

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

9 mai 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. Adoption d'un avis économique — Avis économique ULTOMIRIS (ALEXION) — ECO-EFFI 606

M. le Dr GRALL.- Nous passons tout de suite à la suite.

M. SERRIER.- Je fais un petit message à Lionel pour lui dire qu'il peut revenir.

(Lionel Perrier rejoint la séance.)

M. le Dr GRALL.- Qui prend la main ? Là, nous avons comme rapporteurs Monsieur Hertz et Monsieur Serrier.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vais vous présenter l'instruction du dossier d'ULTOMIRIS dans le cadre de son extension d'indication en association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie acquise généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine.

Avant de commencer, je tiens à remercier nos rapporteurs sur ce dossier, Pierre et Hassan. Concernant le contexte de ce dossier, ULTOMIRIS a obtenu son AMM en association au traitement standard pour le traitement dans la myasthénie acquise généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine.

L'industriel revendiquait pour ce dossier un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique. Aucun impact sur l'organisation des soins, les pratiques des professionnels ou les conditions de prise en charge des malades n'a été revendiqué.

La population cible prévalente attendue dans l'indication est de 225 patients et le chiffre d'affaires prévisionnel est de [REDACTED] d'euros toutes taxes comprises. Pour ce dossier, nous avons deux contributions d'associations de patients.

Concernant la prise en charge dans la maladie, initialement il est recommandé de donner au patient des traitements symptomatiques à action rapide et, en l'absence de réponse à ces traitements rapides, on propose un traitement par immunomodulateur de première ligne, à savoir les corticoïdes, l'azathioprine ou le mycophénolate en association ou non.

En l'absence de contrôle de la maladie avec ces immunomodulateurs de première ligne, on propose donc une immunothérapie de seconde ligne qui peut donc être l'éculizumab, le rituximab, la ciclosporine et le tacrolimus ou bien l'efgartigimod alpha dont le développement est concomitant à celui du ravulizumab. Enfin, en cas de poussée aiguë et sévère, il est possible d'avoir recours à des échanges plasmatiques ou bien des injections intraveineuses d'immunoglobuline.

Concernant les données disponibles dans ce dossier, nous avons l'essai ALXN1210-MG-306, qui est un essai de phase 3, de supériorité, multicentrique, randomisé selon un ratio 1 : 1, conduit en double aveugle chez 165 patients, qui évaluait l'efficacité et la tolérance de ravulizumab en association au traitement standard par rapport au placebo chez les patients atteints de myasthénie acquise généralisée et dont le critère principal de jugement était la variation du score MG-ADL totale à 26 semaines par rapport à l'inclusion. Les résultats de cette étude ont mis en évidence une différence statistiquement significative de la variation du score MG-ADL.

Concernant l'analyse de l'avis d'efficience et les principaux choix structurants, l'objectif de l'analyse était conforme au périmètre de l'AMM et de la demande de remboursement. Les analyses coût-utilité et coût-efficacité ont été conduites selon une perspective restreinte au système de santé sur un horizon temporel de 5 ans. Ce choix nous a semblé acceptable compte tenu de l'arbitrage qui a été fait entre l'histoire naturelle de la maladie, l'absence de traitement permettant de guérir définitivement les patients dans la maladie et l'incertitude entourant les hypothèses de modélisation proposées dans ce dossier.

La population d'analyse était la population de l'indication revendiquée au remboursement. Enfin, le comparateur retenu était les traitements standards. Les comparateurs retenus dans l'analyse ne sont pas exhaustifs. Cependant, le choix d'exclure chaque intervention non retenue a été justifié.

Concernant l'analyse de la transposabilité de la population simulée, les caractéristiques des patients dans l'essai clinique sont transposables à celles observées dans des études de vie réelle, à l'exception de la sévérité de la maladie évaluée au travers du score MGFA. Au regard de cette différence observée, il est proposé une réserve mineure quant à la transposabilité de la population simulée à la population française qui est non assurée au regard des différences observées en matière de sévérité de la maladie.

Concernant la structure du modèle et les événements intercurrents, nous avons ici un modèle de Markov à deux états de santé, « vivant » et « décès », avec 7 sous-états de santé correspondant à des niveaux d'amélioration du score MG-ADL. Cette structure du modèle nous a semblé acceptable compte tenu de l'histoire naturelle de la maladie. Les événements intercurrents considérés étaient les événements cliniques, les effets indésirables et les arrêts de traitement du ravulizumab. Les événements cliniques font l'objet d'une analyse critique et d'une réserve.

En effet, il est proposé de modéliser les événements cliniques qui correspondent à la survenue de crises et d'exacerbations comme étant dépendants du traitement reçu. Il est justifié dans le modèle ce choix au regard du mécanisme d'action du ravulizumab et des résultats de l'étude.

Cependant, ce choix de considérer la survenue comme étant dépendante du traitement reçu ne repose pas sur la démonstration d'un bénéfice observé au cours de l'essai clinique, mais uniquement sur des analyses post hoc et ce choix n'est pas exploré en analyse de sensibilité.

Aussi, au regard de ces éléments, nous proposons une réserve importante qui est la suivante. « Le choix d'une survenue des événements cliniques dépendante du traitement reçu repose sur un bénéfice du traitement qui n'a pas été démontré au cours de l'essai clinique. Ce choix n'est pas exploré en analyse de sensibilité. »

Concernant les hypothèses de modélisation et d'extrapolation, il est fait l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement du ravulizumab sur le score MG-ADL à partir de la semaine 26 et cette hypothèse nous semble acceptable compte tenu :

- de la durée de l'horizon temporel retenu de 5 ans ;
- de la persistance d'effet suggérée à partir des données de l'étude d'extension à 60 semaines ;
- du recul sur l'utilisation de l'éculizumab dans des indications différentes.

Toutefois, les analyses de sensibilité proposées pour cette hypothèse ne permettent pas d'explorer correctement l'analyse autour de cette hypothèse puisqu'elles ne sont pas réalisées toutes choses égales par ailleurs. Aussi, au regard de ce point, nous proposons une réserve importante qui est la suivante. « Absence d'exploration de l'incertitude entourant l'hypothèse du maintien de l'effet du ravulizumab. »

Toujours concernant les hypothèses de modélisation et d'extrapolation, il est proposé d'estimer une perte d'efficacité progressive des traitements standards à partir de la semaine 26. Au regard des données à la semaine 26 qui sont disponibles ou des données de l'étude d'extension à la semaine 60, l'hypothèse d'une perte d'efficacité progressive des traitements standards repose sur un argumentaire fragile, n'est pas conservatrice dans le contexte d'une hypothèse du maintien de l'effet du ravulizumab et n'est pas explorée en analyse de sensibilité. Aussi, nous proposons une réserve importante autour de cette hypothèse de perte d'efficacité progressive des traitements standards.

Enfin, cette perte d'efficacité progressive est réalisée en appliquant une augmentation du score MG-ADL de 0,724 point appliquée à chaque cycle du modèle jusqu'à atteindre un score de 9,07, mais finalement, en l'absence de documentation et de justification de la cinétique d'augmentation du score MG-ADL des patients traités par les traitements standards, nous proposons une réserve importante puisque cette cinétique n'est ni documentée ni justifiée.

Concernant l'estimation des arrêts de traitement du ravulizumab chez les patients répondeurs, ici, il est proposé d'estimer la proportion de patients qui arrêtent le traitement à partir des courbes de Kaplan-Meier de la durée de traitement issues de l'étude ELEVATE. Ce choix est justifié par l'industriel au regard de la durée de suivi de l'étude qui est de 4 ans et du mécanisme d'action comparable entre l'éculizumab et le ravulizumab. La méthode d'estimation proposée pour estimer les effets de traitement est acceptable.

Cependant, le choix de privilégier l'étude ELEVATE à l'étude d'extension n'est pas discuté et n'est pas exploré en analyse de sensibilité. Aussi, nous proposons une réserve sur ce point. Par ailleurs, par rapport à la dernière version du projet d'avis qui vous a été envoyé, il y aura une dernière petite correction qui sera apportée sur le nom de l'étude et la disponibilité des données.

Concernant la réserve importante qui sera proposée sur ce point, nous proposons le libellé suivant. « Le recours à des données externes pour l'estimation des arrêts de traitement des patients répondeurs n'est pas testé en analyse de sensibilité. En effet, il n'est du coup pas possible d'estimer l'impact de ce choix sur les résultats. »

Concernant l'identification, la mesure et la valorisation des utilités, les sources de données et la valorisation proposées sont acceptables et l'approche et la méthode d'estimation semblent également acceptables. Elles reposent sur une utilité de base à laquelle, à chaque cycle, on applique un incrément d'utilité estimé au travers d'un modèle mixte à mesures répétées.

Cependant, les covariables et le choix du modèle mixte à mesures répétées font l'objet d'une analyse critique. En effet, l'identification des covariables et leur spécification font l'objet de critiques au regard du choix des covariables qui ne sont pas toujours cliniquement justifiées et du manque de documentation sur les variables qui sont dépendantes du temps.

Par ailleurs, la sélection du modèle parmi les 16 modèles mixtes à mesures répétées envisagés repose uniquement sur l'ajustement statistique avec le critère AIC et le R^2 . Cependant, les coefficients associés à 3 des 5 variables dans le modèle reconnu ne sont statistiquement pas significatifs. Enfin, concernant les données intégrées, il y a une absence de présentation explicite des scores intégrés dans le modèle, et la plausibilité des scores peut être questionnée.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, nous proposons une réserve importante qui est la suivante. « La robustesse et la plausibilité des estimations des scores d'utilité relatifs aux états de santé ne sont pas vérifiées en raison notamment d'une justification et d'une documentation insuffisantes et d'une absence de significativité des coefficients associés à 3 des 5 variables de la régression retenue. »

Concernant l'identification, la mesure et la valorisation des coûts, on retrouve des coûts classiques ainsi que des coûts de prise en charge liés aux crises et aux exacerbations. Nous proposons ici une réserve mineure par rapport à l'identification et à la mesure des ressources consommées sur deux postes de coûts, à savoir celui relatif au suivi de la maladie et celui relatif à la prise en charge des crises et des exacerbations qui reposent notamment sur l'avis d'experts, ce qui semble peu robuste.

Concernant les résultats, je vous propose ici de passer rapidement puisque nous aurons l'occasion de les revoir lors des conclusions. Ici, on obtient un RDCR de 3 965 948 euros par QALY et comme vous pouvez le voir, on a un différentiel d'années de vie marginal de 0,002 et un différentiel de QALY de 0,21 qui est incertain. Nous le reverrons lors de la présentation des conclusions.

Concernant l'analyse de sensibilité probabiliste, nous voyons une variation du RDCR par rapport au RDCR de l'analyse de référence de 1 % et une probabilité d'être coût-efficace de 80 % pour le ravulizumab pour une disposition à payer de 4,7 millions d'euros par QALY.

Concernant les analyses de sensibilité en scénario et déterministes, nous voyons que peu de paramètres ont un impact important sur les résultats, mais encore une fois, je propose que nous le revoyions plus en détail dans les conclusions.

Je vous propose de passer à l'analyse d'impact budgétaire.

L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est conforme puisqu'il permet d'estimer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction d'ULTOMIRIS au sein d'une cohorte de patients prévalents dans l'indication. Cette analyse est menée selon une perspective assurance maladie et un horizon temporel de 3 ans. La population de cette analyse correspond à la population de l'indication visée au remboursement. Les deux scénarios comparés sont un scénario sans ULTOMIRIS dans lequel la seule intervention disponible est le traitement standard et un scénario avec ULTOMIRIS dans lequel les deux interventions disponibles sont les traitements standards et ULTOMIRIS.

Concernant l'estimation de la population cible, vous avez ici présenté l'entonnoir qui permet d'aboutir à l'estimation de notre population cible. Le dernier point permettant d'estimer les patients restants symptomatiques dans l'indication est estimé à partir d'avis d'experts et n'est pas testé en analyse de sensibilité. Aussi, au regard de cette source de données, il est proposé une réserve importante qui est la suivante. « L'estimation de la proportion de patients asymptomatiques reposant sur avis d'experts n'est pas explorée en analyse de sensibilité. »

Concernant les parts de marché et l'estimation des populations rejointes, ici, l'ensemble des choix proposés par l'industriel est acceptable et il vous avait été présenté les parts de marché des scénarios sans ravulizumab et avec ravulizumab ainsi que l'estimation des populations rejointes.

Concernant les données cliniques mobilisées et les postes de coûts, les données cliniques intégrées dans l'analyse d'impact budgétaire sont estimées à partir du modèle d'efficience et on retrouve notamment la survenue des événements indésirables selon le traitement reçu, le taux de survenue annuelle des exacerbations et des crises selon le traitement reçu, et la mortalité associée aux crises myasthéniques ainsi que le taux d'arrêt du traitement du ravulizumab à 1 an et à 2 ans.

Les données cliniques mobilisées font l'objet de réserves en cohérence avec celles émises dans l'analyse d'impact budgétaire, à savoir deux réserves importantes, la première sur le choix d'une survenue des événements cliniques dépendants du traitement reçu qui repose sur un bénéfice du traitement qui n'a pas été démontré au cours de l'essai clinique. Ce choix n'a pas été exploré en analyse de sensibilité.

La deuxième réserve concerne le recours à des données externes pour l'estimation des arrêts de traitement des patients répondeurs qui n'a pas été testé en analyse de sensibilité.

Concernant les postes de coûts, la mesure des coûts est similaire à celle proposée pour l'analyse d'efficience et de la même manière, on retrouve donc une réserve méthodologique en cohérence avec celle proposée dans l'analyse d'efficience qui concerne l'identification et la mesure des ressources consommées des postes de coûts relatifs au suivi de la maladie, aux crises et aux exacerbations, reposant notamment sur l'avis d'experts et qui ne sont donc pas robustes.

Enfin, concernant les résultats de l'analyse d'impact budgétaire sur la durée de l'horizon temporel de 3 ans, on observe une augmentation des dépenses de [REDACTED] d'euros. Encore une fois, je propose d'attendre les conclusions pour que nous puissions entrer un peu plus dans l'analyse de ces résultats. De la même manière, pour l'analyse de sensibilité, on peut estimer à travers l'analyse de sensibilité déterministe les principaux paramètres dont la variabilité affecte les résultats.

Je propose de passer à la synthèse des réserves que nous avons pu revoir au cours de cette présentation. Finalement, l'analyse de l'efficience a fait l'objet de six réserves importantes et trois réserves mineures que nous avons toutes détaillées dans la présentation à l'exception de la dernière sur les résultats et les analyses de sensibilité qui concerne donc les bornes de variabilité hautes et basses du taux de mortalité lié à la survenue des crises qui sont testées en analyse de

sensibilité déterministe univariée et qui ne couvrent pas la variabilité observée du paramètre dans la littérature.

Enfin, concernant la synthèse des réserves de l'analyse d'impact budgétaire, l'analyse d'impact budgétaire fait l'objet de trois réserves importantes et d'une réserve mineure que nous avons toutes vues lors de cette présentation.

Je ne sais pas si vous avez des questions ou comment vous voulez procéder. Voulez-vous que nous passions directement aux conclusions ?

M. le Dr GRALL.- Nous pourrions peut-être avoir l'avis des rapporteurs puis nous passerons aux conclusions et au vote.

M. HERTZ.- Bonjour à tous. Nous sommes dans le même contexte clinique et thématique que ce dont nous avons déjà débattu précédemment. Il convient de souligner que dans le cadre de ce type de pathologie, l'arrivée sur le marché de traitements pour des maladies qui sont rares, c'est toujours une source d'espoir, à la fois pour les patients, mais également pour les cliniciens.

Le dossier qui a été déposé par l'industriel et que nous avons eu le plaisir de travailler était finalement assez correctement rédigé, assez clair et intelligible, mais l'analyse technique réalisée par la HAS a permis la mise en lumière d'un certain nombre d'imprécisions ou de choix méthodologiques qui étaient à discuter, tel que vient de le faire le chef de projet, et merci beaucoup.

L'échange technique s'est voulu constructif, ce qu'il convient de souligner parce que ce n'est pas toujours le cas, et il a permis à l'industriel de corriger un certain nombre de points, d'apporter les précisions nécessaires de façon à améliorer la qualité du dossier qui avait été déposé.

Concernant l'avis qui vous sera proposé ensuite, je ne sais pas s'il faut déjà l'aborder ou attendre l'avis.

M. le Dr GRALL.- Je ne sais pas. Nous pouvons peut-être attendre l'avis des deux rapporteurs et passer ensuite à l'analyse de l'avis proposé, si cela vous va.

M. SERRIER.- Merci pour les échanges. Je vais essayer d'être rapide, mais il y a quand même pas mal de choses à dire sur ce dossier. C'est un dossier qui, comme cela vous a été présenté, a six réserves importantes, mais il y a malgré tout pas mal d'informations à donner.

Je pense qu'il est intéressant de revenir quelques secondes sur le RDCR et son interprétation puisque, comme vous l'avez vu, ce sont des RDCR qui sont très élevés. Le RDCR par année de vie gagnée est de 450 millions d'euros, mais si l'on regarde d'un peu plus près, cela s'explique par un

surcoût numérateur important, mais par un gain en année de vie qui est vraiment marginal et qui équivaut à moins de 18 heures de vie supplémentaire, pour avoir une référence un peu plus claire.

Le RDCR par QALY est lui aussi très élevé, un peu en dessous de 4 millions d'euros. Il est nettement plus bas que le RDCR par année de vie tout simplement parce que le nombre de QALY est un peu plus important, bien qu'incertain, comme cela a été évoqué.

Il y a un autre point important à souligner. Lors de l'échange technique, qui comme l'a dit Pierre a été très constructif, l'industriel a, de sa propre initiative, diminué l'horizon temporel de 20 à 5 ans. Je pense que ce choix a été réalisé pour réduire l'incertitude qu'il y avait. Il y avait déjà pas mal d'incertitudes autour du résultat et il a souhaité les réduire. Je pense qu'il faut saluer la démarche de dire qu'on veut réduire l'incertitude autour des résultats, mais on ne peut pas s'empêcher de dire aussi que 5 ans pour ce type de pathologie semblent très peu et cela conduit, sur ce point-là, à une surestimation du RDCR.

Malgré l'incertitude autour du RDCR et malgré le fait que l'horizon temporel soit trop bas, on reste sur un RDCR qui est très élevé et qui reste au-delà des 3 millions d'euros même si on modifie l'horizon temporel à 20 ans. Je pense qu'il faut le dire, c'est un RDCR qui reste très élevé, y compris dans le contexte des maladies rares.

J'ajouterais peut-être un dernier mot sur l'analyse d'impact budgétaire. Comme cela a été dit, sur trois ans, ce sont [REDACTED] d'euros. Un des points qui créent de l'incertitude sur l'analyse d'impact budgétaire, c'est cette proportion de patients symptomatiques à 5 %. On pourrait s'attendre à ce que cette proportion soit un peu plus élevée.

Il est important de noter que si on passe de 225 patients au départ à 340, on augmente encore l'impact budgétaire de [REDACTED] d'euros. Je ne peux pas vous dire si 340 est le bon nombre, c'est la seule analyse de sensibilité que nous avons, mais cela vous donne un peu une idée de l'augmentation possible de l'analyse d'impact budgétaire si finalement le nombre de patients vraiment traités était plus élevé.

Pour conclure, je suis totalement d'accord avec les réserves et, même si on ne l'a pas encore lu, avec les conclusions de l'avis. Merci.

M. le Dr GRALL.- Merci beaucoup. Y a-t-il des remarques ou des questions ou passons-nous à l'énoncé de l'avis proposé ? Je ne sais pas qui prend la main pour proposer l'avis.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vais prendre la main et vous proposer l'avis.

Concernant la conclusion sur l'analyse de l'efficacité, dans un premier temps nous rappelons l'objectif de l'analyse d'efficacité. Ensuite, en ce qui concerne la méthodologie, nous rappelons

que cette analyse soulève six réserves importantes et trois mineurs que nous représentons succinctement dans le paragraphe ci-dessous.

Enfin, dans la partie qui concerne l'efficience, nous rappelons dans un premier temps les résultats sur un horizon temporel de 5 ans de la comparaison d'ULTOMIRIS au placebo en association au traitement standard qui aboutit à un surcoût total de 824 761 euros par patient, que les coûts du bras ULTOMIRIS sont portés à ■■■■ % par l'acquisition du produit.

Cette comparaison aboutit aussi à un gain de santé actualisé de 0,02 année de vie gagnée et de 0,21 année de vie ajustée à la qualité de vie. Enfin, elle aboutit à un RDCR de 449 293 472 euros par année de vie gagnée et 3 965 948 euros par QALY gagné.

Les analyses de sensibilité déterministes ont permis d'explorer une partie de l'incertitude. Les analyses de sensibilité en scénario sur les choix et les hypothèses de modélisation indiquent que les choix relatifs à la durée de l'horizon temporel et à la modélisation de l'efficacité du ravulizumab dans le temps sont ceux dont l'impact sur le résultat est le plus important.

Le maintien supposé de l'efficacité du ravulizumab auprès des patients répondeurs est acceptable au regard de l'argumentaire développé. Toutefois, l'incertitude relative à cette hypothèse est importante et l'impact sur le résultat du modèle demeure inconnu en l'absence d'analyse de sensibilité.

Enfin, les paramètres dont la variation a le plus d'impact sur le résultat sont l'efficacité du ravulizumab chez les patients non répondeurs et le poids des patients.

Les analyses de sensibilité probabilistes montrent que le RDCR de l'analyse probabiliste est de 3 927 745 euros par QALY, soit une variation de 1 % par rapport au RDCR de l'analyse de référence, et le traitement par ravulizumab en association au traitement standard a une probabilité de 80 % d'être coût-efficace pour une disposition à payer de 4,7 millions d'euros par QALY.

Au-delà des sources d'incertitudes explorées en analyse de sensibilité, le gain de santé en année de vie marginal repose sur l'application d'un surrisque de mortalité spécifique aux crises myasthéniques conjuguée à l'hypothèse d'une survenue des crises myasthéniques et des exacerbations dépendantes du traitement reçu. Cette hypothèse traduisant un bénéfice n'ayant pas été formellement démontré au cours de l'essai clinique constitue une source d'incertitude qui n'a pas été explorée en analyse de sensibilité.

De plus, du fait notamment d'une justification et d'une documentation insuffisantes, la robustesse et la plausibilité des scores d'utilité relatifs aux états de santé selon la diminution du

score MG-ADL questionnent tant en analyse de référence qu'en analyse de sensibilité. Ces scores doivent ainsi être lus avec précaution et entraînent une incertitude importante quant au gain d'années de vie ajusté à la qualité de vie.

Enfin, le choix des comparateurs retenus justifié par les données cliniques à disposition ne couvre pas avec exhaustivité l'ensemble de la prise en charge actuelle dans l'indication, limitant par conséquent la portée de l'analyse.

Concernant l'analyse de l'impact budgétaire, nous rappelons brièvement l'objectif de l'analyse ainsi que la conformité méthodologique en rappelant les trois réserves importantes et la réserve mineure qui ont été proposées dans l'avis.

En ce qui concerne l'impact budgétaire, au prix revendiqué sur un horizon temporel de 3 ans et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, l'introduction d'ULTOMIRIS génère une augmentation des dépenses de l'assurance maladie d'environ [REDACTED] d'euros cumulés, soit une augmentation de [REDACTED] % par l'acquisition du traitement. La population rejointe s'élève, en année 3, à [REDACTED] patients pour une population cible de 225 patients.

L'objectif de la population cible est incertain et probablement sous-estimé. Effectivement, la proportion de patients symptomatiques de 5 %, malgré la mise en place d'un traitement immunomodulateur de première ligne, dont l'estimation a reposé sur avis d'expert, est incertaine et n'a par ailleurs pas été explorée en analyse de sensibilité.

Cette absence d'exploration de l'incertitude est d'autant plus dommageable que l'impact de ce paramètre sur les résultats est attendu important. D'autre part, les analyses de sensibilité conduites indiquent que les résultats de l'analyse d'impact budgétaire sont sensibles aux parts de marchés, à l'effectif de la population cible, au poids et au prix du produit.

Concernant la conclusion de la commission, compte tenu de ce qui précède, la commission d'évaluation économique et de santé publique conclue qu'au prix revendiqué et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la comparaison d'ULTOMIRIS au placebo en association au traitement standard aboutit à un RDCR très élevé de 3 965 948 euros par QALY gagné, 449 293 472 euros par année de vie gagnée sur 5 ans.

Ces résultats sont caractérisés par un gain de santé en année de vie marginal reposant principalement sur un bénéfice de réduction des crises myasthéniques et des exacerbations qui n'a pas formellement été démontré, générant ainsi une incertitude qui n'a pas été explorée en analyse de sensibilité, un gain incertain d'année de vie ajusté sur la qualité de vie en raison notamment du manque de robustesse relatif à l'estimation des scores d'utilité.

L'introduction d'ULTOMIRIS génère une augmentation des dépenses de l'assurance maladie d'environ [REDACTED] d'euros cumulés sur 3 ans, soit une augmentation de 98 % pour le traitement de [REDACTED] patients en troisième année parmi une population cible de 225 patients. Cette estimation incertaine est probablement sous-estimée.

Enfin, la portée de l'analyse économique est limitée par l'absence de couverture exhaustive de la prise en charge actuelle de l'indication.

Enfin, concernant les données complémentaires, considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats ont besoin d'être corroborés par des données visant à documenter le taux de patients atteints de myasthénie généralisée qui restent symptomatiques malgré la mise en place d'un traitement immunomodulateur de première ligne, mais également le bénéfice des traitements sur la survenue des crises myasthéniques et des exacerbations, l'évolution dans le temps de l'efficacité des traitements administrés et les scores d'utilité relatifs à la réduction du score MG-ADL.

Voilà pour les conclusions. Je ne sais pas si vous avez des commentaires ou des retours.

M. le Dr GRALL.- Il me semble que Monsieur Hertz voulait faire des commentaires sur la conclusion.

M. HERTZ.- Tout à fait. Pour moi, cet avis est très clair. Comme cela a été dit, cela amène à proposer, pour l'avis d'efficience, six réserves importantes, trois réserves mineures, et pour l'analyse d'impact budgétaire trois réserves importantes et une réserve mineure. On peut mentionner et apprécier le fait qu'il y avait deux contributions d'associations de patients qui venaient pour témoigner des répercussions de la maladie.

Je voudrais souligner cette réduction de l'horizon temporel de 20 à 5 années. On comprend pourquoi cela a été fait dans une volonté de réduire l'incertitude des résultats, mais cela n'est pas nécessairement cohérent avec l'histoire de la maladie. Cela a peut-être été fait dans des conditions un peu exagérées, mais c'est un point de vue personnel.

Je voudrais aussi attirer l'attention, comme cela a été fait, sur le fait que le nombre de patients qui ont été retenus pour la population cible, à savoir 225, peut porter à discussion parce que cela s'appuie essentiellement sur des valeurs à dire d'experts et qu'une très faible variation de cette estimation à dire d'experts génère des conséquences financières qui seront assez significatives sur l'impact budgétaire pour l'assurance maladie.

Pour le reste, je souscris pleinement au travail d'analyse qui a été réalisé par la HAS et j'aurai bien évidemment un avis favorable à donner.

M. le Dr GRALL.- Monsieur Serrier ?

M. SERRIER.- Je voudrais rajouter quelque chose très brièvement. J'ai une remarque générale sur la conclusion de cet avis qui peut parfois être rapportée à d'autres avis. À l'envoi des documents, j'ai trouvé la conclusion timide. Je suis à l'initiative, et j'en assume complètement le choix, du qualificatif « très élevé » du RDCR. Je pense que nous devons fournir une information utile au décideur et en l'occurrence, quand on trouve que les RDCR sont très élevés, même si nous sommes dans un contexte de maladie rare et que c'est particulier, on a des RDCR qui sont très importants et il faut avoir la liberté de le dire. Je voulais juste souligner ce point-là.

M. le Dr GRALL.- Parfait, ce sera au procès-verbal.

M. le Pr RUSCH.- Je pense que c'est un peu dans la suite des précédentes interventions. Nous sommes dans la situation de traitement qui concerne un nombre très restreint de patients. Je me demande si à un moment il ne faudra pas se poser sur ces situations très particulières dans le cadre des études d'efficacité pour voir un peu quelles sont les caractéristiques et les points communs entre ces différentes études et les différents avis que nous donnons sur ce sujet.

J'avais peut-être une question sur la variabilité des scores d'utilité qui sont obtenus sur ce très petit nombre de patients puisque, comme nous l'avons dit, le gain de santé en années de vie est marginal. Le gain de santé en utilité, notamment lié au score MG-ADL, est de 0,21. Je me demandais si la question de la répartition de ce gain d'utilité entre les patients et de son hétérogénéité devait être interrogée à un moment ou un à autre, ou pas. C'est peut-être une question à reprendre lorsque nous aborderons globalement la question des maladies rares.

M. le Dr GRALL.- Très bien.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour, je n'ai pas bien suivi la remarque d'Emmanuel, mais je reviens sur celle d'Hassan et l'échange que nous avons eu juste avant la CEESP. Il a été proposé « très élevé ». C'est très fort puisqu'auparavant, il est vrai que dans d'autres contextes, la CEESP ou les anciennes CEESP ont ajouté des éléments sur l'appréciation, mais je pense qu'aujourd'hui, avec le recul, « très élevé » est déjà un grand message. Quant au fait d'aller un peu plus loin pour se positionner, en l'absence de règles et de décisions claires, et avec ce que l'on dit aujourd'hui à l'échelle nationale et internationale sur les règles et les seuils, c'est bien de dire « très élevé ».

C'est très parlant. C'est court, mais il n'y a pas besoin d'ajouter de phrase parce qu'on sait qu'on est dans le cadre d'une maladie rare, on sait qu'on ne peut pas aller plus loin parce que dans toute tentative de discussion ou de justification, on reviendrait à la même question. Par rapport à quoi ? Comme nous n'avons pas de règle précise, nous donnons juste une appréciation méthodologique qui n'est déjà pas mal pour le décideur aujourd'hui.

J'ai suggéré à l'équipe d'utiliser « très élevé » pour ne pas tomber dans des cas où l'on dit « très élevé par rapport à quoi ? », « trop cher par rapport à quoi ? », parce qu'il y a d'autres critères qui sont probablement utilisés par le décideur, autres que le critère économique. Du coup, je pense que c'est bien d'être bref, concis et très parlant en disant « très élevé ». Cela va de soi, on sait que c'est une maladie rare et que nous n'avons pas de règle de décision. On risque de dire des choses subjectives qui ne sont pas reproductibles au cours de 10 ans de CEESP. C'est pour cette raison que nous avons suggéré « très élevé ».

M. le Dr GRALL.- Merci. Monsieur Driss Berdaï ?

M. BERDAÏ.- Je me posais juste la question de l'effectif des patients. C'est peut-être un point que j'ai raté au moment de l'exposé, mais qu'est-ce qui explique la différence entre les 225 — nombre de patients retenus dans ce rapport — et la population cible estimée, bien que maximale, de 650 dans le rapport de la commission de transparence ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Si on reprend le diagramme, c'est l'application de ces patients restant symptomatiques de 5 % qui fait la différence entre ce qui est proposé dans l'avis de transparence et ce qui est proposé ici. C'est une des questions que nous avons posées à l'échange technique. Nous leur avons demandé de s'aligner sur l'avis de transparence et cela avait été fait pour la première partie de l'entonnoir, mais pas pour la dernière partie, ce point reposant justement sur l'avis d'experts et qui fait l'objet d'une réserve.

M. le Dr GRALL.- Très bien. S'il n'y a pas d'autre demande de prise de parole, je vous propose que nous passions au vote sur le projet de décision qui vous a été proposé.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 21 voix