

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

10 octobre 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

1. Validation d'un avis économique — Avis économique — ZOLGENSMA dans l'amyotrophie spinale (AVEXIS EU LIMITED) – ECO-EFFI 608

(Emmanuel Rusch quitte la séance.)

M. le Dr GRALL.- Si vous voulez, nous allons commencer tout de suite avec le ZOLGENSMA. Emmanuelle Fourneyron et Fanny Monmousseau vont rapporter.

Le chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter le dossier ZOLGENSMA dans le traitement de l'amyotrophie spinale chez des patients présymptomatiques avec une délétion biallélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2.

Nous remercions chaleureusement nos rapporteurs, Emmanuelle Fourneyron et Fanny Monmousseau.

Je donne tout d'abord quelques éléments de contexte de l'évaluation et de contexte réglementaire. Ce produit a eu une AMM en 2020 qui a été complétée en 2022. Ce dossier fait suite à une demande de réévaluation sur la population des patients présymptomatiques avec une délétion biallélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2, et avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 ou de type 2.

ZOLGENSMA est une thérapie génique conçue pour introduire une copie fonctionnelle du gène qui va coder pour la protéine de survie des neurones moteurs (SMN1) dans les cellules transduites pour traiter la cause principale monogénique de la maladie.

ZOLGENSMA est un médicament pour l'amyotrophie spinale. L'amyotrophie spinale est un groupe de maladies neuromusculaires progressives d'origine génétique. La plus fréquente est l'amyotrophie spinale proximale. Il va y avoir des délétions ou mutations qui vont entraîner une diminution de la production de la protéine de survie du motoneurone. Ceci va entraîner des dégénérescences des motoneurones, qui vont conduire à une faiblesse, une atrophie musculaire des membres et du tronc.

Selon le phénotype de la maladie, il va y avoir une atteinte musculaire qui peut affecter la fonction respiratoire, être responsable d'une atteinte du squelette, d'une perte de la motricité ou encore de troubles de la déglutition, pouvant entraîner le décès du patient dans les cas les plus sévères.

Le développement cognitif et psychologique est généralement, a priori, préservé.

De manière générale dans la SMA, dans les recommandations de prise en charge, il est préconisé de débiter le traitement le plus tôt possible, si possible au stade présymptomatique, pour éviter les complications.

Il y a ensuite deux grands types de prises en charge. Il y a le traitement symptomatique, avec une approche multidisciplinaire, avec notamment de la kinésithérapie, de l'ergothérapie, etc., et des traitements à visée curative. Aujourd'hui, il y a trois médicaments : ZOLGENSMA, SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam).

Concernant les revendications de l'industriel, ce médicament a un montant d'indemnité maximale en ATU, publié sur le site du CEPS, de 1,9 million d'euros hors taxes, un chiffre d'affaires dans l'indication de [REDACTED] environ, et, dans l'ensemble de ses indications, de [REDACTED] en deuxième année pleine de commercialisation.

Le laboratoire revendique un impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et la prise en charge des patients, et une population estimée à environ 18 patients par an.

Dans le cadre de ce dossier, une contribution d'association de patients a été transmise à la HAS par l'AFM Téléthon. Elle est rapportée dans le projet d'avis, avec trois éléments principaux :

- La différenciation clinique classique de la SMA en plusieurs types pourrait être trompeuse puisqu'il s'agit d'une seule et même maladie grave.
- L'association rappelle que du fait de son mode d'administration par injection intraveineuse unique, mais aussi de son efficacité mesurée dans les essais cliniques et observée auprès des premiers enfants traités en France, ZOLGENSMA répond à une attente très forte des parents d'enfants atteints de SMA. Les familles sont aussi conscientes de l'intérêt de traiter le plus tôt possible.
- L'association souligne enfin l'importance d'une généralisation du dépistage néonatal systématique de la SMA.

Pour revenir au dossier, le contexte est bien celui d'une demande de réévaluation qui avait été déposée, donc une réévaluation d'un point de vue médicoteknique. En revanche, pour l'évaluation économique présentée aujourd'hui, l'évaluation économique concerne uniquement les patients présymptomatiques, donc l'encadré que vous voyez en jaune sur la diapositive, une partie de la population découpée en deux avec la cohorte des patients qui ont 2 copies du gène SMN2 et les patients qui ont 3 copies du gène SMN2.

En termes de revendications, le laboratoire a estimé que les RDCR étaient non calculables dans le cadre de ce dossier en raison d'un différentiel minime d'efficacité entre les produits ZOLGENSMA et SPINRAZA. Toutefois, ils sont quand même estimables. Cela conduit aux RDCR rapportés ici, de 257 millions d'euros par année de vie gagnée de SPINRAZA versus ZOLGENSMA dans la cohorte des 2 copies du gène SMN2, et un RDCR estimé à environ 150 millions d'euros par année de vie

gagnée de SPINRAZA versus ZOLGENSMA pour la cohorte de 3 copies. Nous y reviendrons plus tard dans la présentation.

En tout cas, ont été revendiqués un SMR important et une ASMR III, qui ont été octroyés. Dans l'avis de transparence, on rapporte que c'est un traitement de première intention au même titre que SPINRAZA, donc le nusinersen, compte tenu de l'efficacité suggérée par rapport à l'histoire naturelle de la maladie.

Pour cette évaluation économique, un essai clinique, l'essai SPR1NT, a été réalisé par le laboratoire. C'est un essai de phase 3 d'efficacité et de tolérance, non randomisé et non comparatif — donc il y a une comparaison externe qui a été réalisée -, multicentrique, international. Il y a bien deux cohortes qui sont analysées, avec 2 copies et avec 3 copies. Le critère de jugement principal pour la cohorte 1 (2 copies) est la proportion de patients qui vont acquérir la station assise indépendante jusqu'à l'âge de 18 mois. Pour la deuxième cohorte, c'est la proportion de patients acquérant la station debout indépendante jusqu'à l'âge de 24 mois.

Nous vous proposons de passer à l'analyse de l'efficience. En préambule, c'est vrai que ce dossier a été discuté deux fois en GT économique, donc nous vous proposons de passer un peu plus rapidement sur certains sujets, mais n'hésitez pas si vous avez d'autres questions. Nous essaierons quand même d'expliquer le dossier pour que vous puissiez suivre.

L'objectif de cette analyse était d'évaluer l'efficience de ZOLGENSMA par rapport aux stratégies thérapeutiques cliniquement pertinentes dans le traitement de la SMA chez les patients présymptomatiques avec une délétion biallélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2.

Le type d'analyse avait suscité pas mal de discussions. En analyse de référence, le laboratoire a déposé une analyse coût-efficacité et une analyse coût-utilité en analyse complémentaire, où la notion de qualité de vie est introduite.

Quelles ont été les raisons de ces choix par le laboratoire ? La SMA a un fort impact sur la qualité de vie, mais il relève la difficulté de collecte de la qualité de vie pour cette population et le fait que dans la littérature il y ait peu de données robustes. Néanmoins, c'est vrai que cette absence de qualité de vie a déjà été relevée dans les précédents avis. ZOLGENSMA a déjà été évalué précédemment dans une autre indication, chez les symptomatiques, par la commission, ainsi que SPINRAZA et EVRYSDI chez les symptomatiques également.

D'entrée de jeu, le choix de la méthode doit dépendre en premier lieu de la nature des conséquences attendues sur la maladie de l'intervention évaluée. C'est ce qui est rapporté dans le guide méthodologique.

Effectivement, il y a une difficulté de collecte de qualité de vie dans la mesure où ce sont des nouveau-nés, mais il existe des méthodologies pour essayer de pallier ce problème sur la qualité de vie pédiatrique, avec certains proxys qui peuvent être utilisés.

Ici, du fait de déposer une analyse coût-efficacité en référence, on a un critère de résultat d'années de vie gagnées qui peut être discutable dans la mesure où finalement, il n'y a pas de différence entre les deux médicaments. Pour faire suite aux discussions que nous avons eues, une réserve importante est proposée sur ce sujet avec le libellé suivant. « Choix d'une analyse coût-efficacité en analyse de référence non recevable dans un contexte où la qualité de vie est une conséquence importante pour les patients dans cette pathologie. »

Pour continuer sur les choix structurants, la perspective est une perspective restreinte au système de santé. L'horizon temporel retenu est de 10 ans et le taux d'actualisation est de 2,5 %. La population d'analyse de cette évaluation économique correspond à une population plus restreinte que l'AMM, avec deux sous-populations : les 2 copies et les 3 copies. L'intervention évaluée ici est ZOLGENSMA et le comparateur est SPINRAZA, donc nusinersen.

Concernant ensuite la partie sur la modélisation, la population simulée est celle de l'essai clinique SPRI1NT, avec donc les deux cohortes de patients. Globalement, les caractéristiques démographiques en termes d'âge et de poids sont relativement comparables, mais les caractéristiques cliniques, comme l'amplitude du nerf péronier ou CMAP et le score CHOP-INTEND, ne peuvent pas être discutées en l'absence de données.

Ici, dans ce contexte, l'analyse de la représentativité, par laquelle on va chercher à voir si la population simulée ressemble à la population susceptible d'être traitée en pratique réelle, est compliquée à faire puisque les données de registre du registre SMA France ne comptent que 2 patients présymptomatiques. Le laboratoire apporte quelques données d'ATU, mais chez les patients symptomatiques, donc une autre indication.

La transposabilité de la population simulée à la population susceptible d'être traitée en France est non assurée, puisqu'on a un manque de disponibilité des données permettant de réaliser cette analyse de la représentativité. Une réserve mineure y est donc associée.

Je passe la parole à l'autre chef de projet sur la structure du modèle.

Le chef de projet, pour la HAS.- La structure du modèle retenue ici est un modèle de Markov à 7 états de santé. Ce modèle est découpé en deux modèles, avec un modèle à court terme qui mobilise les données des essais cliniques NURTURE et SPR1NT, et un modèle à long terme qui mobilise des données issues de la littérature.

Les patients entrent dans le modèle dans l'état « développement normal » et ils peuvent transiter vers d'autres états de santé si les étapes de développement moteur normal ne sont pas atteintes. Les patients peuvent décéder à partir de chaque état de santé du modèle. Il est possible de conduire des scénarios sur la structure du modèle, qui proposent de modéliser l'apparition tardive de la SMA, mais également la perte des fonctions assises et la perte de la marche, ainsi que la perte de la marche lorsque l'on a une apparition tardive de la maladie.

L'analyse critique concernant la structure du modèle est que la structure markovienne aurait pu être appropriée compte tenu du caractère chronique de la maladie. Toutefois, la structure du modèle proposé aujourd'hui nécessite de faire appel à des hypothèses de modélisation très fortes, notamment d'avoir recours à des approximations des états de santé correspondant à différents types de SMA, mais également de considérer un maintien de l'efficacité des traitements qui ne permet pas de modéliser l'évolution des patients sur la totalité de l'horizon temporel.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, il est proposé ici de considérer une réserve importante sur la structure du modèle, dont le libellé est le suivant. « Structure du modèle insuffisamment justifiée, conjuguée à des hypothèses de modélisation fortes et incertaines, notamment le maintien de l'effet traitement et le recours à des approximations des états de santé. »

Pour aller un peu plus en détail sur l'hypothèse de maintien de l'effet traitement, dans le modèle, l'industriel propose de retenir l'hypothèse selon laquelle les patients restent dans les états de santé lorsqu'ils les ont atteints à la fin des essais cliniques, jusqu'au décès. Il justifie ce choix compte tenu de l'absence de perte d'étapes motrices dans les études à long terme menées chez les patients présymptomatiques et chez les patients symptomatiques, ainsi qu'au regard du mécanisme d'action de ZOLGENSMA.

Toutefois, au regard de ces éléments, il est possible de considérer effectivement un maintien de l'efficacité de ZOLGENSMA à moyen terme, au regard des données de l'étude menée chez les présymptomatiques, qui a un recul d'environ 3,5 ans. Cependant, au regard de la prise en charge à un stade présymptomatique, il persiste une incertitude liée au maintien de l'effet traitement à long terme, puisque cela entraîne une modification de l'histoire naturelle de la maladie.

De plus, aucun élément de justification pour le maintien de l'effet à long terme de nusinersen n'est apporté dans ce dossier. Enfin, des analyses de sensibilité qui ont été réalisées concernant les scénarios possibles de perte des fonctions motrices mettent en évidence que certes, on observe des variations marginales du différentiel d'efficacité, mais cela entraîne des modifications des conclusions. Ici, il n'y a pas de réserve sur ce point puisqu'elle est d'ores et déjà prise en considération dans la réserve sur la structure du modèle précédemment évoquée.

Les événements intercurrents considérés dans l'analyse sont les événements indésirables, qui sont pris en considération uniquement pour les patients traités par ZOLGENSMA. On considère les événements indésirables qui sont survenus chez au moins un des patients dans l'essai SPR1NT. Ils sont intégrés en une seule fois au premier cycle du modèle et ils ont un impact sur les coûts et les utilités, et la récurrence n'est pas prise en considération.

Il n'y a pas d'arrêt de traitement pour ZOLGENSMA, puisqu'il est administré en injection unique. Aucun arrêt de traitement n'est considéré pour le bras SPINRAZA. Enfin, aucun traitement ultérieur n'est considéré sur la totalité de la durée de la simulation.

L'industriel justifie le choix de ne pas considérer d'arrêt de traitement pour nusinersen compte tenu de la durée de traitement dans l'essai clinique NURTURE, qui était prévu pour cinq ans. Il justifie également le choix de ne pas considérer de traitement ultérieur, puisqu'aucun traitement ultérieur n'a été administré dans les essais cliniques SPR1NT et NURTURE.

Cependant, au regard de l'évolution de la prise en charge, qui aujourd'hui propose une prise en charge à un stade présymptomatique, on observe aujourd'hui une modification de l'histoire naturelle de la maladie, et il persiste donc une incertitude sur la pratique clinique qui sera mise en place à ce stade en cas d'échec. Par ailleurs, l'incertitude autour de ce point est insuffisamment explorée ou non explorée. De ce fait, au regard de ces éléments, il est proposé de mettre une réserve importante sur les arrêts de traitement et une réserve importante sur les traitements ultérieurs avec les libellés suivants.

« Choix d'une durée de traitement de nusinersen appliquée à 100 % des patients sur toute la durée de simulation insuffisamment explorée en analyse de sensibilité. »

« Absence de possibilité de traitement ultérieur sur une durée de simulation de 10 ans et hypothèse non explorée en analyse de sensibilité. »

Passons maintenant à l'estimation des probabilités de transition du modèle à court terme. Comme cela a été précisé, il a été nécessaire d'avoir recours à une comparaison indirecte de type MAIC non ancrée entre l'essai SPR1NT, l'étude d'extension à long terme LT-002 et l'essai NURTURE, qui évalue l'efficacité du nusinersen.

La méthode retenue permet d'ajuster les différences entre les essais sur les potentiels modificateurs d'effet. Pour la cohorte des patients avec 2 copies du gène, on a trois variables retenues qui sont la valeur du potentiel d'action du muscle composé péronier, le score CHOP-INTEND et l'âge au moment du traitement. Pour la cohorte avec 3 copies du gène, on a la valeur du CMAP et l'âge au moment du traitement.

Finalement, un premier point d'analyse critique est qu'ici, nous avons peu de variables qui ont permis l'ajustement des données.

Enfin, nous relevons aussi, lors de l'étude de la faisabilité de la MAIC, une différence de définition du critère de survenue des événements respiratoires entre les essais SPR1NT et NURTURE. L'ajustement entraîne la production d'une taille limitée des échantillons, avec des effectifs après ajustement de 13 patients pour les patients ayant 2 copies et de 9 patients pour les patients ayant 3 copies.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, il est proposé de mettre une réserve importante sur l'estimation des probabilités de transition dans le modèle à court terme qui est la suivante. « Estimation des paramètres d'efficacité relative entre nusinersen et ZOLGENSMA reposant sur une comparaison indirecte de type MAIC incertaine. Cette comparaison indirecte est associée à certaines limites, notamment le faible échantillon après appariement et le peu de variables disponibles pour l'ajustement. Cette dernière ne permet pas de hiérarchiser les traitements entre eux de manière robuste. »

Le chef de projet, pour la HAS.- Merci. Nous vous proposons de continuer sur la qualité de vie. Dans le cadre de ce dossier, l'analyse coût-utilité est proposée en analyse complémentaire. Il n'y a pas forcément de réserve associée à la section de l'estimation des utilités. Par contre, une analyse critique et la réserve sur le type d'analyse avaient été proposées au tout début de la présentation.

Concernant la source de données, dans l'essai clinique, il n'y a pas eu de données de qualité de vie. Une revue systématique de la littérature a été menée et a permis d'identifier l'étude McMillan et al., qui définit le fardeau de la SMA au Canada, rapporté par les patients et les aidants.

Ensuite, pour l'intégration de la qualité de vie dans le modèle, il y a une absence de données de qualité de vie spécifiques à chaque état de santé, donc des proxies ont été retenus pour les différents types de SMA. Ce sont des scores d'utilité qui vont être indépendants du traitement reçu, donc par état de santé, et en fonction de l'âge. Les désutilités liées aux événements indésirables ne sont pas prises en compte.

Vous allez retrouver dans le tableau en bas de la diapositive les différents types de proxies qui sont faits pour les différents états de santé et les valeurs d'utilité associées à chaque état de santé.

De manière générale, il est rapporté qu'il est regrettable que des données de qualité de vie robustes ne soient pas disponibles dans la mesure où cette pathologie et ces traitements ont un retentissement important sur la qualité de vie des patients. On a une approche qui est fondée sur des proxies. Le choix de certains proxies peut parfois être discutable. Les recommandations

nationales et internationales reconnaissent le manque de méthodes standardisées relatives et l'incertitude relative à l'estimation des utilités pour ces populations. Néanmoins, elles ne s'opposent pas non plus à toute analyse fondée sur les connaissances méthodologiques et la littérature actuelles.

Il y a une hypothèse d'équivalence entre les systèmes de santé français et canadien qui est posée pour pouvoir utiliser l'étude McMillan, qui a été réalisée au Canada dans le modèle économique au niveau France. Toutefois, on a des pondérations des préférences entre les populations qui peuvent être différentes entre le système français et canadien.

Le dernier point, c'est que les analyses de sensibilité montrent un impact non négligeable sur les résultats.

Concernant ensuite la validation du modèle, il y a bien eu une vérification technique, avec un contrôle qualité du modèle qui a été réalisé, une validation interne du modèle avec une comparaison des données cliniques simulées à celles des essais cliniques, une validation externe qui a permis de comparer les données cliniques simulées à celles de la littérature, et une validation croisée, avec l'évaluation économique ZOLGENSMA qui a été soumise en Angleterre.

Concernant la validation interne, il est difficile de comparer les données modélisées à celles des essais cliniques, puisque la manière dont sont intégrées les données cliniques est un peu différente selon la façon dont sont mesurées les fonctions motrices dans les essais cliniques et dans la modélisation.

Pour la validation externe, il y avait une comparaison des données de survie globale de l'essai clinique et de celles modélisées. Dans la modélisation, aucun patient ne décède sur la période de simulation de 10 ans.

Excepté une publication de Wijngaarde et al. qui est rapportée, les données observationnelles qui sont rapportées sont assez limitées pour assurer la validité externe du modèle, donc les données qui sont présentées aujourd'hui ne permettent pas de confirmer ou d'infirmer les résultats d'efficacité modélisés sur le long terme, qui reposent sur certaines hypothèses fortes. Un suivi à long terme est donc nécessaire pour pouvoir valider ces données. Une réserve importante est donc proposée sur le manque de validation des résultats du modèle par rapport aux données existantes.

Pour l'estimation des coûts, les coûts qui sont pris en compte dans l'analyse sont relativement classiques : les coûts d'acquisition des traitements, les coûts d'administration, les coûts de suivi de la maladie (suivi hospitalier et routine en ville), les coûts des événements indésirables, les coûts de transport et les coûts de soins de vie.

Deux éléments sont rapportés dans l'analyse critique, associés à deux réserves mineures, tout d'abord sur le fait que l'identification et la mesure des ressources consommées pour le suivi de routine en ville reposent principalement sur l'avis d'experts issu d'un avis économique datant de 2017 dans la population des patients symptomatiques, et sur le fait qu'aucune analyse de sensibilité en scénario n'a été réalisée sur le fait d'intégrer certains coûts liés au handicap dans un contexte de maladie associée à un fort retentissement sur le quotidien des patients et de leur entourage.

De cette analyse économique, quels sont les résultats de l'analyse de référence qui en ressortent ? Il est proposé, pour l'analyse de référence, de présenter les résultats en euros par année de vie gagnée, puisque c'est l'analyse de référence qui a été déposée. Les résultats en euros par QALY sont également présentés en annexe.

Voici la façon dont sont présentés les résultats dans le projet d'avis, en rapportant bien les deux cohortes de patients, celle avec 2 copies du gène et celle avec 3 copies du gène. Dans le dossier, le laboratoire ne calcule pas de RDCR par année de vie gagnée, puisqu'au vu de la différence d'efficacité minime en termes d'années de vie gagnées, l'industriel a fait le choix de ne pas présenter les RDCR de l'analyse de référence. Effectivement, le différentiel est minime, en termes d'efficacité, mais le RDCR est quand même calculable. Du coup, de manière logique, il amène effectivement à un RDCR très élevé que vous voyez rapporté ici.

Pour la cohorte de 2 copies, c'est un RDCR de nusinersen versus ZOLGENSMA d'environ 257 millions d'euros par année de vie gagnée. Pour la cohorte de 3 copies, cela amène à un RDCR de 150 millions d'euros environ par année de vie gagnée de nusinersen versus ZOLGENSMA.

Effectivement, ces RDCR sont liés au fait que le différentiel d'efficacité est tout petit.

Toutefois, pour l'exploration de l'incertitude, nous étions un peu embêtés dans la présentation qui en a été faite, puisqu'il y a un mélange de cette exploration de l'incertitude entre l'analyse de référence et l'analyse complémentaire. À titre d'exemple, la courbe d'acceptabilité est présentée uniquement en euros par QALY dans le dossier.

Nous avons discuté lors du GT économique de cette présentation des résultats et de l'exploration de l'incertitude qui est incomplète et un peu mélangée, notamment sur le fait de ne pas présenter les RDCR et le choix de conduire certaines analyses de sensibilité sur les résultats en coût-utilité alors que c'est une analyse complémentaire et que pour l'analyse de référence, certaines analyses ne sont pas rapportées.

De manière générale, pour ce dossier, il avait été discuté une invalidation des résultats par une incertitude globale majeure en raison d'une incertitude trop forte sur les résultats pour pouvoir se positionner de manière fiable sur un RDCR.

Je repasse la parole pour l'analyse d'impact budgétaire.

Le chef de projet, pour la HAS.- Concernant les choix et les objectifs, l'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est d'estimer les conséquences budgétaires annuelles liées à l'introduction de ZOLGENSMA sur le marché français en monothérapie dans le traitement de l'amyotrophie spinale chez les patients présymptomatiques avec une délétion biallélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène.

L'analyse d'impact budgétaire a été conduite dans une perspective assurance maladie sur un horizon temporel de 3 ans dans une population d'analyse identique à la population de l'analyse d'efficacité. La population cible est de 18 patients présymptomatiques par an, et les scénarios comparés sont donc un scénario sans ZOLGENSMA, dans lequel il y a uniquement nusinersen de disponible, et un scénario avec ZOLGENSMA dans lequel on a ZOLGENSMA et nusinersen disponibles.

La structure du modèle d'impact budgétaire repose sur une approche incidente-prévalente, et l'analyse d'impact budgétaire repose sur une modélisation similaire à celle de l'efficacité. En conséquence, on retrouve des réserves en miroir de l'analyse d'efficacité, notamment sur l'estimation de l'efficacité reposant sur une MAIC incertaine, ce qui fait l'objet d'une réserve importante, mais également le choix d'une durée de traitement de nusinersen appliquée à 100 % des patients sur toute la durée de simulation, qui induit une forte incertitude et qui est insuffisamment explorée, qui fait également l'objet d'une réserve importante. Enfin, on retrouve une réserve mineure sur l'identification et la mesure des ressources consommées des postes de coûts relatifs au suivi de routine en ville.

Concernant l'estimation de la population cible, elle repose sur le nombre de naissances vivantes en France, l'incidence de la SMA, le nombre de patients ayant 2 ou 3 copies du gène identifiés dans la littérature, ainsi que le nombre de patients qui seront dépistés au stade néonatal.

L'estimation de la population cible repose majoritairement sur – et est fortement liée à – la proportion de patients qui seront diagnostiqués au stade néonatal. Aujourd'hui, il est proposé une hypothèse considérant que 14 % des patients sont dépistés au stade néonatal, compte tenu de l'expérimentation réalisée actuellement en France dans deux régions.

Toutefois, il y a une incertitude autour de ce maintien du taux de dépistage uniquement dans les deux régions dans lesquelles est actuellement menée l'expérimentation. Le laboratoire a réalisé

des analyses de sensibilité autour de ce taux de dépistage. Toutefois, cela entraîne un fort impact sur les résultats. Par conséquent, au regard de ces éléments, il est proposé une réserve mineure sur l'estimation de la population cible incertaine et dépendante du taux de dépistage des patients présymptomatiques.

Concernant les résultats de l'analyse d'impact budgétaire, dans la cohorte de patients présentant 2 copies du gène, on aboutit à un impact budgétaire total de 36 millions sur la totalité de l'horizon temporel de 3 ans. Pour les patients présentant 3 copies du gène, on aboutit à un impact budgétaire de 19 millions sur un horizon temporel de 3 ans.

Les analyses de sensibilité déterministes menées dans la population de patients présentant 2 copies du gène mettent en évidence que les choix ayant le plus d'impact sur l'impact budgétaire sont notamment l'horizon temporel, mais également les parts de marché et, comme précédemment expliqué, le taux de dépistage des patients au stade néonatal.

On retrouve des résultats similaires dans la cohorte de patients présentant 3 copies du gène, avec toujours un impact important du taux de dépistage néonatal.

Je laisse la parole à l'autre chef de projet pour les réserves.

Le chef de projet, pour la HAS.- En résumé, quelles ont été les réserves proposées pour cette analyse économique ? Pour l'efficacité, ce sont 7 réserves importantes et 4 réserves mineures qui sont proposées, sur les choix structurants, la modélisation dans les populations simulées et la structure du modèle, sur les événements intercurrents avec deux réserves importantes, une réserve sur la comparaison indirecte, deux réserves sur les coûts et une réserve sur la présentation des résultats.

Il est donc proposé d'invalider les résultats de l'analyse d'efficacité en raison de l'incertitude globale majeure.

Sur l'impact budgétaire, il est proposé 2 réserves importantes et 3 réserves mineures. Par contre, il est proposé de valider l'impact budgétaire sur un horizon temporel de 3 ans.

Pour la conclusion, nous vous proposons de passer directement sur le projet d'avis.

M. le Dr GRALL.- Merci beaucoup à toutes les deux. Nous allons peut-être revenir sur le projet d'avis après avoir entendu les rapporteurs, si vous le voulez bien, à moins que vous préfériez le passer tout de suite. Nous allons prendre les rapporteurs d'abord.

Je fais juste une précision pour les nouveaux, parce que j'ai oublié de le dire. Nous avons en fait deux jambes, dans cette CEESP. Nous avons d'une part tout ce qui concerne l'évaluation médicoéconomique des médicaments dans un cadre réglementaire assez contraint sur des délais,

et c'est une procédure qui nous amène à devoir passer dans un cadencement prévu par les textes, et d'autre part une jambe santé publique où nous avons aussi des avis à donner dans un cadre un peu différent. On vous expliquera cela plus précisément lors de la réunion du 7 novembre. Nous aurons l'occasion de revoir cela lors de la réunion du 7 novembre. C'est peut-être un peu âpre d'emblée, mais cela s'arrange après.

Je passe la parole à Fanny ou à Emmanuelle.

Mme MONMOUSSEAU.- Je peux commencer, comme Emmanuelle n'est pas là. C'est effectivement un dossier particulier qui comporte en fait un certain nombre de spécificités et qui, en plus, on l'a compris, s'inscrit dans un contexte de possible généralisation du dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale à l'échelle de tout le territoire français.

Dans ce contexte, du fait de ses spécificités, c'est un dossier qui a fait l'objet de nombreuses discussions, donc il faut vraiment remercier les chefs de projet, ma co-rapporteuse, les membres du GT économique et de la CEESP, mais aussi l'experte clinicienne de la pathologie qui a été contactée par les chefs de projet et qui a vraiment apporté un éclairage utile à l'analyse critique de ce dossier.

Sur les spécificités du dossier, je dirais qu'il y en a au moins quatre. Premièrement, cette pathologie, l'amyotrophie spinale, est une maladie rare qui implique que le recueil de données porte sur de tout petits effectifs, donc forcément, cela vient fragiliser les analyses statistiques.

Deuxièmement, sans traitement, c'est une pathologie qui altère très fortement la qualité de vie des patients, qui peut même engager le pronostic vital des enfants dans les cas les plus sévères, donc l'enjeu est vraiment de pouvoir traiter les enfants le plus tôt possible, en phase présymptomatique, avant la destruction d'un nombre substantiel de motoneurones. On est donc face à une population d'analyse bien particulière qui est une population de nourrissons à qui on va administrer un traitement dans les premiers jours de vie.

Troisièmement, c'est un modèle qui compare deux molécules qui ont des différences notoires en termes de prix et de fréquence d'administration. D'un côté, on a ZOLGENSMA qui est administré en une injection unique au prix hors taxes de [REDACTED], et de l'autre côté, on a SPINRAZA qui est administré en entretien tous les 4 mois en hôpital de jour au prix unitaire de 71 470 euros.

Enfin, l'experte clinicienne qui a été interrogée par la HAS a vraiment insisté sur l'existence d'une forte incertitude sur le devenir des patients traités en présymptomatique, particulièrement sur l'évolution de la pathologie chez ces nourrissons traités, sur le risque d'échappement

thérapeutique, sur la nécessité de retraiter le patient par la même molécule ou par une autre, sur le risque de toxicité du traitement et sur le risque de développer des pathologies induites.

Nous sommes donc vraiment dans un contexte spécifique et l'industriel a fait un certain nombre de choix qui ont fait l'objet de réserves. Sans chercher à tout lister, l'industriel a fait le choix de présenter l'analyse coût-utilité en analyse complémentaire sous l'argument qu'il s'agit d'une population de très jeunes enfants chez qui il est difficile de mesurer la qualité de vie, où les données retrouvées dans la littérature sont hétérogènes. Ça, ce sont les arguments de l'industriel.

Néanmoins, la CEESP insiste et considère que l'analyse coût-utilité aurait dû être présentée en analyse principale du fait du retentissement de la pathologie et de ses traitements sur la qualité de vie, en l'assortissant bien sûr d'une discussion importante sur les limites de cette analyse coût-utilité et sur la portée de ces résultats.

Deuxième choix fait par l'industriel, il fait des hypothèses fortes sur le traitement en continu sur 10 ans par SPINRAZA, sur le maintien des effets traitement à 10 ans, sur l'absence de modification des traitements au cours du temps dans les deux groupes.

Enfin, l'industriel ne documente pas le ratio différentiel coût-efficacité, argumentant que la différence en années de vie est proche de zéro, alors qu'en réalité, le RDCR était tout à fait calculable. À cela s'ajoute le fait qu'il propose une analyse de l'incertitude probabiliste sur l'analyse coût-utilité alors même qu'il l'a présentée en analyse complémentaire. Finalement, tout cela crée de la confusion et cela met des doutes sur ce que l'industriel veut réellement montrer ou pas.

Au final, l'analyse critique identifie une incertitude globale majeure quant à l'efficience de ZOLGENSMA. Au regard de toutes les sources d'incertitude qui ont notamment été soulevées par l'experte clinicienne, il semble vraiment primordial de recueillir le maximum de données en vie réelle sur une longue période chez ces patients présymptomatiques.

Quant à l'impact budgétaire, on l'a vu, il est conséquent en valeur absolue. On pourrait même dire qu'il est colossal si on le rapporte au nombre de patients concernés, en sachant qu'il faut garder en tête que cet impact budgétaire est fortement dépendant de la taille de la population cible, qui elle-même est dépendante évidemment du déploiement ou non à l'échelle nationale du dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale.

Au regard de tous ces éléments, de toutes ces sources d'incertitude, évidemment, je partage les réserves émises et les conclusions énoncées dans l'avis économique.

M. le Dr GRALL.- Merci beaucoup, Fanny. Nous avons par écrit la remarque d'Emmanuelle Fourneyron.

Le chef de projet, pour la HAS.- Effectivement, Emmanuelle Fourneyron ne pouvait pas se joindre à nous aujourd'hui, mais elle nous a transmis son rapport. Nous vous proposons de lire sa conclusion avec les principaux messages.

« Soulignons d'abord que les résultats fournis montrent une très forte efficacité de ZOLGENSMA, en l'occurrence chez les patients présymptomatiques un développement normal dans une très large majorité des cas, mais pour ce qui concerne l'analyse d'efficience et l'analyse budgétaire que nous avons à conduire, avec beaucoup d'incertitudes, c'est un des points saillants du dossier.

L'incertitude est en effet assez prégnante dans ce dossier, liée à de multiples facteurs. Je mentionnerai pour ma part ceux qui me semblent les plus marquants. Nous manquons de recul dans le temps en raison du caractère encore relativement récent de ce traitement. De ce fait, nous n'avons pas de données permettant de statuer sur le maintien dans le temps de l'efficacité du traitement ou au contraire sur le risque de perte d'efficacité, de nécessité de retraitement, de complications, etc.

Les effectifs étudiés sont très faibles, comme c'est souvent le cas dans des dossiers portant sur les maladies rares, mais avec la particularité en plus ici qu'en l'absence à ce jour de dépistage néonatal, qui est en cours d'étude, la population de patients présymptomatiques est particulièrement limitée. Comme cela nous a été indiqué par une experte clinicienne, il n'y a quasiment pas de patients présymptomatiques répertoriés en dehors de l'essai clinique lui-même. De ce fait, nous n'avons pas de connaissance de l'histoire naturelle de la maladie chez les patients présymptomatiques, et nous avons une incertitude à transposer l'histoire des patients symptomatiques.

Enfin, au vu de l'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients, et même si l'âge des patients concernés (des nouveau-nés) rend complexe le recueil de données de qualité de vie, l'analyse coût-utilité serait bien plus adaptée.

Au final, le cumul de limites méthodologiques et de manques de données résulte en une succession de réserves et d'incertitudes qui, au fond, ne permettent pas de conclure. Il me semble que l'avis qui vous est proposé reflète bien cette situation. »

M. le Dr GRALL.- Parfait, merci. Je pense que nous pouvons passer à la proposition d'avis.

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, je vais vous le partager. Est-ce que je vous lis l'entièreté de la conclusion ou seulement la conclusion de la CEESP ?

La conclusion se découpe en plusieurs parties. Il y a d'abord une partie sur l'analyse de l'efficience et la conformité méthodologique. Pour ceux qui ne sont pas familiers avec les avis économiques, pour la conformité méthodologique, nous rapportons ici les différentes réserves qui sont émises.

Ensuite, en ce qui concerne l'efficience, tout un paragraphe est également mentionné. Sur l'impact budgétaire, le plan est également le même, avec d'abord la conformité méthodologique puis l'impact budgétaire. Puis, une conclusion est formulée à partir de ces deux parties.

La conclusion de la commission est la suivante.

Compte tenu de ce qui précède, la CEESP conclut que :

- l'évaluation déposée par l'industriel ne permet pas de démontrer l'efficience de ZOLGENSMA pour l'indication des patients présymptomatiques atteints d'une SMA avec une délétion biallélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2 en raison d'une incertitude globale majeure, qui rend les résultats ininterprétables ;
- malgré la difficulté de leur mise en œuvre, la collecte de données de qualité de vie est nécessaire pour que l'évaluation économique intègre les conséquences de la SMA et de ses traitements sur la qualité de vie des patients ;
- de manière générale, la méthode d'estimation des paramètres d'efficacité dans la modélisation traduit la difficulté à hiérarchiser les traitements entre eux, et à générer des extrapolations robustes sur le long terme. Le manque de recul sur les données cliniques et sur l'histoire de la pathologie dans cette indication se traduit par une incertitude forte autour des résultats. La collecte de données cliniques à plus long terme permettra de documenter l'évolution clinique des patients présymptomatiques dans un contexte où le laboratoire présente un développement normal pour la majorité des patients ;
- selon les choix et hypothèses de l'industriel, l'introduction de ZOLGENSMA dans la population évaluée entraîne un impact budgétaire cumulé à 3 ans estimé à 37 millions d'euros environ pour les patients avec 2 copies du gène SMN2 pour le traitement de 28 patients, et à 20 millions d'euros environ pour le traitement de 15 patients pour les patients avec 3 copies du gène SMN2. Le taux de dépistage des patients impacte directement l'estimation de l'impact budgétaire. L'impact budgétaire est porté quasiment en totalité par le coût d'acquisition des traitements. Cela pose la question de la soutenabilité d'un tel niveau de dépenses liées au seul coût du traitement.

Une évaluation économique portant sur l'ensemble de l'indication déposée dans le cadre de la réévaluation, notamment les patients symptomatiques, aurait été intéressante. Par ailleurs, la CEESP souhaite attirer l'attention du décideur public sur deux éléments susceptibles de modifier l'efficience des traitements et leur impact budgétaire :

- l'éventuelle mise en place d'une stratégie de dépistage prénatal ou néonatal qui évoluerait en France, qui permettrait de diagnostiquer et ainsi traiter les patients plus précocement ;
- la possibilité d'administrer aux patients des combinaisons de thérapies, de manière concomitante ou séquentielle (bien qu'il n'existe à ce jour pas de résultats d'essais cliniques sur l'utilisation de deux traitements successifs chez les patients atteints de SMA).

Il y a un dernier élément pour la section des données complémentaires. Il est proposé de rapporter trois points sur les données recueillies en vie réelle :

- les données de qualité de vie des patients ;
- le maintien de l'efficacité du traitement et la tolérance à moyen et long terme ;
- les éventuels traitements ultérieurs sur le long terme.

Merci, Hassan, pour les commentaires que vous nous avez adressés en amont, ils ont bien été pris en compte dans la rédaction du projet d'avis.

M. le Dr GRALL.- Merci beaucoup à toutes les deux et aux deux rapporteuses. Nous passons aux questions. Je crois qu'il y avait une question de Marc Bardou.

M. le Pr BARDOU.- Ma question portait sur les données de qualité de vie. Vous avez pointé le fait qu'il était dommage que nous n'ayons pas d'analyse coût-efficacité parce qu'il n'y avait pas de données de qualité de vie, alors que c'est une maladie qui a un impact important sur la qualité de vie des patients. Ma question était la suivante. Quels sont les éléments qui permettent d'affirmer qu'on a un impact sur la qualité de vie des patients ? C'est une question très naïve. Vous l'avez déjà discuté.

Ma question est de savoir s'il y a des données chiffrées qui permettent d'évaluer la qualité de vie chez ces patients qui ont moins de 1 mois de vie. Le fait d'affirmer qu'il y a un impact très fort sur la qualité de vie sous-entend que cette qualité de vie a été mesurée, qu'on sait qu'elle est altérée, et à ce moment-là, en effet, cela renforcerait votre remarque en disant « puisqu'on peut mesurer la qualité de vie chez les enfants de moins de 1 mois, il est inacceptable que cela n'ait pas été fait ». Si ce n'est pas le cas, il faut pondérer la force de l'affirmation que la maladie a un impact important sur la qualité de vie des patients.

Le chef de projet, pour la HAS.- Sur l'impact sur la qualité de vie, nous avons pu discuter avec une experte clinicienne qui nous a rappelé l'impact sur la qualité de vie de la pathologie. Par ailleurs, le laboratoire lui-même reconnaît qu'il y a un fort impact sur la qualité de vie. Quand il est

question de définir le type d'étude, lui-même précise que la SMA a un fort impact sur la qualité de vie, mais que du fait de la difficulté de collecte, il n'a pas choisi de la proposer en référence.

Après, sur la mesure, dans la littérature nous avons plusieurs publications qui sont rapportées, certes avec certaines limites, mais dans l'essai clinique cela n'a pas été collecté, pour le coup, donc nous n'avons pas de données quantitatives de l'essai clinique. Après, j'ai un dernier point qui m'a échappé. Cela va me revenir.

M. le Pr BARDOU.- Tu as répondu à ma question. Que l'experte clinicienne et la firme affirment qu'il y a un impact sur la qualité de vie, c'est quelque chose qui a une robustesse à peu près égale à zéro en termes de démonstration scientifique d'un impact. Ma question était de savoir s'il y avait une mesure. Je ne suis pas du tout un spécialiste de la qualité de vie. Peut-on mesurer la qualité de vie d'enfants de moins de 1 mois ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Bonjour et merci, Marc, de cette remarque. Je pense que le chef de projet a présenté quelques éléments et je reviens aux bases de notre évaluation économique. C'est vrai que s'il faut faire un petit ajustement dans la phrase, nous pourrions toujours le faire. Quand on évalue les dépôts des industriels, ou si nous faisons nous-mêmes des évaluations économiques, tout d'abord, on se demande si la pathologie est censée impacter la qualité de vie.

Cette pathologie est censée impacter la qualité de vie, avec un consensus historique. Je dis « historique » parce que premièrement, ce n'est pas la première fois qu'on évalue cette pathologie. Deuxièmement, quand on lit l'intitulé de la pathologie, on voit très bien qu'elle devrait impacter la qualité de vie des patients.

En plus de cela, la question n'est pas d'avoir des données collectées quand on fait l'évaluation économique et l'analyse principale. La question que l'on pose au début, c'est de savoir si la pathologie est censée l'impacter ou non. Pour cette question, la réponse est oui avec les quelques éléments historiques et même les éléments collectés par l'industriel. Même du point de vue de l'industriel aujourd'hui dans cet avis et dans le passé, oui, cette pathologie impacte la qualité de vie.

Ce qui est important pour nous, il faut le préciser, et c'est la deuxième partie de ma remarque, c'est que dans l'évaluation économique, on ne cherche pas à analyser la qualité de vie. Il y a déjà une autre commission qui s'intéresse à l'évaluation clinique et de la qualité de vie. Pour nous, il s'agit de chercher si l'on peut extraire quelque chose qui nous permette de calculer notre mesure principale, aujourd'hui en France et dans la plupart des pays du monde, qui est le QALY. Pour cette question, il y a beaucoup de choses qui vont dans le sens de dire qu'il n'y a pas de raison que l'analyse principale ne soit pas une analyse coût-utilité, parce que la pathologie est censée induire des effets sur la qualité de vie, et on peut en discuter cliniquement.

Deuxièmement, le recul dont nous disposons, même s'il est disparate parce qu'il n'y a pas beaucoup de patients dans cette maladie, va dans ce sens.

Troisièmement, dans le dossier de l'industriel ainsi que dans les dossiers précédents, rien ne va contre le fait que cette maladie impacte la qualité de vie.

Pour cette raison, nous penchons vers cette analyse principale, mais encore une fois, peut-être que si nous pouvons dire que cette pathologie est « censée impacter » la qualité de vie, c'est un peu plus approprié comme expression.

M. le Dr GRALL.- Merci beaucoup. Vincent Peigne ? Bienvenue.

M. le Dr PEIGNE.- J'ai juste une remarque sur le questionnement de notre collègue sur la qualité de vie des enfants de moins de 1 mois. En fait, c'est une maladie dégénérative qui est traitée suite à un dépistage, et les patients sont présymptomatiques, donc ils n'ont pas d'altération de la qualité de vie quand ils ont moins de 1 mois et c'est pour éviter qu'il y ait une dégradation ultérieure de la qualité de vie. En fait, sur les valeurs de la qualité de vie à moins de 1 mois, normalement cela n'a pas d'impact parce qu'ils sont présymptomatiques, par définition, et c'est pour cela qu'ils sont entrés dans cette étude.

C'est avant qu'il y ait un impact sur la qualité de vie. Nous n'avons donc pas besoin d'avoir une mesure de la qualité de vie à cet âge. Là où on pourrait discuter, c'est quand on compare des traitements qui n'ont pas les mêmes modalités d'administration, puisqu'il peut y avoir un impact sur la qualité de vie du fait d'avoir une perfusion par rapport à une ponction lombaire. En fait, on n'a pas besoin d'avoir un score de qualité de vie avant 1 mois, parce que de toute façon ils sont présymptomatiques dans tous les cas.

Le chef de projet, pour la HAS.- Merci pour votre commentaire. Après, on est sur une simulation jusqu'à 10 ans.

M. le Dr PEIGNE.- Oui, mais c'était sur la question de Monsieur Bardou qui demandait comment on faisait pour évaluer à moins de 1 mois. C'est une question qui n'est pas dans l'impact clinique de la maladie.

Le chef de projet, pour la HAS.- Votre commentaire était très bien. Merci.

M. le Dr GRALL.- Hassan ?

M. SERRIER.- Je pense que tout a été dit. Je suis d'accord avec les chefs de projet. En fait, il y a deux questions qu'il faut séparer et auxquelles il faut répondre indépendamment. Est-ce une pathologie dans laquelle la qualité de vie a de l'importance ? La réponse est forcément oui. Je parle de la pathologie dans sa globalité. Je ne parle pas d'avant le premier mois, etc. Quand on

voit les états du modèle, si le patient est assis, a un retard de marche, etc., cela veut forcément dire que la qualité de vie d'un patient qui a cette maladie est altérée, donc on attend d'un traitement qu'il ait un impact sur la qualité de vie. Sur le fait qu'on doive aller vers du coût-utilité, il n'y a pas de question à se poser, je suis d'accord avec le chef de projet.

Il faut différencier la première question qui est de savoir si on attend un impact sur la qualité de vie, et on doit en attendre un d'un traitement de cette maladie, et la deuxième question qui est celle de la mesure. Est-il possible de le faire ? Est-ce facile de le faire ? Nous en avons beaucoup discuté en GT. Non, chez des patients comme cela, c'est compliqué de le faire, mais le message est « essayez, il existe des méthodes alternatives ».

On le voit bien avec les résultats, puisque cela a été dit par un des rapporteurs, c'est a priori un traitement qui est efficace, qui fonctionne, et quand on regarde le ratio par année de vie gagnée, il est colossal. Pourquoi ? Parce que si on devait montrer l'intérêt du dispositif d'un point de vue médicoéconomique, on le verrait à travers l'impact sur la qualité de vie, je pense.

Il s'agit de bien distinguer les deux choses. Dans ce cas de figure, c'est vraiment le coût-utilité qui paraît complètement pertinent. Effectivement, il est compliqué de mesurer l'utilité dans ces cas-là, mais il faut essayer, il y a des méthodes qui existent et il ne faut pas renoncer, comme cela a été fait là d'emblée.

M. le Dr GRALL.- Merci, Hassan. Driss ?

M. BERDAI.- Merci pour cette évaluation très complète et très précise pour un dossier très complexe. Cette évaluation me semble notamment très sensible par rapport à des facteurs comme l'effectif de patients traités, mais aussi bien d'autres facteurs comme la chronologie du traitement, c'est-à-dire le moment où le patient est traité. Ma question est relative justement au dépistage néonatal. Elle est courte et il n'y a peut-être pas la réponse immédiate. Il y a deux régions actuellement en France qui appliquent de manière expérimentale ce dépistage néonatal. Avons-nous une visibilité sur l'élargissement de ce dépistage ou non ? Ce ne sera pas neutre, bien évidemment, sur cette évaluation médicoéconomique.

Le chef de projet, pour la HAS.- Sur cette question du dépistage néonatal, nous ne nous sommes pas trop avancés dans le projet d'avis parce que nous ne savons pas répondre de manière formelle à la question. Je ne sais pas si le chef de projet côté SESPEV, qui connaît extrêmement bien le sujet, est parmi nous. Si tu veux compléter, tu répondras certainement mieux que moi à cette question.

Le chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Effectivement, je suis chef de projet côté SESPEV. Je suis la « jambe » santé publique, comme le disait le Président. L'évaluation de l'intérêt de dépister

l'amyotrophie spinale est inscrite au programme de travail de 2024 pour la HAS, et nous avons avancé cette évaluation. Nous avons passé la note de cadrage en juin dernier à la CEESP.

Effectivement, il y a l'étude DEPISMA qui est en cours actuellement dans la région Grand Est et la région Nouvelle-Aquitaine, qui est une étude de faisabilité pour savoir si on peut techniquement dépister et avoir des informations sur le coût, mais ce n'est certainement pas cette étude qui va nous donner davantage de billes pour nous prononcer sur l'intérêt du dépistage.

Là, l'évaluation est en cours. Le groupe de travail est en train d'être finalisé et nous sommes en train d'analyser toute la littérature sur différents critères (l'efficacité des traitements, l'information en temps utile, puisque vous parliez d'un traitement qui doit être administré en phase présymptomatique pour être le plus efficace possible). Il y a donc un certain nombre de critères. Nous sommes en train de passer en revue toute la littérature et nous espérons passer vous voir en CEESP en mai-juin 2024 pour avoir tous les éléments pour pouvoir nous prononcer sur l'intérêt de dépister la maladie. Je ne sais pas si je réponds à la question.

M. le Dr GRALL.- Merci, Nadia, et merci à Driss pour la question parce que je crois que c'est le nœud de tout cela. Nous y reviendrons dans un autre cadre. Monsieur Bideau ?

M. BIDEAU.- J'ai une dernière remarque. C'est un dossier qu'on connaît bien depuis quelques années.

Je remarque simplement qu'en 2020, nous émettions déjà l'avis que l'absence de données de vie réelle et d'évaluation d'effet de ce médicament posait quand même question pour pouvoir appréhender l'ensemble de ce traitement. Je le disais déjà à l'époque, je suis toujours très inquiet quand les promesses sont énormes et que l'effet déceptif qui peut intervenir auprès des parents peut être au moins à la même hauteur. Je suis très déçu que trois ans après, puisque nous étions en décembre 2020, nous n'ayons toujours pas ces éléments de données en vie réelle qui doivent exister par rapport au traitement qui a déjà été utilisé.

M. le Dr GRALL.- Merci beaucoup. S'il n'y a pas d'autres remarques ou d'autres questions, je vous propose que nous passions au vote sur cet avis tel qu'il a été proposé.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Avis favorable : 22 voix

M. le Dr GRALL.- Merci beaucoup. Merci à tout le monde.