



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. Audition IDEFIRIX (HANSA BIOPHARMA)-ECO-EFFI 513

M^{me} PARIS.- [REDACTED] va nous rafraîchir la mémoire en nous rappelant les points délicats du dossier IDEFIRIX, puisque le laboratoire en phase contradictoire a demandé une audition. Nous allons le recevoir à 13 heures 25, et c'est pas mal d'avoir un peu de temps pour se remettre en tête les points difficiles de ce dossier. Malheureusement, les deux rapporteurs sont absents à l'heure qu'il est. Lionel va nous rejoindre plus tard normalement. Frédéric Pierru est absent, et [REDACTED] aussi. Maintenant, et pour l'instant, il n'y a plus que [REDACTED], pour nous parler de ce dossier.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Merci Valérie. Un petit rappel des conclusions de la CEESP, dans l'avis rendu le 12 avril 2020 : IDEFIRIX est indiqué dans la désensibilisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale. La CEESP avait proposé comme conclusion sur l'efficacité une réserve majeure qui portait sur l'estimation des utilités, trois réserves importantes et deux réserves mineures. La CEESP avait précisé que la réserve méthodologique majeure portant sur l'approche mise en œuvre pour valoriser la qualité de vie invalidait l'analyse coût-utilité.

Et concernant l'analyse coût-résultat, en années de vie gagnées, la CEESP avait conclu que l'ensemble des analyses coût-résultat présentées de l'industriel sont entachées d'une incertitude globale majeure qui ne permet pas de quantifier le gain en santé à long terme ni de garantir une économie associée à imlifidase suivie de la transplantation rénale par rapport au maintien sous dialyse. Cette incertitude est générée notamment par le cumul de choix de modélisation favorables aux produits évalués, des choix de modélisation associés à une incertitude non quantifiable, une immaturité des données cliniques non comparatives supportant l'AMM conditionnelle pour lesquelles le recul dans le temps est limité.

Un rappel sur ce qui avait motivé la réserve majeure sur l'utilité. L'industriel avait collecté des données dans l'essai clinique pivot. C'est un essai qui comprenait peu de patients. Il y avait 19 patients dans l'essai pivot. Les données n'étaient pas exploitables compte tenu du faible nombre de questionnaires collectés. L'industriel a retenu une approche alternative qui consistait à estimer l'utilité dans la population générale par classe d'âge. Elle estimait de façon indépendante des décréments d'utilité qui étaient estimés par la différence entre l'utilité dans l'état issu d'une étude externe et l'utilité dans la population générale, avec un ajustement pour les patients sous dialyse sur l'âge à partir de l'étude de Yang et al. C'est un décrétement lié à la dialyse de 0,139 par rapport à l'utilité en population générale. Pour la greffe, les données étaient

ajustées sur l'âge, le sexe et le pays, puisque c'était une étude qui venait du Royaume-Uni. Le décrétement était de 0,037 entre la greffe par rapport à l'utilité en population générale.

Les limites que nous avons soulignées avec [REDACTED] dans l'instruction du dossier, c'était une approche peu justifiée compte tenu des choix méthodologiques. On avait des classes d'âge de dix ans et on a un horizon temporel de dix ans, donc finalement, il n'était pas nécessaire de faire des estimations d'utilité par classes d'âge. Il y a un risque de biais non contrôlés et peu discutés, avec un ajustement très partiel sur l'âge, dans une étude, sur l'âge, le sexe et le pays dans l'autre étude.

Par ailleurs, pour la destination du score utilisé dans la dialyse, c'est une estimation fondée sur une étude de mapping qui n'était pas une étude directe de collecte de scores d'utilité dans une population patients dialysés, et l'absence de discussion et de présentation des caractéristiques des patients inclus dans l'étude.

Par ailleurs, le dossier avait des analyses de sensibilité limitées. En particulier, nous n'avons pas eu d'analyse de sensibilité fondée sur une étude britannique, l'étude de Li et al., de 2017 qui apparaissait assez robuste, intéressante, dans la mesure où elle collectait dans la même étude les scores d'utilité associés à la dialyse et à la post-greffe. En dialyse, c'était chez des patients qui étaient en attente d'un greffon sur liste d'attentes. L'absence d'analyse de sensibilité avec cette étude était non discutée et non testée en analyse de sensibilité.

Enfin, il y avait un choix retenu en analyse de référence qui s'avérait très favorable au produit évalué.

Toutes ces limites avaient conduit la CEESP à adopter une réserve majeure qui précisait une approche d'estimation d'utilité fondée sur des sources hétérogènes, sans discussion et présentation approfondie des caractéristiques des études mobilisées et des patients inclus dans ces études, associée à une absence d'analyse de sensibilité intégrant les données d'une source disponible dans la littérature plus homogène et moins favorable au produit évalué, ne permettant pas d'explorer correctement l'incertitude associée à l'estimation produite.

Il me semble que je m'arrête là pour la présentation, puisqu'il y aura la présentation du laboratoire en audition, ensuite un échange avec eux.

M^{me} PARIS.- Oui, tout à fait pour les personnes qui sont à distance : l'audition a lieu en Teams. L'équipe qui vient nous présenter les arguments du laboratoire nous rejoint par Teams. Pour ceux qui sont en Teams, il faut se déconnecter de cette réunion et se connecter à l'audition.

C'est à 13 heures 45, nous sommes très en avance. Avez-vous des questions ? Voulez-vous que l'on rediscute un peu de ce dossier ? [REDACTED]

2. Audition IDEFIRIX (HANSA BIOPHARMA)-ECO-EFFI 513 suite

M^{me} PARIS.- On se retrouve à 13 heures 40, c'est maintenant, pour l'audition, pour le laboratoire IDEFIRIX. C'est l'autre lien pour ceux qui sont à distance.

Messieurs Auvray, Blachier, Massetti, Patin rejoignent la séance.

M^{me} PARIS.- Bonjour. **Comme le** temps est très compté, je ne voudrais pas vous pénaliser. Peut-être pouvez-vous vous présenter.

M. AUVRAY.- Bonjour, je suis country manager pour HANSA en France. HANSA, c'est une société suédoise qui est principalement basée en Suède, avec quelques correspondants dans les pays. Avec moi, l'équipe de PHE qui nous a aidés à faire ce travail, dont nous avons discuté.

M. MASSETTI.- Bonjour. Je suis directeur HEEA chez PHE. On a réalisé le dossier en support d'HANSA.

M. BLACHIER.- Bonjour, je suis associé chez PHE.

M. AUVRAY.- Et Pierre-Henri qui vient de nous rejoindre, je le laisse se présenter.

M. PATIN.- Bonjour, je suis le directeur des opérations l'Europe pour HANSA.

M^{me} PARIS.- Merci. Je suis la présidente de la CEESP. Nous n'allons pas présenter tous les membres qui sont heureux de vous accueillir pour ne pas prendre trop de temps sur votre temps d'audition. Je vous propose de nous présenter...

M^{me} FERRETTI.- A distance, ça coupe énormément. On entend très mal ce qui se dit dans la salle. Il y a des coupures. Je vais essayer de voir avec le service informatique si on peut régler cela, mais à distance, on entend très mal.

Une intervenante.- Oui, c'est exact.

M^{me} PARIS.- De toute façon, on va vous écouter pour l'instant, et nous vous entendons très bien. C'est l'essentiel. Je vous laisse faire votre présentation.

M. PATIN.- Très bien, je vais partager.

M. AUVRAY.- On s'est déjà présenté. Merci de nous accueillir pour cette audition.

Cela concerne cette molécule dans la DCI est imlifidase, et au nom de marque IDEFIRIX. C'est une molécule innovante qui permet de désimmuniser les patients qui sont extrêmement immunisés et qui ont en l'occurrence une très faible probabilité de recevoir un greffon rénal. Où en sommes-nous dans les dossiers ? Le 30 mars, la commission de la transparence a attribué un SMR important à ce médicament et une ASMR III dans le traitement de désimmunisation des patients adultes, à savoir l'AMM.

Si vous regardez sur la partie droite de ce schéma, vous rentrez vraiment dans le détail. Vous voyez que ce médicament s'adresse à des patients qui sont extrêmement immunisés et qui ont une probabilité d'avoir une greffe rénale qui est quasiment proche de zéro. Ils sont, pour la plupart, relativement jeunes, en moyenne 56 ans au travers de nos études. S'ils ne sont pas transportés, ils vont passer le reste de leur vie sous dialyse. C'est un point important à considérer pour le travail que nous avons mené, à savoir réaliser une étude médico-économique sur l'utilisation de ce médicament permettant une transplantation *versus* la dialyse.

Je vais laisser la parole à Marc qui va rentrer dans le détail de cette étude, et la raison pour laquelle nous avons sollicité cette audition.

M. MASSETTI.- Tout à fait. Merci Franck. Effectivement, tout d'abord, en guise d'introduction, IDEFIRIX et la greffe rénale qu'il permet revêtent un caractère coût efficace, qui peut-être notamment caractérisé par l'impact budgétaire de la dialyse. En 2020, la Cour des comptes a estimé que la dialyse était associée à un coût d'environ 78 000 euros par patient par an, plus d'un million d'euros par patient à 13 ans. Comparé à la greffe dont le coût a été estimé à plus de 84 000 euros la première année, puis à 14 420 euros lors des années suivantes, on comprend bien que la greffe est susceptible de générer un impact budgétaire négatif par rapport à la dialyse dès la deuxième année. Lorsqu'on inclut le coût d'IDEFIRIX dans l'accès à la transplantation, si on fait une analyse très simpliste, pour un patient qui garderait son greffon à partir de six ans, l'impact budgétaire d'IDEFIRIX devient négatif. On le voit, l'utilisation d'IDEFIRIX et la greffe rénale qu'elle permet peuvent être associées, d'une part à des bénéfices en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie très importants pour les patients. Cela leur permet de stopper la dialyse et d'accéder à la greffe, et à des bénéfices en termes d'économies pour le système de santé, mais aussi en termes d'organisation, avec un moindre recours à la dialyse.

C'est pour cela que l'on considère que le CEPS doit pouvoir tenir compte de ces éléments médico-économiques. Nous avons donc soumis une évaluation de l'efficience, bien moins simpliste que ce que j'exposais en préambule, et qui a abouti aux conclusions qu'IDEFIRIX et la greffe rénale étaient la stratégie dominante par rapport au maintien sous dialyse, que ce soit en termes

d'années de vie gagnées comme de coût par QALY gagné, et ce à partir d'un horizon temporel de 10,5 ans.

Cette évaluation d'efficience, vous lui avez attribué six réserves, deux réserves mineures, trois réserves importantes et une réserve majeure qui porte sur l'utilité associée aux états de santé modélisés. Cela a été jugé, je cite : « fondée sur des sources hétérogènes (...) associée à une absence d'analyse de sensibilité intégrant les données d'une source disponible moins favorable au produit. »

Dans ce contexte, nous souhaitons apporter des précisions sur la modélisation de l'utilité et l'estimation de l'incertitude qui est associée, telle qu'elle a été présentée dans le dossier d'efficience.

Pour commencer rapidement, IDEFIRIX est une enzyme qui clive les IgG en quelques heures après l'administration, et cela inclut les anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur, ce qui crée une fenêtre d'opportunité pour greffer un greffon de donneur décédé au patient. Cela permet d'envisager, c'est le cadre de cette indication, des transplantations chez des patients hyper immunisés qui ont une très faible chance de se voir attribuer un greffon compatible, et pour qui, très vraisemblablement, l'alternative est le maintien sous dialyse avec une très belle probabilité de réponse compatible.

IDEFIRIX s'inscrit dans un contexte d'absence d'alternative pour ces patients et permet de rétablir une équité dans l'accès à la greffe entre des patients hyper immunisés et des patients qui sont moins immunisés.

Le produit et la greffe qui s'en est suivie ont été évalués dans des études cliniques dont les résultats sont disponibles aujourd'hui à trois ans, avec un taux de survie de greffon comparable à ce qui est observé en France aujourd'hui, en termes de performance de la greffe, avec 85 % de survie greffon à trois ans et les pertes de greffon, qui sont essentiellement survenues avant le sixième mois des études. Le taux de survie global est de 90 % à trois ans, avec un décès survenu à douze mois qui n'était pas relié à la transplantation.

L'analyse médico-économique d'IDEFIRIX reposait notamment sur ces données. Elle était basée sur un modèle de Markov à trois états. Les patients traités par IDEFIRIX étaient greffés et rentraient dans l'état greffon fonctionnel. Ils pouvaient perdre ce greffon et passaient dans l'état dialyse. Depuis les deux états, ils pouvaient décéder, et on les comparait à des patients qui ne recevaient pas IDEFIRIX, ne pouvaient pas accéder à la greffe et rentraient donc simplement dans l'état dialyse et de là, pouvaient décéder.

La modélisation pour les patients traités et greffés de la survie des greffons était basée sur les résultats des études cliniques à six mois. Au-delà de ces six mois, comme il y avait très peu d'évènements observés, la survie des greffons a été modélisée à partir des prédictions de l'iBOX. L'iBOX, c'est un outil prédictif développé par le Paris Transplant Group, une équipe française qui, à partir des caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients, six mois après la greffe, permet de déterminer la probabilité de survie du greffon chaque année, jusqu'à dix ans.

Ce sont ces résultats qui ont été obtenus chez 25 patients inclus dans les études cliniques. Ils ont été impliqués dans la modélisation jusqu'à la fin de l'horizon temporel de 10,5 ans qui avait été retenu suite aux demandes du service dans le cadre de l'échange technique. En analyse de référence, en soumission initiale, nous privilégions des horizons temporels plus longs. On voit qu'à 10,5 ans, tant dans la modélisation que chez les patients qui ont reçu un greffon cadavérique en France, on n'a pas atteint la médiane de survie des greffons. On est donc encore sur un horizon temporel qui censure encore une partie des bénéficiaires, mais effectivement, il commence à y avoir beaucoup d'incertitudes au-delà.

En parallèle, les patients étaient associés à une mortalité globale spécifique du statut de réponse fonctionnelle ou du statut dialysé, qui était issu des données observationnelles exhaustives de l'Agence de biomédecine et du registre REIN pour les patients dialysés. Des décrets d'utilité étaient associés aux deux états de santé et ils étaient ancrés à l'utilité en population générale. On va y revenir, cela va être le sujet principal de cette présentation.

Les coûts étaient associés aux consommations de ressources associées aux coûts médicaux directs. Ils étaient issus de l'évaluation médico-économique que la HAS avait réalisée pour comparer les modalités de traitement de substitution de la fonction rénale et de la publication Couillerot-Peyronnet qui l'accompagnait.

Enfin, l'ensemble des paramètres des simulations ont été variés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes. 19 analyses en scénario avaient été présentées.

En termes de résultats, vous les connaissez, mais à 10,5 ans, IDEFIRIX générait 0,8 année de vie gagnée en meilleure santé, avec une meilleure qualité de vie. C'était équivalent à 1,4 QALY supplémentaire par rapport au maintien des patients sous dialyse. C'est ce que l'on voit sur la figure de droite, puisque les patients en gris ont une survie du greffon qui les fait progressivement revenir vers la dialyse, et ont une mortalité associée aux deux états de santé, dialyse et survie greffon, c'est la partie en bleu. Mais cette mortalité est moindre que celle retrouvée dans le bras dialyse, où les patients décèdent plus rapidement.

En termes de coûts, la stratégie traitement IDEFIRIX et dialyse générerait des économies avec à 10,5 ans, le coût cumulé de la dialyse qui dépasse le coût cumulé de la prise en charge de ces patients. Cela inclut le coût d'acquisition d'IDEFIRIX, qui est le poste de coût principal au début de la simulation, puis le coût de la procédure de la transplantation et son suivi, et le coût de retour de dialyse pour les patients qui perdent leur greffon.

A 10,5 ans, on a un gain de survie, un gain de QALY et des économies, ce qui aboutit à la conclusion qu'IDEFIRIX et la greffe sont la stratégie dominante. Ces résultats ont été confirmés par la plupart des analyses de scénarios. Toutes les analyses de scénarios en vert sont associées à une dominance d'IDEFIRIX. La plupart des autres analyses en scénario sont associées à des RDCR inférieurs à 50 000 euros par QALY, donc une susceptibilité à payer inférieure à 50 000 euros par QALY.

Le seul scénario pour lequel un RDCR élevé, supérieur à 120 000 euros a été retrouvé, c'était le scénario qui censurait l'analyse à 5,5 ans, puisque forcément, on perdait une grande partie des bénéfices de santé, et on censurait également une grande partie des coûts associés à la dialyse. On aboutissait donc à des RDCR élevés.

Dans les années de sensibilité déterministe, de la même manière, tous les paramètres testés étaient associés à une dominance d'IDEFIRIX, ou à un résultat coût efficace inférieur à 30 000 euros par QALY et dans les analyses probabilistes, le résultat de l'analyse de référence était confirmé avec un résultat probabiliste moyen très proche, qui confirme la dominance d'IDEFIRIX et un intervalle de crédibilité à 95 % autour de ce résultat, qui allait de la dominance, jusqu'à 55 000 euros par QALY. On est vraiment sûr des résultats qui se répondent les uns aux autres et qui confirment cet intervalle de confiance entre la dominance et 50 000 euros par QALY.

Pour en arriver aux utilités, la méthode qui a été privilégiée pour modéliser l'utilité dans le modèle a été d'abord d'essayer de privilégier des données françaises. Peu de données d'utilité sont disponibles en littérature. Toutefois, l'étude de Yang a été identifiée. C'est une étude française qui porte sur les patients du panel Adelphi dans l'insuffisance rénale chronique, et qui a prouvé chez les patients dialysés, une utilité de 0,622. En revanche, aucune donnée d'utilité n'a été retrouvée pour des patients vivant avec un greffon fonctionnel.

Une revue de la littérature a été réalisée pour identifier ces données. De nombreuses études ont été retrouvées et s'accordaient pour aboutir à des utilités comprises entre 0,87 et 0,81, avec une tendance à être plutôt du côté des 0,81, - 0,83, etc.

En l'occurrence, c'est la donnée de 0,81 issue de l'étude de Liem qui a été retenue. C'est une méta-analyse, une étude qui a agrégé les résultats d'utilité rapportés pour des patients greffés

issus de la littérature. C'est donc cette source qui a été retenue puisque c'était le choix du conservateur, avec l'utilité la plus faible associée à l'état transplanté.

Ces utilités de 0,62 et 0,81 n'ont pas été appliquées telles quelles dans le modèle, puisque cela aurait introduit évidemment un biais dû à la différence entre les populations étudiées et les caractéristiques des études. Au lieu d'appliquer cela simplement et d'avoir un décrétement d'utilité de 0,188, les données ont été ancrées sous forme de désutilité à l'utilité en population générale. C'est-à-dire qu'à chaque fois, on a déterminé le delta, le décrétement d'utilité entre le fait d'être sous dialyse et le fait d'être une personne de la population générale, ou le fait de vivre avec un greffon et le fait d'être une personne de la population générale. On l'a fait en ajustant sur le sexe, la distribution de l'âge des patients, le pays et la méthode d'excitation des préférences.

Cela nous a permis d'obtenir des décrétements d'utilité relativement homogènes, au regard des caractéristiques des patients dans les différentes études. Elles ne sont pas homogènes, mais ajustées, ce qui permettait ensuite de faire des comparaisons. On voit que cette approche était plutôt conservatrice par rapport à l'approche de base, puisqu'on réduisait le décrétement entre les deux états de 0,188 à 0,102.

Par rapport à la réserve majeure qui a été émise sur cette méthode, l'un des regrets qui a été formulé, c'est notamment que nous n'ayons pas du recours à l'étude de Li et al., qui évaluait à la fois l'utilité dans une population sur liste d'attente pour une greffe et une population de transplantés. Attention, ce ne sont pas les mêmes patients. On n'est pas en train de regarder l'augmentation de l'utilité une fois qu'on greffe un patient dialysé.

Par contre, effectivement, cette étude avait une méthodologie commune pour l'évaluation de l'utilité chez ces deux groupes de patients, avec EQ-5D-5L qui a été administré, d'une part chez des patients transplantés pour un rein et pour des patients transplantés pour un rein et un pancréas, ce qui suppose une petite différence avec notre situation évaluée. Le taux de réponse était seulement de 23 %, qui peut également être source de biais, mais qui toutefois aboutissait à une utilité moyenne de 0,83. C'est très proche de ce qu'on retrouvait dans la littérature.

Cette utilité moyenne de 0,83 chez les patients greffés peut être comparée à celle retrouvée chez des patients sur liste d'attente, où, là, 87 % des patients inclus dans l'étude ont répondu au questionnaire EQ-5D-5L, aboutissant à une utilité moyenne de 0,677. C'est une utilité moyenne bien plus élevée que celle de 0,622 rapportée par Yang chez les patients français.

Mais nous aimerions attirer votre attention sur le fait que, comme ce sont des patients au Royaume-Uni, étudiés entre 2011 et 2013, quelques auteurs ne rapportent pas la proportion de patients que cela représente. Il est vraisemblable qu'il y ait une très forte proportion de patients

sous dialyse péritonéale dans cette population, puisqu'en 2012, plus de 20 % des patients au Royaume-Uni étaient traités par dialyse péritonéale. Il est connu que cette modalité de dialyse est associée à une meilleure qualité de vie. Il est possible que cela biaise à la hausse l'utilité pour ces patients par rapport à une population modélisée en 2022 en France, où le taux de dialyse péritonéale est inférieur à 5 %.

Néanmoins, cette étude identifie un décrétement d'utilité de 0,060 entre les deux populations, entre les deux états de santé. Ce décrétement a pu être affiné par une analyse multivariée des auteurs à 0,054, avec un intervalle de confiance à 95 %, de 0,032 à 0,075.

Le second point sur lequel on aimerait apporter des précisions, c'est que cette incertitude et ce décrétement d'utilité ont bien été pris en compte dans nos analyses. Bien que notre décrétement d'utilité dans l'analyse de référence était de 0,102, dans nos analyses de sensibilité déterministes et probabilistes, la variation qui a été prise en compte autour des valeurs d'utilité pour les patients greffés et les patients dialysés. Cela permettait, pour la borne haute de l'utilité des patients dialysés, de retrouver un décrétement de 0,059, très proche de celui rapporté en moyenne par Li et al. Pour la borne basse de l'utilité du greffon fonctionnel, cela permettait d'avoir un décrétement à 0,012, encore inférieur à ce qui a été rapporté à la borne basse de l'intervalle de confiance, à 95 % rapporté par Li et al. On est dans un cas encore plus pessimiste que ce qui aurait été pris en compte si on avait utilisé l'étude de Li et al. dans notre analyse.

En termes de résultats, dans les ASD, les résultats, la variation des données d'utilité et du décrétement d'utilité n'avaient pas d'impact sur les conclusions de l'analyse. IDEFIRIX génère systématiquement davantage de survie en meilleure santé que le maintien sous dialyse. C'est associé à des économies pour la collectivité. Aussi faible que soit le décrétement d'utilité entre les états dialysés et greffons fonctionnels, c'était la stratégie dominante et seuls les coûts étaient susceptibles de déterminer une non-dominance et un RDCR pour IDEFIRIX.

C'est ce que l'on voit sur cette figure, le diagramme en tornade pour les ASD autour du RDCR. Les seuls paramètres qui font que le RDCR devient positif, ce sont les paramètres liés aux coûts. Les paramètres liés aux utilités, qui incluent les valeurs rapportées par Li et al., et leurs incertitudes, n'étaient jamais de nature à modifier les conclusions de l'analyse.

Je vais laisser Martin prendre la parole pour conclure.

M. BLACHIER.- En conclusion, pour résumer l'ensemble des points qui ont été apportés par Marc, l'idée c'était de rappeler que l'on est dans une situation assez exceptionnelle, puisqu'il s'agit d'une situation de dominance dans une maladie ultra rare, avec une population cible, et très probablement rejointe qui sera très faible. Cela concerne les patients qui ont un âge moyen de

56 ans. Ce sont des populations relativement jeunes, souvent des mères multipares. C'est un produit qui, en plus de son efficacité, ramène à une certaine équité dans l'accès à la greffe, puisqu'on ramène dans la greffe rénale un ensemble de gens qui étaient écartés par des événements de vie qui font qu'elles ont été hyper immunisées.

Il me semble que les éléments qui ont été apportés par Marc pour montrer que l'incertitude qui avait été pointée sur la qualité de vie ne remettent pas en cause l'efficacité démontrée de ce produit dans la prise en charge des patientes et des patients hyper immunisés. Il me semble donc que ces résultats sont non seulement intéressants, mais qu'ils ont aussi un caractère assez exceptionnel dans le cadre de cette pathologie.

C'est pour cela en effet que l'on pensait que cela pouvait être intéressant de requalifier la réserve majeure portant sur cette estimation d'utilité. Merci.

M^{me} PARIS.- Je vous remercie beaucoup pour ces interventions. Je vais donner la parole aux membres de la CEESP. Vous savez que l'on vous pose des questions éventuellement, on ne commente pas forcément directement les éléments que vous nous apportez. On rediscute après. Je vais donner la parole aux membres de la CEESP ou aux chefs de projet, si quelqu'un a une question à vous poser [REDACTED]

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci pour votre présentation. J'avais une question concernant les pratiques de dialyse. Vous nous dites que les scores d'utilité sont très dépendants du type de dialyse mis en œuvre. Vous avancez le fait qu'au Royaume-Uni, 22 % des patients étaient sous dialyse péritonéale, ce qui pourrait conduire à un score d'utilité meilleur, si je ne me trompe pas, dans les estimations britanniques. C'est la raison pour laquelle vous privilégiez une source française. Avez-vous des informations sur les pratiques de dialyse dans la population d'analyse, au Royaume-Uni et en France ?

Il me semble que vous nous dites que dans l'étude de Li, on ne sait pas quelles étaient les modalités. Par contre, c'est une étude qui avait l'avantage d'être dans une population relativement proche de la population attendue dans la pratique courante. Ce sont des patients qui sont en attente de greffe, contrairement à toutes les autres sources de données que vous mentionnez. Pour Yang, il n'y a pas de description du tout de la population concernée, puisque l'étude de Yang n'est pas une étude de mesure de qualité de vie. C'est une étude de validation d'un mapping d'une échelle de qualité de vie vers une autre. Il me semble, sauf erreur de ma part, que dans votre dossier, vous ne présentez pas les données sources mobilisées dans l'étude de Yang. Donc on ne connaît pas les caractéristiques de la population, et on ne connaît pas a fortiori les modalités de dialyse. On ne connaît pas non plus les pratiques de dialyse attendues dans la

population d'analyse en France et au Royaume-Uni. Avez-vous des éléments complémentaires sur ce point, s'il vous plaît ?

M. MASSETTI.- Tout à fait. Sur la dialyse péritonéale en France, on n'a pas de données spécifiques à la population. C'est un problème récurrent du dossier, c'est que les données de l'Agence de biomédecine, qui, elle, qualifie le taux de traitement incompatible et l'hyperimmunité des patients ont rarement permis de se prononcer sur des détails relatifs aux caractéristiques de la population que l'on cherche à modéliser.

Ce que l'on sait, c'est qu'en France, 4 % des patients sont sous dialyse péritonéale. On ne sait pas si effectivement c'est quelque chose qui est lié au temps passé sous dialyse ou au fait d'être sur liste d'attente.

Ce point soulevé sur l'impact de la dialyse péritonéale sur la mesure de l'utilité dans la population et cela correspond aux cinq populations modélisées, est certes important. C'est un élément que nous aimerions apporter en termes d'éclairage sur cette incertitude qui peut porter sur ces données.

Par ailleurs, l'autre point vraiment important de cette présentation, c'était le fait que l'incertitude liée à l'évaluation de l'utilité chez ces patients, que ce soit des patients VP et des patients dialysés, c'est quelque chose qui a été pris en compte dans notre analyse et qui englobait même plus que ce que l'on pourrait avoir dans l'étude de Li. On peut penser que cette incertitude très importante que l'on a intégrée dans une analyse de sensibilité pourrait justement permettre de se positionner par rapport au fait que peut-être que les patients Français sur liste d'attente qui sont dans cette situation recourent plus à la dialyse péritonéale, et ont peut-être une meilleure activité que les patients de l'étude de Yang.

Ce que l'on voit, c'est qu'effectivement, systématiquement dans nos résultats, cela n'a pas d'impact. Aussi faible que ce soit le décrétement d'utilité que l'on puisse appliquer entre les deux états de santé, ce n'est pas du tout de nature à remettre en cause les conclusions de l'analyse.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci pour votre réponse. En effet, vous nous dites que les analyses de sensibilité menées sur les scores d'utilité en valeur absolue, en particulier dans l'analyse déterministe, ont peu d'impacts puisqu'elles ne remettent pas en cause la dominance du produit par rapport à la dialyse. C'est complètement attendu dans une analyse déterministe. Évidemment, si l'on ne modifie pas le coût et que la stratégie est moins coûteuse, on ne s'attend pas à ce que cela puisse remettre en cause la situation de dominance, sauf à inverser les scores d'utilité. Mais on n'a pas de doute sur le fait que ce ne soit pas du tout plausible comme estimation, donc on n'en attend pas tellement d'impact.

Par ailleurs, ce qui est intéressant dans l'analyse, c'est l'exploration de l'incertitude globale. Les résultats estimés montrent une différence de coût qui est extrêmement faible, particulièrement sensible au coût de la dialyse. Or vous avez indiqué dans votre dossier que les pratiques de dialyse changeaient. D'ailleurs, pour l'estimation du coût de la dialyse, vous avez mis à jour les données pour tenir compte de l'évolution du coût de la dialyse, qui tend à diminuer avec le temps du fait des évolutions de pratiques.

Dans quelle mesure pensez-vous que l'incertitude globale est explorée ? Finalement, la seule analyse qui permet d'explorer l'incertitude globale, c'est d'intégrer à la fois l'incertitude sur les coûts et l'incertitude sur les utilités. La seule analyse qui intègre ces doubles composantes, plus les autres sources d'incertitude, c'est l'analyse probabiliste. Or, il n'y a pas d'analyse probabiliste avec l'étude de Li, dans laquelle il y a une estimation cohérente des scores d'utilité dans une population de patients proche de la population attendue en pratique.

M. MASSETTI.- Si les données d'utilité et leur variabilité ont bien été incluses aux analyses de sensibilité probabiliste. Cette distribution de l'incertitude plus large que celle issue de l'étude de Li, on l'a bien appliquée dans les analyses probabilistes. On a bien pris en compte la variabilité, comme vous le dites, simultanée et l'incertitude sur toutes les composantes de l'analyse, y compris sur une incertitude un peu arbitraire autour du coût de suivi des patients greffés qui auraient été traités par IDEFIRIX et que nous avons intégrés dans la simulation, en considérant que ces patients coûtaient jusqu'à 10 % plus cher que les autres dans leur suivi de la greffe. Tout cela a bien été pris en compte dans les analyses probabilistes. Bien sûr, nous n'avons pas d'analyse spécifique d'ASP qui aurait tourné spécifiquement en centrant le décrétement d'utilité moyen sur la valeur de Li et al. Mais cette incertitude, dont nous avons démontré qu'elle englobait les résultats de Li et al., elle a bien été prise en compte dans les ASP et les résultats des ASP montrent qu'à 95 %, le RDCR d'IDEFIRIX est compris entre la dominance et 55 000 euros par QALY.

Un chef de projet, , pour la HAS.- Avec une valeur d'utilité centrée sur les données de l'approche indirecte que vous avez retenues en analyse de référence.

M. MASSETTI.- Oui, tout à fait.

M^{me} RAIMOND, pour la HAS.- Merci.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres questions ? Non. Apparemment non, pas d'autres questions. Souhaitez-vous ajouter quelque chose ?

M. AUVRAY.- Non.

M. PATIN.- En conclusion, peut-être rappeler ce qui a été dit en introduction puis en conclusion, que les populations observées sont des populations relativement jeunes. Le chiffre de 56 ans est un chiffre connu. L'horizon à dix ans est un horizon qui nous amène sur des âges réalistes. Nous considérons que cette analyse est extrêmement applicable à la réalité observée en France.

M^{me} PARIS.- Entendu. Merci beaucoup pour cette audition. Nous allons continuer la séance de la CEESP et délibérer. Je vous remercie.

Messieurs Auvray, Blachier, Massetti, Patin quittent la séance.

M^{me} PARIS.- Nous nous reconnectons en groupe de travail CEESP. J'espère que ce sera meilleur. [REDACTED] peux-tu nous faire un debrief sur le résultat de cette audition ? Nous en avons discuté hier, mais j'ai trouvé certains arguments du laboratoire assez convaincants, mais ils ne le sont pas tous. Par ailleurs, il y a des données qui nous sont apportées après la remise des dossiers, qu'on ne peut pas prendre en considération, puisque c'est la règle. On ne peut pas prendre de nouvelles données à ce stade.

Un chef de projet, , pour la HAS.- Oui, il y a un point sur lequel je souhaiterais attirer l'attention de la CEESP sur ce qui nous avait ennuyé dans l'analyse de référence proposée par le laboratoire sur l'estimation d'utilité. Ils avaient une approche indirecte dans laquelle ils ajustaient les données sur assez peu de facteurs. En particulier pour Yang, ils ajustaient sur l'âge, et pour Liem, le score d'utilité lié à la greffe, ils ajustaient sur le pays, l'âge et le sexe. On avait discuté de savoir s'il n'y avait pas d'autres facteurs qui pouvaient expliquer le niveau de qualité de vie et le score d'utilité que l'on n'aurait pas pris en compte. On avait du mal à les identifier, mais on soupçonnait qu'il y en ait.

Là, ils viennent finalement nous apporter l'argument que peut-être ce qui détermine le plus le score d'utilité et la qualité de vie, c'est la modalité de dialyse reçue par les patients dans l'état de santé auquel on s'intéresse. Là, pour le coup, c'est une donnée qui n'est absolument pas contrôlée. Cela vient peut-être renforcer le premier terme de notre argument, en disant : finalement, ce qui serait le plus déterminant, ce serait sous quelles modalités de dialyse est le patient, lorsqu'il est en période d'attente de greffe, de transplantation.

On n'a pas de présentation de l'étude de Yang qui est utilisée en analyse de référence, mais a priori, ce n'est pas une étude qui est ciblée sur les patients en attente de greffons. C'est une étude sur les patients sous dialyse. La seule étude pour laquelle on a cette information, c'est l'étude de Li. Cela renforce encore plus l'intérêt d'être dans une population proche de la population d'analyse.

À l'inverse, leur deuxième argument, qui est de dire qu'ils testent en analyse de sensibilité un intervalle qui est finalement plus grand que celui que l'on aurait observé si on avait retenu Li, est correct aussi. Mais il est testé en analyse de sensibilité déterministe, ce qui a une portée relativement limitée puisqu'on varie un seul paramètre, donc cela ne remet pas en cause la situation de dominance. Cela fait quand même varier le différentiel de QALY, du simple au double. On soupçonne que si on introduit également l'incertitude sur les coûts, cela peut potentiellement faire varier le RDCR de façon assez significative. On a cette approche très indirectement dans l'analyse de sensibilité probabiliste, où ils reprennent effectivement les intervalles assez larges autour des estimations de Liem et de Yang. Mais on est dans une analyse probabiliste où la distribution des valeurs d'utilité est très centrée sur la valeur centrale.

On va avoir quelques observations qui sont dans les extrêmes, au-delà de l'intervalle de Li, mais l'immense majorité des tirages au sort des paramètres va se situer assez proche de la valeur centrale qui est retenue en analyse de référence. J'ai le sentiment qu'il nous manque vraiment une analyse de sensibilité qui aurait été de faire finalement une analyse en scénario avec une autre source de données homogène dans laquelle on aurait refait tourner une analyse probabiliste. C'est le sentiment que j'ai à l'issue de cette audition.

M^{me} PARIS.- Entendu. Marc a demandé la parole.

M. BARDOU.- J'ai deux petites questions. La première, qui est extrêmement naïve : quel est l'enjeu pour eux dans cette demande d'audition et dans cet avis et cette réserve majeure qui a été faite, au-delà d'une question d'affichage ?

La deuxième question, c'est sur l'interaction qui vient d'être faite sur les qualités de dialyse chez les patients en France. Est-ce des dialyses péritonéales ou de l'hémodialyse ?

Sur le fait de dire que la population, c'est des patients en attente de greffe ou des patients qui ne sont pas en attente de greffe. Là aussi ce n'est pas du tout mon domaine d'expertise, mais ma question, c'est : un patient qui est dialysé, sauf contre-indication x ou y, est en attente de greffe. La dialyse, c'est une situation qui est extrêmement contraignante. Cela change-t-il quelque chose dans l'analyse médico-économique, d'abord sur la proportion de patients en hémodialyse ou dialyse péritonéale ? Deuxièmement, le fait de cibler une population et de la définition d'une population en attente ou pas de greffons, cela change-t-il quelque chose ?

Pour mémoire, la première question, c'est quel est l'enjeu pour eux dans cette demande d'audition et de lever la réserve majeure ?

M^{me} PARIS.- Je propose de prendre la question de Dominique avant de passer aux réponses, à moins que ce soit une réponse.

M^{me} POLTON.- Ce n'est pas vraiment une réponse, mais c'est un élément peut-être de débat. Il me semble effectivement, je ne suis pas du tout une spécialiste de (*inaudible 1.07.33*) chronique, terminale, mais il se trouve qu'à l'assurance-maladie, on a beaucoup travaillé là-dessus, et j'ai aussi beaucoup travaillé partiellement avec (*inaudible 1.07.41*). Il me semble que l'un des enjeux en France, c'est d'inscrire le maximum de gens, et rapidement, sur les listes d'attente de greffe. En principe, la greffe est quand même le traitement de référence.

Il me semble aussi, mais c'est sous le contrôle de gens qui sont plus spécialistes que moi de ces questions, que la dialyse péritonéale est plutôt, me semble-t-il, notamment pour des gens âgés qui sont peut-être moins éligibles ou moins susceptibles d'être greffés. Mais il me semble que là aussi, on peut peut-être avoir quelques données.

J'aurais tendance à dire aussi qu'en principe, on doit être greffé, en tout cas, la plupart des gens qui sont en dialyse auraient vocation à être greffés s'il y avait assez de greffons et s'ils étaient inscrits suffisamment rapidement sur les listes, parce que c'est l'un des enjeux en France. Et c'est une des sources d'inégalité majeures entre les centres et entre les zones géographiques.

M^{me} PARIS.- Entendu, merci. Peut-être sur l'enjeu, on peut dire un mot. Ce dossier a une réserve majeure, et par ailleurs un problème d'incertitude globale majeure qui fait qu'en général, dans ce cas, on ne communique pas le résultat. Naturellement le CEPS a l'ensemble du dossier, mais on lui communique le message, que finalement il ne peut pas faire beaucoup confiance aux résultats qui sont présentés.

L'enjeu de requalifier la réserve majeure n'est pas complètement évident, et peut-être effectivement en termes d'affichage, et peut-être pour le benchmarking international, je ne sais pas s'il a utilisé ces méthodes ailleurs en termes de négociation de prix.

Je laisse [REDACTED] répondre.

Un chef de projet, pour la HAS.- Effectivement, je ne crois pas que cela ait un impact très fort sur la conclusion générale, sur l'estimation de l'efficience sur ce dossier.

Concernant les autres points, c'est aussi une question de cohérence. Certes tous les patients sont potentiellement en attente de greffe et on souhaiterait greffer tous les patients, mais on a quand même l'impression... Il y a quelques données dans le rapport du registre REIN qui avait l'air de dire que l'hémodialyse était plutôt plus fréquente chez les patients plus jeunes par rapport à la dialyse péritonéale. Il se trouve que les patients sur une liste d'attente sont généralement aussi plutôt plus jeunes que la moyenne des patients. Les patients greffés sont plus jeunes en général que le patient moyen sous dialyse.

Cela tendrait à limiter l'argument du laboratoire selon lequel le fait qu'il y ait beaucoup de dialyses péritonéales en Angleterre conduirait à un score d'utilité en Angleterre plus élevé, mais à l'inverse, on peut imaginer plus...

M^{me} POLTON.- Il me semble que les gens en dialyse péritonéale en Angleterre, si je continue et si j'ai bien compris, ont un score plus élevé qu'en hémodialyse, parce que c'est une dialyse plus facile, d'une certaine manière, en termes de vie quotidienne. Mais chez nous, c'est plutôt pour des gens plus âgés.

Je crois que le score était plus élevé, il me semble que c'était 77 par rapport à l'hémodialyse...

Un chef de projet, , pour la HAS.- Oui, le score était plus élevé dans les données anglaises, mais...

M^{me} POLTON.- Donc le différentiel est plus faible. Mais chez nous, les gens sont plutôt sans doute en hémodialyse, ceux qui sont en attente de greffe. En tout cas, très peu doivent être en dialyse péritonéale, je pense.

Un chef de projet, , pour la HAS.- Mais dans l'étude de Li, on est chez des patients... Les 22 %, c'est sur les pratiques moyennes de greffe au Royaume-Uni, et l'étude de Li n'est pas sur une population moyenne au Royaume-Uni, elle n'est que chez des patients qui sont sur liste d'attente de greffe. On ne sait pas du tout, s'ils ont les mêmes modalités de dialyse que la population moyenne, au Royaume-Uni.

M^{me} PARIS.- Là, il y a quelque chose qui m'échappe.

M^{me} POLTON.- Non, je ne crois pas. Là, je pense qu'on le sait.

M^{me} PARIS.- il y a quelque chose qui m'échappe parce que je ne vois pas comment, si ce ne sont que des patients en attente de greffe... Ah, si, donc ils sont beaucoup plus en péritonéale qu'en France.

M^{me} POLTON.- Oui, parce que globalement la dialyse péritonéale est beaucoup plus développée dans d'autres pays que chez nous, mais c'est effectivement un sujet qu'on avait beaucoup travaillé. Effectivement, chez nous, de manière générale, c'est très faiblement utilisé et c'était un sujet de débat. Effectivement, les gens qui sont en attente de greffe ont plus de chances d'être en dialyse péritonéale au Royaume-Uni qu'en France. Il me semble que cela paraît logique, compte tenu de ce qu'on sait des modalités générales de prise en charge dans ces différents pays.

Un chef de projet, pour la HAS.- Mais dans l'étude de Li, les modalités de dialyse ne sont pas rapportées. On ne sait absolument pas. Le problème général, c'est qu'ils nous disent que la modalité dialyse est importante parce qu'elle peut déterminer la qualité de vie. Mais elle n'est pas du tout contrôlée dans aucune des sources de données. Dans le rapport que l'industriel nous

avait déposé, à aucun moment ce point n'est venu dans la discussion. Il apparaît au moment de l'audition, mais la question de l'impact des modalités de dialyse sur les utilités n'a jamais été évoqué dans le dossier déposé par le laboratoire.

M^{me} PARIS.- Je suis en train de penser si à un moment, dans le dossier, on prend en compte l'utilité des patients, la population cible d'IDEFIRIX en attente de greffes ? Parce qu'on peut imaginer, mais je ne pense pas que l'on ait besoin de cette utilité ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est celle que l'on voudrait avoir. Dans l'idéal, on voudrait avoir l'utilité des patients non seulement en attente de greffe, mais hyperimmunisés, donc potentiellement qui en plus ont déjà eu des greffes préalables. C'est ce que nous voudrions avoir et c'est ce que nous aurions eu si nous avions pu utiliser les données de qualité de vie collectées dans l'essai. Là, on était dans la population d'intérêt. Mais cela, on ne l'a pas du tout. On est très loin de cette utilité.

De la même façon que l'on n'a pas non plus de données d'utilité chez les patients greffés après traitement par imlifidase. On a toujours de l'utilité chez les patients qui ont été greffés (*inaudible 1.14.30*) par traitement, puisque celui-là n'était pas disponible.

M^{me} PARIS.- D'accord. Y a-t-il d'autres questions ?

M. RUSCH.- C'était plus deux remarques. Pour avoir travaillé localement sur les profils des patients en hémodialyse ou en dialyse péritonéale, il y a pour quelques patients qui sont en dialyse péritonéale une forte demande, exigence de maîtrise et de contrôle de leur vie quotidienne. Je veux dire par là qu'il y a peut-être un effet âge, je ne sais pas. Mais dans l'étude que nous avons menée, il y avait un effet profil psychologique qui existait aussi, quelle que soit la demande ou les perspectives de greffe derrière. Cela mériterait certainement des études plus complémentaires et plus importantes que celles auxquelles je fais référence.

Le deuxième point, c'est sur la discussion que nous avons là sur les sources. Cela sous-entend-il malgré tout que nous n'aurions pas les informations et les données sur les patients en attente de greffe ? C'est peut-être un problème en France de données disponibles en termes de caractérisation de la qualité de vie sur l'utilité selon les caractéristiques des patients. Ne nous manque-t-il pas des données, par rapport à d'autres pays ?

Parce qu'on fait référence de ce fait sans arrêt à des problématiques de sources, ou on n'intègre pas d'autres sources. C'était juste une question un peu naïve de ma part et sans lien, forcément. Je vous prie de m'en excuser. Faut-il avoir des recommandations ensuite pour avoir des sources de données à l'avenir plus utiles dans ce domaine ?

Un chef de projet, , pour la HAS.- Effectivement nous n'avons pas beaucoup de données de qualité de vie française. C'était bien le problème sur ce dossier, c'est que les données de qualité de vie, il a fallu aller en chercher de façon assez détournée pour retrouver des scores d'utilité. Une partie des estimations d'utilité sont fondées sur l'étude de Liem chez les patients transplantés. C'est une étude anglaise. Il n'y a que l'étude de Yang, mais encore une fois, qui n'est pas une étude de collecte de qualité de vie. C'est une étude de mapping, de validation d'un outil. Probablement, cela manque.

M^{me} PARIS.- Entendu. J'imagine que si personne d'autre n'a de questions, nous devons voter. Si je comprends bien, le laboratoire n'a pas vraiment apporté d'argument pour requalifier la réserve majeure. On peut toujours se demander si nous avons été trop sévères. Avez-vous, dans la salle ou dans l'audience, un avis sur la question ? Considérez-vous qu'il faudrait que l'on revoie cette réserve ? Pierre-Jean.

M. BENEZET.- Excuse-moi, je reviens un peu en arrière, parce que j'avais un questionnement. Il a été évoqué à plusieurs reprises l'évolution dans la technologie des dialyses. Effectivement, on voit bien que les choses évoluent, le matériel évolue, la prise en charge à domicile évolue et également la prise en charge des shunts aussi évolue. Disons que la qualité de la vie évolue dans le temps, et grâce à des progrès technologiques. Est-ce pris en compte dans une étude de ce type ou pas ? Comment peut-on le prendre en compte ? N'est-ce pas finalement un des éléments dans ce dossier où l'on a du mal à se projeter ?

Un chef de projet, pour la HAS.- En ce qui concerne la qualité de vie, je ne pense pas que ce soit pris en compte parce qu'encore une fois, l'étude de Yang qui est utilisée pour estimer le score de qualité de vie chez les patients sous dialyse, c'est une étude qui date de 2019. Encore une fois, c'est une étude de mapping qui se fonde sur des données qui elles-mêmes avaient été publiées en 2008. Les données, probablement, étaient encore antérieures. Donc sur la qualité de vie non.

L'avantage de l'étude de Li, c'est qu'elle date de 2017, donc elle est bien plus récente.

Par contre, cela été pris en compte sur les coûts, puisque le laboratoire se fonde, pour estimer le coût de l'analyse, sur le rapport qui avait été fait par la HAS sur le coût des différentes modalités de dialyse qui datait de 2014 et qui était fondé sur des données de 2009. Ils ont mis à jour les coûts en recalculant un coût moyen pondéré par les différentes modalités de type de dialyse, à partir du rapport REIN 2018. Sur les coûts, on a une estimation qui reprend la répartition des modalités de dialyse publiée en 2018 en France.

On observe des tendances continues de transfert de type de dialyse vers une autre dialyse, plutôt moins coûteuse, mais cela s'arrête au rapport REIN 2018.

M^{me} PARIS.- Mais nous n'avons pas de données sur la qualité de vie.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non.

M^{me} PARIS.- Effectivement, on peut imaginer que si les techniques rendent la dialyse et la vie plus facile, on devrait avoir un avis sur la qualité de vie. Cela veut juste dire que si on utilise des données de qualité de vie, il ne faut pas qu'elles soient trop anciennes. Là ils n'ont pas utilisé Li, ils ont utilisé Yang, Liem.

Un chef de projet, , pour la HAS.- Liem, c'était une étude anglaise, c'est une revue systématique de la littérature. Ce n'est pas une collecte directe des données. C'est une publication de 2008, une revue systématique qui date de 2008.

M^{me} POLTON.- Elle porte sur les données qui sont de quand à quand ? Parce que les revues systématiques, elles prennent des études antérieures.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, mais ce n'était pas rapporté par l'industriel. On n'a pas beaucoup discuté des données présentées. Et Yang, c'était une étude de 2019, mais fondée sur des données qui avaient elles-mêmes été publiées en 2008, sur une étude européenne. Je ne sais pas quelle était la date de collecte des données, mais c'était antérieur à 2008.

M^{me} PARIS.- Et celles que l'on suggérerait d'utiliser, sur lequel ils sont revenus, Li, c'était 2012. Mais après ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Li, c'est une étude qui a été publiée en 2017 sur des données collectées entre 2011 et 2013.

M^{me} PARIS.- C'est un peu mieux, c'est un peu plus récent.

Dominique, tu voulais ajouter quelque chose ?

M^{me} POLTON.- Non, c'était plutôt sur ce qui venait d'être dit précédemment. C'est quand même difficile dans une étude où on essaye déjà d'élaborer des éléments sur les différentiels d'efficacité, ensuite, sur les différentiels de coûts. Je pense qu'on peut difficilement demander à avoir en plus un regard prospectif sur comment ces coûts seraient susceptibles d'évoluer avec les progrès techniques qui pourraient être faits, sur la modalité qui est la modalité alternative à celle que l'on étudie d'une certaine manière, qui est le comparateur.

Il me semble que cela n'existe pas dans nos dossiers et qu'honnêtement, ce serait... C'est sûr que c'est très possible que les coûts de la dialyse soient amenés à évoluer, on sait que des technologies arrivent. Mais à un moment donné, on a une situation avec des coûts qui sont d'ailleurs toujours un peu rétrospectifs, plus ou moins actualisés et des efficacités. C'est très difficile d'avoir en plus

une espèce de prospective, en disant : oui, mais ce ratio pourrait varier. On le fait d'une certaine manière avec le graphique en tornade pour dire si les coûts de la dialyse évoluent, voilà comment cela peut faire évoluer le ratio. En revanche, rajouter une sorte de prospective en disant : voilà ce que sera le RDCR dans x années, cela paraît (*inaudible 1.22.58*). Je ne sais pas ce que vous en pensez.

M^{me} POLTON.- On ne voit cela nulle part dans le dossier.

M^{me} PARIS.- D'autant que si les coûts diminuent et la qualité de vie augmente, tout cela jouera à l'avantage des produits qu'on utilise. Donc requalification ou non ? Je me souviens qu'on en avait discuté au moment du...

M^{me} POLTON.- J'ai un peu des doutes. Ce qui est vrai, c'est que les critiques sont tout à fait fondées. Après, c'est un peu le résultat global. C'est-à-dire que si l'on estime que finalement, on a suffisamment mesuré l'amplitude de ce que cela pouvait donner, c'est vrai que ce n'est pas forcément dominant.

M^{me} PARIS.- Et aux mesures de l'amplitude autour d'une analyse de référence que l'on conteste, c'est ce qui pose problème.

M^{me} POLTON.- Oui.

M^{me} PARIS.- Il faut que nous nous décidions. Voulez-vous qu'on vote ?

Emmanuel.

M. RUSCH.- J'ai juste une question sur la non-utilisation de Li, de la source. Cela avait-il été évoqué ? Ils n'ont pas voulu l'intégrer ? Comment cela s'est-il passé ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est cela. La publication n'était pas évoquée dans le dossier initial. On leur a demandé, en échange technique, de discuter et d'expliquer pourquoi cela n'avait pas été intégré, voire de faire une analyse l'intégrant. Ils ne l'ont pas faite. Ils nous expliquaient juste ce que c'était parce que c'était fondé sur le EQ-5D-5L, et que les autres sources de données étaient en EQ-5D-3L, donc cela ne collait pas. Mais s'ils avaient pris les deux valeurs d'utilité à partir de l'étude de Li, il n'y avait pas ce problème d'homogénéité avec du 3L.

Encore une fois, l'argument sur le type de dialyse n'a absolument pas été évoqué dans le dossier initial, et nous n'avons pas d'analyse de sensibilité fondée sur l'étude de Li. C'est-à-dire que ce n'est même pas : on fait l'analyse de sensibilité, et on vous explique pourquoi on pense qu'elle n'est pas recevable. C'est qu'il n'y en a pas eu de faite sur cette étude.

M^{me} PARIS.- Entendu. Je ne vois pas d'autre main. Nous allons procéder au vote. On vote sans requalification, on reste sur la réserve majeure. Voulez-vous qu'on se prononce ? Si vous pensez qu'il faut requalifier, vous pouvez vous manifester maintenant, sinon on vote.

M^{me} SILVA.- J'ai juste une petite question [REDACTED] tu as dit qu'ils avaient apporté d'autres éléments après la date limite. Quels étaient les éléments qu'ils ont apportés ? Puisque la question de l'évolution des méthodes de dialyse est venue là, il y a peu, encore après l'échéance technique et la date limite.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est l'argument pour rejeter l'étude de Li qui devrait être rejeté parce que les modalités de dialyses ne sont pas les mêmes. C'est ce qui a été présenté après.

M^{me} PARIS.- Si je ne m'abuse, dans le graphique Tornado, les barres qui concernaient l'impact de la variation de la mesure de l'utilité qui effectivement impactaient tous le RDCR de façon négative, si je me souviens bien.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce n'était pas dans le dossier, non plus.

M^{me} PARIS.- Malheureusement, on est toujours sur des analyses autour de la liste de référence, mais malgré tout, ce sont des éléments intéressants de voir que cela fait varier le RDCR toujours dans le même sens. On reste sur le dossier initial ? Bon, on va procéder au vote.

Il est procédé au vote.

La CEESP émet un avis favorable à l'unanimité des 21 votants.

M^{me} PARIS.- C'est parfait. Merci beaucoup.

Nous pouvons conclure cette CEESP.