

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

28 février 2023

TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

1. Avis en phase contradictoire — Avis économique XENPOZYME (SANOFI AVENTIS France) — ECO-EFFI 572

Mme PARIS.- Nous pouvons donc passer, avec un peu d'avance, à la phase contradictoire pour XENPOZYME. Les chefs de projet vont nous parler des demandes qui ont été exprimées par le laboratoire et qui doivent être traitées par la CEESP. Il y avait par ailleurs des petites demandes de modification de formulation qui sont des choses non essentielles que nous adoptons en Bureau. Allez-y, je vous en prie.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter la phase contradictoire de XENPOZYME, qui était indiqué dans une maladie rare. Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et aux collectivités et divers services publics. L'indication est le traitement enzymatique substitutif des manifestations non neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes.

Dans cette indication, le laboratoire revendiquait une ASMR de niveau III et un SMR important. Il s'agit d'un nouveau produit avec un mécanisme d'action un peu particulier. Il s'inscrit comme une nouvelle option thérapeutique parce que jusqu'à présent, les patients étaient traités uniquement par soins de support.

Pour rappel, l'avis avait été voté à la CEESP du 31 janvier. Sur ce dossier, le résultat de l'analyse avait été invalidé en raison de deux réserves majeures, une réserve importante et six réserves mineures.

Il n'y avait pas d'analyse d'impact budgétaire dans ce dossier. En termes de conclusions et de réserves majeures, le laboratoire n'a pas demandé de modification ou de requalification des réserves majeures.

Les seules demandes du laboratoire concernaient une demande de requalification d'une réserve importante en mineur, que nous allons vous présenter aujourd'hui, et la suppression d'une réserve mineure. Cette dernière réserve a été discutée en Bureau et ne vous sera pas présentée aujourd'hui.

Pour rappel, voici les anciennes réserves. Sur les événements indésirables, nous acceptons la suppression. Nous allons passer à la réserve importante.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour rappel, nous avons proposé une réserve importante sur l'observance puisqu'il y avait une incertitude qui entourait l'estimation du taux d'observance de 89,8 % chez l'adulte en phase d'entretien. En effet, l'industriel n'avait pas tenu compte du taux

d'observance observé dans l'étude LTS, qui était de 98,6 %. Il y avait donc une hétérogénéité entre les données d'efficacité qui reposaient à la fois sur l'étude ASCEND Extension et sur l'étude LTS, et les données d'observance influençant le coût qui reposaient uniquement sur les données d'ASCEND Extension.

Si l'observance venait à être supérieure en pratique courante, alors le RDCR serait impacté à la hausse comme le montrait l'analyse de sensibilité en scénario testant un taux d'observance maximal de 100 % et pour laquelle le RDCR était augmenté de 11 %.

Le libellé de la réserve importante était le suivant : « incertitude entourant l'estimation du taux d'observance chez l'adulte en phase d'entretien, et ce d'autant plus que les données d'efficacité appliquées correspondent à une meilleure observance. L'impact de l'observance sur le RDCR est fort. »

L'industriel nous demande de requalifier cette réserve en réserve mineure et nous demande les changements suivants. Il demande de modifier la fin de la première phrase en « observance légèrement améliorée » à la place de « meilleure observance ». Par ailleurs, l'impact de l'observance sur le RDCR est selon lui modéré et pas qualifié de fort comme nous l'avions proposé.

Il justifie cela par le fait que l'écart entre les deux valeurs, donc la valeur de 89,8 % de l'étude ASCEND Extension et la valeur de 98,6 % de l'étude LTS, serait modéré. De plus, selon lui, si les deux taux avaient été retenus, cela aurait finalement amené à augmenter légèrement le taux d'observance moyen, et l'impact maximal de ce choix est de 11 %, puisqu'en effet il a testé en analyse de scénario une observance maximale de 100 % et nous voyons que le RDCR augmente de 11 %, ce qui selon lui peut être considéré comme modéré.

Toutefois, nous vous proposons de refuser cette requalification de réserve importante en réserve mineure pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il y a un problème méthodologique lié à l'utilisation de sources hétérogènes entre l'estimation de l'efficacité issue de deux études et celle des coûts de traitement issue uniquement d'ASCEND Extension pour les années après l'année 1.

De plus, la justification de l'industriel ne nous paraît pas convaincante. C'est un choix non conservateur qui favorise le produit évalué, donc asciminib, puisqu'un taux d'observance plus réduit est retenu en analyse de référence, ce qui sous-estime le coût d'acquisition du produit évalué et donc le RDCR. De plus, le taux d'observance est la seconde variable qui influence le plus le RDCR.

Il est à noter aussi que l'impact de l'observance sur le RDCR est certes modéré en variation relative du RDCR, puisqu'il augmente de 11 %, mais conséquent en termes de différentiel absolu, puisque nous sommes sur des valeurs de RDCR très élevées, de 1,9 million chez les adultes et 1,6 million

chez les enfants pour rappel, même si ces résultats sont invalidés par les réserves majeures. Cette variation relative du RDCR de 11 % conduit donc à une hausse de 216 000 euros par QALY, ce qui nous paraît conséquent.

Enfin, une réserve importante avait été privilégiée pour l'observance afin de différencier l'effet de ce choix méthodologique sur les résultats par rapport aux autres choix méthodologiques pour lesquels nous avons proposé des réserves mineures et pour lesquels le RDCR variait de 0 à 2 % au maximum.

Nous vous proposons donc de reformuler la réserve importante comme suit : « incertitude entourant l'estimation du taux d'observance chez l'adulte en phase d'entretien et ce d'autant plus que les données d'efficacité appliquées correspondent à une meilleure observance ».

Sur cette phrase, la réserve n'a pas été modifiée. Nous vous proposons donc d'ajouter « l'impact de l'observance sur le RDCR est certes modéré en variation relative du RDCR, mais conséquent en termes de différentiel absolu ». Il est à noter que nous proposons de ne pas intégrer le différentiel de 216 000 euros par QALY dans le libellé de la réserve, mais celui-ci est repris dans le tableau d'analyse critique. Voilà.

Mme PARIS.- Merci beaucoup. Les rapporteurs souhaitent-ils s'exprimer ? C'est comme vous le souhaitez.

Mme le Dr GRANON.- Non, je n'ai pas de remarque particulière. Nous sommes effectivement sur un RDCR complètement stratosphérique, de plus invalidé. Dire que c'est modéré quand on a une variation de 216 000 euros est un peu faux. Il y a aussi le problème des sources hétérogènes dans ce dossier, où finalement l'industriel prend d'un côté et laisse de l'autre. Je conserve la réserve et sa formulation telle qu'elle est proposée. Merci aux chefs de projet.

M. PERRIER.- Pour ma part, je suis également d'accord avec les propositions qui ont été formulées.

Mme PARIS.- Je suis tout à fait d'accord avec le fait de garder cette réserve importante. Par contre, juste sur la formulation, « les données d'efficacité appliquées correspondent à une meilleure observance », est-ce bien ce que vous voulez dire ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, puisque les données d'efficacité pour les adultes sont basées sur l'étude ASCEND Extension et l'étude LTS tandis que pour les coûts et donc pour l'observance, ils se basent uniquement sur ASCEND Extension et ils ne tiennent pas compte de l'étude LTS.

Mme PARIS.- Oui, c'est parfait. Merci. Y a-t-il d'autres commentaires ? Non. Écoutez, c'est très bien. Je pense que nous sommes d'accord, en particulier avec les remarques que Claire vient de

faire. C'est vrai que ce dossier est quand même tout à fait étonnant, donc nous maintenons cette réserve importante. Je propose que nous votions.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 19 voix

Abstention : 1 voix

Mme PARIS.- Parfait.