



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.

- **Adoption d'un avis économique - Avis économique CAMZYOS pour les patients chez les patients adultes pour le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) avec des symptômes (stade II-III de la classification NYHA, New York Heart Association) persistants sous traitement de fond de la CMHo. (BRISTOL MYERS SQUIBB) – ECO-EFFI 671**

M. SERRIER.- On va pouvoir démarrer tout de suite avec le premier avis, CAMZYOS pour les patients atteints de cardiomyopathie. La présentation sera faite par les cheffes de projet, et les rapporteurs sont Maria-Laura et Charline.

M^{me} GADEA-BOUVET, pour la HAS.- Il n'y a pas de dépôt sur ce dossier.

M. SERRIER.- Il n'y a pas de dépôt sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt aujourd'hui.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Effectivement, sur ce dossier, je vais être toute seule. L'autre cheffe de projet n'est malheureusement pas avec nous aujourd'hui. Nous allons voir l'avis de CAMZYOS, ou mavacamten, dans le traitement des patients adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive avec des symptômes stade II-III de la classification NYHA. Sur ce dossier, les rapporteurs étaient Charline et Maria-Laura, que nous remercions pour les échanges que nous avons faits sur ce dossier, ainsi qu'un chef de projet pour son apport méthodologique.

Ce dossier concernait une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et aux collectivités et divers services publics.

Une AMM a été octroyée au laboratoire en procédure centralisée en juin 2023 dans le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique chez l'adulte. Vous voyez, l'AMM est plus large que la demande de remboursement.

Ce que revendique l'industriel dans ce dossier, c'est une indication sollicitée au remboursement qui est, comme je viens de le dire, restreinte par rapport à l'AMM, un SMR important et une ASMR modérée, un impact sur les conditions de prise en charge des malades et une population cible d'environ 18 500 patients par an.

Le prix revendiqué était de [REDACTED] euros par boîte de traitement, toutes taxes comprises, et quelle que soit la dose. Le chiffre d'affaires provisionnel dans l'indication était de [REDACTED] d'euros hors taxes en deuxième année pleine de commercialisation.

Juste pour resituer dans le contexte clinique, la cardiomyopathie hypertrophique obstructive est une pathologie chronique caractérisée par une hypertrophie ventriculaire gauche inappropriée et la présence d'obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche, caractérisée par des

symptômes invalidants progressifs et un dysfonctionnement cardiaque. La sévérité des symptômes de la maladie peut être appréciée à travers la classification NYHA.

Dans le bas de la diapositive, vous pouvez voir un schéma avec la prise en charge actuelle et ce qui est revendiqué par l'industriel avec la nouvelle stratégie thérapeutique. On voit qu'en première ligne, il y a un traitement de fond qui s'instaure chez les patients avec en première intention un bêta bloquant, et en deuxième intention un inhibiteur de canaux calciques. Auparavant, il était recommandé d'ajouter le disopyramide en association à la première ligne du traitement de fond, s'il y avait des symptômes persistants.

Néanmoins, depuis octobre 2020, la HAS a émis des avis défavorables au remboursement pour l'ajout du disopyramide en association à la première ligne si les symptômes sont persistants.

Pour les patients de grades NYHA III et IV avec des symptômes persistants en impasse thérapeutique, on peut alors envisager une procédure invasive, à savoir soit une alcoolisation septale, soit une myectomie.

Finalement, ce que revendique l'industriel, c'est l'ajout de mavacamten au traitement de fond en deuxième ligne afin de repousser les procédures invasives.

Pour cela, l'industriel s'appuie sur les données cliniques d'un essai appelé EXPLORER-HCM, qui est une étude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, comparant l'efficacité et la tolérance de mavacamten par rapport au traitement de fond chez les patients atteints de CMHO symptomatique de grade II ou III de la classification NYHA.

Le critère de jugement principal de cet essai était une réponse clinique aux critères composites fonctionnels évalués à la semaine 30, définis soit par l'amélioration d'au moins 1,5 millilitre par kilo par minute du pic de la consommation en oxygène associé à une réduction d'au moins une classe NYHA ; soit par l'amélioration d'au moins 3,0 millilitres par kilo par minute du pic de la consommation en oxygène sans aggravation de la classe NYHA.

Le résultat à ce critère de jugement était le suivant : la proportion de patients ayant présenté une réponse clinique à ce critère composite était de 36,6 % dans le groupe mavacamten et de 17,2 % dans le groupe sous traitement de fond uniquement. On voit qu'il y a une différence statistiquement significative de 19,4 points.

Pour passer à l'analyse d'efficience déposée par l'industriel, on voit que l'objectif de cette analyse était d'évaluer l'efficience du mavacamten en association au traitement de fond, comparativement à un traitement de fond seul chez des patients insuffisamment contrôlés,

symptômes persistants de la classe NYHA II ou III dans le traitement des patients adultes atteints de CMHo symptomatique.

Pour cela, l'industriel a fait deux types d'analyses, une analyse coût-efficacité et une analyse coût-utilité dans une perspective de système de santé. L'horizon temporel était de 25 ans, ce qui était bien justifié par l'industriel, et le taux d'actualisation était de 2,5 %. La population d'analyse correspondait à la population de demande de remboursement. Dans les options comparées, on voit que dans l'intervention évaluée, nous avons mavacamten avec le traitement de fond et dans les comparateurs, le traitement de fond seul qui était constitué de bêtabloquants ou d'inhibiteurs des canaux calciques. Dans les comparateurs non retenus, on retrouve le disopyramide et les procédures invasives.

Pour le disopyramide, cela nous semble acceptable au vu des dernières recommandations et du faible taux d'utilisation de cette molécule dans la pratique courante. Les procédures invasives sont considérées par l'industriel comme un traitement ultérieur, ce qui nous semble convenable au vu des recommandations.

Concernant la population simulée, elle se base sur les patients de l'essai EXPLORER-HCM et pour l'analyse de la représentativité, le laboratoire a comparé les caractéristiques des patients inclus dans cet essai aux patients de classe II et III inclus dans l'observatoire REMY.

Comme vous pouvez voir sur la partie droite de la diapositive, nous avons globalement des caractéristiques qui sont comparables entre les deux sources, sauf pour le traitement à l'inclusion qui est finalement en faveur du bras mavacamten, puisque nous avons dans ce bras 96,7 % des patients qui sont sous traitement de fond et seulement 87,5 % des patients dans le bras placebo. C'est inhérent aux critères d'inclusion de l'essai EXPLORER puisqu'à ce moment-là, il n'y avait pas de nécessité d'être sous traitement de fond.

Pour autant, nous vous proposons une réserve mineure sur ce point ayant comme intitulé : « L'absence de traitement de fond dans une partie de la population simulée, 8 %, peut générer une surestimation du différentiel d'efficacité modélisé. »

Le modèle qui a été déposé est un modèle de Markov à quatre états qui simule l'évolution de la CMHo, dont les niveaux de sévérité sont représentés par les niveaux de la classification NYHA. Comme vous pouvez le voir, les classes III et IV sont regroupées dans un même état de santé, ce qui est justifié par le faible nombre de patients que l'on peut retrouver dans la classe IV, d'autant plus qu'il y a une pondération des deux états de santé pour les coûts et l'utilité dans cette classe. Pour nous, le choix du type et de la structure du modèle était donc acceptable.

La durée de simulation était de 25 ans et on retrouve deux périodes temporelles distinctes qui sont modélisées. La première période, sur les 30 premières semaines, correspond au suivi de l'essai EXPLORER-HCM avec une variation des cycles entre deux et quatre semaines, ce qui représentait les points de recueil des données de cet essai.

Il y a également un suivi à long terme, au-delà de 30 semaines, qui correspond à la période d'extrapolation pour les deux bras de traitement et dans ce cas, les cycles étaient définis de quatre semaines.

Pour les hypothèses d'extrapolation, on peut voir qu'un effet de traitement était supposé nul à partir de 30 semaines, que la mortalité est estimée à partir d'un surrisque de mortalité pour chaque classe NYHA, et aucune hypothèse d'extrapolation des ressources consommées n'a été formulée.

Pour la méthode d'estimation des probabilités de transition. Pour les probabilités de transition jusqu'à 130 semaines, elle s'appuyait sur les données observées de l'essai EXPLORER-HCM et pour la progression naturelle de la maladie, au-delà de 30 semaines, les probabilités étaient identiques entre les deux bras et estimées à partir des données de l'observatoire REMY. Ce choix a été justifié par l'absence de données pour la progression des patients traités par mavacamten à long terme dans l'essai EXPLORER-HCM.

Les probabilités de transition vers l'état décès étaient documentées par classe NYHA à partir des données de l'étude Wang et al. Cela est justifié par le fait que le design de l'observatoire REMY ne permettait pas d'avoir recours à cette étude. De plus, l'industriel a fait une étude de transposabilité de cette étude externe, étude Wang et al., qui était acceptable.

Comme je le disais dans les hypothèses d'extrapolation, l'industriel s'est appuyé sur une estimation d'une mortalité égale à la population générale pour la classe NYHA. Il a ensuite modélisé un surrisque en fonction des classes de la mortalité.

Néanmoins, nous avons tout de même une critique à faire sur la progression naturelle de la maladie au-delà de 30 semaines, puisque le fait de retenir le même taux de progression dans les deux bras nous semble cliniquement peu plausible. D'autre part, l'industriel a effectivement conduit des analyses de sensibilité, mais juste en augmentant la progression de la maladie dans le bras mavacamten. Pour nous, les analyses de sensibilité nous semblent peu pertinentes, puisque nous n'avons pas d'exploration de l'incertitude sur une progression moins prononcée de la maladie dans le bras mavacamten, alors que 63,5 % des patients étaient encore traités par mavacamten à la semaine 30.

Pour cela, on propose une réserve mineure ayant intitulé suivant : « L'absence d'analyse de sensibilité reflétant un scénario plausible cliniquement, en particulier un scénario modélisant le maintien de l'effet traitement jusqu'à l'arrêt du traitement par mavacamten, génère une incertitude non explorée et jugée faible. »

Concernant les événements intercurrents. Les événements indésirables pris en compte par l'industriel étaient liés au traitement de tout grade observé dans l'essai EXPLORER-HCM. Ils étaient intégrés à chaque cycle, avec un impact sur les coûts et sur les utilités.

Pour les arrêts de traitement, dans le bras mavacamten, on avait deux types d'arrêts de traitement : ceux liés à la survenue d'événements indésirables et ceux liés à l'absence ou à la détérioration des réponses au traitement. Dans ceux liés à la survenue d'événements indésirables, l'industriel a appliqué un taux d'arrêt à la semaine 30 en une seule fois. Après la semaine trente, le taux d'arrêt était supposé constant, appliqué à chaque cycle, indépendamment de la classe NYHA.

De la même façon, pour les arrêts de traitement liés à l'absence des réponses de traitement, on a un taux d'arrêt sur le suivi à court terme qui est appliqué en une seule fois à la semaine 30 pour chaque classe NYHA. Après la semaine 30, il y a une hypothèse selon laquelle la proportion de patients arrêtant leur traitement correspond aux patients ayant présenté une détérioration de leur classe NYHA par rapport au cycle précédent.

Pour le traitement de fond, aucun arrêt n'est modélisé dans les deux bras.

Concernant les arrêts de traitement à court terme, il y a une absence de discussion concernant l'impact que pourrait avoir le choix qui est fait par l'industriel, notamment sur les coûts d'acquisition et d'administration. Comme on applique à une seule fois à la semaine 30, on peut avoir une incertitude sur la modélisation de ces coûts. Cette incertitude est non explorée, mais l'impact sur les résultats est attendu faible, puisqu'il est limité dans le temps.

De plus, à long terme, les arrêts de traitement liés à la détérioration de la classe NYHA, c'est cohérent avec les données, mais il y a une incertitude quant à la transposabilité en pratique courante de l'utilisation de mavacamten. En effet, on peut avoir un délai entre la détérioration de classe et l'arrêt de traitement.

Pour ces deux raisons, on vous propose pour les événements intercurrents deux réserves mineures, une sur l'application des arrêts de traitement à court terme, en une fois à la semaine 30 dans le modèle, qui est non justifiée et génère une incertitude non explorée et jugée faible sur les coûts d'acquisition et d'administration du mavacamten. Une autre concerne le choix de la durée de traitement de mavacamten qui génère de l'incertitude, en particulier quant à la

temporalité entre la détérioration de classe NYHA et l'arrêt de traitement lié à l'absence de réponse en pratique clinique.

Pour finir avec les événements intercurrents, nous avons également les traitements ultérieurs qui concernent les procédures invasives. Elles ont été modélisées dans les deux bras de traitement uniquement pour les patients dans la classe NYHA III. Ceci est en accord avec les recommandations puisqu'il s'agit généralement d'un traitement de dernière ligne. Il y a un impact sur les coûts uniquement et la proportion de ces procédures est identique dans les deux bras de traitement et est estimée à partir de données observées dans l'observatoire REMY, seulement dans la classe NYHA III. La répartition myectomie/alcoolisation septale était également celle observée dans l'observatoire REMY.

Pour nous, une incertitude persiste quant à ce taux de procédures invasives finalement observées chez les patients ayant progressé au cours de l'étude dans la classe NYHA, puisque l'observatoire REMY identifie le recours aux procédures invasives en fonction des classes NYHA des patients à l'inclusion de cette étude.

On propose une réserve mineure concernant le recours aux procédures invasives ayant l'intitulé suivant : « Le taux de recours aux procédures invasives estimé est incertain en l'absence de données disponibles pour les patients ayant progressé dans la classe NYHA III pendant le suivi de l'observatoire REMY. L'impact de ce choix sur les résultats est jugé faible. En effet, les données à notre disponibilité montrent qu'il y a tout de même un faible taux de recours à ces procédures invasives. »

Concernant l'identification, la mesure et la valorisation des utilités, la source des données était l'essai EXPLORER-HCM avec des questionnaires EQ-5D-5L recueillis à l'inclusion, puis à différents stades de l'étude. La valorisation a été faite avec une application de la matrice de pondération française du questionnaire.

Pour l'approche et la méthode d'estimation, l'industriel a proposé en premier lieu une approche par *stepwise regression* pour la sélection des covariables à intégrer dans le modèle. Finalement, de cette approche, rien n'est sorti statistiquement et l'industriel nous dit qu'il est passé par des modèles linéaires à effet mixte pour mesures répétées, où différentes co-variables ont été intégrées suite à une discussion sur la plausibilité clinique avec les experts.

Néanmoins, nous n'avons aucune documentation technique sur l'estimation de ces paramètres ce qui nous permettrait de vérifier ces étapes. Finalement, les scores d'utilité sont dépendants de la classe NYHA et indépendants du bras de traitement. De plus, un décrement d'utilité lié à l'âge

est appliqué à chaque cycle du modèle, prenant en compte la répartition par sexe selon le modèle établi par Gauthier et al. Il y a également un décrétement d'utilité lié aux effets indésirables.

Finalement, nous avons effectivement une incertitude concernant les approches utilisées *stepwise* ou *forward*, mais *in fine*, l'ordre de grandeur des estimations des scores d'utilité paraît plausible, même si aucune documentation technique et transparente ne permet de vérifier la cohérence de ce qui est affirmé avec des éléments techniques, notamment l'absence de différence statistiquement significative entre les bras de traitement, justifiant des scores d'utilité par des états de santé et non spécifiques du traitement reçu.

Pour cela, nous proposons une réserve mineure sur la méthode d'estimation des scores d'utilité, à savoir : « Les méthodes utilisées pour sélectionner les potentielles covariables dans le modèle de l'estimation des scores d'utilité ne sont pas documentées et adaptées. D'autre part, l'estimation des scores d'utilité retenue dans l'analyse de référence n'est pas suffisamment documentée. »

Concernant la validation, la validation interne a été faite en comparant les proportions des patients par état de santé modélisé avec les données issues de l'essai EXPLORER-HCM à l'inclusion et à 30 semaines. L'industriel a aussi fait une comparaison de la survie des patients modélisés avec les données issues de l'observatoire REMY.

Pour la validation externe, l'industriel nous dit qu'il n'y a pas de données extérieures possibles. Néanmoins, il a comparé les états de santé modélisés avec les données exploratoires de l'étude EXPLORER-LTE. Cette source est externe par rapport à l'essai EXPLORER-HCM, par contre elle reste dépendante de cette source.

Pour la validation croisée, deux évaluations économiques issues de la littérature ont été utilisées pour comparer les choix structurants et de modélisation ainsi que les résultats.

Pour l'estimation des coûts, ceux pris en compte dans l'analyse sont les coûts liés à l'acquisition des traitements, les coûts de suivi spécifique du mavacamten, les coûts liés au suivi de la pathologie par classe NYHA, les coûts liés aux événements indésirables, les coûts liés au recours à une procédure invasive et liés aux transports médicaux ainsi qu'au décès.

Pour faire suite à nos discussions sur le GT Eco sur les coûts liés au suivi de la pathologie par classe NYHA, nous avons finalement retrouvé le détail de l'étude SNDS qui avait été utilisée par l'industriel pour estimer les coûts liés au suivi de la pathologie par classe NYHA.

Cette étude SNDS est tout de même assez robuste, néanmoins seuls les patients ayant eu un diagnostic hospitalier ont été identifiés. Il y a donc potentiellement une surestimation des coûts

liés au suivi de la pathologie par classe NYHA, des classes NYHA I et II. Néanmoins l'impact sur les résultats reste faible puisque deux analyses de sensibilité sont proposées par l'industriel, où les coûts liés au suivi de la pathologie par classe NYHA des patients suivis en ambulatoire varient entre +50 % et -50 %, et on voit une variation du RDCR de plus ou moins 1 %.

Du coup, pour l'estimation de ces coûts, on vous propose une réserve mineure.

Concernant les résultats de l'efficience, pour aller assez rapidement, on voit que finalement, le RDCR était de 106 780 euros par QALY, en faveur de mavacamten sur un horizon temporel de 25 ans.

Pour les analyses de sensibilité, dans les analyses de sensibilité déterministes, toutes choses égales par ailleurs, les trois paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont la mortalité de l'état de santé NYHA de la classe III et IV, le taux d'arrêt de traitement lié aux effets indésirables à la semaine 30 et la mortalité de l'état de santé de la classe NYHA II.

Pour les analyses de sensibilité probabiliste, à partir d'une disposition à payer de 126 250 euros par QALY, la probabilité de mavacamten d'être coût-efficace est de 80 %.

Enfin, nous allons passer à l'analyse de l'impact budgétaire, dont l'objectif était d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance maladie, de l'introduction sur le marché français de mavacamten en association en traitement de fond chez les patients adultes atteints de CMHO avec des symptômes stade II et III de la classification NYHA persistant sous traitement de fond. La perspective était l'Assurance maladie obligatoire, l'horizon temporel de cinq ans. La population d'analyse était la même que celle de la demande de remboursement.

La population cible était estimée à 18 537 patients par année en année 1. Dans les scénarios comparés, on avait le scénario sans mavacamten où seul le traitement de fond était disponible et le scénario avec mavacamten où le mavacamten était disponible aux côtés du traitement de fond. Pour l'estimation de la population cible, c'était cohérent avec l'avis de la Commission de transparence.

Par contre, pour l'évolution de la population cible, l'industriel l'a estimé à partir de l'étude SNDS et prend en compte seulement la dernière année, c'est-à-dire entre 2 017 et 2 018, alors que les données des années précédentes sont disponibles. Pour nous, il y a une réserve mineure sur ce point, puisque la méthode d'estimation du taux d'évolution de la population est peu robuste, car estimée à partir d'un taux ponctuel dont l'impact est jugé faible.

En effet, il y a tout de même des analyses de sensibilité explorant le taux d'incidence de la CMHo qui aboutissent à une variation négligeable de l'impact budgétaire.

Les parts de marché ont été estimées à partir d'hypothèses de diffusion basées sur la place future du mavacamten dans les recommandations cliniques et de l'absence d'alternative thérapeutique dans sa ligne de traitement, donc en deuxième intention en association du traitement de fond.

Pour les données cliniques intégrées, nous proposons les deux réserves mineures qui sont en miroir avec l'analyse critique qui a été faite de l'analyse d'efficience, à savoir : « L'absence de traitement de fond dans une partie de la population simulée peut générer une surestimation de l'impact budgétaire modélisé. L'application des arrêts de traitement à court terme en une fois à la semaine 30 dans le modèle est non justifiée et peut générer une incertitude non explorée sur les coûts d'acquisition et d'administration de mavacamten. »

Pour aller très rapidement sur les résultats de l'AIB, nous avons donc un impact budgétaire total qui est estimé à [REDACTED] d'euros. Pour les analyses de sensibilité déterministes, nous voyons que le paramètre qui a le plus d'impact pour les analyses en scénario c'est l'estimation de l'ensemble de la population adulte française.

Je vous propose de passer aux synthèses des réserves. Pour l'analyse d'efficience, nous avons finalement six réserves mineures. Pour l'impact budgétaire, nous avons trois réserves mineures.

Voulez-vous que je passe directement à la conclusion ou voulez-vous que je revienne sur certains points de l'analyse critique ?

M. SERRIER.- Tu peux aller jusqu'à la conclusion, et on discutera tout après.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Pour la conclusion que nous avons proposée, pour l'analyse d'efficience, nous rappelons que six réserves mineures ont été proposées. Nous faisons un rappel des principaux résultats, des paramètres qui ont le plus de variation et nous mettons le point sur certaines sources d'incertitude, notamment sur la durée de mavacamten en pratique clinique, sur le maintien de l'efficacité du traitement par mavacamten et sur la restriction de la population de la demande de remboursement par rapport aux patients inclus dans l'essai pivot de l'analyse d'efficience.

Pour l'analyse d'impact budgétaire, nous rappelons que trois réserves mineures ont été rédigées. Nous faisons un rappel des principaux résultats de l'impact budgétaire avec notamment un rappel du paramètre qui a le plus d'impact sur les résultats.

Finalement, pour la conclusion de la commission, nous vous proposons celle-ci à savoir : Etant donné ce qui précède, la commission d'évaluation économique et de santé publique conclut qu'au prix revendiqué de [REDACTED] toutes taxes compris par boîte de traitement et selon les choix méthodologiques retenus par l'industriel, CAMZYOS est associé à un RDCR de 106 780 euros

par QALY par rapport au traitement de fond seul, et un RDCR de 127 718 euros par année de vie gagnée par rapport au traitement de fond seul. Sur un horizon temporel de 25 ans, le coût d'acquisition de CAMZYOS représente 80 % de l'ensemble des coûts relatifs à ce bras.

D'autre part, le produit est coût-efficace dans 80 % des cas pour une disposition à payer d'environ 126 250 euros par QALY, et au prix revendiqué de [REDACTED] euros toutes taxes comprises et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, l'impact budgétaire pour le traitement de [REDACTED] patients par CAMZYOS s'établit à [REDACTED] d'euros sur cinq ans, soit une augmentation de 244 % des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication.

On rappelle dans ces conclusions qu'en dépit des analyses de sensibilité réalisées, des sources d'incertitude demeurent inconnues concernant les choix et hypothèses méthodologiques de la modélisation relatifs aux arrêts de traitement et l'effet de traitement, et la restriction de la population de la demande de remboursement par rapport aux patients inclus dans l'essai pivot de l'analyse d'efficience.

M. SERRIER.- Merci pour cette présentation très claire. On va donner la parole aux rapporteurs, Charline et Maria-Laura, je ne sais pas qui veut commencer.

M^{me} MOURGUES.- Bonjour, merci beaucoup pour la présentation très claire. Merci aussi pour le travail fait sur ce dossier, ainsi qu'aux autres chefs de projet, et à Maria-Laura pour avoir co-rapporté ce dossier. Je ne vais pas revenir en détail sur la présentation parce qu'elle est plutôt claire. C'est un dossier qui est assez « simple », avec des choix qui ont été plutôt conservateurs et, au final, des réserves pour la majorité mineures, je ne m'attarderai pas énormément là-dessus. On a pu échanger en GT Eco sur pas mal de choses qui ont été prises en compte depuis. Je suis tout à fait d'accord avec l'avis tel que rédigé ici, ainsi que les conclusions.

M. SERRIER.- Merci, Charline. Maria-Laura, tu veux compléter ?

M^{me} SILVA.- Oui, merci pour la présentation en solo. Bravo. Merci au chef de projet pour les ajouts qui ont été réalisés, notamment sur la méthode *stepwise* ou *forward*.

Juste peut-être une petite correction parce que si j'ai bien compris *stepwise* et *forward*, cela veut dire la même chose, c'est le nom de la méthode, c'est l'un ou l'autre. Deux fois, cela apparaît *stepwise* - *forward*.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Si je peux me permettre de répondre à chaud, en fait, ce sont deux méthodes qui sont différentes. Elles ont le même mécanisme parce qu'il y en a une où l'on ajoute les variables par étapes, on les ajoute une par une, c'est *stepwise*, si je me souviens bien, alors que pour *forward*, on a d'abord toutes les covariables et on les enlève une par une. Ce n'est

pas exactement les mêmes approches. C'est le même principe, mais il y a tout de même des différences entre les deux.

M^{me} SILVA.- D'accord, parce que la façon dont c'est écrit, je voulais voir cela avec vous pour être juste plus précis dans la façon dont on met cela dans l'avis. Là, c'est marqué parfois *stepwise* ou *forward*. C'est juste vérifier, s'il vous plaît.

On a vu que le dossier, comme disait Charline qui nous a rappelé qu'on en a discuté aussi dans le GT économique, nous avons vu que le laboratoire avait fait un choix plutôt conservateur. Nous avons choisi de ne mettre que des réserves mineures avec une incohérence avec la discussion qu'on a eue à GT, et pour d'autres, on a même enlevé les réserves qui ont été discutées.

Le travail a été fait après la discussion sur l'étude de vie réelle sur la base du SNDS dans le cadre d'utilisation du mavacamten à l'hôpital, le coût par classe de NYHA, on a pu voir avec les dernières explications de la cheffe de projet le faible impact du coût sur la variation du RDCR, ce qui confirme les réserves mineures qui ont été mises sur ces points.

Je vais m'arrêter là parce que tout a été dit, et je remercie encore les cheffes de projet pour ce premier dossier et le gros travail qui a été fait en un temps record.

M. SERRIER.- Merci Maria-Laura. Y a-t-il des questions dans la salle, des demandes de précision, de modification ? Je n'ai pas vu de main se lever pour le moment.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Oui, j'avais juste une question sur le SNDS, il y a une réserve mineure ou pas ? Parce que je n'ai pas bien saisi par rapport à l'oral et à ce que je vois dans le document.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, effectivement, je m'en suis rendu compte. Non, finalement, on l'a enlevée. C'est pour cela qu'il n'y en avait pas, c'est que finalement, on n'en a pas mis. Si je peux me permettre de revenir sur ce point, on n'en a pas mis parce que finalement, l'impact sur les RDCR était très faible. En plus de cela, l'industriel a justifié et exploré l'incertitude et ne pouvait pas faire autrement. Du coup, on n'est pas sur une erreur méthodologique dans ce cas.

M^{me} SILVA.- Vous pouvez vérifier, s'il vous plaît, sur la synthèse des réserves, parce que c'est peut-être cela qui m'a confondue, dans le projet d'avis où vous décrivez l'item 3, je crois, du document. C'est juste pour être sûre.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Effectivement, on a une incertitude sur les patients qui sont suivis qu'en ambulatoire. Néanmoins, l'étude SNDS est tout de même assez robuste, d'autant plus que l'industriel nous propose des analyses de sensibilité avec une augmentation ou une diminution de 50 % des ressources consommées chez ces patients pour le suivi de la pathologie.

On voit, du coup ce que je disais, un impact sur le RDCR qui est vraiment négligeable puisque le RDCR varie entre +0,4 % et -0,4 %. De plus, l'industriel discute tout de même bien cette limite dans son étude. Je suis désolée si je me suis mal exprimée sur ce point, et je me suis peut-être aussi un peu emmêlé les pinceaux.

M. SERRIER.- Il n'y a pas de souci, tu as clarifié les choses.

M^{me} LOUBIERE.- J'avais juste une question. La cheffe de projet a repris la conclusion sur l'analyse d'impact budgétaire, tu as annoncé [REDACTED] et quelques euros, me semble-t-il. Quand tu as fait la présentation avec le diaporama, il me semblait que tu annonçais un impact budgétaire à [REDACTED] euros. C'est juste à vérifier, au moment où tu lisais la conclusion, mais je n'ai peut-être pas bien compris.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, je me suis rendu compte quand je l'ai lu effectivement, ce n'est pas le bon chiffre. Je l'ai modifié.

M^{me} LOUBIERE.- Parfait, c'est bon, sinon, je n'avais rien d'autre à dire. Merci.

M. SERRIER.- Merci pour ta vigilance. L'autre chef de projet veut compléter ou réagir ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, tout à fait. Rebonjour et, encore une fois, merci aux cheffes de projet et les rapporteuses. J'ai voulu souligner quelque chose qui est spécifique à ce dossier, qui a été bien rédigé, je pense, dans la conclusion de la CEESP, c'est que là, nous sommes dans le cadre d'un dossier où il y a des réserves mineures. Mais ce n'est pas parce qu'il y a des réserves mineures qu'on n'a pas de choses à dire aux décideurs. C'est pour cette raison qu'il y avait un petit paragraphe qui a été ajouté à la fin qui donne un certain recul de l'évaluateur de la CEESP en disant : même s'il n'y avait pas de réserves méthodologiques qui portent sur l'estimation des grandeurs, en revanche, il y a d'autres sources d'incertitudes qui sont aussi à prendre en compte, et qui ont été soulevées dans les trois dernières phrases. Ces sources d'incertitudes touchent aussi bien, pour certaines, l'analyse d'efficacité que l'impact budgétaire.

C'est très important, parce que souvent, pour la CEESP, pour nous, à la HAS, même si parfois on a des dossiers, on a des réserves majeures, on a des réserves importantes, le lien entre l'incertitude et la robustesse de la mesure des grandeurs n'est pas toujours binaire. Ici, on a une évaluation dont on a trouvé des choses qui ont été globalement assez bien faites, mais cela n'enlève pas qu'il y a de l'incertitude et qu'on donne un dossier aux décideurs où tout est parfait, où tout est bon. Peut-être d'un point de vue théorique, selon le raisonnement intellectuel qu'on a eu ou qu'on ne peut pas donner des réserves importantes. C'est quelque chose qui est très important et qui constitue, à mon avis, la beauté de cet avis et de cette conclusion. Merci.

M. SERRIER.- Merci pour ces compléments. Je ne vois pas d'autre main levée, je me permets une remarque. Il y a juste une chose qui m'a dérangé à la lecture de l'avis, c'est une formulation qui revient dans la conclusion et qui revient un peu plus haut : « En dépit des analyses de sensibilité réalisées, des sources d'incertitude demeurent inconnues. » C'est juste une question de formulation, mais ce ne sont pas vraiment les sources d'incertitude qui sont inconnues. Ce sont des sources d'incertitude qui demeurent ou l'impact de choix qui est inconnu, non ? Je trouve la formulation pas très claire, mais c'est peut-être moi qui ai dû mal.

J'avais fait une proposition et je vous avais envoyé mes remarques. Ça peut être simple, ça peut être des sources d'incertitude demeurent, tout simplement. Mais "demeure inconnu", cela laisse entendre qu'il y a des sources, des incertitudes peut-être quelque part et on ne les connaît pas. Ce n'est pas vraiment ça. On sait où est la source d'incertitude, mais on n'en connaît pas l'ampleur, si j'ai bien compris.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui.

Un chef de projet, pour la HAS.- On identifie les sources. Tu as bien dit les choses, Hassan. Quand on parle des arrêts, c'est qu'on dit identifie. Pour la phrase on peut peut-être ajuster l'ordre.

M. SERRIER.- C'est une modification à la marge que je vous avais envoyée, mais c'est juste pour être clair et bien comprendre.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je sais également, et j'en profite pour dire que Maria-Laura a fait quelques ajustements que nous allons prendre en compte et qui sont des variations de formes pour rendre la conclusion plus visible.

M. SERRIER.- Très bien. Y a-t-il d'autres remarques ou questions sur ce dossier qui, effectivement, est très clair ?

M^{me} MONMOUSSEAU.- C'est toujours dans la forme par rapport à ce paragraphe. C'est la durée de traitement de mavacamten, ou peut-être que cela a été souligné par les rapporteurs. Là, pour le moment, il y a marqué la durée de mavacamten, mais c'est la durée de traitement qui est sous-entendue.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- OK, ce sera corrigé.

M. SERRIER.- Y a-t-il d'autres remarques ? OK, je pense qu'on a fait le tour. On va pouvoir passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GADEA-BOUVET, pour la HAS.- Nous avons 20 votes pour.

M. SERRIER.- Parfait. Merci à tous. Merci, Elisabeth.