

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 – IDEFIRIX (HANSA BIOPHARMA) – ECO-EFFI 513

Mme PARIS.- Nous pouvons passer au dossier IDEFIRIX, qui va nous être présenté par les chefs de projet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter le dossier IDEFIRIX, sur lequel Lionel Perrier et Frédéric Pierru étaient les rapporteurs. Nous les remercions pour leur implication sur le dossier et les échanges fructueux que nous avons pu avoir ensemble. Le dossier est passé en groupe technique économique le 29 mars.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Pour compléter, il n'y a pas de déport sur ce dossier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Concernant le contexte du produit, celui-ci est indiqué dans le traitement de désimmunisation des patients hyperimmunisés non éligibles aux stratégies de désimmunisation actuellement disponibles et en attente d'une transplantation rénale, ayant un crossmatch positif envers un greffon de donneur décédé. Nous sommes donc dans un contexte de transplantation rénale, avec des patients qui ont peu de greffons compatibles disponibles et qui sont généralement hyperimmunisés du fait d'une greffe antérieure.

Une AMM conditionnelle a été délivrée pour ce produit le 25 août 2020. Elle a été renouvelée en 2021 dans l'attente de données à plus long terme. Le traitement a un statut de médicament orphelin.

Pour ce produit, l'industriel revendique un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique, une population cible de 184 patients par an qui correspond à la population pour laquelle le laboratoire demande le remboursement, la population de l'AMM étant plus importante que ce chiffre. Le prix revendiqué est de [REDACTED] euros pour deux flacons, ce qui correspond à une prise, le traitement se prenant en une seule prise en amont de la transplantation.

L'industriel revendique une dominance en termes de coût-utilité et de coût-efficacité par rapport à la stratégie de comparaison, qui est le maintien des patients sous dialyse. Enfin, le chiffre d'affaires attendu à deux ans est de [REDACTED] d'euros et l'industriel n'a donc pas déposé d'analyse d'impact budgétaire.

2.1. Concernant le développement clinique du produit, l'industriel présente les données de l'ensemble des études du développement clinique. Vous pouvez constater dans le tableau qu'il y a notamment des études de définition de dose et de tolérance, les études 02 et 03, dans lesquelles au total 11 patients ont été greffés. L'industriel ne tient compte que des données pour les patients qui ont reçu le traitement et qui ont été greffés ensuite, ce qui

représente un seul patient dans la première étude, dont l'objectif n'était pas de greffer les patients mais un objectif biologique préalable à la greffe.

Il y a également les données de deux études de phase 1-2, les études 06 et 04, qui sont des études d'efficacité et sur la conversion de la compatibilité prégreffe, dans lesquelles tous les patients devaient être greffés à l'issue du traitement. Toutes ces études sont des études ouvertes et non contrôlées, donc des études avec un seul bras de traitement. Les études 06 et 04 ont été réalisées chez des patients hyperimmunisés sur liste d'attente pour une greffe de rein. Dans l'étude 06, qui est l'étude pivot de l'AMM, 18 patients ont été greffés. Parmi ces 18 patients, 13 correspondent à l'indication de l'AMM. C'est-à-dire qu'ils ont reçu un greffon de donneur décédé. Dans l'étude 04, nous avons 17 patients qui ont été finalement greffés.

Au total, sur l'ensemble de ces études, nous avons 46 patients qui ont été greffés et qui ont donc été inclus dans l'étude de suivi à cinq ans, l'étude 14, qui est la dernière étude dans le tableau, dans laquelle l'objectif principal est de regarder la survie de la greffe. Les objectifs secondaires sont la survie globale des patients et la fonction rénale des patients, avec un objectif également de tolérance. Ce sont donc les 46 patients sur lesquels va porter ensuite l'évaluation économique.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. L'objectif de l'analyse était d'établir l'efficience de la stratégie de désimmunisation par imlifidase suivie de la transplantation rénale en comparaison au maintien sous dialyse dans l'indication pour laquelle le remboursement était demandé. Pour cela, l'industriel a développé une analyse coût-utilité accompagnée d'une analyse coût-efficacité. La perspective revendiquée est la perspective collective tous payeurs, bien qu'elle s'apparente à une perspective système de soins.

Au cours de l'échange technique, comme cela a pu vous être présenté lors du groupe technique économique, l'horizon temporel a été redéfini à 10,5 ans. La population d'analyse correspond au périmètre de la demande de remboursement et conformément à l'objectif formulé, les stratégies comparées sont la séquence imlifidase suivie de la transplantation rénale d'une part et le maintien sous dialyse d'autre part.

La modélisation repose sur un modèle de Markov constitué de trois états, à savoir l'état « dialyse », l'état « greffon fonctionnel » et l'état absorbant « décès ». Les cycles sont d'une durée de six mois. Pour rappel, les patients de la stratégie imlifidase + transplantation vont intégrer le modèle en entrant tous dans l'état « greffon fonctionnel » et auront la possibilité de transitionner vers la dialyse ou vers le décès, alors que les patients du maintien sous dialyse entreront uniquement par l'état « dialyse ».

Concernant la population simulée, l'industriel distingue d'une part l'âge et le sexe, et d'autre part le poids. Pour l'âge et le sexe, les caractéristiques de la population simulée reposent sur les

données des patients des essais cliniques, et plus précisément des 46 patients que l'autre chef de projet vous a présentés, correspondant aux patients ayant reçu au moins une dose et étant greffés. Cela correspond à un âge moyen de 43 ans et à une proportion d'hommes de 54 %. Ces données ont été comparées aux caractéristiques de patients français, et plus particulièrement de patients français hyperimmunisés ayant un taux de greffons incompatibles supérieur ou égal à 85 %, des patients actuellement sur la liste d'attente, en attente d'un greffon de l'ABM.

Les analyses de sensibilité correspondantes conduisent soit à une sensible dominance, soit à une perte de dominance avec un RDCR positif.

Concernant le poids, la simulation de ce dernier repose sur l'hypothèse que la répartition du poids est comprise entre 44 kilogrammes et 88 kilogrammes sur la base d'une publication française de patients hémodialysés. L'analyse de sensibilité conduite portant sur la répartition des poids des essais cliniques conduit également à une perte de la dominance.

Compte tenu de ces éléments, une réserve méthodologique importante est formulée avec le libellé suivant. « La population simulée est peu représentative de la population attendue en pratique alors que les caractéristiques de la population sont susceptibles d'avoir un impact important sur les résultats. Le choix retenu en analyse de référence tend à favoriser le produit par rapport aux choix simulés en scénarios. »

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Compte tenu de la structure du modèle que vous a présenté l'autre chef de projet, une probabilité de transition importante est la probabilité de survie du greffon pour les patients qui ont reçu une transplantation. Elle se décompose en deux temps : la survie du greffon à 6 mois, puis la projection de la survie du greffon entre 6 mois et 10,5 ans. À 6 mois, dans l'analyse de référence, le laboratoire retient les données des 46 patients du programme de développement clinique, ce qui correspond à une survie du greffon de 93 %.

Il réalise des analyses de sensibilité dans lesquelles il se rapproche de la population d'analyse, d'une part en prenant l'ensemble des patients de l'étude 06, qui était l'étude pivot, ce qui aboutit à un RDCR d'un peu plus de 9 000 euros par QALY, et d'autre part en se limitant aux patients de l'étude 06 ayant reçu un greffon de donneur décédé, ce qui aboutit à un RDCR d'un peu plus de 16 000 euros par QALY du fait d'une moindre survie du greffon dans les six premiers mois dans cette population.

Dans notre analyse critique, nous avons identifié que les populations et les interventions étaient très hétérogènes dans les essais, notamment du fait du niveau d'hyperimmunisation et de la nature du greffon reçu par les patients. On note que le laboratoire a retenu en analyse de référence le choix le plus favorable en termes de coût-utilité.

Concernant la projection de la survie du greffon entre 6 mois et 10,5 ans, elle est simulée à partir de l'outil iBox, qui est un outil classiquement utilisé dans les estimations de la survie du greffon chez les patients récemment greffés. C'est une analyse qui se fait en fonction des caractéristiques des patients 6 mois après la transplantation.

Les limites de cet outil sont d'une part qu'il a été calibré sur une population qui était éligible à la greffe et qui est donc différente de la population d'analyse, puisque celle-ci n'était pas éligible à la greffe jusqu'à l'arrivée d'implifidase, et que par ailleurs il n'a été calibré que sur les données de 25 patients parmi les 46 du développement clinique, puisqu'il n'y avait suffisamment de caractéristiques pour alimenter l'outil iBox que chez 25 patients, et ces 25 patients ne sont pas représentatifs de la population attendue en pratique pour le traitement par implifidase.

Enfin, le laboratoire n'a pas réalisé d'analyse de sensibilité sur la fonction d'extrapolation retenue et/ou sur les caractéristiques des patients. Nous avons seulement une analyse tronquée avec un horizon temporel plus court qui permet d'analyser indirectement l'incertitude associée à l'extrapolation à 10,5 ans.

Nous vous proposons pour cette raison une réserve importante liée à l'estimation fragile de la survie du greffon, à la fois pour les données à 6 mois et pour les données entre 6 mois et 10,5 ans.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour estimer la survie globale des patients porteurs d'un greffon, les données de survie globale de l'Agence de biomédecine ont été ajustées par une distribution exponentielle. L'argument avancé par l'industriel pour le choix de cette distribution a été la volonté de corriger l'accélération soudaine du risque observée pour la dernière année de suivi. Nous avons pu voir ensemble l'allure de cette courbe. Cela suppose un risque de décès constant dans le temps. Le choix de la distribution retenue ne constitue pas le meilleur ajustement statistique, et ne faisant pas l'objet d'analyse de sensibilité, il fait l'objet d'une réserve méthodologique importante. Par ailleurs, il est rappelé que la transposabilité des caractéristiques de la population de l'Agence de biomédecine à celles de la population simulée n'est pas documentée.

Pour estimer les probabilités traduisant la survie globale des patients dialysés, un surrisque de mortalité dépendant de l'âge est estimé à partir des données du rapport 2018 du registre REIN, le réseau épidémiologie et information en néphrologie. Ce surrisque est appliqué à la mortalité par classe d'âge de la population française issue des données de l'INSEE avec un ajustement par le sexe.

Contrairement à la survie globale des patients porteurs d'un greffon, pour les patients dialysés, il y a une dépendance de la survie globale à l'âge moyen de la cohorte, mais une indépendance à la durée depuis laquelle la dialyse est initiée.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Concernant l'estimation des utilités, le laboratoire a collecté des questionnaires EQ-5D-5L dans son programme de développement clinique pour les patients qui étaient inclus dans l'étude de suivi à moyen terme. Les données sont insuffisantes pour pouvoir estimer des scores d'utilité puisqu'il y avait très peu de questionnaires effectivement complétés. Le laboratoire n'a pas pu utiliser ces données collectées dans l'étude de suivi à moyen terme du fait d'un trop faible nombre de questionnaires collectés.

Il a donc retenu une approche alternative dans laquelle il estime dans un premier temps l'utilité dans la population générale en France par classe d'âge qui est issue d'une étude européenne dans laquelle les données avaient été collectées en EQ-5D-3L dans une population française, et il estime ensuite des décréments d'utilité associés à chaque état de santé du modèle en reconstituant un décrétement entre les scores d'utilité observés pour des patients français dialysés, pour lesquels on va ajuster le score d'utilité de la population générale sur l'âge de l'étude dans la dialyse, l'étude de Yang et al. Cela aboutit à un décrétement de 0,139 associé à la dialyse.

Pour l'état post-transplantation, l'industriel retient également une étude chez des patients qui ont reçu un greffon rénal. Il s'agit d'une étude anglaise dans laquelle on a un décrétement d'utilité qui va être estimé en ajustant le score d'utilité en population générale sur l'âge, le sexe et le pays — donc l'Angleterre — de l'étude menée chez les patients greffés. On aboutit à un décrétement d'utilité de 0,037.

Nous identifions un certain nombre de limites à cette approche.

D'une part, l'approche qui avait été justifiée par le laboratoire sur un horizon temporel plus long pour faciliter une prise en compte d'une décroissance de l'utilité en population générale avec l'âge est peu pertinente parce que ce sont des classes d'âge de 10 ans. On est donc finalement quasiment sur l'horizon temporel de la modélisation donc ce n'est plus très pertinent.

D'autre part, s'agissant du fait que ce soit des données collectées dans une population française, c'est partiellement vrai. C'est vrai pour l'utilité en population générale et pour l'étude de Yang et al. dans la dialyse, mais ce n'est pas vrai pour les patients transplantés.

Par ailleurs, l'approche de l'industriel comporte un risque de biais qui ne serait pas contrôlé du fait de la non-comparabilité possible des populations entre les études. Ceci est relativement peu discuté, alors que l'on a un ajustement très partiel sur les caractéristiques des patients, uniquement sur l'âge pour la dialyse, par exemple, et que par ailleurs, l'étude utilisée pour la dialyse était une étude de mapping qui cherchait à valider la concordance entre deux scores de qualité de vie, mais pas l'étude princeps dans laquelle les scores de qualité de vie avaient été collectés. Nous avons donc très peu d'informations sur les caractéristiques de la population sur laquelle l'étude a été réalisée.

Enfin, les analyses de sensibilité qui ont été réalisées sont très limitées, avec une variation très faible des scores d'utilité, qui apparaissent avoir très peu d'impact sur le résultat, ce qui est lié à la très faible variation testée, alors même qu'il existait une étude anglaise dans laquelle avaient été collectés simultanément les scores d'utilité liés à la dialyse et liés à la transplantation. Cette étude n'a pas été testée en analyse de sensibilité, ce que nous avons regretté au cours de l'instruction du dossier.

Enfin, le laboratoire retient en analyse de référence des scores d'utilité qui s'avèrent très favorables au produit évalué par rapport à cette autre source.

Sur la base de cette analyse critique, nous proposons une réserve majeure. Il est important d'avoir en tête les deux dimensions à l'origine de la réserve. Elle tient compte d'une part de l'approche d'estimation des utilités fondée sur des sources hétérogènes sans discussion ni présentation approfondie des caractéristiques des études mobilisées et des patients inclus dans ces études, et d'autre part de l'absence d'analyse de sensibilité qui intégrerait des données pourtant disponibles dans la littérature, plus homogènes et moins favorables au produit évalué. Ces deux dimensions de la critique ne permettent pas d'explorer correctement l'incertitude associée à l'estimation produite.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En ce qui concerne la mesure et la valorisation des coûts, nous souhaitons attirer votre attention sur quelques éléments d'intérêt. Concernant l'acquisition du traitement, pour les patients qui ne verraient pas une conversion de leur crossmatch dans les 24 heures, une deuxième administration du produit peut être envisagée. Cela a été pris en compte dans le modèle pour une proportion de 6,5 %, en cohérence avec les données d'essai clinique.

Par ailleurs, concernant les coûts de prise en charge des patients dialysés, les coûts de la transplantation et de la prise en charge des patients greffés et les coûts des soins de fin de vie, ces postes de coûts reposent principalement sur les données du rapport HAS développé par Couillerot et Peyrondet en 2014 sur les coûts de l'insuffisance rénale chronique terminale, qui ont été éventuellement ajustés par les analyses plus récentes issues du rapport.

L'industriel s'est questionné sur une éventuelle spécificité de la prise en charge des patients hyperimmunisés et a conduit pour cela des entretiens auprès d'experts. Ces entretiens font état d'une hétérogénéité des pratiques, mais il y a une convergence vers un potentiel surcoût qui pourrait être induit par la prise en charge de ces patients à travers des examens supplémentaires et des traitements additionnels.

Compte tenu de la spécificité des patients de l'indication, de par notamment leur hyperimmunisation et l'éventuelle évolution des pratiques et de la prise en charge, la

transposabilité des coûts de l'étude en question est incertaine par rapport à ceux de la population de l'analyse. Néanmoins, des analyses de sensibilité sont conduites afin d'explorer cette incertitude et compte tenu de cette exploration, cela fait l'objet d'une réserve méthodologique mineure.

Nous pouvons passer à la présentation des résultats. Sur un horizon temporel de 10,5, la stratégie de maintien sous dialyse est associée à un coût d'environ 578 000 euros pour 7,56 années de vie et 5,85 QALY. La stratégie de séquence de désimmunisation par imlifidase suivie d'une transplantation rénale est quant à elle associée à un coût d'environ 570 000 euros pour 8,33 années de vie et 7,25 QALY. Cela génère l'économie qui correspond à une réduction d'environ 1,4 % des coûts de prise en charge. Pour rappel, l'acquisition de l'implifidase représente 48 % des coûts actualisés totaux. Il y a donc un surcoût qui est généré, mais un gain tant en matière d'années de vie qu'en matière de qualité de vie, ce qui conduit à une dominance sur ces deux critères sur la base des hypothèses et des choix formulés.

Sur la base des paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité probabiliste et sur la base des distributions retenues, une probabilité de 80 % d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer d'environ 15 600 euros par QALY. Nous remarquons à gauche que la courbe d'acceptabilité croise l'ordonnée à environ 61 %, donc 61 % des simulations sont dominantes. Nous voyons à droite que la dispersion des simulations sur le plan du coût et de l'efficacité illustre une situation d'économie générée ou de surcoût uniquement dans le plan des gains d'efficacité.

Pour compléter les analyses de sensibilité probabilistes, vous sont présentés sur votre gauche les scénarios testant des choix et hypothèses pour lesquels les scénarios conduisent à une perte de la dominance et donc à un RDCR positif. Nous avons là :

- un taux d'actualisation supérieur, de 4 %, qui conduit à un RDCR d'environ 10 000 euros ;
- des réductions de l'horizon temporel à 5,5 ans et à 7,5 ans pour des RDCR effectifs d'environ 121 000 euros par QALY et 43 000 euros par QALY ;
- la simulation d'une population à partir des données des patients en liste d'attente de l'Agence de biomédecine ;
- la simulation d'un poids correspondant aux patients de l'essai clinique ;
- un RDCR d'environ 9 000 euros lorsque l'on simule la survie du greffon à 6 mois à partir des données des patients de l'étude 06 et un RDCR d'environ 16 000 euros lorsqu'on restreint ces patients à ceux qui ont reçu le greffon issu d'un donneur décédé ;

- des analyses sur des prix différents d'acquisition d'implifidase, avec une augmentation de 10 % et un prix correspondant à celui qui prévaut actuellement dans l'accès précoce, qui conduisent à des RDCR d'environ 13 000 et 45 000 euros par QALY ;

Les analyses de sensibilité déterministes univariées qui conduisent à une perte de dominance sont principalement celles qui font varier les différents postes de coûts, celles qui vont faire varier la proportion de femmes dans la population simulée et le surrisque de mortalité associé à la dialyse en comparaison à la population générale.

La présentation de l'analyse critique étant terminée, nous pouvons passer aux conclusions de la CEESP. Nous allons pour cela vous présenter le projet d'avis.

Sur le contexte, les principales informations sont précisées, avec notamment l'estimation de la population cible et un parallèle qui sera fait avec l'avis de la commission de la transparence. Les revendications de l'industriel sont également rappelées. Le programme de développement clinique est mentionné, et il est rappelé qu'aucune contribution d'association de patients n'a été transmise dans le cadre de ce dossier.

Sur l'analyse de l'efficience, l'objectif de l'analyse est rappelé. En ce qui concerne la conformité méthodologique, la méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population analysée soulève une réserve majeure portant sur les estimations des utilités, trois réserves importantes et deux réserves mineures.

En ce qui concerne l'efficience, sous les hypothèses retenues par l'industriel et à un horizon temporel de 10,5 ans, en comparaison au maintien sous dialyse, le traitement par implifidase suivi de la transplantation rénale apparaît constituer une stratégie dominante. Cette dominance repose sur un différentiel de coûts totaux faible et un gain en matière de survie et de qualité de vie. Cependant, ce résultat est très sensible à la variation des paramètres introduits dans la modélisation et aux choix de modélisation.

Au-delà de la réserve méthodologique majeure portant sur l'approche mise en œuvre pour valoriser la qualité de vie, invalidant l'analyse coût-utilité, l'analyse coût-résultat présentée par l'industriel est entachée par une incertitude globale majeure générée notamment par :

- le cumul de choix de modélisation favorables au produit ;
- des choix de modélisation associés à une incertitude non quantifiable ;
- l'immaturation des données cliniques non comparatives supportant l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle, pour lesquelles le recul dans le temps est limité.

Ces choix affectent tant l'estimation des coûts que les résultats de santé.

Il est rappelé, conformément aux dispositions de l'accord-cadre entre le CEPS et le Leem, que le dépôt d'une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel et qu'elle n'a pas été déposée dans le cadre de ce dossier.

Concernant la conclusion de la commission, compte tenu de ce qui précède, la CEESP conclut que l'efficacité du produit n'est pas démontrée en raison de l'incertitude globale majeure associée à l'estimation et de la réserve méthodologique majeure formulée.

En outre, la CEESP attire l'attention du CEPS sur les points suivants.

Bien qu'une dose soit suffisante chez la majorité des patients pour convertir le crossmatch et rendre ainsi la transplantation rénale possible, une seconde dose peut au besoin être administrée dans les 24 heures. La proportion de patients pour lesquels une seconde dose est nécessaire a été de 6,5 % au cours du programme de développement clinique. Le modèle intègre cette proportion de retraitement. En pratique courante, s'il est observé un taux de retraitement plus élevé, le coût moyen d'acquisition du traitement, et par conséquent de la séquence de désimmunisation par imlifidase suivie de la transplantation, s'en verraient alors augmentés.

De plus, la séquence de désimmunisation par imlifidase suivie de la transplantation peut être interrompue avant la transplantation, comme cela a été le cas dans l'essai pivot pour un patient du fait d'un événement indésirable. Cette interruption de la séquence n'est pas prise en compte dans la modélisation. La prise en compte de ces situations dans la modélisation aurait conduit à augmenter les coûts et à diminuer les résultats de santé associés à la stratégie d'imlifidase suivi d'une transplantation.

En ce qui concerne les données complémentaires, les demandes ont été formulées en cohérence avec le plan de développement clinique qui supporte l'AMM conditionnelle. Il s'agit donc de données visant à documenter l'efficacité et la tolérance à long terme. Par la suite, vous trouvez le tableau synthétisant les réserves formulées, qui vous ont été en grande partie présentées.

Est-ce que l'autre chef de projet a des éléments à ajouter ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous pouvons passer aux commentaires des rapporteurs, puis aux questions.

Mme PARIS.- Tout à fait. Lionel et Frédéric sont rapporteurs sur ce dossier. Souhaitez-vous dire quelque chose ?

M. PERRIER.- Oui, avec plaisir. Souhaitez-vous commencer, Frédéric ?

M. PIERRU.- Comme Lionel va dire plein de choses et comme je n'aurai plus rien à dire après, je préfère dire le peu de choses que j'ai à dire. Je suis sociologue et c'est la première fois que je suis rapporteur sur un dossier et donc que je suis le parcours ou l'instruction d'un dossier de A à Z. J'ai un regard plutôt externaliste qu'internaliste, c'est-à-dire que je n'entre pas forcément dans les boîtes noires des modèles, mais je m'y mets petit à petit.

Ce que je vais dire va être très court. D'abord, j'ai été interpellé par un propos dans le dossier qui m'a alerté. Je cite. « Il est difficile d'évaluer le taux de patients qui pourraient bénéficier d'une désimmunisation (selon une technique classique ou par IDEFIRIX), d'autant que les pratiques sont hétérogènes au sein des centres. » C'est une phrase qui en quelque sorte interroge le sociologue et amène à la question des incertitudes. Je tiens quand même à souligner que le dossier présenté par l'industriel est particulièrement clair et pédagogique sur le mécanisme d'action du produit. Je ne sais pas si c'est le cas de tous les dossiers, mais on comprend quand même assez bien le mécanisme de fonctionnement de ce médicament.

J'avais repéré plusieurs éléments, et nous en avons parlé avec Lionel. D'ailleurs, je tiens à remercier les chefs de projet et Lionel, qui m'ont acculturé à l'instruction d'un dossier CEESP. Ce qui m'avait d'abord frappé, c'est l'immaturité des données cliniques. Il y a un tableau en page 21 du dossier des industriels qui montre qu'essentiellement, l'évaluation économique repose sur des études non contrôlées et non randomisées, mais cela a été très bien dit, avec des essais très hétérogènes sur des effectifs très restreints. On se dit que déjà, c'est un dossier qui, sur le plan clinique, repose sur des données assez peu robustes et assez précoces.

Ceci est d'autant plus interpellant qu'il y a d'autres essais en cours qui sont contrôlés et randomisés et dont les résultats sont attendus au plus tôt pour 2023. Je me suis posé une question bête. Pourquoi avoir déposé le dossier en 2022 alors que l'industriel aurait pu consolider le dossier entre 2023 et 2025 ?

J'avais repéré un peu l'astuce du choix initial de l'horizon temporel fait par l'industriel, à savoir un horizon temporel de 20 ans, puisque cela lisse les coûts sur une période beaucoup plus grande que l'horizon de 10,5 ans qui sera finalement celui retenu par l'évaluation après l'échange technique avec l'industriel. J'avais été frappé par la faiblesse des effectifs. On passe d'une évaluation sur les six premiers mois à partir d'un effectif de 46 patients à un effectif de 25 patients quand on passe à l'instrument iBox, qui pour moi est vraiment une « black box », mais je finirai par saisir.

Après, sur l'évaluation des coûts, je vais laisser parler Lionel. Il avait dit au cours des échanges qu'il était très habile d'avoir fait référence à une étude de la HAS de 2010, mais si je me souviens bien il avait dit que les données vieillissaient vite en la matière.

Ce qui m'intéresse beaucoup, c'est la forte hétérogénéité des pratiques en matière de désimmunisation dans les centres des onze experts. Effectivement, c'est un dossier qui comporte beaucoup d'incertitudes. Autant d'incertitudes, quand on les rentre dans des modèles, cela peut donner quelque chose qui a l'air solide mais qui n'est pas si robuste que cela.

Je fais une dernière réflexion avant de conclure. Je suis totalement d'accord avec les réserves, aussi bien majeures, importantes que mineures. Je ne développe pas. Concernant le verbatim des onze experts qui avaient été sollicités par l'industriel, c'est bien dommage pour le sociologue que je suis parce que j'ai trouvé ces verbatim très courts et assez frustrants. On constate effectivement une hétérogénéité des pratiques. J'avais vu que dans un autre dossier cela avait été déploré par un ou une rapporteur et que quand on est dans des situations aussi rares et qu'il y a des cas aussi restreints, on aimerait avoir un verbatim un peu plus solide et conséquent pour se faire une idée.

Au final, je félicite les chefs de projet pour le travail fait et je souscris complètement aux conclusions de la CEESP.

Mme PARIS.- Merci. Lionel ?

M. PERRIER.- Merci. Beaucoup de choses ont été dites. Je remercie tout d'abord les chefs de projet pour leur travail conséquent tout au long de l'instruction de ce dossier. Frédéric a soulevé la question de l'effort pédagogique. C'est un point important. L'industriel a réellement fait un effort pédagogique dans le dossier, notamment sur la partie clinique.

Par ailleurs, un échange technique dense a permis de préciser un certain nombre d'éléments et d'en ajouter d'autres, et de modifier des choix structurants qui étaient importants. Toutes ces choses ont bien été montrées. Je reprendrai brièvement. D'une part, il y a des analyses et des choix structurants dont certains ont un impact très important sur le niveau du RDCR. Nous avons évoqué l'horizon temporel. Il est certain que la réduction de l'horizon temporel a rapproché le RDCR d'une situation qui au départ était largement dominante pour la stratégie imlifidase vers une situation plus d'équilibre.

Finalement, malgré les points positifs du dossier, personnellement je reste interrogatif sur le fait qu'imlifidase suivi d'une transplantation rénale domine la stratégie dialyse compte tenu d'un certain nombre d'incertitudes importantes, notamment l'incertitude sur la survie globale du greffon, et de choix méthodologiques sur l'estimation de l'utilité.

Au final, nous avons assez de mal à positionner le RDCR en sachant, et c'est aussi important de le dire, que si la stratégie imlifidase n'était en réalité plus la stratégie dominante, avec la modification d'un certain nombre d'hypothèses, on resterait à un niveau de RDCR tout à fait

acceptable. C'est un niveau qui de toute façon ne serait pas excessivement élevé. Voilà les éléments essentiels que je voulais mentionner eu égard à ce dossier.

Mme PARIS.- Merci beaucoup, Lionel. Dominique a une question. Les questions sont ouvertes pour tout le monde.

Mme POLTON.- Je trouve qu'il y a quelque chose dans l'avis qui n'est pas totalement clair, en tout cas dans la façon dont on l'écrit. L'industriel a présenté une analyse coût-utilité et une analyse coût-efficacité en années de vie gagnées. Par la réserve majeure portant sur les utilités, nous invalidons bien l'analyse coût-utilité, si je comprends bien, mais pas l'analyse coût-efficacité. Déjà, est-ce correct ?

D'ailleurs, pour moi cela est conforté par le fait que dans l'avis on dise bien « sous les hypothèses retenues, en comparaison au maintien sous dialyse, le traitement par imlifidase suivi de la transplantation rénale apparaît constituer une stratégie dominante ». En général, quand on invalide, on ne mentionne pas le RDCR. Je considérerais donc que si nous mentionnions la dominance, c'est que nous étions sur l'analyse coût-efficacité.

Sur les deux analyses, après, il y a le fait que finalement, la dominance relève quand même d'une combinaison de choix plutôt favorables à l'industriel et qu'en réalité, nous ne sommes pas du tout sûrs que ce soit dominant dans les deux cas. De toute façon, comme je comprends bien que nous avons invalidé l'analyse coût-utilité, à la limite nous n'en parlons même pas et je suis assez d'accord avec Lionel, même si ce n'est pas dominant, les RDCR sont quand même beaucoup moins élevés que dans énormément de choses que nous avons vues précédemment. De toute façon, si je comprends bien, nous ne mentionnerons pas cela.

En revanche, sur l'analyse coût-efficacité, ce que je ne trouve pas clair, c'est qu'on ne voit pas bien la différence entre les deux. On mentionne quand même la dominance qui, si je comprends bien, ne devrait pas apparaître si on invalidait le tout. Cela veut donc dire que nous n'invalidons pas l'analyse coût-efficacité. Dans ce cas, ne faut-il pas dire plus clairement que l'on ne peut pas faire d'analyse coût-utilité, que l'analyse coût-efficacité donne en stratégie de référence une dominance, mais que cette dominance est contestable pour plein de raisons et qu'en réalité on n'en est pas du tout sûr ?

Je ne sais pas si je m'exprime bien, mais en tout cas le paragraphe 1.1.2.2 n'est pas totalement clair pour moi de ce point de vue. J'ai l'impression que nous avons un peu les deux, que l'on ne dit pas exactement ce qui est validé et ce qui ne l'est pas, et pourtant on fait mention de la dominance.

Mme PARIS.- Ta question est très claire, je pense. Peut-être que nous écoutons la question d'Océane, puis je laisserai répondre les chefs de projet.

Mme le Dr MINKA.- Merci beaucoup pour la présentation, qui était très claire. J'ai quelques questions surtout au niveau de l'estimation des scores d'utilité à partir des données externes. Est-ce quelque chose qui est beaucoup retrouvé dans la littérature ? Je me demande pourquoi ils ont fait ce choix dans ce dossier alors qu'ils auraient pu utiliser par exemple un questionnaire comme le 5L.

Ma deuxième question est la suivante. Peut-on vraiment reprocher à un industriel de faire des choix méthodologiques favorables à son produit ?

Mme PARIS.- Merci. Je vous laisse répondre.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Concernant le premier point, effectivement nous pourrions limiter la confusion en enlevant le premier paragraphe. Non ?

Mme PARIS.- Pour la question de Dominique ?

Mme POLTON.- Si on n'invalide pas l'analyse coût-efficacité, pourquoi est-ce qu'on n'en donne pas les résultats ? Je ne comprends pas.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En fait, nous considérons quand même qu'elle est associée à une incertitude majeure.

Mme PARIS.- C'est cela. C'est vrai que la présentation porte à confusion parce qu'on ne mentionne l'incertitude globale majeure qu'après. On dit quand même « l'analyse coût-résultat présentée par l'industriel est entachée par une incertitude globale majeure », et l'incertitude globale majeure s'applique aussi à l'analyse coût-efficacité, donc il faudrait trouver une façon de le dire.

Tu as tout à fait raison, Dominique. J'ai remarqué cela hier soir mais sans m'arrêter sur l'idée qu'effectivement, on dit ici que la stratégie est dominante alors qu'on ne le retient pas. D'habitude, c'est vrai que nous ne l'écrivons pas comme cela.

Mme POLTON.- On ne le retient pas en RDCR, mais l'analyse coût-efficacité n'est pas invalidée, en revanche. Nous sommes d'accord ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Elle n'est pas invalidée, mais elle est associée à une incertitude majeure. C'est-à-dire que nous ne croyons ni à la dominance, ni même à la possibilité d'estimer un niveau de RDCR dans lequel nous serions confiants.

Mme POLTON.- Je comprends ce que vous dites, mais quand même, et c'est un peu ce que disait Lionel, ce n'est probablement pas dominant mais j'avais quand même cru comprendre que la

zone des RDCR, sauf si l'on peut dire « cela peut être beaucoup plus élevé parce que rien n'est quantifiable », était dans un registre moins élevé que dans un certain nombre de dossiers. Je vais le qualifier ainsi, ce qui ne veut rien dire. Est-ce que même cela nous ne pouvons pas le dire ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ce que nous pouvons dire, c'est que chacun des choix méthodologiques retenus en analyse de référence est favorable. Le laboratoire teste chacun de ces choix individuellement et on voit bien, que ce soit sur les données cliniques utilisées, les caractéristiques de la population et les coûts, qui sont les trois principaux choix qui ont un impact sur le résultat, qu'il ne fait pas d'analyse dans laquelle il combine les trois approches les plus probables.

Ces approches portent sur une population de patients plus proche de celle attendue en pratique et un surcoût difficile à estimer mais quand même rapporté par l'ensemble des experts interrogés. C'est-à-dire qu'ils ne sont pas d'accord sur la nature du surcoût ou la quantité du surcoût associé à la prise en charge des patients greffés quand ce sont des patients hyperimmunisés, et sur les caractéristiques de la population qui seraient un peu plus proches de la population attendue.

Ces trois choix, individuellement, font varier le RDCR dans des proportions qui ne sont pas négligeables, et nous n'avons pas d'analyse dans laquelle les trois soient combinés. Nous avons fait tourner le modèle de notre côté et sous réserve que les autres paramètres soient bien cohérents avec l'analyse de référence, nous aboutissons quand même plutôt à un RDCR qui approche les 50 000 euros par QALY quand on combine ces trois éléments, mais cela n'a pas été présenté par le laboratoire et nous n'avons pas l'analyse probabiliste associée donc nous ne savons pas du tout comment se répartirait le RDCR dans ces cas-là.

Ça, c'est pour les éléments qui sont quantifiés. Par ailleurs, il y a d'autres éléments qui ne sont pas quantifiés, donc nous ne savons pas trop jusqu'où pourrait monter le RDCR. C'était les éléments qui nous avaient conduits à vous proposer une incertitude globale majeure. Après, évidemment, nous pouvons changer la formulation.

Mme PARIS.- Je pense qu'en GT, il y avait un accord sur l'idée d'incertitude globale majeure. Ce que je n'ai plus en tête, ce que nous faisons dans ces cas-là sur la présentation du résultat dans l'avis. Quand il n'y a pas de réserve globale majeure et que dans un dossier on a une incertitude globale majeure qui veut dire que nous n'avons pas confiance dans le résultat présenté, présentons-nous ce résultat ou pas ? J'ai un doute.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je suis en train de vérifier dans la doctrine. Peut-être que pendant que nous cherchons, nous pouvons répondre aux prochaines questions.

Mme POLTON.- En tout cas, pour clarifier, je trouve que si jamais nous le gardons, il faudrait dire a minima que c'est une stratégie dominante en termes de coût par année de vie gagnée. Je ne sais pas. Il faudrait au moins faire une précision.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Tout à fait. Je peux peut-être répondre aux remarques d'Océane. Concernant les questionnaires d'utilité, ils ont collecté des questionnaires EQ-5D-5L dans leur essai de suivi à moyen terme, donc ils ont bien essayé de le faire, mais il y avait vraiment trop peu de réponses au questionnaire pour pouvoir utiliser les données.

De toute façon, nous n'étions que sur une population de 46 patients, donc il était déjà difficile d'emblée d'avoir une estimation robuste, mais ils ont essayé et ils ont très bien décrit dans le rapport tout le cheminement qu'ils ont fait et les raisons pour lesquelles ils n'ont pas pu utiliser ces données, donc nous n'avons pas de difficulté avec cela. Après, dans les dossiers que nous avons pu voir depuis le début de l'activité, il est assez rare de voir cette combinaison de données externes sur les scores d'utilité associés aux états de santé. C'est très fréquent sur l'estimation des décréments d'utilité associés aux événements indésirables, mais cela a beaucoup moins d'impact sur les analyses que les scores d'utilité associés aux états de santé. Ce n'est pas si fréquent.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- L'autre question portait sur les choix favorables au produit.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Peut-on reprocher au laboratoire d'avoir retenu des choix favorables dans son analyse ? Ce que nous disons dans le guide méthodologique, c'est que l'on doit faire le choix le plus adapté sur un critère de méthode et que quand on n'arrive pas à trancher, il vaut mieux faire le choix le moins favorable de façon à ne pas prendre le risque de surestimer l'efficacité du produit. C'est ce que nous disons dans notre guide méthodologique.

Mme le Dr MINKA.- D'accord. Merci beaucoup.

Mme PARIS.- Lionel ?

M. PERRIER.- En complément sur ce point, j'ajoute que l'important sur ce point est également de réaliser les analyses de sensibilité, voire des analyses en scénario qui permettent de compléter l'information sur les hypothèses retenues.

Mme le Dr MINKA.- D'accord. Merci beaucoup.

Mme PARIS.- Merci. Avons-nous une réponse maintenant sur la présentation des résultats ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ce que nous indique la doctrine, c'est finalement la marche à suivre et la façon dont la CEESP va conclure plus tard. En cas d'incertitude globale majeure, l'efficacité n'est pas démontrée. C'est ce vers quoi nous nous dirigeons pour la conclusion de la

commission. Cependant, dans la partie où nous venons conclure sur l'effcience plus particulièrement, il y a un peu plus de marge de manœuvre. Le parti pris que nous avons pris dans la présentation des résultats est de ne pas mentionner de données chiffrées.

Pour autant, nous avons fait le choix, à travers ce paragraphe qui est aujourd'hui contesté, de rappeler les revendications et ensuite de venir rappeler qu'en raison des outils qui sont à notre disposition, à savoir la réserve majeure pour l'utilité et l'incertitude globale majeure pour l'analyse coût-efficacité et l'analyse coût-utilité, nous venons mettre un point de vigilance, une grosse nuance, sur l'interprétation des résultats.

Nous pouvons donc raisonner en deux temps et bien faire une distinction pour faciliter la compréhension des choses. Nous pourrions supprimer dans un premier temps la mention de la qualité de vie dans la synthèse des revendications dans le premier paragraphe pour bien faire le lien avec la réserve méthodologique majeure sur l'utilité, et par la suite conclure en deux temps, avec la réserve méthodologique majeure pour l'analyse coût-utilité puis l'incertitude globale majeure sur l'ensemble de l'analyse. Est-ce que cela irait vers une meilleure compréhension ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- J'interviens. Nous pouvons peut-être le mettre dans l'autre sens, c'est-à-dire parler de l'incertitude globale majeure dans un premier temps et ensuite aller plus précisément dans l'analyse coût-utilité en rappelant qu'il y a une réserve majeure spécifique à la notion d'utilité. Il faudrait peut-être le mettre dans ce sens en sachant que dans la doctrine de la CEESP, quand on conclut à une incertitude globale majeure, les résultats ne sont pas considérés comme valides et interprétables.

Si nous le faisons dans ce sens en deux temps, avec l'incertitude globale majeure puis la réserve majeure sur l'analyse coût-utilité, je pense que nous répondrions à ces deux questions en deux temps et ce serait beaucoup plus clair.

Mme POLTON.- Je ne sais pas. Je ne suis pas sûre. Je trouve que ce n'était pas mal comme cela.

Mme PARIS.- Oui. C'est une option. Clairement, il y a deux options, mais je trouve que transformer le premier paragraphe, peut-être même en disant « apparaît constituer une stratégie dominante en termes de coût-efficacité », pour bien préciser que l'on ne parle pas de coût-utilité, peut être une option. Je ne sais pas. J'hésite.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Si nous voulons apporter cette distinction dès le début, il faut introduire la raison pour laquelle nous ne mentionnons pas l'autre analyse, l'analyse coût-utilité. Nous nous verrions obligés de mentionner la réserve méthodologique majeure avant.

Mme POLTON.- Non. Nous pouvons dire « en revanche, il n’y a pas de démonstration sur le coût-utilité du fait d’une réserve méthodologique majeure ». On peut commencer par l’un ou l’autre. Je ne sais pas.

Mme PARIS.- Nous sommes d’accord que l’incertitude globale majeure s’applique aussi à l’analyse coût-efficacité. En même temps, je partage un peu l’idée que le produit est probablement dominant ou a un RDCR relativement faible, même si 50 000 euros ce n’est plus faible. C’est moins élevé que ce que nous voyons passer, mais ce n’est pas faible.

Peut-être que nous devrions travailler sur une rédaction de ce paragraphe en interne pendant la pause déjeuner pour voter après, juste pour ne pas y passer trop de temps. Qu’en dites-vous ?

Du coup, nous reportons le vote au début d’après-midi ou à la fin d’après-midi, comme nous le faisons parfois, sauf si nous avons des absences. Qu’en dites-vous ? Cela permettra d’éviter de passer un peu trop de temps à parler, parce que je crois que nous voyons l’idée et que nous sommes d’accord. La question est de savoir si nous mentionnons cette dominance en laquelle nous ne croyons pas complètement. Nous faisons comme cela ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Très bien.

Mme PARIS.- D’accord. Nous pouvons clore la session de ce matin et nous retrouver cet après-midi. J’espère que tout le monde pourra être présent pour voter sur cet avis. Nous nous retrouvons à 13 heures comme prévu.

Il y a une question d’Aurore sur le 26 avril, la prochaine séance. A priori, nous devrions avoir seulement un GT et nous vous proposons de le faire par Teams, puisque ce seront seulement deux dossiers en groupe de travail. Nous avons prévu une réunion mixte et pour diverses raisons il nous serait plus simple d’organiser un GT à distance, d’autant que pour deux dossiers et une demi-journée, c’est un peu court. A priori, nous faisons comme cela.

Mme PELISSIER.- D’accord. Ce serait plutôt une demi-journée.

Mme PARIS.- Oui. Merci, à tout à l’heure.

(La séance est suspendue.)

Mme PARIS.- Je propose que nous reprenions sur la formulation de l’avis d’efficience d’IDEFIRIX, sur laquelle nous avons planché entre les deux sessions. Un des chefs de projet va vous projeter ce que nous proposons.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous avez à l’écran la proposition que nous vous faisons. Je vais vous la lire.

« L'analyse coût-résultat présentée par l'industriel est entachée par une incertitude globale majeure qui ne permet pas de quantifier le bénéfice clinique ni de garantir une économie associée à imlifidase suivi de la transplantation rénale par rapport au maintien sous dialyse. Cette incertitude est générée notamment par :

- le cumul de choix de modélisation favorables au produit évalué ;
- des choix de modélisation associés à une incertitude non quantifiable ;
- l'immaturation des données cliniques non comparatives supportant l'AMM conditionnelle, pour lesquelles le recul dans le temps est limité.

De plus, la réserve méthodologique majeure portant sur l'approche mise en œuvre pour valoriser la qualité de vie invalide l'analyse coût-utilité. »

Mme PARIS.- Voilà. Il n'y a plus de référence du tout à la dominance revendiquée par le laboratoire. Driss ?

M. le Dr BERDAÏ.- Merci. J'ai juste une petite question. Je m'interroge sur la mention de ne pas permettre de quantifier le bénéfice clinique et sa compatibilité avec le rapport qui a été publié pour autoriser l'accès précoce et par rapport aux discussions en commission de transparence, afin que nous soyons sûrs de ne pas être en porte-à-faux. Quand on dit que l'analyse coût-résultat présentée par l'industriel est entachée par une incertitude globale majeure qui ne permet pas de quantifier le bénéfice clinique, je ne suis pas sûr que le fait de viser de cette façon le bénéfice clinique soit sans risque. Est-ce que je me trompe ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous avons justement discuté de ce point particulier, notre sujet étant de nous dire que d'une part, nous nous positionnons dans un horizon temporel qui va être différent de celui sur lequel s'est penché la commission de la transparence, et que d'autre part nous insistons sur le fait de dire qu'il n'est pas possible de quantifier le bénéfice clinique, et que nous faisons donc référence à un bénéfice clinique.

M. le Dr BERDAÏ.- Je l'entends par rapport aux échéances et par rapport aux données disponibles dans le cadre de l'évaluation au cours d'essais clinique, mais c'était juste sur la façon dont cela pouvait être perçu et lu. Peut-être que ma nature obsessionnelle m'amène à m'interroger de façon excessive.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non, c'est justifié.

Mme POLTON.- Est-ce qu'il ne faudrait pas mettre « à long terme » ?

M. le Dr BERDAÏ.- Oui, à long terme.

Mme PARIS.- C'est une discussion que nous avons eue tout à l'heure. Nous hésitions entre « bénéfice clinique » et « gain en santé » pour que cela corresponde plus à notre vocabulaire habituel. Nous pouvons mettre « quantifier le gain en santé à moyen terme », ou quelque chose comme cela. Dix ans, est-ce du long terme ou du moyen terme ?

M. le Dr BERDAÏ.- En clinique, c'est plutôt du long terme. Je serais plutôt en faveur de cette formulation.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Sur l'expression « gain en santé » ou sur la perspective temporelle ?

M. le Dr BERDAÏ.- Les deux.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous pouvons mettre « dans l'horizon de la simulation ». Comme cela, nous insistons sur le fait que c'est bien un problème lié à la simulation.

M. le Dr BERDAÏ.- Parfait.

Mme POLTON.- Oui, mais c'est plus compliqué à lire. C'est comme vous voulez.

Mme PELISSIER.- « Le gain en santé tel que simulé » ?

Mme PARIS.- Nous pouvons mettre « à long terme ». Fanny ?

Mme MONMOUSSEAU.- J'ai une question sur l'analyse coût-résultat. Là, est-ce que vous l'entendez comme étant l'analyse coût-efficacité ou est-ce que vous l'entendez au global ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il faudrait être plus précis. C'est bien l'analyse coût-efficacité.

Mme PARIS.- Ce que l'on appelle le coût-résultat, c'est le coût-efficacité. Non ?

Mme MONMOUSSEAU.- Pour moi, cela englobe les deux selon le résultat de santé que l'on utilise.

Mme PARIS.- Tu as tout à fait raison.

Mme POLTON.- L'incertitude est sur tout, de toute façon. Ce n'est pas l'analyse coût-efficacité, qui est entachée d'une incertitude globale majeure. C'est l'ensemble.

Mme PARIS.- C'est vrai.

Mme MONMOUSSEAU.- Alors il faudrait peut-être mettre « les analyses coût-résultat », du coup.

Mme POLTON.- Oui, je pense qu'il faudrait mettre « les analyses coût-résultat ».

Mme MONMOUSSEAU.- Du coup, je vais faire encore une remarque. Dans la doctrine, on regarde d'abord les réserves méthodologiques et ensuite on regarde l'incertitude. Si nous reprenons un

peu le fil conducteur, on s'interroge d'abord sur la méthodologie et après on s'interroge sur l'incertitude.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est vrai qu'il y a le point juste avant, si nous remontons un peu, « en ce qui concerne la conformité méthodologique ». Ensuite, lorsque nous venons conclure sur l'efficience, nous évoquons en premier lieu l'incertitude sur les analyses coût-résultat, puis nous rappelons l'impact de la réserve.

Mme PARIS.- À ce moment-là, nous pouvons inverser les deux. Nous pouvons commencer par dire que la réserve méthodologique majeure invalide l'analyse coût-utilité. Nous enlevons donc « de plus ».

Mme POLTON.- « L'ensemble des analyses coût-résultat sont par ailleurs entachées par une incertitude globale majeure ».

Mme PARIS.- Oui, « l'ensemble des analyses », c'est bien.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Est-ce que cette formulation vous convient ?

Mme POLTON.- Si je peux me permettre juste une remarque, je sais que c'est conforme à la manière dont nous sommes obligés de nous exprimer, mais du coup je trouve quand même dommage que tout disparaisse, finalement, en termes de résultat de tout ce travail, que ce soit celui des uns ou des autres. C'est-à-dire que nous ne disons plus rien.

Quand même, dans nos discussions, je sais encore une fois que ce n'est pas le dossier de l'industriel donc nous ne pouvons pas forcément en faire état, mais quand on arrive un peu à aborder l'incertitude ou au moins à donner des éléments, je trouve dommage qu'on ne les donne pas du fait de cette incertitude majeure. Je trouve que vous l'avez un tout petit peu explorée, quand même.

Encore une fois, c'est un petit truc. Ce n'est pas une remise en cause ni du raisonnement que vous avez mené, ni de l'expertise que vous avez sur le dossier, ni de l'avis. C'est vraiment une réflexion sur le fait de dire « tout cela pour ne rien dire sur le produit et son rapport coût-résultat, finalement », mais je le comprends parfaitement.

Mme PARIS.- La question que nous nous posons en permanence, à vrai dire, est de savoir jusqu'à quel point le CEPS consulte les analyses que nous produisons au moment d'entrer dans les négociations. Les conclusions de la CEESP ont un impact sur les termes de la négociation. En tout cas, c'est ce qui est attendu. Rien n'empêche le CEPS d'ouvrir le dossier en dehors de cela pour aller chercher des données sur les éléments qui sont validés, mais c'est vrai qu'en conclusion il n'y a plus aucun de ces éléments. C'est l'option que nous avons choisie jusqu'à maintenant. Je ne sais pas si quelqu'un veut répondre.

Non ? Pas aujourd'hui ?

De toute façon, nous pouvons aussi rediscuter de ces aspects. Le document de doctrine que nous avons adopté il y a quelque temps peut évoluer. Nous sommes toujours pris entre la nécessité d'être cohérents dans les évaluations au cours du temps et la volonté éventuellement de faire évoluer les éléments dont nous avons l'impression qu'ils pourraient être améliorés. En tout cas, sur ce dossier, a priori, nous nous arrêtons là.

Maria-Laura ?

Mme SILVA.- Je voulais juste rebondir sur la question du CEPS. Est-il prévu avant les vacances d'été que nous fassions une réunion ? Est-ce que ce serait possible d'avoir une réunion, pas forcément avec nous mais avec vous, justement pour voir quels sont les éléments qu'ils utilisent et comment nous pouvons les faire évoluer ? Vous venez de le dire, nous revenons très souvent sur cela. Y a-t-il des éléments qui peuvent nous donner de la motivation ?

Mme PARIS.- C'est une très bonne question. À vrai dire, nous avons évoqué le sujet entre nous, entre les deux sessions. Nous trouvons tous que ce serait une bonne idée d'inviter le CEPS à échanger avec la CEESP, plutôt au cours d'un GT que d'une réunion officielle. Je pense qu'il serait très utile que nous ayons de nouveau un retour. Nous en avons eu un, mais nous ne nous souvenions plus de la date. C'était en 2019 ou 2020. Il y a déjà eu une conversation, mais entre-temps un nouvel accord-cadre a été signé.

Mme SILVA.- Même un nouveau guide est sorti.

Mme PARIS.- Oui, il y a eu un guide pour nous. Effectivement, je pense que ce serait extrêmement profitable. Dominique ?

Mme POLTON.- Je trouve qu'il pourrait être intéressant que nous le fassions à partir d'un petit échantillon de dossiers sur lesquels nous nous posons des questions sur ce que nous pouvons apporter et ce en quoi nous pouvons être le plus utiles possible pour la phase suivante.

Mme SILVA.- Je ne sais pas si je peux aller aussi loin, mais comme le disait Dominique, ce pourrait être des études de cas, des exemples concrets des questions que nous nous sommes posées.

Mme PARIS.- D'accord. C'est une très bonne idée. Nous allons contacter le CEPS. La dernière fois, il avait été ouvert à venir discuter. Nous les rencontrons de temps en temps. Nous les avons rencontrés il n'y a pas très longtemps sur les critères d'éligibilité à l'évaluation médicoéconomique, dont nous allons vous reparler dès que nous aurons les idées un peu plus claires. Effectivement, c'est une idée.

Mme SILVA.- Super.

Mme PARIS.- Je propose que nous passions au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 14 voix

Abstention : 1 voix