

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

19 juillet 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 en phase contradictoire – Avis économique XEVUDY (GLAXOSMITHKLINE) – ECO-EFFI 530

M^{me} PARIS.- Nous passons maintenant à la phase contradictoire pour l’avis XEVUDY. Lionel Perrier doit se déplacer.

(Lionel Perrier quitte la séance.)

M^{me} PARIS.- Les chefs de projet vont nous présenter les remarques du laboratoire et vos propositions pour y répondre.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous allons vous présenter XEVUDY en phase contradictoire. Nous nous excusons de l’envoi tardif hier, puisque nous avons reçu les observations de l’industriel hier. Pour éviter de faire un passage le 30 août et donc de perdre un mois et demi, en accord avec la hiérarchie et Valérie, nous vous le présentons aujourd’hui.

Il ne s’agit pas d’une audition puisque l’industriel ne vient pas. Ce sont des demandes de requalification de certaines réserves.

Pour rappel, XEVUDY est indiqué dans le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kilogrammes atteints de la Covid-19 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui risquent d’évoluer vers une Covid-19 sévère.

Nos rapporteurs sont Dominique Polton et Pierre Hertz. Pour rappel, XEVUDY a eu une AMM le 19 octobre 2021. Je viens de vous présenter l’indication. L’industriel revendiquait une ASMR II versus soins standard, un prix de [REDACTED] par dose de 500 milligrammes et un RDCR de 95 000 euros par QALY versus soins standard, et également un impact sur l’organisation des soins.

Pour rappel également, la CEESP était le 5 juillet, et dans ce qui a été acté et voté, XEVUDY avait 11 réserves importantes et 5 réserves mineures. Je vais vous rappeler la conclusion très rapidement de manière simplifiée. L’évaluation économique déposée par l’industriel ne permettait pas de démontrer l’efficacité de sotrovimab associé aux soins standard dans l’indication pour laquelle l’industriel demande le remboursement en raison d’une incertitude globale majeure.

Deux sources d’incertitude structurelles interdépendantes et importantes sont à distinguer. La première source de l’incertitude qui affecte les résultats du modèle, au-delà du degré de la rigueur méthodologique de l’évaluation, est une incertitude systémique et non exploratoire qui est liée à l’évolution rapide de l’histoire naturelle de la pathologie et de sa prise en charge. La seconde source d’incertitude, qui s’ajoute à l’incertitude systémique, et dont la portée est strictement

méthodologique, concerne l'ensemble des choix méthodologiques et la succession d'hypothèses fortes.

Enfin, ces sources d'incertitude affectant l'évaluation du sotrovimab au même titre que d'autres médicaments de la Covid-19 à venir mettent en exergue les défis méthodologiques liés à la modélisation économique des pathologies infectieuses émergentes et dont l'histoire de la pathologie, le contexte épidémiologique et la prise en charge évoluent rapidement.

Je laisse la parole.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Merci. En parlant de la conclusion de la CEESP, justement, l'industriel n'a proposé aucune observation, ni sur le fond ni sur la forme de la conclusion de la CEESP.

Nous n'avons pas de réserve majeure. Concernant les réserves importantes, il y a une demande de requalification de quatre réserves importantes, trois portant sur les coûts et une portant sur le process de calcul des probabilités de transition. Par ailleurs, nous n'avons aucune demande de modification des réserves mineures.

Je vais parler de la première réserve concernant les probabilités de transition puis céder la parole pour les réserves sur les coûts.

En ce qui concerne les probabilités de transition et extrapolations, les probabilités de transition ont fait l'objet de deux réserves importantes. L'une de ces réserves a été formulée de la manière suivante : « les étapes de calcul des probabilités de transition intégrées dans le modèle ne sont pas détaillées, par exemple le passage du calcul des probabilités par classe d'âge au calcul des probabilités moyennes.

L'industriel propose de modifier cette réserve importante pour la requalifier en réserve mineure tout d'abord en proposant un terme qui ne nous a pas choqués, par exemple en disant qu'elles ne sont pas suffisamment détaillées. Nous avons donc ajouté qu'elles ne sont pas suffisamment détaillées. En revanche, nous n'avons pas proposé de requalifier la réserve parce que les détails de calcul intermédiaire sur les transitions demeurent.

C'est ce que nous avons souligné avec les rapporteurs au cours du GT économique et au cours de la CEESP. Certaines probabilités de transition, certains calculs, manquent. Il a fallu parfois approfondir les aspects très statistiques et de programmation pour comprendre certains détails. L'industriel dit que lors de l'échange technique il a essayé d'améliorer cela, mais ces améliorations restent insuffisantes, parce que comme nous l'avons mentionné dans l'analyse critique, il y a pas mal de calculs intermédiaires qui n'ont pas été soulevés.

Nous avons donné des exemples sur les probabilités d'hospitalisation, et notamment par rapport à la structure du modèle DICE, parce que le modèle DICE a une qualité en termes de présentation de la simulation du devenir du patient. En revanche, en même temps, dans la présentation des probabilités, on présente des probabilités moyennes alors que dans le modèle de base on a des profils des patients dans l'initiation de la modélisation. Du coup, tout cela crée des confusions. Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé les détails, même si nous avons contribué avant l'échange technique à la correction de certaines formules sur les exponentiels, le logarithme népérien, le logarithme décimal.

Du coup, nous n'avons pas accepté cette requalification. En revanche, pour que le libellé de notre réserve soit très clair, nous avons légèrement modifié la réserve en disant que les étapes de calcul intermédiaire des probabilités de transition intégrées dans le modèle ne sont pas suffisamment détaillées et que la structure de la simulation peut induire une confusion en termes de lecture de probabilités de transition moyennes. Si nécessaire, nous pouvons vous montrer cette structure que nous avons présentée lors du GT économique et lors de la CEESP.

Nous avons supprimé la phrase entre parenthèses, « passage du calcul des probabilités par classe d'âge au calcul des probabilités moyennes », parce que quelqu'un qui ne comprend pas et qui ne connaît pas les détails de la simulation DICE peut avoir des confusions pour comprendre l'estimation des probabilités de transition. À ce propos, nous avons gardé, parce que nous l'avons suffisamment justifié dans l'analyse critique et même dans les rapports, le fait que les éléments des industriels étaient insuffisants pour comprendre certaines étapes intermédiaires du passage (inaudible 3:07:21) à l'aspect logarithmique et à l'aspect exponentiel. Il y a donc une incertitude sur certains aspects à ce propos.

En ce qui concerne les étapes suivantes, je laisse la parole.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Est-ce que nous procédons réserve par réserve ? Ce serait peut-être mieux d'acter cette réserve avant de passer à la suivante.

M^{me} PARIS.- Oui. Je vois qu'il y a une remarque de Dominique dans le tchat. Peux-tu nous expliquer ce que tu veux dire ?

M^{me} POLTON.- Je pense que dans la formulation disant « la structure de la simulation peut induire une confusion », c'est comme si quelque part nous n'étions pas là pour analyser ce rapport. C'est comme si cela pouvait induire une confusion, mais je ne sais pas comment le dire.

M^{me} PARIS.- Pour les autres ?

M^{me} POLTON.- Nous ne sommes pas le grand public non plus. On peut dire que cela induit quelque chose, mais là on dirait que cela peut induire une confusion. Est-ce le cas ou non ? Vous

voyez ce que je veux dire ? C'est comme si nous n'étions pas les experts du domaine et que nous trouvions que ce n'était pas clair pour des gens, mais comme ce n'est pas destiné au grand public, vous voyez ce que je veux dire ? J'ai du mal à m'expliquer, mais je trouve cela choquant de dire cela. C'est un peu comme si nous n'étions pas capables de faire l'analyse du dossier. De deux choses l'une. Il peut y avoir une erreur, une confusion, etc., mais là je trouve que c'est une façon très bizarre de dire les choses. En tout cas cela me choque. J'ai du mal à m'exprimer. Je reconnais que ce que je dis n'est pas très clair.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous pouvons supprimer.

M^{me} PARIS.- Hassan, veux-tu intervenir sur ce sujet ? Nous ne t'entendons pas, Hassan.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il a l'air d'être d'accord avec Dominique. Dans ce cas, je propose que nous changions et que nous écrivions « induit » au lieu de « peut induire ». Nous sommes d'accord avec toi, Dominique. Je ne sais pas si les autres membres sont d'accord, mais a priori, oui.

M^{me} PARIS.- Ce que voulait dire Hassan, c'est qu'il était bizarre de dire que la structure induit une confusion. La formulation prête à confusion. C'est cela ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En fait, c'est le schéma de la simulation. Je pense qu'il y a deux choses ici. La chose la plus convaincante et qui peut suffire, c'est « elles ne sont pas suffisamment détaillées ». Après, c'était un plus de dire « et ce d'autant plus que le schéma », mais nous ne sommes pas obligés de le mettre, je pense. Nous pouvons le supprimer.

M^{me} PARIS.- En fait, nous pouvons nous en tenir à ce que disait l'industriel. Au lieu de dire « ne sont pas détaillées », nous pouvons dire « sont insuffisamment détaillées ».

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Voilà. C'est tout. Pourquoi avons-nous pensé à ajouter cela ? C'est un plus qui n'est pas nécessaire. C'est parce qu'aujourd'hui, dans les modèles récents, le DICE est utilisé par le NICE et par la NHS, et en revanche sa vision est proprement médicale. Cela veut dire qu'il n'est pas très mathématique et statistique comme les modèles de base comme le Markov. Nous avons donc voulu ajouter une précision complémentaire mais nous pouvons la supprimer.

M^{me} POLTON.- C'est surtout que ce que tu dis là ne se comprend pas d'après la formulation. Dans ce cas, si c'est le DICE, il faut dire « le DICE n'est pas suffisamment », etc.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Tout à fait.

M^{me} PARIS.- Hassan, veux-tu essayer d'intervenir ?

M. SERRIER.- J'ai un problème de connexion. Est-ce que vous ne m'entendez pas mieux ?

M^{me} PARIS.- Nous n'arrivons toujours pas à capter ce que tu dis. Je suis désolée. Nous essayons. Je vois tout le monde qui tend l'oreille.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'en profite pour ajouter un élément. Ce que nous avons voulu dire dans le schéma, c'est que non seulement les étapes de calcul des probabilités n'étaient pas claires, mais qu'en plus de cela, les probabilités qu'ils nous présentent dans le schéma ne sont pas claires. C'est pour cela que nous voulions vraiment mettre l'accent sur le fait que non seulement les calculs et le schéma portent à confusion sur la compréhension du dossier. Vous vous rappelez, Dominique ?

M^{me} POLTON.- Oui, je vois bien ce que tu veux dire.

M^{me} PARIS.- Peut-être faut-il écrire « et ne permettent pas de comprendre » ou « d'interpréter ».

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Moi, je suis d'accord avec la proposition de Dominique, qui est approuvée par Hassan et par Valérie, de dire « suffisamment détaillées ». Si nous ajoutons quelque chose, nous allons effectivement créer de la confusion. En effet, nous leur disons « la réserve est importante », et après nous leur disons « le schéma ne permet pas », mais c'est mineur parce que nous le connaissons dans le modèle. C'est vrai que le diable est dans les détails ici. Vous avez complètement raison.

M^{me} PARIS.- Soit nous l'enlevons, soit nous disons « ne permet pas d'interpréter ». Nous enlevons ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je pense que nous enlevons.

M^{me} POLTON.- Les probabilités, c'est ce que l'industriel a ajouté dans l'échange technique. Elles n'étaient pas dans le dossier initial. Dans l'échange technique, il nous a mis des probabilités assez détaillées, puisque cela avait été demandé par les chefs de projet. L'industriel dit « en particulier, suite à l'échange technique, elles faisaient l'objet d'une présentation dans les tableaux, dans les réponses aux questions », etc.

En revanche, même dans ce qu'il a donné après l'échange technique, on ne comprend pas bien. On a l'impression qu'il y a des probabilités journalières et d'autres qui ont l'air d'être globales, et c'est assez incompréhensible. Ce qui me gênait un peu, dans la première formulation, c'était d'amener à penser que cela pouvait induire une confusion et que nous ne savions pas très bien si nous avions confondu ou pas.

M^{me} PARIS.- D'accord. Nous pouvons arrêter là, et c'est ce que proposait l'industriel, après tout. Arrêtons-là.

M^{me} POLTON.- Oui, cela suffit peut-être.

M^{me} PARIS.- Arrêtons-là. Nous passons aux coûts.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je vais essayer d'être rapide. Je vais vous présenter les trois réserves importantes sur les coûts. Ils demandent des requalifications en réserves mineures. La première concerne la réserve importante que la CEESP a émise sur le fait que des dépenses de santé non liées à la Covid-19 ont été prises en compte sans aucune justification. Ces dépenses semblent en contradiction avec la perspective considérée et les hypothèses de modélisation.

Pour recontextualiser cette réserve, en fait, pour les patients qui étaient en Covid long, des dépenses de santé issues du rapport de la DREES, qui étaient des restes à charge, ont été ajoutées à la modélisation. Nous ne comprenons pas pourquoi ce reste à charge a été ajouté aux patients qui sont en Covid long, c'est-à-dire en sortie d'hospitalisation ou pour les patients qui n'ont pas été hospitalisés suite à l'administration de ces traitements.

L'argument de l'industriel est le suivant. « En l'absence de connaissances suffisantes sur les formes de Covid long et leur prise en charge, il apparaissait légitime d'intégrer a minima une dépense de santé moyenne pour les patients survivant sur l'horizon de temps considéré. Ce choix reste conservateur comparativement à une situation où aucun coût n'aurait été pris en compte au-delà de la phase aiguë. De plus, le caractère conservateur de cette approche a été étayé par une analyse en scénario spécifique durant les échanges techniques. Il paraît donc excessif de retenir une réserve importante sur ce point. »

Ce que nous critiquons, c'était vraiment le fait que l'industriel, tout au long du dossier et dans la modélisation, nous dit que le Covid long est optionnel et n'est pas intégré dans la modélisation, et pour autant il ajoute des coûts. Toutefois, nous proposons d'accepter cette requalification de réserve importante en mineure puisque finalement, il est vrai que cela revêt un caractère conservateur. En effet, une analyse en scénario ne retenant pas ces dépenses diminue le RDCR de 12 %.

Nous proposons donc la requalification en réserve mineure ainsi qu'une petite reformulation pour que ce soit un peu plus clair. Nous mettons notamment l'accent sur la dernière phrase où nous avons ajouté « et notamment le fait que l'état Covid long n'est pas modélisé selon l'industriel », pour vraiment montrer pourquoi nous critiquons ces dépenses de santé non liées à la Covid qui ont été prises en compte.

M^{me} PARIS.- D'accord. Y a-t-il des commentaires sur cette réserve ? Si je comprends bien, l'absence de justification reste un problème important, mais on considère que l'impact potentiel est mineur, à 12 %. Nous n'avons jamais codifié ce que nous considérons comme mineur ou non comme impact. Je n'ai absolument rien contre. Je souligne donc que l'on considère que cet impact n'est pas trop important. En l'absence de contestation, nous continuons.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous passons à la deuxième réserve sur les coûts. Une réserve importante a été émise par la CEESP sur la prise en compte d'un coût de passage aux urgences, qui risquait d'entraîner un double comptable avec le coût d'hospitalisation. Je pense que vous vous rappelez tous de cette réserve. L'industriel demande une requalification en réserve mineure.

Son argument est le suivant. « L'ajustement proposé a été réalisé afin de tenir compte de la fraction des patients non hospitalisés qui n'est pas comptabilisée dans le coût d'hospitalisation initial, ce qui n'induit pas en ce sens de double compte. De plus, les analyses de sensibilité univariées permettant d'apprécier aisément l'impact d'un potentiel double compte sur les résultats, puisqu'une variation du coût d'hospitalisation a un impact très limité sur le RDCR. En conséquence, une réserve importante sur ce point apparaît excessive. »

Nous proposons de ne pas répondre favorablement à leur demande puisque l'industriel nous parle d'une fraction de patients non hospitalisés, sauf que dans le modèle, les patients à l'entrée du modèle reçoivent leur traitement, tous passent aux urgences, et suite aux urgences, c'est suivi d'une hospitalisation. Nous ne comprenons pas quelle fraction de patients ils évoquent. Si c'est la proportion de patients qui suite au traitement ne sont pas hospitalisés, pourquoi appliquer des coûts d'urgences ? Pour ces raisons, nous proposons de ne pas répondre favorablement à leur demande. Dites-nous ce que vous en pensez.

M^{me} PARIS.- Dominique ?

M^{me} POLTON.- J'ai une hésitation quand même. J'ai regardé le coût. J'ai regardé ce que cela représentait. Il y a deux choses. C'est quelque chose qu'il faudrait codifier, effectivement, un peu comme ce que disait Valérie. Est-ce qu'on considère que 12 % va dans un sens conservateur, est-ce mineur, n'est-ce pas mineur ?

Il y a le fait que cela mérite une réserve parce qu'on ne comprend toujours pas pourquoi on mettrait des coûts de passage aux urgences alors que l'on ne prend que les gens hospitalisés. Je pensais à un moment donné que c'était peut-être dans les coûts de prise en charge en ambulatoire, mais ce n'est toujours pas très clair pour moi et je pense que cela mérite une réserve. S'agissant de la qualification de la réserve entre mineure et importante, j'ai regardé ce que cela représentait, et ce sont quand même 200 euros. En faisant leurs petits bouts de calculs, ils ont évalué cela à 200 euros affectés à chaque patient hospitalisé, en prenant le ratio, etc. Par rapport à des coûts, qu'ils soient d'hospitalisation ou d'administration du produit, là pour le coup, cela ne fait même pas 12 %. Cela fait un petit pourcentage.

Je me disais que quand même, nous avons une réserve de principe sur le fait qu'à notre avis ce n'est pas compréhensible de faire cela et ce n'est pas correct, mais compte tenu du fait que cela a très peu d'impact, je ne sais pas ce que vous en pensez, mais je me demandais s'il n'y avait pas

un peu une logique à nous dire que certes, cela a été oublié, ou que l'on a pu parfois parler de consultation ou de coût de transport, mais je suis d'avis qu'il faut quand même regarder ce que cela représente avant de dire que c'est important ou mineur. Là, j'ai un petit doute.

M^{me} PARIS.- Pierre ?

M. HERTZ.- Sur cette question des urgences, je serais d'avis de garder quand même ce que nous avons laissé et éventuellement de reformuler un peu la réserve comme cela a été proposé, mais c'est quand même un point qui nous a mobilisés à chaque fois au cours de nos discussions et pendant très longtemps. Ils donnent l'impression de balayer cela et de le corriger d'un petit trait de crayon comme s'il n'y avait rien, « circulez, il n'y a rien à voir », mais cela nous a quand même bien tordu les neurones à tous les quatre. Même dans ce que vient de dire Dominique, on voit que ce qu'ils ont voulu faire, la façon dont ils l'ont fait et là où ils veulent arriver n'est encore pas clair pour nous. Je reste sur la proposition que font les chefs de projet.

M^{me} POLTON.- Est-ce que cela mérite une réserve importante ? C'est ma question. Que cela mérite une réserve, je suis tout à fait d'accord. Je me demande vraiment ce qui fait qu'une réserve est importante ou moins importante. C'est toute notre gradation.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il est difficile de mesurer son impact puisque dans l'analyse de sensibilité dont ils parlent, ils ont uniquement fait varier de 20 % les coûts d'hospitalisation. Quant à dire que c'est un impact négligeable, nous n'en savons rien.

M^{me} POLTON.- Oui, mais on voit bien le coût du passage aux urgences. On voit bien ce que cela représente par rapport à des coûts d'hospitalisation, quand même. Ce n'est pas une question de scénario. C'est une question de proportion, mais enfin bon. Cela ne me pose pas de problème non plus de dire cela et de toute façon cela mérite une réserve, je suis entièrement d'accord avec cela.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je suis d'accord avec vous, Dominique, mais il faut voir le pourcentage. Comme je n'ai pas le chiffre en tête, je ne sais pas si cela représente beaucoup ou pas sur le coût total.

M^{me} POLTON.- C'est justement ce que j'ai regardé. C'est pour cette raison que je dis cela. C'est parce que j'ai regardé et j'ai vu que sur le coût total, c'était relativement faible. En même temps, il n'y a pas lieu de le considérer. Là-dessus, je suis totalement alignée.

M^{me} PARIS.- Pourquoi dis-tu qu'il n'y a pas lieu de le considérer ? Je ne comprends pas. Pardon, excuse-moi, j'ai mal compris ta dernière phrase.

M^{me} POLTON.- Je reste d'accord avec le fait qu'il n'y avait pas lieu de faire ce qui a été fait et que ce n'est pas correct.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous n'avons pas le coût des urgences, Dominique. Nous ne savons pas combien cela représente, puisqu'il est intégré dans le coût des hospitalisations.

M^{me} POLTON.- Non, parce qu'ils ajoutent 200 euros, quand même. Ils ajoutent 200 euros au coût des hospitalisations pour prendre en compte le coût des urgences qui ne sont pas hospitalisées. Encore une fois, c'est très surprenant, mais le montant moyen du passage aux urgences de gens non hospitalisés affecté aux hospitalisés est dans le tableau. Il est de l'ordre de 200 euros et quelques. Ce n'est peut-être pas ce tableau-là, mais je regardais dans le rapport de l'industriel post-échange technique. Ce n'est pas non plus un coût totalement négligeable.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je pense que comme le disait Pierre, si nécessaire nous le reformulons un peu, mais il ne faut pas que nous oublions que si le décideur peut retenir une petite chose, une proportion lambda d'intérêt, c'est sur les coûts. Le Covid, aujourd'hui, ce n'est pas le coût-efficacité. Ce sont les coûts.

Même si peut-être que nous ne sommes pas sûrs de l'importance, c'est quand même important dans l'estimation de coûts corrects. Je pense que le sens de la légitimité de la réserve importante, par rapport aux résultats limités de cette évaluation, c'est que sur le RDCR il faut que l'on ferme les yeux. On ne peut pas le voir. Tout ce que l'on peut voir dans ce dossier, ce sont un peu les coûts. Au moins, nous donnons quelque chose qui tient au décideur, parce qu'avec le « quoi qu'il en coûte », avec les coûts, c'est dans cette vision que je vois que l'on peut garder cela. Dans une vision par rapport à un RDCR, je suis d'accord en partie avec Dominique.

M^{me} PARIS.- Oui, mais dans notre doctrine, nous disons bien que nous regardons si c'est conforme, et, si ce n'est pas conforme, quel impact cela a. On peut dire que c'est l'impact sur le RDCR ou même sur les coûts. Dans ce cas, si l'impact est mineur, il faut être cohérent dans notre façon de raisonner.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, bien sûr. Tout à fait.

M^{me} PARIS.- Je n'ai pas d'avis bien défini sur cette question particulière. Jennifer ?

M^{me} MONMOUSSEAU.- Je suis d'accord avec Dominique. Sur un autre dossier, nous ne nous serions pas posé tant de questions, nous aurions dit que c'était marginal et nous aurions mis une réserve mineure. C'est quand même fort de mettre une réserve importante sur cela, parce que cela n'a pas un impact très important, même s'il y a une erreur. Il y a une erreur de leur part qui a été faite, et cela mérite effectivement une réserve, mais par rapport à d'autres réserves importantes que nous avons pu mettre, je me dis que celle-ci est un peu en dessous.

M^{me} PARIS.- Pouvons-nous essayer de trouver, peut-être pas dans l’instant, un impact possible sur les coûts ? Cela veut dire que nous voterions en fin de CEESP. TU dis que l’on ne peut pas se servir du RDCR, mais sur les coûts, pouvons-nous trouver ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, je pense, peut-être en manipulant un peu l’Excel, en mettant un coût zéro. Nous pouvons tenter.

M^{me} PARIS.- Peux-tu regarder cela ? Comme cela nous votons tout à l’heure.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- D’accord.

M^{me} PARIS.- Tu nous présentes la troisième réserve ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- La troisième réserve portait sur le fait que la prise en charge en ambulatoire pour une part des patients n’est pas étayée, et que des coûts de consultation chez le médecin généraliste ont seulement été considérés. Aucune discussion n’est apportée sur la prise en charge symptomatique dans le cas du suivi en ambulatoire.

L’industriel propose une requalification en réserve mineure en nous citant les dernières recommandations du HCSP, qui préconise une prise en charge qui reposait uniquement sur l’utilisation de paracétamol pour le traitement symptomatique d’une fièvre mal supportée ou de douleurs. L’impact de cette prise en charge est donc très faible par rapport à l’ensemble des coûts liés à l’hospitalisation ou au passage en service de réanimation.

Nous vous proposons d’accepter leur demande. Cela fait suite également au débat que nous venons d’avoir sur le fait qu’il s’agit d’un poste de coût quand même faible, marginal, par rapport au coût total. Pour recontextualiser la réserve, c’est vrai que ce qui nous a embêtés là-dessus, c’est que par exemple dans les dernières recommandations de la HAS, pour ce type de patients, on préconise également un suivi par une infirmière, etc.

Là, l’industriel ne nous en a pas du tout parlé. Il a uniquement appliqué des coûts de consultation chez un médecin généraliste et n’a pas parlé de toutes les autres consultations possibles, en sachant qu’il y a eu des recommandations de la HAS dernièrement. C’est pour ces raisons que nous avons émis et que vous aviez voté une réserve importante. Toutefois, nous acceptons leur demande.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En fait, nous acceptons leur demande parce que nous avons fait un travail complémentaire dans notre évaluation économique. Du coup, finalement, en regardant même ce qu’il se passait à l’extérieur à l’ICER et au NICE — pas ces derniers mois mais sur un autre dossier -, la littérature actuelle qui enrichit l’examen de ce dossier est en faveur d’une requalification en réserve mineure.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Merci pour ces précisions.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Voilà. Après, il nous reste juste à vous donner quelques éléments. Après les coûts, l'industriel a proposé des commentaires en dehors des observations. Ce sont des perspectives pour le futur, des questions. Tout d'abord, il donne une information concernant des données publiées après l'évaluation CT et CEESP. Il y a des données de cohorte COCOPREV qui viennent d'être publiées qui font état d'une efficacité in vivo sur le variant Omicron.

Il note en même temps brièvement que ces données portent sur un nombre réduit de patients. Il donne cette information pour dire qu'il nous conforte, en termes d'incertitude systémique, puisque nous avons dit que les choses évoluaient au fur et à mesure. Du coup, cette information sera forcément prise en compte un jour s'il y a une réévaluation par la CT et probablement une réévaluation par la CEESP un jour si cela entre dans les critères d'éligibilité.

Le deuxième aspect est que l'industriel a intégré un rapport sur l'impact organisationnel. Il émet le souhait, dans des perspectives futures, de recevoir — je ne pense pas forcément aujourd'hui avec le retour des observations — un retour qualitatif au regard des attentes de la HAS sur ce type d'évaluation. Pourquoi pose-t-il cette question ? C'est parce que dans le rapport de l'industriel, qui est un rapport copieux, il est arrivé lui-même à la conclusion qu'aujourd'hui il ne peut pas quantifier l'impact de XEVUDY sur le système des organisations pour les raisons que nous avons analysées et que la CT a mentionnées dans son avis.

En revanche, il dit que pour le futur, si ces rapports deviennent fréquents, il aimerait bien avoir des éléments pour avoir des billes sur la façon de faire les choses méthodologiquement, puisqu'aujourd'hui on dispose uniquement d'un rapport sur la cartographie de l'impact organisationnel produit par la HAS il y a deux ans. Aujourd'hui, l'industriel est en France mais aussi à l'étranger, et l'impact organisationnel n'est pas posé par exemple dans les évaluations du NICE ou des autres pays puisqu'on suppose que le bénéfice de santé incorpore (inaudible 3:33:45).

Du coup, il pose cette question, comme d'autres industriels et comme d'autres acteurs nationaux qui sont un peu troublés parfois d'avoir un guide sur la cartographie. Du coup, il pose des éléments sur cette perspective. Voilà ses deux commentaires en dehors des observations.

M^{me} PARIS.- Merci. Marc ?

M. le P^r BARDOU.- Je fais un tout petit commentaire sur cette dernière diapositive et notamment sur la publication des données de la cohorte COCOPREV. Je pense que ce qui est publié ne permet absolument pas d'arriver à la conclusion qui est faite là, qui consiste à dire que l'on garde l'efficacité sur le variant Omicron, puisqu'il n'y a pas de groupe contrôle. En fait, il n'y a que des

patients qui sont traités. Ils ont comparé les patients qui se sont améliorés, infectés par Delta, et les patients qui se sont améliorés infectés par Omicron, mais rien ne permet de dire que non traités, on aurait une proportion différente de patients qui se seraient améliorés. Il n'y a pas de différence chez les patients traités, mais rien ne permet de savoir si l'amélioration est liée au traitement ou à l'évolution naturelle de la maladie.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Tout à fait.

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

M^{me} POLTON.- Je peux comprendre que les industriels s'interrogent. Sur l'impact organisationnel je trouve le rapport de la HAS très bien fait, mais c'est quand même exigeant. C'est quand même encore un cadre à remplir et à travailler. Je trouve qu'il est assez logique d'avoir un retour pour ceux qui essaient de le faire. Cela me paraît assez sain.

M^{me} PARIS.- Tout à fait. Il faudrait peut-être que nous en reparlions en séminaire parce que nous ne pouvons pas trop élaborer sur ce sujet maintenant. Effectivement, il serait intéressant d'y revenir. L'évaluation médicoéconomique est de loin ce qui permet de prendre une plus grande partie, objectivement et quantitativement, de tout ce qu'est l'impact organisationnel par rapport aux autres types d'évaluation de la HAS, mais il n'y a pas tout ce qu'il y a dans le guide d'impact organisationnel. Il n'y a pas tous les types d'impacts, c'est sûr.

(La séance se poursuit.)

M^{me} PARIS.- Nous revenons donc sur XEVUDY. Notre chef de projet a-t-elle eu le temps de faire les calculs ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, grâce à mes collègues. En fait, le coût des urgences, c'est « ED ». Comme vous pouvez le voir ici, nous avons les coûts d'hospitalisation. Le coût des urgences, c'est à peu près 50 % du coût d'hospitalisation. Pour le bras standard of care, nous avons 268 000 versus 489 000 pour le coût d'hospitalisation. Pour sotrovimab, nous avons 56 000 euros versus 102 000 euros. Ce double comptage peut quand même avoir un impact sur le RDCR. Je n'ai pas essayé de trop modifier. On peut le faire, mais comme vous pouvez le voir au-dessus, au vu des formules, cela peut biaiser le résultat.

En tout cas, on peut se rendre compte ici que le coût des urgences, par rapport au coût des hospitalisations, n'est pas négligeable. Nous ne nous sommes pas concertés entre chefs de projet, mais nous vous proposons donc de maintenir la réserve importante sur ce point.

M^{me} PARIS.- C'est assez convaincant, effectivement. Ce n'est pas négligeable, donc nous gardons la réserve importante. C'est très argumenté. Sur les quatre demandes de requalification de

réerves importantes à mineures, je vous rappelle que deux sont acceptées et deux sont refusées.
C'est ce que nous soumettons au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 22 voix