

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

23 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 502 – ABECMA (CELGENE)

M^{me} PARIS.- On passe au dossier ABECMA avec les chefs de projets et les rapporteurs sont Daniel Bideau et Hans-Martin Spath.

Une chef de projet du SEESP.- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter le dossier ABECMA ide-cel, sur lequel nous sommes les chefs de projet. Nous remercions les rapporteurs Hans-Martin et Daniel.

Ide-cel a obtenu une AMM centralisée en août 2021 chez les adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. Il a eu une ATU de cohorte depuis avril 2021 et un accès précoce accordé dans le même périmètre.

L'industriel revendique un SMR important et une ASMR de niveau III. Il estime un impact attendu sur l'organisation des soins et les capacités et compétences des professionnels de santé.

Nous avons reçu une contribution de l'Association française AS3M.

Au niveau de la pathologie, le myélome multiple se caractérise par une prolifération de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse. On dénombre environ 5 000 nouveaux cas par an et la maladie reste incurable, avec une phase de chronicité durant laquelle les patients ont des rechutes successives et des rémissions de plus en plus courtes.

Pour la prise en charge :

- En première ligne, on va associer différentes classes thérapeutiques : un anti-CD38, un immunomodulateur et un inhibiteur du protéasome.
- Lorsque les patients rechutent après avoir reçu ces trois catégories de classes thérapeutiques, ils sont généralement en impasse thérapeutique et sont considérés triple réfractaires. C'est dans ce cadre qu'intervient ide-cel.
- Ide-cel, c'est le premier CAR-T dans le myélome multiple. C'est une immunothérapie constituée de cellules T autologues génétiquement modifiées pour exprimer un récepteur T antigénique chimérique anti-BCMA.

En tant que CAR-T, il y a tout un circuit qui s'organise autour du patient :

- Prélèvement des lymphocytes T qui vont être modifiés génétiquement.
- Préparation du patient avec une chimiothérapie de conditionnement.

- Certains vont recevoir une chimiothérapie stabilisatrice.
- Enfin, il y a l'étape de réinjection des cellules T transformées.
- À cela, s'ajoute une période de surveillance à proximité du centre pendant quatre semaines.

Le développement d'ide-cel se base sur un essai de phase 2 multicentrique mono-bras KarMMa, avec une médiane de SSP de 9,46 mois et une médiane de survie globale de 21,36 mois.

Parallèlement à cette étude non comparative, l'industriel dispose d'une étude observationnelle avec des données rétrospectives dont l'objectif était de décrire la prise en charge en vie réelle des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire et triple exposé.

Ce qui a été fait pour estimer l'effet relatif d'ide-cel versus les traitements usuels, c'est une comparaison indirecte entre les données de l'étude KarMMa et de l'étude KarMMa RW.

Les patients de l'étude KarMMa RW ont été sélectionnés pour répondre aux critères d'éligibilité de l'essai KarMMa. C'est pourquoi, au final, on arrive à une population éligible de 190 patients et de sorte à rendre les populations comparables, un ajustement statistique a été fait entre la population de l'essai KarMMa et la population de l'étude observationnelle KarMMa RW sur huit variables sélectionnées sur la base d'avis d'experts.

Sur les lignes, vous avez toutes les variables d'ajustement prises en compte et les caractéristiques des patients avant et après pondération.

Pour l'analyse critique, l'industriel a développé un modèle d'aire sous la courbe et a modélisé la population totale incluse dans les essais de 140 patients pour comparer sur un horizon temporel de huit ans, ide-cel au traitement visuel dont les données ont été issues de l'étude observationnelle KarMMa RW. Concernant ces choix structurants, ils étaient conformes selon notre analyse.

Nous vous proposons une première réserve importante sur la méthode de la comparaison indirecte. On considère que les résultats de la comparaison indirecte sont peu robustes, amenant à une incertitude difficilement quantifiable sur l'estimation de l'efficacité relative d'ide-cel versus les traitements usuels pour deux raisons principalement :

- L'absence de justification solide sur la sélection des facteurs pronostics, qui conduit à l'exclusion de certains facteurs potentiels, comme le score ECOG. Par ailleurs, il y a beaucoup de données manquantes dans l'étude KarMMa RW du fait de sa nature rétrospective.

- La construction du score de propension ne permettait pas l'inclusion des paramètres avec plus de 30 % de données manquantes, ce qui a pu impacter les résultats.

Dans un second temps, on vous propose une réserve importante sur la méthode de valorisation des coûts de suivi, qui conduit à une incertitude difficilement quantifiable. Pour rappel, les coûts de suivi ont été repris d'une étude qui date de 2015, dans un contexte où la prise en charge du myélome multiple a pu évoluer ou évolue rapidement, ce qui questionne sur la transposabilité des résultats à la pratique actuelle.

Par ailleurs, dans cette étude, certains coûts n'étaient pas valorisés selon la bonne perspective qu'on attend dans une analyse d'efficience, ce qui a conduit l'industriel à calculer un coefficient afin de rectifier les valeurs. La méthode de calcul de ce coefficient ne permet pas d'assurer sa validité, donc de la robustesse des résultats obtenus. Par ailleurs, ce coefficient n'a pas été testé en analyse de sensibilité.

Enfin, on propose une réserve importante sur la validation externe des résultats du modèle. L'industriel a principalement comparé les extrapolations du modèle aux données disponibles dans la littérature pour le bras de traitement usuel. Il n'y avait pas de données au-delà de 24 mois, ce qui limite la portée de la validation sur le reste de l'horizon temporel qui était de huit ans.

Par ailleurs, on a complété notre analyse en spécifiant qu'il n'y avait pas de précisions dans le dossier sur la réalisation d'une revue exhaustive de la littérature dont on peut s'attendre, dans un contexte où de nombreux registres et études existent sur la pathologie, donc il n'est pas possible pour nous de savoir si d'autres données auraient pu être mobilisées.

Nous n'avons pas proposé de réserve majeure. Le RDCR est interprétable. En analyse de référence, on a un RDCR de 379 317 euros par QALY, sous l'hypothèse d'un maintien de l'effet d'ide-cel sur tout l'horizon temporel. Les analyses de sensibilité déterminées sont assez stables avec une variation inférieure à 2 %. Pour une disposition à payer de 500 000 euros par QALY, ide-cel a une probabilité de 80 % d'être efficace et dans la grande majorité, la quasi-totalité des simulations, ide-cel est plus chère et plus efficace que les traitements usuels.

Quelques scénarios intéressants :

Si on réduit l'horizon temporel à cinq ans, le RDCR augmente de 20 %. Par ailleurs, sous des hypothèses différentes de maintien ou non de l'effet d'ide-cel sur la survie globale, le RDCR augmente d'environ 30 %.

Deux scénarios ont été proposés :

- La moyenne de l'effet traitement sur la survie globale contre les deux bras à partir de 24 mois.
- Un autre scénario avec une équivalence d'efficacité entre les deux bras à partir de 36 mois.

Concernant le prix :

- Si on baisse le prix d'ide-cel de 50 %, on atteint un RDCR d'environ 200 000 euros par QALY.
- Si on baisse le prix d'ide-cel de 80 %, on est juste en dessous du plancher des 100 000 euros par QALY.

On passe à l'analyse critique de l'impact budgétaire.

Une chef de projet du SEESP.- Bonjour à tous. On passe assez rapidement sur cette analyse puisqu'elle a été bien conduite par l'industriel. Nous n'avons pas de remarques particulières à vous partager.

Quelques éléments sur les principales hypothèses :

- Cette analyse a pour objectif d'évaluer l'impact de l'arrivée de ce nouveau traitement sur le budget de l'Assurance maladie.
- L'industriel a choisi un horizon temporel de trois ans.
- La perspective correspond à celle de l'impact budgétaire puisqu'il s'agit de l'Assurance maladie.
- La population d'analyse correspond à la demande de remboursement. C'est la même population que l'analyse de l'efficience.
- Comme pour les comparateurs, on a la même hypothèse, il s'agit du mix de traitement usuel.

Dans le tableau, sur la diapositive, on présente les hypothèses sur la population cible et les parts de marché.

L'industriel décrit une population cible d'environ 713 patients par an. Dans le monde sans ide-cel, 100 % des patients reçoivent les traitements usuels.

Quand on regarde le scénario avec l'arrivée de ce nouveau traitement et les hypothèses de parts de marché, l'industriel fait l'hypothèse que son traitement en année 1 prendrait ■ % des parts de marché pour arriver en année 3 à environ ■ % des parts de marché. Il nous explique que ■ % seraient probablement la part de marché maximale que pourrait avoir son produit puisque dans

ces 713 patients de la population cible, il faut avoir en tête que tous ne sont pas forcément éligibles au traitement par CAR-T. C'est simplement une question d'état de santé des patients. Un patient avec un état de santé trop dégradé ne se verra pas recevoir ce nouveau traitement puisqu'il y a des conséquences à l'injection des CAR-T. Il faut que le patient soit dans un état de santé général plutôt conservé.

Sur ces hypothèses, nous n'avons pas de remarque particulière à partager. La méthode est acceptable. Les résultats de cet impact budgétaire sont interprétables.

Dans la diapositive suivante, on présente les résultats à trois ans en cumulé :

- Nous avons le traitement de [REDACTED] patients par ide-cel pour un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros. Cet impact budgétaire représente une augmentation des dépenses de l'Assurance maladie dans cette indication de près de 93 %.
- Nous avons remis la synthèse des réserves. Je ne vais pas les représenter. Nous pourrions revenir dessus si vous avez des questions. Pour rappel :
- Nous avons trois réserves importantes, dont une petite réserve mineure qui concerne les événements indésirables.

Sur l'impact budgétaire, nous aurons une réserve mineure qui porte sur la publication utilisée pour la valorisation des coûts. Cette réserve rejoint à peu près la réserve de l'analyse de l'efficacité, sauf qu'ici, nous n'avons pas le problème de la perspective, donc du coefficient.

Nous passons à la proposition du projet d'avis. En ce qui concerne l'efficacité, on vous propose de dire que la méthode sur laquelle repose l'analyse est acceptable, bien qu'elle soulève trois réserves importantes :

- L'ide-cel est associé à un coût supplémentaire de 349 312 euros et un bénéfice incrémental de 0,92 QALY par rapport au traitement usuel, ce qui correspond à un RDCR de 379 317 euros par 888. Il faudrait consentir à une disposition à payer de 500 000 euros par QALY pour atteindre une probabilité de 80 % qu'ide-cel soit co-efficace.
- Nous présentons ensuite les hypothèses qui influencent le plus le résultat, ce sont celles de l'effet traitement d'ide-cel sur la survie globale, ainsi que la durée de la simulation. À noter que dans l'analyse de référence, la courbe de survie globale est extrapolée selon une hypothèse non conservatrice, puisque la différence observée en faveur d'ide-cel par rapport au traitement usuel via la comparaison indirecte est conservée sur tout l'horizon temporel.

- Ce RDCR de l'analyse de référence est conditionné aux résultats issus de la comparaison indirecte, dont la méthodologie est jugée et robuste, ce qui conduit à une incertitude importante sur les résultats.

On précise qu'en l'absence d'essai comparatif, toute l'évaluation du bénéfice d'ide-cel en termes de survie globale et de survie sans progression demeure incertaine et est sujette à des risques de biais, et ce même en utilisant des techniques plus avancées.

Toujours en ce qui concerne l'efficience, on présente ici des résultats si une moindre efficacité relative venait à être observée en pratique courante de soins. On se rend compte que les RDCR seraient fortement impactés à la hausse. On vous propose les deux résultats des analyses de scénarios :

- Le premier faisait l'hypothèse d'une moyenne de l'effet traitement entre les deux bras sur la survie globale à partir de 24 mois. On aurait un RDCR qui augmenterait d'un peu plus de 30 % pour atteindre 495 658 euros par QALY.
- Un autre scénario avec une autre hypothèse, cette fois-ci d'une équivalence d'efficacité sur la survie globale entre l'ide-cel et les traitements usuels à partir de 36 mois. On aurait une augmentation à peu près similaire du RDCR.

On précise que ce ide-cel est sensible au choix de l'horizon temporel, avec une augmentation de plus de 20 % lorsque le réseau temporel est réduit à cinq ans. Si l'on regarde la gravité de la pathologie et l'absence de données disponibles sur l'efficacité d'ide-cel au long terme, la durée de simulation de cinq ans semblerait tout aussi adaptée à la définition d'un horizon temporel via un tiers.

Enfin, on précise que l'autre paramètre qui a beaucoup d'impact sur le résultat, c'est bien sûr le prix du traitement. On vous propose ici de présenter des baisses de prix et les RDCR auxquels cela aboutirait. On présente des baisses de prix de 20, 50, 65 et 80 %, qui amèneraient à un RDCR d'environ 308 000, 201 000, 148 000 et 95 000 euros par QALY respectivement.

À noter que ces baisses de prix devraient être plus importantes dans le cas où l'efficacité relative observée en vie réelle serait inférieure à celle obtenue via la comparaison indirecte.

En ce qui concerne l'impact budgétaire, la méthode est acceptable. Nous présentons ici les résultats de l'impact budgétaire sur trois ans. Cela représenterait environ [REDACTED] d'euros, soit une hausse des dépenses de l'Assurance maladie de près de 93 % dans cette indication. Ces résultats correspondent au traitement de [REDACTED] patients par le nouveau traitement.

Nous présentons ensuite, je ne vais pas revenir dans le détail, les coûts totaux d'acquisition du produit sur les trois ans. Enfin, on précise que les analyses de sensibilité sur la population cible, les parts de marché et le prix d'id-cel montrent qu'une variation de ces paramètres impacte de façon proportionnelle le résultat. Si on a une baisse ou une augmentation d'un de ces paramètres de dix ans ou 30 %, l'impact budgétaire variera du même ordre.

Enfin, voici la proposition de conclusion :

Compte tenu de ce qui précède, la CEESP conclut que sous les hypothèses retenues par l'industriel, le produit est associé à un RDCR de 379 317 euros par QALY versus les traitements usuels sur un horizon temporel de huit ans. Pour avoir une probabilité de 80 % d'être co-efficace, il faut consentir à une disposition à payer de 500 000 euros par QALY. La qualité méthodologique du dossier ne préjuge pas du caractère acceptable par la collectivité d'un tel niveau de RDCR. On représente les différentes baisses de prix et les RDCR auxquels cela aboutirait.

À noter que ces résultats sont conditionnés à une hypothèse d'efficacité relative peu robuste. Si la moindre efficacité relative est observée en pratique courante de soins, alors le RDCR pourrait être fortement impacté à la hausse et les baisses de prix nécessaires à baisser le RDCR seraient d'autant plus importantes.

Nous présentons le résultat de l'impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans pour le traitement de [REDACTED] patients. L'augmentation du budget de l'Assurance maladie dans l'indication est près de 93 %. On précise que la variation de la taille de la population cible, des hypothèses de parts de marché ou du prix du traitement entraînent des variations du même ordre sur l'impact budgétaire.

Enfin, on termine avec un dernier point sur le fait que la CEESP souhaite attirer l'attention du décideur sur les modes d'administration de ce produit, nécessairement en centre spécialisé, dans un nombre réduit sur le territoire, qui soulève des questions d'inégalité dans l'accès, comme dans le reste à charge pour les patients. Le suivi hospitalier et l'accompagnement ambulatoire pendant les quatre semaines à proximité du centre devront faire l'objet d'une prise en charge adaptée, au risque d'accroître les inégalités sociales et territoriales de santé.

Cette phrase a été rajoutée suite aux discussions qu'on avait pu avoir en GT, ce qui correspond au final à la spécificité aussi de la prise en charge par les CAR-T.

On avait revu ce paragraphe sur les données complémentaires en s'inspirant de ce qu'on a déjà pu demander pour les autres CAR-T. Nous vous proposons :

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance d'ide-cel, des données d'utilisation en vie réelle sont attendues sur l'ensemble des patients éligibles aux médicaments et ceux effectivement traités en France. Ce recueil de données pourrait être issu du registre commun aux CAR-T et concernera notamment le taux de réponse complète, la survie sans évènement, la survie globale, l'intolérance, les traitements ultérieurs et la qualité de vie.

La CEESP recommande qu'une étude spécifique soit mise en place par l'industriel pour quantifier l'impact organisationnel lié à la mise sur le marché d'ide-cel en France. Cette étude devra notamment permettre de collecter les consommations des ressources supportées par l'Assurance maladie, les assurances complémentaires, le reste à charge, les coûts des services à la personne et de l'aide informelle et, le cas échéant, les coûts indirects, la perte de la productivité notamment. Cette étude pourrait faire partie des engagements du laboratoire fixés dans la convention avec le CEPS.

Voilà ce que nous vous proposons pour ABECMA.

M^{me} PARIS.- Merci. Il y avait deux rapporteurs sur ce dossier : Daniel et Hans-Martin. Daniel est là. Je lui donne alors la parole.

M. BIDEAU.- Ce sur quoi je voulais surtout insister, c'était la question des données en vie réelle d'une part, qui me paraît un élément essentiel. J'avais beaucoup insisté, on en a beaucoup reparlé dans les échanges, sur la qualité de vie et l'égalité de traitement sur l'ensemble du territoire. Ce sont des traitements très spécifiques qui posent la question de la proximité, qui pose aussi la question du coût pour la collectivité. Toutes ces données doivent être prises en compte. Ce que je trouve intéressant, c'est de s'intéresser justement à ces différentes propositions de baisse de prix qui permettraient une meilleure accessibilité des traitements.

D'autre part, c'est vrai que le registre commun des CAR-T est un élément essentiel à prendre en compte, qui nécessitera une étude spécifique de la CEESP par rapport à l'ensemble de ces traitements et par rapport à la manière dont ils sont commercialisés sur le territoire national. Je pense qu'on a besoin effectivement d'aller plus loin dans cette étude.

Voilà ce que je voulais ajouter, mais je trouve que l'ensemble de l'étude est assez édifiant sur les coûts engendrés par ce type de traitement. Il faut être particulièrement vigilant au niveau de la collectivité nationale sur l'enveloppe globale nécessitée par ces traitements innovants, d'où l'intérêt d'avoir un retour sur les données en vie réelle pour avoir une évaluation précise. Merci.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Hans-Martin.

M. SPATH.- Bonjour. C'est mon premier dossier. On a beaucoup discuté avec les chefs de projet. Merci beaucoup pour les échanges. J'ai bien vu que c'est un dossier complexe, mais assez complet et bien présenté. C'était le cas aussi dans les réponses qu'on a faites à l'industriel. Elles n'étaient pas toujours complètes parce que le traitement n'avait pas le temps de répondre complètement. C'est pour cela que les trois limites principales sont restées, notamment par rapport à la comparaison indirecte et les données de coûts.

Par contre, j'ai trouvé la formulation des messages très astucieuse pour le CESP, de dire que c'est un ratio coût-efficacité élevé, éventuellement encore sous-estimé. Le message, s'il y a une baisse de prix, effectivement, le ratio coût-efficacité peut baisser. Je rejoins tout à fait ce qu'a dit Daniel à la fin, cette importance de recueillir encore des données concernant l'organisation de la prise en charge des patients et l'efficacité en vie réelle.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres commentaires ? Hassan.

M. SERRIER.- Ce sont vraiment des points de détail. Je trouve que l'avis et particulièrement la conclusion sont très clairs et très synthétiques. Je retrouve toutes les infos, donc je trouve cela très bien.

Je me posais juste deux petites questions de détails. Le premier, c'est qu'on voit clairement qu'on est sur des niveaux de RDCR élevés, puisqu'on est à 300 000, 500 000 si on va à 80 % et, si j'ai bien compris, si l'hypothèse d'efficacité relative tombe, cela peut encore augmenter beaucoup. Je me posais juste la question par rapport au dossier antérieur. Il me semble que parfois, on qualifie le niveau d'élevé. C'est implicite dans la phrase : « *La qualité méthodologique du dossier ne préjuge pas du caractère acceptable* », mais je me posais la question de le qualifier parce que c'est clair qu'il est élevé et qu'il l'est peut-être même encore plus que ce qui est affiché ici.

Le deuxième point, c'est pareil. C'est un point de détail, mais il me semble qu'il y a une coquille dans la phrase à la fin sur le mode d'administration. Il manque quelque chose, il me semble : « La CEESP souhaite par ailleurs attirer l'attention du décideur sur les modes d'administration de ce produit nécessaire en centre spécialisé dans un nombre réduit sur le territoire ». Il manque quelque chose : « ce qui soulève des questions ». Je crois qu'il manque quelque chose pour le sens de la présence. C'est un point de détail, mais comme c'est une phrase assez longue.

C'étaient des points de détail. Je trouve que la conclusion est très claire et que les principaux messages sont là.

M^{me} PARIS.- Merci. Dominique.

M^{me} POLTON.- Moi aussi, j'ai trouvé cela très clair. On en avait déjà bien discuté la dernière fois.

J'avais juste une question : Où en est l'instruction de la Commission de Transparence ? Notamment sur les études post-inscriptions sur lesquelles on est en demande. Est-ce que cela rejoint des demandes de la Commission de Transparence ? Est-ce qu'il y a quelque chose qui s'organise autour des CAR-T ? Je crois qu'il y a une stratégie globale autour des CAR-T, je ne la connais pas bien. C'était pour savoir si on peut se loger dans les recueils des données en vie réelle ou est-ce qu'on demande quelque chose de spécifique ?

Une chef de projet du SEESP.- Le produit est en phase contradictoire en CT.

M^{me} POLTON.- Qu'est-ce que la CT demande même si elle est en phase contradictoire ?

M^{me} PARIS.- Je crois qu'on ne peut pas en faire état tant que le dossier est en cours d'instruction. La chef de projet peut dire des choses générales sur le suivi des CAR-T par la CT.

Une chef de projet du SEESP.- Claire est connectée, elle pourra porter la voix.

M^{me} BROTONS.- Bonjour à tous. Même si on est en phase contradictoire avec une demande d'audition qui aura lieu le 15 décembre pour ABECMA, ce qui est traditionnellement fait pour les CAR-T avec des dossiers qui se ressemblent, ce sont des demandes de données de l'étude en cours, des demandes d'insertion toujours dans le registre des CAR-T et une réévaluation à deux ans. On demande des données d'efficacité et de tolérance, ainsi que des données sur l'utilisation puisque c'est aussi un sujet qui pose question à la CT.

M^{me} POLTON.- Je complète ma question. Est-ce que ce registre comporte des données du type de celles explicitées ici ? Y compris des données sur le coût, les restes à charge.

M^{me} BROTONS.- C'est plutôt clinique comme recueil de données. Ce sont des données cliniques. Les coûts, le reste à charge, les coûts indirects, tout cela ne fait pas partie de ce qui est reconnu dans le registre. Ce n'est pas demandé par la Commission de Transparence traditionnellement. On n'a pas le droit.

M^{me} PARIS.- C'est vrai que chacun dans son rôle. Est-ce que ce sont éventuellement des ASMR et SMR conditionnels ou pas du tout ? Je ne sais plus. La demande de données, sans parler de ce dossier particulier, est-ce que fournir des données est obligatoire pour garder un niveau d'ASMR par exemple ?

M^{me} BROTONS.- C'est une bonne question. L'avis peut être conditionnel ou non. Quand il y a une demande de données complémentaires avec un avis conditionnel, il faut les fournir. Si l'avis n'est pas conditionnel, il peut y avoir une demande de données complémentaires. S'il y a une demande d'étude post-inscription, comme c'est le cas dans les CAR-T, le laboratoire peut avoir une sanction financière s'il ne fournit pas les données.

M^{me} PARIS.- Merci. En ce qui concerne nos demandes, je le rappelle, elles n'ont aucun caractère obligatoire pour les laboratoires, mais elles pourraient éventuellement faire l'objet de conventions avec le CEPS s'il le jugeait utile. Pour l'instant, on dit ce que l'on aimerait.

Y a-t-il d'autres commentaires sur ce dossier ? Madame la chef de projet.

Une chef de projet du SEESP.- C'est pour revenir sur la question d'Hassan sur la qualification.

M^{me} PARIS.- On le fait souvent. On peut dire qu'il est élevé quand même. Je ne suis pas certaine d'avoir partagé avec tout le monde les remarques que le LEEM nous a faites à deux reprises lors de rencontres avec des services de la HAS, mais aussi hier lors d'une formation IFIS, en réaction à la doctrine, la doctrine dans laquelle le chapitre IV mentionne que l'on qualifie les niveaux de RDCR en disant parfois qu'ils sont élevés, très élevés, extrêmement élevés. Le LEEM était très fâché de lire cela, bien que la doctrine ne fasse que décrire les pratiques que nous avons eues jusqu'à maintenant, en critiquant le fait qu'il n'y avait pas de seuil de référence. Je ne pense pas que cela nous empêche de le signaler. Je ne suis pas opposée que l'on ajoute élevé.

Hassan.

M. SERRIER.- Juste pour rebondir sur ce que tu dis. Au contraire, je pense qu'on doit justement les qualifier parce qu'on n'a pas de seuil. Si on est dans des ordres de grandeur de 100 000, 50 000, 200 000, où il y a question, à ce moment-là, oui, il faut toute la vigilance. Quand on est dans des seuils de 300 000, de 500 000, on a beau ne pas avoir de seuil, on sait que ce n'est coefficient. On a quand même des ordres de grandeur là-dessus. Au contraire, le fait de ne pas avoir de seuil, il faut se permettre de qualifier quand c'est très important. Je pense justement que c'est l'inverse.

M^{me} PARIS.- Je pense qu'il y a un consensus et qu'on peut effectivement ajouter.

Une chef de projet du SEESP.- À ce moment-là, on fera une petite modification de la phrase pour que ça aille bien avec la sémantique. C'est le troisième *bullet point* qui sera un petit peu modifié simplement pour qualifier ce niveau de RDCR.

M^{me} PARIS.- Merci. S'il n'y a pas d'autres remarques, je pense qu'on peut voter l'adoption de cet avis.

M^{me} FERRETTI.- On vote sur l'avis en l'état, avec l'ajout d'une qualification sur le niveau de RDCR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERRETTI.- Nous avons 20 votants, 20 voix pour.

M^{me} PARIS.- Parfait. Merci beaucoup.