

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

12 avril 2022

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 — ASPAVELI (SWEDISH ORPHAN VIOVITRUM) — ECO-EFFI 520

Mme PARIS.- Nous pouvons commencer avec ASPAVELI. Gaëtan Duport doit se déporter, mais il n'est pas là, donc c'est parfait. Nos chefs de projet peuvent nous présenter ce dossier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous allons vous présenter le dossier ASPAVELI, donc pegcetacoplan, sur lequel nous avons travaillé avec les rapporteurs Christophe Duguet et Fanny Monmousseau, que nous remercions.

ASPAVELI a obtenu une AMM centralisée en décembre 2021 dans l'indication de traitement de l'hémoglobininurie paroxystique nocturne chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins trois mois.

Dans cette indication d'AMM, l'industriel revendique un SMR important et une ASMR de niveau II versus SOLIRIS, qui est un inhibiteur de C5, avec un prix de vente en vigueur d'environ [REDACTED] euros toutes taxes comprises par flacon.

L'industriel revendique un impact sur l'organisation des soins et les modalités de prise en charge des malades avec une population estimée à 510 patients par an dans l'indication de l'AMM et un chiffre d'affaires de [REDACTED] d'euros la deuxième année de commercialisation. Nous n'avons pas reçu de contribution d'association de patients.

La HPN est une pathologie rare due à la mutation génétique de gènes impliqués dans l'hémolyse et qui entraîne la destruction des globules rouges. La HPN se caractérise par une triade qui associe une anémie hémolytique chronique, de l'aplasie médullaire et des thromboses. En plus de cette triade, il y a un certain nombre de symptômes chroniques associés à une perte importante de la qualité de vie des patients – avec tout ce qui est fatigue -, et qui entraînent une altération de la vie professionnelle et personnelle des patients, d'autant plus que ce sont des patients généralement jeunes, d'environ trente ans.

Par ailleurs, il y a des besoins transfusionnels qui nécessitent que le patient soit hospitalisé de manière répétée, ce qui entraîne un impact sur la qualité de vie et des conséquences à long terme, avec toutes les complications qui peuvent être liées à la surcharge en fer.

Depuis l'arrivée de SOLIRIS il y a environ dix ans, le pronostic vital s'est amélioré avec une survie qui peut être estimée proche de celle de la population générale.

En termes de prise en charge, l'objectif est d'inhiber la destruction anormale des globules rouges, de soulager les symptômes, d'améliorer la qualité de vie. Le seul traitement de référence actuellement est SOLIRIS. Pourtant, il y a encore un besoin médical puisqu'il s'agit de la seule option et que 80 % des patients ne répondent pas complètement à SOLIRIS, l'eculizumab. Pour

ces patients, il y a toujours des besoins transfusionnels, de l'anémie, des hémolyses. ASPAVELI se positionne donc comme une alternative chez ces patients incontrôlés par SOLIRIS.

ASPAVELI a été évalué au sein d'un essai clinique de phase 3 randomisé, en ouvert, contrôlé, versus SOLIRIS, qui s'appelle PEGASUS, et qui a inclus 80 patients. Le critère de jugement principal était la variation du taux d'hémoglobine à la semaine 16 et le critère de jugement secondaire était l'absence de recours à la transfusion.

Vous avez un schéma de l'essai clinique juste en dessous. Il est un peu particulier. Il se divise en plusieurs phases. Il y a une phase de run-in qui associe SOLIRIS à ASPAVELI et à l'issue de cette phase, les patients sont randomisés en un bras ASPAVELI et un BRAS SOLIRIS pendant 16 semaines. À la fin de cette période randomisée et contrôlée, les patients entrent dans une période en ouvert qui va durer 32 semaines et dans laquelle tous les patients vont finir par recevoir ASPAVELI. Pour ceux qui étaient précédemment traités par SOLIRIS, il y a une période de transition de 4 semaines.

Il y a ces trois phases principales et à l'issue de ces phases, il y a une période de suivi où les patients avaient le choix d'être suivis de 12 semaines à 4 ans.

Nous allons commencer l'analyse critique de l'efficacité. Les choix structurants étaient assez classiques. Nous souhaitions souligner deux points. Le premier est la population d'analyse, qui ne concernait que 51 % de la population de l'AMM. Ceci s'explique par des critères d'inclusion dans l'essai selon le taux d'hémoglobine. L'essai inclut des patients avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10,5 grammes par décilitre alors que l'AMM ne précisait pas ce taux.

Par ailleurs, l'industriel n'a pas proposé d'analyse en coût par année de vie gagnée du fait du faible impact attendu de la HPN sur la mortalité. Il n'a proposé qu'une analyse coût-utilité, d'où notre réserve mineure, puisque nous aurions aimé avoir une analyse complémentaire, conformément au guide méthodologique qui recommande de joindre une analyse coût-efficacité. Par ailleurs, même si le critère de mortalité n'était pas forcément le plus pertinent, nous aurions aimé ou souhaité voir au moins une analyse par coût par transfusion évitée, d'autant plus que comme vous le verrez plus tard, nous proposons d'invalider l'analyse coût-utilité.

La structure du modèle est un modèle de Markov à quatre états, avec trois états alimentés directement par les données de l'essai PEGASUS, un état recours aux transfusions et deux états en fonction du taux d'hémoglobine chez les patients qui ne nécessitent pas de transfusion. Ces états sont alimentés par les données de l'essai PEGASUS et sont construits à partir de matrices de transition qui ont été développées à partir des différentes phases de l'essai clinique que nous vous avons présenté juste avant. Enfin, à partir de chacun de ces états, les patients peuvent

transiter vers l'état décès avec un risque de décès issu de la population générale à âge comparé, d'après les données de l'INSEE.

Sur le point de la structure du modèle, nous souhaitons proposer une réserve mineure puisqu'aucun élément de justification n'a été apporté sur le type de modèle utilisé. Par ailleurs, en termes de prise en compte de la mortalité, nous souhaitons mettre en avant deux points qui ne sont pas forcément liés et qui font écho à deux aspects du dossier. Le premier point porte sur les données de mortalité de l'INSEE, puisqu'aucun surrisque de décès n'est modélisé. Quand on parle de surrisque, il y a par exemple tout ce qui est thromboses et aplasie médullaire, où l'on sait qu'il y a potentiellement un impact sur la mortalité. Par ailleurs, un risque identique de décès a été appliqué dans les deux bras de traitement, donc finalement tout le différentiel dans l'analyse réside dans l'estimation de la qualité de vie, d'où l'importance que nous portons à l'estimation de la qualité de vie.

Pour l'intégration de la mortalité, nous proposons une réserve importante sur la méthode utilisée. Comme nous l'avons vu, l'industriel n'intègre pas de surrisque. Il propose l'intégration de la mortalité de la population générale. Or, quand on regarde les données publiées et l'avis des experts du comité scientifique de l'industriel, et lorsqu'on regarde le rapport des échanges, les experts ont clairement dit qu'il était nécessaire de modéliser un surrisque de décès. La première observation est donc qu'il y a un choix qui a été fait et qui est contraire à ce qui est observé en clinique.

Par ailleurs, l'industriel justifie ce choix en disant qu'il n'y a pas forcément de données disponibles et que c'est un choix conservateur. Pour le premier point, il aurait été tout à fait possible de comparer les données publiées de SOLIRIS avec les données de la mortalité générale et d'estimer un coefficient de surrisque. S'agissant du fait que ce choix soit conservateur, pour nous ce n'est pas tout à fait le cas puisqu'en ne modélisant pas de surrisque, on augmente la proportion de patients qui bénéficieraient des avantages d'ASPAVELI. De la même manière pour le bras SOLIRIS, s'il n'y a pas ce surrisque de décès, de facto il y a une proportion plus importante de patients dans le bras SOLIRIS qui seront vivants et qui bénéficieront de coûts de transfusion ou de coûts de traitements concomitants à long terme, tout au long de la vie.

Nous avons donc fait un travail en parallèle propre à la HAS pour regarder les données publiées dans la littérature, et nous voyons qu'à cinq ans, 96,5 % des patients sont toujours en vie alors que lorsque nous regardons les simulations du modèle, nous sommes autour de 99 % de patients en vie, soit la quasi-totalité, d'où notre proposition de formulation de la réserve importante suivante. « L'absence d'intégration d'un surrisque de décès ne semble pas conservateur et est

contraire aux avis d'experts et aux données de la littérature, d'autant plus que des données chez les patients contrôlés sous eculizumab auraient a minima pu être mobilisées. »

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Merci. À présent, je vais vous présenter les hypothèses d'extrapolation et notamment l'effet traitement. Nous avons pu identifier sur ce point que l'analyse de référence était non conforme en raison essentiellement d'un manque de justification. Les raisons qui nous ont poussés à formuler cette réserve sont les suivantes. La première est qu'il y a eu une perte d'effet qui a été prise en compte uniquement dans l'état « transfusion » par le biais d'arrêts de traitement pour des crises hémolytiques. Toutefois, cette perte d'efficacité n'a pas été modélisée dans les autres états de santé, donc l'effet traitement est maintenu au sein des états de santé sans transfusion. Or, comme vous l'a montré l'autre chef de projet dans le modèle, ASPAVELI augmente le temps passé dans ces états « sans transfusion ».

L'industriel a toutefois exploré l'incertitude associée à ce choix par le biais d'un scénario extrême qui teste une perte d'efficacité totale à la fin de la durée de suivi de l'essai et qui montre une augmentation du RDCR de +177 %, ce qui montre donc que l'impact de ce choix est non négligeable.

Même si ce scénario testé permet de documenter une partie de l'incertitude, il est peu exploitable dans la mesure où d'un point de vue clinique, il est peu plausible qu'il y ait une perte d'efficacité totale directement à la fin de la durée de suivi de l'essai. Nous aurions aimé voir un scénario modélisant une perte d'efficacité progressive à partir de la fin de la durée de suivi de l'essai.

Enfin, l'un des arguments clés avancés par l'industriel repose sur les avis d'experts qui avancent que suite à l'expérience de SOLIRIS, il n'est pas attendu qu'il y ait une perte d'efficacité acquise d'ASPAVELI. Toutefois, cela n'a pas été démontré dans l'essai PEGASUS, et c'est tout de même une hypothèse forte de considérer que le mécanisme d'action, bien que similaire entre ASPAVELI et SOLIRIS, soit attendu comme étant totalement semblable.

Pour toutes ces raisons, nous vous proposons une réserve importante en raison essentiellement d'une justification insuffisante du maintien de l'effet traitement dans les états « sans transfusion » sur toute la durée de l'horizon temporel, qui a été ici de dix ans, au regard de la durée médiane de suivi de l'essai PEGASUS d'un an, ce qui va générer une source d'incertitude.

Nous partageons ensuite ici un point majeur du dossier qui concerne l'intégration des données d'utilité. Au sein de l'essai PEGASUS, l'industriel a collecté les questionnaires de qualité de vie QLQ-C30, qui est un questionnaire spécifique. Il n'a pas recueilli de questionnaire d'utilité à partir du questionnaire EQ-5D. Il a donc été contraint de réaliser un mapping à partir du questionnaire QLQ-C30 pour obtenir ces scores d'utilité. Ce mapping a été réalisé à partir de

l'étude BOI, qui est une étude de fardeau de la maladie, une étude européenne sur 70 patients atteints de HPN et suivis en pratique clinique courante.

Au sein de cette étude, l'industriel a recueilli la qualité de vie à partir du questionnaire EQ-5D-5L, donc permettant l'estimation des scores d'utilité, et du questionnaire de qualité de vie QLQ-C30. À partir de cela, l'industriel a réalisé différents modèles de régression, ce qui lui a permis de calculer un coefficient qui lui a permis d'estimer le score EQ-5D à partir des scores QLQ-C30. Il a pu ensuite appliquer ce coefficient sur les données recueillies dans l'essai PEGASUS pour avoir effectivement les données d'utilité estimées à partir de l'essai, donc sur la population spécifique de la demande de remboursement et non la population de l'étude BOI.

Toute cette méthode est totalement acceptable dans la mesure où l'industriel n'avait pas de données d'utilité disponibles. Il a donc été contraint de réaliser ce mapping et l'utilisation d'un mapping est acceptable. Toutefois, lorsqu'on réalise un mapping, qui plus est non publié, il est attendu qu'il soit documenté de manière robuste. En effet, nous avons besoin de pouvoir évaluer la robustesse du mapping réalisé par l'industriel. Nous avons cependant identifié que la méthodologie était non conforme pour les raisons suivantes.

La première concerne une documentation insuffisante. En effet, les différents modèles de régression qui ont été faits par l'industriel ne présentent en aucun cas les variables qui ont été intégrées pour permettre l'estimation de ces coefficients. De plus, nous avons également un manque de transparence. À titre d'exemple, l'industriel a rejeté l'un des modèles en raison de scores d'utilité obtenus non cohérents, et ces scores n'ont pas été présentés. Nous avons également une absence de présentation de l'estimation des scores d'utilité par état de santé et nous n'avons pas pu comprendre comment ces scores d'utilité par état de santé ont pu être définis.

Enfin, l'industriel a toutefois exploré l'incertitude associée à ce choix à partir d'une analyse en scénario qui a été réalisée à partir d'un mapping publié, le mapping de Longworth, qui est réalisé sur des patients atteints de myélome qui ont complété le questionnaire EQ-5D-3L, et qui sont des patients anglais. Pour toutes ces raisons, vous comprenez bien que le mapping publié est difficilement comparable au mapping réalisé à partir de l'étude BOI dans la mesure où ce sont des patients anglais, atteints de myélome et non de HPN, qui ont complété le questionnaire 3L et non 5L. Ces deux scénarios sont donc difficilement exploitables.

Il est surtout important de mettre cette méthodologie non conforme au regard du contexte spécifique de ce dossier. Il est important de rappeler que nous sommes dans une pathologie orpheline, chronique, qui est la HPN, où l'on a une altération considérable de la qualité de vie. Nous avons en plus une absence d'impact attendu de l'effet traitement sur les années de vie

gagnées des patients, et ainsi la modélisation est centrée uniquement sur un gain en qualité de vie. Dans ce contexte, il était essentiel de mener une estimation robuste de la qualité de vie.

Pour toutes ces raisons, nous vous proposons une réserve majeure en raison d'un manque de transparence et de documentation de la méthode d'estimation des scores d'utilité, qui ne permet pas d'apprécier la robustesse du mapping réalisé et de la validité des scores obtenus par état de santé.

Nous vous proposons ensuite une réserve également majeure sur les analyses de sensibilité. Pour toutes les réserves que nous vous avons précédemment citées, vous comprenez qu'il y a une incertitude importante sur ce dossier. Il était donc primordial de mener des analyses de sensibilité robustes. Nous avons identifié trois limites principales. Premièrement, il nous semble que la validation interne du modèle a été insuffisante puisqu'elle n'a pas permis de mettre en évidence une incohérence dans les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe portant sur l'utilité. En effet, il était observé qu'il n'y a qu'un impact très faible de la variation des scores d'utilité sur les résultats. Or, comme nous venons de vous l'expliquer, le différentiel d'efficacité d'ASPAVELI est porté à 100 % par ce différentiel de score d'utilité. Il est donc peu attendu que la variation de ces scores n'ait pas d'impact sur le résultat.

Enfin, la réalisation des analyses de sensibilité probabilistes et déterministes n'a pas été correctement menée dans la mesure où l'objectif de ces deux analyses était d'évaluer uniquement la variation des valeurs des paramètres. Ici, pour les scores d'utilité, l'industriel a fait varier effectivement les scores d'utilité, mais uniquement du bras ASPAVELI, ce qui n'est pas en ligne avec l'hypothèse de base qui était d'appliquer un score similaire pour ASPAVELI et SOLIRIS. Ici, ils ne testent donc pas uniquement une variation de valeur du score d'utilité, mais une variation de valeur associée à une variation d'un des choix qui avaient été faits pour l'analyse de référence.

Enfin, l'ensemble des paramètres d'efficacité n'ont pas été implémentés dans l'analyse de sensibilité déterministe, notamment les probabilités de transition dans les différents états du modèle, ce qui ne permet pas d'explorer convenablement l'incertitude globale associée à ce dossier. Pour toutes ces raisons, nous vous proposons la réserve majeure suivante. « En l'absence d'analyse de sensibilité déterministe et probabiliste valide, l'incertitude ne peut être convenablement explorée, ne permettant pas d'évaluer la robustesse du résultat de l'analyse de référence », ce d'autant plus, comme vous venez de le voir, que l'analyse coût-utilité a été invalidée.

Enfin, nous vous proposons une dernière réserve qui porte sur la validité externe du modèle. En effet, nous avons identifié que la validation externe était insuffisante et non garantie au regard

de différents points. Le premier concerne une différence qui était observée sur les hémolyses et qui n'a pas été discutée par l'industriel.

Le deuxième point concerne une absence totale de discussion concernant notamment le temps passé dans les états « sans transfusion » ainsi que la survie globale des patients. Nous entendons bien que dans le cadre d'une pathologie orpheline, il est difficile d'avoir des données publiées dans l'indication exactement visée. Toutefois, il aurait été possible de comparer des études chez les patients qui étaient contrôlés par eculizumab, ce qui aurait permis de confirmer les tendances observées dans le modèle. Pour ces raisons, nous vous proposons une réserve importante.

Enfin, nous allons vous présenter la synthèse des réserves. Nous vous proposons trois réserves mineures, trois réserves importantes et deux réserves majeures. Les réserves mineures portent sur l'absence de réalisation d'analyse coût-efficacité complémentaire, sur une analyse partielle de la représentativité de la population simulée à la population française, et une absence d'élément de justification sur le type de modèle utilisé.

Les réserves importantes portent sur une justification insuffisante du maintien de l'effet traitement dans les états « sans transfusion », sur l'absence d'intégration d'un surrisque de décès et sur une validation externe insuffisante et non garantie.

Les deux réserves majeures portent sur l'estimation des scores d'utilité, qui manquent de transparence et de documentation, et enfin sur la présence d'analyses de sensibilité déterministes et probabilistes non valides.

Nous allons à présent vous proposer la conclusion pour ce dossier. Nous vous proposons la conclusion suivante. Compte tenu de tout ce que nous venons de vous présenter, nous souhaitons dans un premier temps rappeler que l'analyse de l'efficacité ne concerne qu'une partie de la population de l'AMM, qui est estimée à 51 %. Cette restriction s'explique par le fait que l'AMM n'est pas spécifiée en fonction du taux d'hémoglobine. Or, la population de l'essai PEGASUS est spécifique, avec un taux d'hémoglobine bien spécifiée.

Nous souhaitons ensuite rappeler que l'efficacité du produit n'a pas été démontrée en raison des deux réserves majeures que nous avons déjà discutées concernant l'estimation des scores d'utilité et la validation des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes. Nous souhaitons également rappeler qu'ici, nous sommes dans un contexte de pathologie chronique où les symptômes altèrent considérablement la qualité de vie des patients et dont l'un des objectifs des traitements est d'améliorer cette dernière. Une estimation robuste des scores d'utilité est donc essentielle, et ce d'autant plus qu'aucun impact sur la mortalité n'a été modélisé dans l'analyse, le seul bénéfice incrémental entre les deux traitements reposant sur la qualité de vie.

Enfin, nous souhaitons ajouter que nous n'avons pas pu explorer l'incertitude associée à ce choix puisque les analyses de sensibilité menées ont été jugées incorrectes.

Nous soulignons également en conclusion deux des réserves importantes que nous vous avons présentées, concernant les hypothèses liées à l'extrapolation de l'effet traitement ainsi que concernant l'absence de modélisation d'un surrisque de mortalité.

Nous indiquons par ailleurs qu'il y a une incertitude non explorable sur la transposabilité de la population simulée à la population française ainsi que sur le manque de validation externe du modèle.

Enfin, nous souhaitons souligner que dans le contexte de pathologies orphelines, il serait nécessaire de mettre en place des registres publics par pathologie plutôt que de mettre des registres privés par produit, avec une accessibilité réduite. Ces registres permettraient donc de documenter de manière plus robuste le profil des patients, leur prise en charge et leur efficacité en pratique clinique courante.

Enfin, nous demandons le recueil de données complémentaires pour corroborer les résultats de l'efficience, notamment à partir de données comparatives documentant l'efficacité à long terme ainsi que la qualité de vie des patients traités par ASPAVELI.

Voilà pour notre présentation.

Mme PARIS.- Merci beaucoup. Les rapporteurs sur ce dossier étaient Fanny Monmousseau et Christophe Duguet. Fanny, je te donne la parole.

Mme MONMOUSSEAU.- Je remercie les deux chefs de projet qui avaient en charge l'expertise du dossier, ainsi que mon corapporteur, avec qui nous avons échangé.

Au premier abord, le dossier fourni par la société SOBI souffre d'un manque de rigueur et d'un manque de transparence. La partie clinique avait tendance à être un peu surdimensionnée dans le document alors que la partie économique souffre cruellement d'un manque de justification des choix méthodologiques, d'un manque de transparence dans la présentation des méthodes et également d'un manque de discussion des hypothèses et des résultats.

Ce défaut de transparence, de justification et de discussion court vraiment tout au long du rapport d'efficience en tous points, qu'il s'agisse de la valorisation des scores d'utilité, de la transposabilité de la population, du choix du modèle — en l'occurrence le modèle de Markov —, des données relatives aux complications, de la valorisation des coûts, de tout ce qui concerne les désutilités de chaque événement indésirable, mais également de la présentation des résultats qui intègrent le ravulizumab. C'est déjà le premier élément négatif dont souffre ce dossier.

Ensuite, nous l'avons dit, l'écueil majeur concerne l'estimation des scores d'utilité et donc des QALY. Au départ, mon premier sentiment était de regretter le fait qu'il n'y ait pas eu la passation du questionnaire EQ-5D, puisque cela aurait été beaucoup plus simple et aurait évité de devoir faire un mapping sur un échantillon restreint issu d'une autre étude, en l'occurrence l'étude BOI. Quoi qu'il en soit, la méthode du mapping est en soi recevable, mais encore faut-il qu'elle soit suffisamment documentée, et c'est là que nous allons reprocher au laboratoire le fait qu'il n'a pas suffisamment décrit les données utilisées, exposé les estimations, les variables intégrées, etc. Cela conduit évidemment à une réserve majeure. Ceci est d'autant plus grave que le laboratoire fait l'hypothèse que le bénéfice clinique s'exprime en gain de qualité de vie, puisqu'il fait l'hypothèse que la différence de survie entre les deux bras est nulle.

À cela s'ajoute une autre réserve majeure qui concerne les analyses de sensibilité, et cet ensemble combiné vient confirmer toute l'incertitude qui entoure l'estimation du RDCR. Pour ces raisons, je suis évidemment d'accord avec les conclusions de l'avis économique et notamment sur le fait que le RDCR estimé par le laboratoire soit invalidé.

Enfin, ce sera ma dernière remarque, l'eculizumab est déjà un médicament actuellement administré pour ces patients atteints de HPN et qui est déjà très cher. Il fait partie des molécules les plus chères. ASPAVELI apparaît comme un médicament innovant qui fait supporter un coût de prise en charge encore plus élevé, donc il est encore plus regrettable dans ce contexte d'avoir un modèle, tel qu'il est proposé, qui ne puisse pas permettre d'avoir une estimation fiable du RDCR dans cette pathologie rare.

Je vous remercie de votre attention.

Mme PARIS.- Merci beaucoup, Fanny. Je vois que Christophe est absent. Il nous avait fait part de ses commentaires lors du GT, si je me souviens bien. Il nous enverra son rapport.

Quelqu'un souhaite-t-il ajouter quelque chose, commenter cet avis et ou les propositions de conclusion ? Hassan ?

M. SERRIER.- Oui, j'ai une remarque sur l'avis. C'est une remarque de forme sur le deuxième tiret de la conclusion de la commission. Dans la première phrase, il y a deux choses qui me posent question. D'abord, c'est une phrase qui est très longue et donc qui est très dure à suivre. Par ailleurs, il y a eu une modification dans la dernière version, visiblement, sur la partie « ainsi qu'à l'analyse coût-utilité ». Cela me gêne un peu, parce qu'on parle des deux réserves, on évoque la présentation des analyses de sensibilité et on sous-entend que la deuxième réserve porte sur l'analyse coût-utilité. Je trouve cela peu précis, finalement. Elle porte sur les utilités.

J'aurais donc tendance à remettre quelque chose plutôt sur les utilités et éventuellement à mettre un point à cet endroit. « L'efficacité du produit n'est pas démontrée en raison des deux réserves majeures attachées à la présentation d'analyses de sensibilité déterministes et probabilistes incohérentes et incomplètes, ainsi qu'à l'analyse des utilités. » Je mettrais un point, puis je ferais une précision dans la deuxième phrase pour dire que le manque de transparence et de documentation de la méthode d'estimation ne permet pas d'apprécier la robustesse, etc. C'est mon avis, même si c'est du détail.

Mme PARIS.- Tu as raison. Tu as raison aussi sur la longueur de la phrase. Ce n'est pas très grave, nous pouvons la laisser passer, mais je pense qu'il faudrait vraiment que nous prenions l'habitude d'écrire des phrases moins longues et plus faciles à lire. Dominique trouve qu'il serait mieux de faire deux phrases. Faisons deux phrases.

D'abord, est-ce que nous ne considérons pas quand même que la question des utilités est encore plus primordiale que les analyses ? Dominique dit la même chose. Nous pourrions donc commencer par cela. Nous pouvons indiquer « deux réserves majeures », puis dire « l'estimation des utilités manque de transparence et de documentation ».

Cela fera une phrase à part entière. Ensuite, vous pouvez récupérer la fin de la phrase, « qui ne permet pas d'apprécier la robustesse du mapping réalisé, ainsi que de la validité des scores d'utilité ».

Vous pouvez garder tout ce qui est écrit jusqu'au bout. Ce n'est pas très facile de faire les modifications en direct. Nous mettons un point, puis nous écrivons « la présentation d'analyses de sensibilité, etc. ».

Mme POLTON.- Il faut mettre « deux réserves majeures », un point, et « d'une part l'estimation, etc. ».

Mme PARIS.- Tout à fait. Ce sera plus facile. Ensuite, nous mettons « d'autre part, la présentation d'analyses de sensibilité déterministes et probabilistes incohérentes et incomplètes ». Là, il faut que nous fassions une phrase.

Mme POLTON.- Qu'est-ce qui est incohérent, en fait ? Ce sont les analyses. « D'autre part, les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sont incohérentes et incomplètes. »

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, nous pouvons mettre le verbe, si vous voulez, en indiquant « sont incohérentes et incomplètes ».

Mme PARIS.- Oui. Du coup, ce sont « les analyses ». Il ne faut pas laisser « la présentation ». Nous relirons soigneusement quand nous n'aurons plus le mode correction.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous le ferons plus proprement et nous vous le renverrons.

Mme PARIS.- D'accord. Merci beaucoup. Emmanuelle ?

Mme FOURNEYRON.- J'ai une remarque qui est plutôt une remarque de forme. Je n'ai pas pu participer au GT économique et donc aux discussions préparatoires, mais je réagis un peu par rapport à l'utilisation du mot « transparence ». Je surinterprète peut-être, mais je trouve que ce mot comporte une connotation de jugement sur l'intentionnalité de masquer. Je ne sais pas si c'est ce que l'on veut dire et s'il ne faudrait pas aller plutôt sur des mots tels que « manque de précision » ou « manque de lisibilité ».

Mme PARIS.- Ou « manque de documentation », tout simplement. Non ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Là, pour le coup, c'est de la transparence. Quand on dit que les scores d'utilité sont non cohérents sans nous les présenter, ce n'est pas un manque de documentation, c'est clairement un manque de transparence. Dans toute la méthode de l'estimation des scores d'utilité qui nous a été présentée, ici c'est le plus gros exemple, mais nous pouvons vous en citer de nombreux autres. Sur les variables, il nous est dit « nous avons utilisé plein de variables » sans jamais nous les citer. C'est vraiment un manque de transparence.

Mme PARIS.- C'est vrai que Fanny a souligné aussi que le dossier n'était pas très bien présenté, donc il y a bien une intention de souligner le manque de transparence. Dominique ?

Mme POLTON.- S'il y a des remarques sur l'avis je voudrais intervenir à la fin parce que je n'en ai pas particulièrement. J'avais vraiment une question de compréhension de l'essai. Je n'ai pas compris pourquoi au début de l'essai on donne les deux médicaments à la fois. J'avoue que je n'avais jamais vu d'essai où cela marchait comme cela.

Quel est le but ? Je suis désolée, ce n'est pas du tout une question qui remet en cause l'avis, et je trouve la démonstration très claire et je suis tout à fait d'accord, mais c'est vraiment plus une question d'élargir ma connaissance des configurations des essais et de comprendre la raison du double traitement. Après, effectivement il y a une période comparative, mais il y a d'abord une période où il y a les deux. Pourquoi ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Si je me souviens bien, et je parle sous le couvert de l'autre chef de projet, les patients ne pouvaient pas arrêter brusquement SOLIRIS, donc ils devaient avoir cette période d'association où ils avaient les deux. Ensuite, ils étaient randomisés.

Est-ce qu'il y avait un autre point ? C'était pour être au même niveau aussi, en termes d'efficacité.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est complètement cela. Nous ne sommes pas non plus experts de la HPN, et Sophie nous le dira si nous nous trompons, mais ce que nous avons compris d'un

point de vue clinique en CT, c'est qu'il s'agit d'une pathologie qui n'est quand même pas évidente, avec des patients qui peuvent décompenser d'un coup avec des crises hémolytiques. Il était donc indispensable qu'ils reçoivent au début les deux traitements pour qu'ils n'aient pas justement cette chute d'efficacité d'emblée.

Pour information, ce sera également réalisé en pratique clinique courante puisque les patients qui recevront ASPAVELI seront initialement traités par eculizumab. En pratique clinique courante il est donc attendu qu'ils aient également le même schéma avec cette phase d'équilibre, si l'on peut appeler cela ainsi, pour éviter ces crises hémolytiques qui sont très dures à vivre pour les patients.

Mme POLTON.- Merci beaucoup, c'était très clair.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je ne sais pas si tu as un autre point à ajouter d'un point de vue clinique sur cet essai, Sophie.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Non, c'est parfait. En effet, il y avait quatre semaines de run-in pour les raisons que tu as évoquées, puis la phase randomisée et contrôlée qui est le cœur de l'essai et qui intervient quatre semaines après le début de l'inclusion et pendant seize semaines.

Mme PARIS.- Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres questions et avis sur le dossier ? Apparemment, non. Je vous propose que nous passions au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 14 voix

Abstention : 1 voix