On dit : « *Ce choix est d'autant moins justifié que le type de modèle aurait permis l'utilisation de probabilités de décès en fonction de l'état de santé* », ce qui semble suggérer que cela n'a pas été fait. Pour moi, ce n'était pas très clair. L'industriel ne l'a peut-être pas démontré. C'est peut-être la question. On ne voit qu'il l'a fait, mais il semblait que peut-être il l'aurait fait, mais pas sur les bonnes données. Je ne sais pas si j'ai bien compris. C'est avant une question de tarification. Je vous demande bien vouloir m'en excuser.

La deuxième remarque, ce n'est pas du tout un questionnement sur l'avis, mais c'est une réflexion qui m'est venue quand on a évoqué la question de la très faible proportion de l'AMM. Ce qu'on sait par expérience sur un certain nombre de ces classes de médicaments, c'est qu'en réalité, dans la vraie vie, on va très, très au-delà de l'indication qui a été demandée pour le remboursement. On l'a tellement observé, je pense que c'est une réalité assez massive. C'est un phénomène qui est une stratégie d'extension des indications dans la vraie vie.

Je me demandais s'il ne serait pas intéressant d'essayer de monter une analyse en vie réelle, ensuite, peut-être avec les données de l'Assurance maladie, pour essayer de voir si ce qu'on dit sur les 68 millions, les greffés, etc., pour voir comment sont prescrits ces médicaments par rapport aux indications qui avaient demandé le remboursement. Je pense qu'on peut arriver à le faire, même si ce sont des indications assez précises dont on n'a pas toujours les données.

Ensuite, comment est-ce qu'on voit évoluer les nombres de greffes et de dialyses pour ces populations. On doit pouvoir monter un protocole, peut-être avec quelques données supplémentaires. Est-ce que cela ne vaudrait pas le coup pour quelque chose comme cela qui est assez massif ? Parce que 1 % des dépenses d'Assurance maladie, c'est énorme. On se dit que c'est un médicament qui va nous faire économiser beaucoup d'argent. Ce serait intéressant de voir si dans la vraie vie, cela se passe ou pas. Si on pouvait monter une étude en vie réelle là-dessus, cela pourrait être intéressant.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Je vous laisse répondre et j'avais la même interrogation que Dominique par rapport aux discussions qu'on a eues en GT, sur cette question de taux de mortalité spécifique par état et comment exprimer la critique d'après ce qu'on a compris en GT.

**Une chef de projet du CEESP.-** C'est vrai que la fin du libellé de la réserve peut porter à confusion. Ce n'est peut-être pas suffisamment précis parce qu'une grosse partie de la réserve porte sur l'immaturité des données. Ils se sont servis de données très immatures pour extrapoler sur 40 ans, effectivement. Ce qu'on voulait dire dans cette fin de la phrase, c'est que ces données de

mortalité spécifique auraient dû être reprises de la littérature. Il manque une spécificité parce qu'il nous explique avoir pris en compte les états de santé dans leurs fonctions paramétriques, dans leur équation mathématique, ce qui permettrait de prendre en compte la mortalité spécifique par état de santé. C'est vrai que la réserve est ciblée sur l'immaturité des données et le fait que cette mortalité spécifique aurait dû être reprise de la littérature.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Sur les autres questions, de monter des études en vie réelle, c'est une envie qu'on a tout le temps. Je me souviens, j'avais regardé dans le rapport charge et produit ce que donnait l'introduction des TAVI par exemple, mais à l'époque, on n'avait pas à évaluer des TAVI. On les a évalués depuis dans les nouvelles indications, mais c'est vrai que ce serait extrêmement intéressant de voir exactement ce que produisent les introductions de ces nouvelles thérapeutiques en termes de dépenses, par rapport aux estimations que nous sommes capables de faire a priori.

**Une chef de projet du CEESP.-** Par rapport à ce questionnaire sur les données de vie réelle, est-ce que c'est quelque chose que vous voulez qu'on écrive dans la section Données complémentaires et qu'on demande la mise en place d'une étude sur le suivi des patients ?

**M<sup>me</sup> POLTON.-** Je ne sais pas, peut-être. Cela mériterait exploration parce que je ne sais pas si c'est une étude qui doit être demandée aux industriels ou s'il faut regarder avec l'Assurance maladie, qui est très intéressée au suivi de ce type de classe thérapeutique, s'il y aurait un moyen de faire une étude externe, éventuellement indépendante du promoteur du produit, sur ce qui se passe. C'est quand même un gros enjeu. C'est un enjeu financier important. Je pense que pour l'Assurance maladie, ce serait aussi un objectif. Je ne sais pas s'il faut l'indiquer comme étant une demande faite à l'industriel de monter un protocole sachant qu'après, comme vous l'avez vous-même souligné, ces éléments ne sont pas des obligations. Il faudrait plutôt essayer de s'organiser, en collaboration avec l'Assurance maladie, pour voir si on ne pourrait pas monter une étude là-dessus.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Daniel, c'est sur cette question précise ?

**M. BIDEAU.-** C'est complémentaire. Je voulais ajouter qu'il y a aussi la notion d'événements indésirables, auxquels vous avez fait allusion. Je pense que cette étude en vie réelle pourrait permettre d'approfondir la question des événements indésirables qui, pour l'instant, sont relativement absents de l'étude. C'est tout ce que je voulais ajouter. Merci.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Driss.

**M. BERDAI.-** Pour appuyer ce qui vient d'être dit, sachant que la collecte d'informations sur les données de l'Assurance maladie, de traitement spécifique tel que celui-ci et la mise en dialyse ou

éventuellement décès est plus facile que la surveillance d'événements indésirables, qui est plus beaucoup difficile à capturer quelquefois, même très aléatoire.

Je voulais poser une question concernant les parts de marché. J'ai noté qu'en deuxième année, une part de marché avait été avancée dans le dossier de 6,4 %. Qu'est-ce qui a prévalu dans la proposition de cette valeur qui me paraît restreinte par rapport à l'indication et au niveau d'ASMR revendiquée dans une population qui, si j'en juge par les associations de patients, est très en attente de ce type de traitement.

**Une chef de projet du CEESP.-** Ce sont les hypothèses du labo qui ont permis d'estimer cette part de marché. C'est aussi un petit peu difficile à estimer puisque, encore une fois, les parts de la dapagliflozine sont intégrées dans les gliflozines qui ne sont indiquées que chez les patients diabétiques, donc c'est un petit peu difficile de se rendre compte de l'estimation des parts de marché sur l'ensemble de la population, puisqu'une partie n'est indiquée que dans une sous-population.

**Une chef de projet du CEESP.-** Sur les données parts de marché, on est sur les hypothèses de l'industriel. C'est leur projection. On ne peut pas en savoir beaucoup plus.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Merci. J'ai vu la question de Frédéric, je vais y répondre, mais Emmanuel avait quelque chose à dire. Peut-être que c'est en rapport direct avec ce qu'on vient de dire.

**M. RUSCH.-** Merci Valérie. J'avais plusieurs interrogations et remarques. La première, c'est que je suis aussi perturbé par le périmètre des 6,6 %. Je voulais être sûr de bien comprendre. Lorsque l'on a les parts de marché, ce sont les parts de marché sur l'autorisation de mise sur le marché ou sur le périmètre d'efficacité ?

**Une chef de projet du CEESP.-** Ce sont les parts de marché sur les 6,6 %. On vous a présenté le tableau avec les populations. Par exemple, en année un, il y a une population cible de 379 000 patients. C'est 6,6 % de la population de l'AMM. Si on est sur la population d'AMM, il y a bien plus de patients.

**M. RUSCH.-** Le deuxième point par rapport à la contribution de l'association Renaloo. Je ne l'ai pas vu dans le dossier. Je me suis demandé si c'était une contribution officielle ou pas.

**Une chef de projet du CEESP.-** C'est tout à fait une contribution officielle. On l'a eu tardivement parce qu'il y a des nouveautés à la HAS avec accès précoce notamment. C'est une contribution qui a été faite dans le cadre de l'accès précoce. C'est pour ça qu'elle n'a peut-être pas suivi le parcours habituel d'envoi, mais on ne manquera pas de vous la faire suivre si elle ne faisait pas partie du dossier que vous avez reçu.

**M. RUSCH.-** Je n'ai pas eu le sentiment de l'avoir vue, mais je me demandais s'il y avait un aspect de confidentialité ou pas.

**Une chef de projet du CEESP.-** Non, aucun.

**M. RUSCH.-** Le troisième point est en lien avec la discussion précédente. La question du suivi de l'utilisation de ce traitement dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché ou dans le cadre du périmètre de l'avis d'efficacité me semble très important. Personnellement, je serai favorable que, dans les données complémentaires, il soit indiqué qu'on a besoin de données en vie réelle. Cela peut se faire sous différentes formes méthodologiques, mais je serais assez favorable à ce que cela apparaisse.

Après, plus sur la forme, j'avais deux petits points de détail. Le premier point de détail, c'est quand on parle d'un monde sans gliflozine. Je trouve la formulation un peu curieuse, mais ce n'est que moi peut-être. C'est comme si on imaginait que le monde ne pourrait pas être sans gliflozines.

Le deuxième point, page 8, dans la conclusion, la dernière phrase, il est marqué : « Sans données sur l'efficacité de la dapagliflozine dans son AMM », je voulais être sûr de comprendre cette phrase-là. Cela veut dire qu'on n'a pas de données d'efficacité de ce traitement dans son indication de l'AMM, parce que c'est une ATU aujourd'hui.

**Une chef de projet du CEESP.-** Non, c'est que les données d'efficacité ont été estimées uniquement sur la sous-population puisque l'essai clinique inclut uniquement 6 % de la population d'AMM avec les caractéristiques rénaux spécifiques. On n'a pas de données cliniques sur l'ensemble de la population d'AMM.

**M. RUSCH.-** Ce qui veut dire que l'autorisation de mise sur le marché sur cette large population a été donnée sans données d'efficacité, c'est bien ça ? C'est bien ce qu'on est en train d'écrire ?

**Une chef de projet du CEESP.-** Oui.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** C'est surprenant.

**M. RUSCH.-** C'est juste un peu surprenant.

**Une chef de projet du CEESP.-** Pour revenir sur la formulation du « monde sans gliflozine », c'est une formulation qu'on a l'habitude d'écrire dans les impacts budgétaires où on parle de monde avec les nouveaux traitements et monde sans nouveaux traitements. C'est la formulation de l'impact budgétaire. Si cela porte trop à confusion, on peut modifier cette formulation. Il n'y a pas de souci.

**M. RUSCH.-** C'est du détail.

**M<sup>me</sup> MONMOUSSEAU.-** Sur la question du monde, habituellement, on parle plutôt d'environnement, environnement nouveau et environnement actuel, dans les analyses d'impact budgétaire. C'est vrai que le terme « monde » est plutôt surprenant. En tout cas, je ne l'ai pas rencontré dans la littérature.

**Une chef de projet du CEESP.-** On pourra faire la modification, il n'y a pas de souci, si vous préférez le terme environnement.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Ou est-ce qu'on pourrait écrire « avant, après introduction » ?

**Une chef de projet du CEESP.-** Non, parce que ce n'est pas avant introduction. C'est sans introduction. Parfois, au lieu de parler de monde, on peut avoir scénario sans, scénario avec. C'est pour ne pas faire les confusions des analyses de sensibilité. C'est juste de la terminologie. Environnement, ça collera très bien aussi. Il n'y a pas de souci là-dessus.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** D'accord. Je vois que [REDACTED] souhaite faire une remarque sur l'AIB, puis je répondrai sur les interventions des associations patients de manière générale.

[REDACTED] - Bonjour. Pour revenir à la remarque de la chef de projet et de la membre de la CEESP, effectivement, dans l'AIB, normalement, le terme le plus correct, conformément au guide de l'AIB ou l'usage, c'est scénario, scénario avec, scénario sans. On peut utiliser « monde », mais ce n'est pas l'expression la plus adaptée au guide de l'AIB, que ce soit dans notre guide ou dans les autres guides internationaux. Personnellement, j'utilise souvent scénario avec, scénario sans parce que le mot scénario est celui qui correspond à la chose. Scénario, c'est *treatment* mix en anglais. On n'est pas dans un monde. C'est plutôt scénario si l'on veut être conforme au guide de l'AIB, en tout cas dans notre institution.

**M<sup>me</sup> MONMOUSSEAU.-** Je rejoins la chef de projet sur l'importance de distinguer scénario et l'environnement. Si on emploie le scénario pour à la fois désigner l'environnement et le scénario pour désigner les éventuelles analyses en scénario, on va apporter de la confusion. C'est peut-être mieux de dire qu'il y a les analyses de scénarios, les environnements courants et les environnements nouveaux que l'on compare dans le cadre de l'analyse. En tout cas, il me semble que les anglo-saxons parlent de *current environment* et *new environment*.

[REDACTED] Ils parlent de scénario. Je peux vous le dire parce que j'ai été le coordinateur du guide de l'AIB. Le mot scénario est techniquement le plus utilisé, après, on peut toujours utiliser votre expression.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Je voulais préciser, à propos des associations de patients, en particulier pour les nouveaux membres, que l'engagement des usagers est un engagement très fort de la HAS. Nous essayons de recueillir l'avis des usagers et des patients dans tous les cas possibles et imaginables,

en particulier pour nos évaluations. Nous avons un questionnaire type pour inviter les associations à réagir, si elles le souhaitent, au dossier que nous avons traité. Elles sont prévenues à l'avance des dossiers que nous allons traiter pour pouvoir s'exprimer. C'est donc tout à fait classique. Évidemment, les associations peuvent et sont souvent soutenues en partie par des laboratoires, mais pas seulement. Je ne présenterai jamais cette contribution comme venant à l'appui d'un dossier d'un laboratoire. Ce sont plutôt des associations de malades qui revendiquent, qui expriment leurs besoins et leurs attentes. Je pense que ce sont des éléments importants à entendre.

On a parfois discuté d'ailleurs, l'année dernière, de la manière dont on pourrait faire s'exprimer les associations pour que la contribution ait une forme différente de celle d'aujourd'hui. À vrai dire, on n'a pas encore trouvé de méthode pour remplacer parce que dans un certain nombre de cas, on retrouve avec une parole des patients qui dit juste : « Nous souhaitons avoir accès à ce traitement ». C'est prévisible. C'est tout à fait attendu. Il arrive que dans certains dossiers qu'on a vu passer l'année dernière, on arrive à toucher une perception de la maladie, je me souviens en particulier des dermatites ou des SMA. On a une vision de la maladie qui est très portée par les patients et qui ne serait pas nécessairement accessible à quelqu'un qui n'a jamais rencontré cette maladie de près ou de loin. Il me semble que c'est un élément important.

Dominique.

**M<sup>me</sup> POLTON.-** Je voulais dire un petit mot sur Renaloo. Il se trouve que je l'ai un peu plus suivie peut-être que d'autres associations, parce que j'ai entendu une critique implicite. On peut comprendre avec la question du financement qui est toujours un peu ambiguë. En revanche, Renaloo, c'est association qui fait énormément de travaux et des travaux très sérieux, avec beaucoup d'expertise, y compris sur la manière de laisser la revue de financement de la dialyse, les évolutions de la greffe. C'est une association, comme toutes les associations, qui porte effectivement sans doute un message fort sur les questions d'accès, mais elle fait un travail énorme. Ils ont aussi été à l'origine de bras patients, c'est-à-dire le fait de recueillir les données auprès des patients de manière organisée, propre, robuste du point de vue méthodologique. C'est une association qui fait pas mal avancer choses du point de vue des usagers. On peut toujours dire que la question du financement est assez gênante, mais ce sont des organisations qui font avancer les choses.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Merci. Emmanuel, puis Christophe.

**M. RUSCH.-** C'était juste pour préciser que ma demande sur l'accessibilité de la contribution de l'association est liée à l'importance que j'accorde à ces contributions.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Christophe.

**M. DUGUET.-** Je trouve dommage qu'on ait une discussion sur une contribution de patients à laquelle, comme Emmanuel, je n'ai pas eu l'accès. On a une discussion où on critique cette contribution sans en avoir eu le texte, alors même que je ne peux que confirmer ce que vient de dire Dominique Polton, on a là une association assez réputée pour la rigueur de ses travaux. Je trouve que c'est dommage, dans le cas présent, qu'on ne l'ait pas eue, et de façon plus générale, que la diffusion de ces contributions patients ne soit pas faite systématiquement en même temps que les avis, parce qu'il faut souvent remonter très en amont de la discussion des groupes techniques, avec des choses qui arrivent tardivement, comme cela peut arriver, ou qui n'ont pas été mis. De façon plus générale, je trouve que c'est difficile de n'avoir, dans les dossiers étudiés quand on est en commission, que les extraits qui sont repris dans l'avis. Et là, en l'occurrence, l'extrait est particulièrement rapide. C'était le premier point.

Le deuxième point, pour préciser les choses par rapport à l'intérêt de l'utilisation de ces contributions, on est dans une situation difficile pour les associations de patients qui doivent contribuer, puisqu'on est dans une logique de contribution aveugle. Quand je dis de contribution aveugle, c'est parce que les associations de patients, lorsqu'elles contribuent, n'ont accès à aucun des éléments du dossier, y compris n'ont pas accès à des choses, comme dans un dossier comme celui-là, parfois on peut lire entre les lignes, mais dans un grand nombre de cas, on ne l'a pas quand les contributions doivent être faites, de savoir sur quelle sous-population l'industriel demande le remboursement. Or là, on voit bien qu'on est sur un dossier où il y a un écart très important entre la population sur laquelle il a fait ses travaux et la population de l'AMM. On n'est même pas sûr que l'association de patients, lorsqu'elle a fait sa contribution, ait ce type d'information. Cela fait partie des choses sur lesquelles il faudrait qu'on puisse améliorer les choses.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Merci, Christophe. Il me semble que le fait qu'on n'ait pas eu accès à la contribution patients dès le passage en GT est plutôt accidentel. En général, on a cette information. Je ne peux pas rentrer dans les détails. La chef de projet peut réexpliquer pourquoi ça s'est passé comme ça, mais normalement, on a accès avant. Par contre, l'information dont disposent les associations au moment où elles font leur contribution n'est toujours pas idéale.

Je laisse la chef de projet expliquer.

**Une chef de projet du CEESP.-** On est dans une situation nouvelle, c'est ce que j'ai expliqué très brièvement. Cette contribution d'association de patients a été faite pour donner son avis sur l'accès précoce du produit. Comme c'est une nouvelle activité au sein de la HAS, les choses sont en train de se mettre en place, donc il y a eu un petit cafouillage au moment de la réception de cette contribution jusqu'à nous. C'est pour cela que nous ne l'avons pas au moment du GT, nous

l'avons découvert tardivement. Elle a été mise sur le dossier partagé avec la commission plus tardivement que d'ordinaire. C'est simplement dû au fait que cette contribution soit faite pour l'accès précoce au départ, donc le circuit de diffusion est un peu différent, mais maintenant, on devrait être rodé.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Carine partage la contribution patient sur son écran et elle est maintenant accessible sur Teams dans le dossier. C'est un peu tard par rapport à notre vote d'aujourd'hui, mais en tout cas, vous pourrez la lire en intégralité. Les associations répondent à un questionnaire assez structuré pour pouvoir capturer un certain nombre d'éléments.

Frédéric.

**M. PIERRU.-** C'était pour répondre à Sophie. Je suis parfaitement conscient du caractère très sérieux, pour bien connaître l'association Renaloo, du travail très utile que fait l'association. La question m'est venue simplement parce que le dossier a été présenté comme confus. L'avis comporte beaucoup de réserves majeures importantes. C'est pour cela que l'idée m'est venue. C'était pour compenser éventuellement la faiblesse du dossier.

Il y a d'autres choses que je ne comprends pas. Est-ce que la contribution de Renaloo est spontanée ou est-ce qu'elle a été sollicitée par la Haute Autorité de Santé ? Ensuite, ce que je ne comprends pas non plus, c'est pourquoi Renaloo n'a pas accès aux données, alors même que l'industriel pourrait très bien communiquer un certain nombre de données à l'association, d'autant plus que le laboratoire finance l'association en partie. C'est assez étonnant qu'une association de patients comme Renaloo donne un avis sans avoir quelques données auprès de l'industriel.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Une réponse à la première question. Les associations et les usagers, les associations surtout, sont appelées à contribuer. Elles le font si elles le souhaitent. C'est un appel général. Ce n'est pas la HAS qui cible. Ce n'est pas un appel général. L'association n'a pas accès au dossier que l'industriel nous a transmis, mais j'imagine que l'industriel donne des informations à l'association. Franchement, nous ne savons pas lesquelles, ni sous quelle forme. C'est vrai que l'association n'a pas accès au dossier qui nous est transmis tel quel.

Sophie.

**M<sup>me</sup> COTE-MESNIER.-** Je ne pensais pas déclencher de polémique par rapport à Renaloo, vraiment pas. Je reste bien convaincue de l'intérêt de ces associations de patients. J'ai juste porté le regard sur le contenu de la contribution patient et son financement. C'est tout. Il y a des choses qui m'interpellent, c'est pour ça que j'en ai fait part. C'était juste ça. Merci.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Entendu, merci. Christophe, tu souhaites reparler ?

**M. DUGUET.-** Oui, parce que c'est un point que j'ai déjà évoqué dans de multiples instances au sein de l'HAS pour faire évoluer cette question de l'accès des patients à plus d'informations pour que les contributions soient plus utiles et plus ciblées. Est évoquée, à chaque fois, la question du secret du dossier. Il me semble qu'un vrai moyen de pouvoir éviter cette question qui, je pense, est tout à fait secondaire et relative, c'est que la HAS puisse demander systématiquement, à l'industriel, l'accord de l'industriel pour que le dossier ou une partie du dossier soit transmis à l'association de patients, quitte à ce que l'industriel, comme il le fait par ailleurs, puisse caviarder des informations qu'il ne veut pas transmettre. De cette façon-là, on ne pourrait plus invoquer ce blocage qui serait le blocage du secret. Peut-être que certains industriels ne voudraient pas transmettre le dossier, on pourrait d'ailleurs s'interroger pourquoi ils ne voudraient pas le faire, mais je pense que très majoritairement, ils le feraient et que ce serait beaucoup plus utile pour le processus d'enrichissement des débats.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** C'est amusant parce que nous avons eu une discussion interne, il y a peu de temps, sur la transmission des dossiers des industriels ou la publication. À vrai dire, le problème est très compliqué. Quand les juristes parlent aux juristes des maisons mères, entre la maison-mère, les filiales, etc., le problème est bien plus compliqué qu'il ni paraît, en tout cas présenté comme cela.

**M. DUGUET.-** Excuse-moi, Valérie, mais Je trouve que ce n'est pas mieux de mettre les associations dans une situation où c'est à elles d'essayer d'aller demander à l'industriel.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Je n'ai pas dit que c'était mieux.

**M. DUGUET.-** C'est ce qui se passe dans certains cas aujourd'hui s'il n'y a pas le processus transparent du côté de la HAS.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** De toutes les façons, c'est ce qui se passe, quoi qu'on fasse. Les industriels ont à cœur de parler d'associations de patients directement. Par ailleurs, la question, c'est moins la transparence de la HAS que la transparence des données transmises par les industriels.

Carine.

**M<sup>me</sup> FERRETI.-** Une précision. Les associations sont appelées à s'exprimer sur la prise en charge de la maladie. Elles ne sont pas appelées à se prononcer sur le dossier de l'industriel. La chef de projet va mettre le lien sur les appels à contribution des patients. Ce sera peut-être plus clair pour tout le monde. En tout cas, ils ne se prononcent pas précisément sur la demande.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** C'est vrai que c'est le cas aujourd'hui, mais c'est vrai aussi que les associations de patients pourraient aussi avoir des choses intéressantes à dire, par exemple sur ce qui est présenté dans les demandes de remboursement par rapport à l'AMM et des choses intéressantes,

pas toujours dans un sens complètement attendu. C'est mon avis. L'état du monde fait que pour l'instant, cela paraît compliqué d'imaginer partager le dossier des industriels.

Y a-t-il d'autres questions ?

**M. BIDEAU.-** Je voulais simplement redire ce qu'a dit Christophe, c'est important. Je crois que cette notion de transparence des industriels vis-à-vis des associations de patients est un élément très important dans la réflexion que nous devons mener. Je crois que cette suggestion qui a été faite de proposer à l'industriel de transmettre le dossier aux associations concernées, dans la forme qu'ils souhaiteraient est une très bonne suggestion que j'appuie fortement.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** On peut réfléchir, je ne ferme pas la porte. Tout cela nous a menés assez loin du dossier Forxiga, pour lequel nous devons malgré tout voter. Madame la chef de projet, on demandait une petite reformulation sur la réserve majeure.

**Une chef de projet du CEESP.-** Ou on supprime la fin de cette phrase pour éviter toute confusion, ou on ajoute une précision comme quoi il faut des données de la littérature.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Si je reprends l'avis, en page 6, il est écrit : « *Des données de littérature auraient pu être mobilisées pour renseigner ces données de mortalité spécifiques* ». Je suis en train de rechercher la phrase qui nous posait problème.

**M<sup>me</sup> MONMOUSSEAU.-** C'est page 5 : « *En ce qui concerne la conformité méthodologique, la méthode sur laquelle repose (...) soulève deux réserves majeures portant sur* ». C'est page 5, la première réserve : « *l'extrapolation de la survie globale* ».

**M<sup>me</sup> PARIS.-** On peut supprimer la dernière puisque la référence à la littérature est dans l'analyse de l'efficience.

En dehors de cette petite modification, est-ce que nous sommes prêts à voter pour ? On fait l'appel, Carine. Un jour, nous aurons des boîtiers pour que cette procédure soit plus rapide.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**M<sup>me</sup> FERRETI.-** Nous avons 20 votes et 20 votes pour.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Merci beaucoup.