



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.

Avis économique en phase contradictoire - Avis économique – HEMGENIX dans le traitement de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX (CSL BEHRING SA) – ECO-EFFI 644

M^{me} CHEVREUL.- Je vois qu'en deuxième point, nous avons un sujet que vous avez déjà vu, à ce que je comprends, parce que la CEESP aurait déjà donné un avis sur HEMGENIX, c'est ça ? J'ai lu cet avis et découvert cette molécule dont je n'avais jamais entendu parler, parce que ça ne fait pas partie de ma vie tous les jours. J'ai compris que l'industriel avait renvoyé des remarques, puisque c'est une phase contradictoire, et qu'il y avait une présentation prévue sur ces remarques pour revoir l'avis de la CEESP. Cette présentation est prévue par les chefs de projets à qui nous donnons la parole.

M. SERRIER.- Je me permets juste, je crois qu'il y a un déport sur ce dossier.

M^{me} CHEVREUL.- Attendez, je n'ai pas vu.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Tout à fait. Samantha, tu peux nous redire le déport ?

M. SERRIER.- C'est Gaëtan, il me semble.

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- C'est ça.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. On va vous présenter aujourd'hui la phase contradictoire de HEMGENIX. Avant d'entrer dans les détails de la phase contradictoire, on va rapidement rappeler le contexte administratif et le contexte clinique.

Il s'agit d'une première inscription, SMR important et ASMR II revendiqués, au prix revendiqué de [REDACTED] d'euros TTC. La population cible est de 300 patients et l'accès direct a été récemment accordé.

HEMGENIX est un traitement pour l'hémophilie B qui est une maladie génétique hémorragique et est dû à un déficit en facteurs IX, qui se traduit par des saignements qui peuvent être notamment articulaires. La prise en charge actuelle est principalement constituée d'un traitement prophylactique par concentré de facteurs IX exogènes. **HEMGENIX** est une thérapie génique qui va être administrée via un vecteur viral qui contient le variant Padua du gène codant pour le facteur IX.

L'industriel demande une requalification de l'incertitude globale majeure en incertitude globale importante. Cette demande est soutenue notamment par la demande de requalification de trois réserves importantes en réserves mineures, et de la demande de suppression d'une réserve

importante. Concernant l'analyse d'impact budgétaire, aucune demande de requalification des deux réserves importantes qui ont été émises n'a été demandée.

Nous avons pour rappel six réserves importantes et deux mineures. Les demandes de requalification concernaient les réserves portant sur la population simulée, la structure du modèle, l'estimation de la qualité de vie. La demande de suppression concernait la réserve portant sur l'analyse de sensibilité déterministe.

Pour rappel, l'horizon temporel retenu était de 20 ans et le bras comparateur consistait en un bras mixte de traitement prophylactique par concentré de facteurs IX exogènes, qui était présent dans l'essai clinique HOPE-B, qui était l'essai pivot.

Concernant la population simulée, on rentre sur la première réserve de cette phase contradictoire, on note une absence de l'inclusion des patients avec un titre d'anticorps anti-AAV5 compris entre 1/678 et 1/3 000. Ceci rend l'efficacité de **HEMGENIX** inconnue chez ces patients. Or on sait que ce traitement n'est pas efficace pour un taux d'anticorps anti-AAV5 supérieur à 1/3 000. D'ailleurs, le RCP recommande de ne pas administrer **HEMGENIX** chez les patients avec un titre d'anticorps supérieur à 1/678.

Toutefois, les patients compris dans cet intervalle ne sont pas exclus de l'AMM ni de l'indication. C'est pourquoi nous vous proposons à la précédente CEESP une réserve importante portant sur l'incertitude qui réside quant à la transposabilité de la population simulée à la population française susceptible d'être traitée. Il s'agit de la répartition des patients selon leur titre d'anticorps préexistants anti-AAV5, notamment en raison de l'efficacité qui est inconnue chez les patients avec ce titre d'anticorps. L'incertitude sur les résultats n'est pas explorable, c'est une mention sur laquelle on va revenir à la diapositive suivante.

Concernant les revendications et l'argumentation de l'industriel, ce dernier demande une requalification de cette réserve en réserve mineure et argumente que seulement 5 % des patients pourraient avoir un taux d'anticorps anti-AAV5 compris entre 1 : 678 et 1 : 3 000, en s'appuyant sur l'étude de Klamroth qui nous a été transmise. De plus, il argumente que l'impact est exploré à travers une analyse de sensibilité en scénario qui exclut les deux patients qui étaient non répondeurs. Ces deux patients représentent 4 % de la cohorte de l'essai clinique, dont un qui avait un taux d'anticorps supérieur à 1 : 3 000. Ce patient représente à lui seul 1,8 % de la cohorte de l'essai clinique.

Nos contre-arguments, sont que l'étude de Klamroth n'indique pas explicitement la prévalence des patients français avec un score d'anticorps supérieur à 1 : 678. Cette même étude mentionne d'ailleurs que des patients français présentaient un score d'anticorps anti-AAV5 parmi les plus élevés de la cohorte. L'intégration d'un patient avec un score 1 : 3 212 est certes appréciable,

mais celui-ci ne représente que 1,8 % de la cohorte. Or l'industriel estime qu'il aurait maximum 5 % de patients concernés. D'ailleurs, l'analyse de sensibilité montre l'impact important des patients non-répondeurs sur les résultats. Des patients avec un score compris entre ces deux valeurs pourraient être traités, comme on l'a dit précédemment, au maximum 5 % d'après l'industriel, et l'efficacité de **HEMGENIX** chez ces patients demeure inconnue.

Ainsi, nous vous proposons de refuser la requalification et de supprimer la mention « l'incertitude sur les résultats n'est pas explorable ». Car il est vrai que s'il n'est pas possible de connaître l'efficacité du traitement chez les patients avec un taux d'anticorps anti-AAV5 compris dans cet intervalle, le fait d'exclure deux patients non-répondeurs augmente le différentiel de coût de 33 %. Pour rappel, le différentiel de coût est négatif puisqu'il s'agit d'un résultat de dominance, ce qui nous donne une appréciation de l'impact que pourrait avoir un patient supplémentaire non répondeur dû à son niveau d'anticorps anti-AAV5.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous vous proposons de passer à une observation portant sur une deuxième demande de requalification de réserve importante. Pour rappel, la structure du modèle développé par l'industriel est un modèle de Markov à cinq états de santé. Sa structure repose sur le score de Pettersson, un score radiologique composé de 8 items qui permet la classification des arthropathies. Pour rappel, ce score de Pettersson n'est pas utilisé pour le suivi des patients en pratique courante.

Cette structure de modèle suscite les critiques suivantes alimentées notamment par le fait, comme expliqué, que le score de Pettersson ne soit pas utilisé pour le suivi des patients en pratique courante. C'est important de préciser cela. Il fait d'une part recours à des sources de données externes pour estimer des paramètres clefs du modèle, le score de Pettersson de l'initiation de la modélisation et la cinétique d'évolution du score de Pettersson. D'autre part, les scores d'utilité des patients estimés à partir des données de l'essai clinique, au cours duquel n'était pas collecté non plus le score de Pettersson ne sont pas spécifiques aux états de santé du modèle. Ces scores d'utilité n'évoluent donc pas lorsque l'état de santé des patients, selon le score de Pettersson, s'aggrave quant à lui.

Une réserve méthodologique importante avait été adoptée et visait à synthétiser ces problématiques, sur laquelle l'industriel demande une requalification de la réserve importante en réserve mineure. Les arguments qu'il propose sont les suivants : il évoque une absence d'alternative pertinente pour décrire l'évolution à long terme de la pathologie, car le score de Pettersson a été le seul score jusqu'ici en pratique courante utilisé pour le suivi des arthropathies et donc documenté dans la littérature. Par ailleurs, il fait référence à des échanges lors de la rencontre pré-dépôt sur lesquels on va revenir. Enfin, il indique que l'incertitude générée par le

choix de la structure est faible d'après lui, d'après la comparaison avec les résultats issus d'une analyse portant sur un modèle se fondant uniquement sur les saignements, le modèle qui a été quant à lui soumis au NICE. Il indique que les résultats sont comparables entre ces deux modèles.

Quelle réaction peut-on porter à ces arguments ? En premier lieu, on insiste là-dessus, le score de Pettersson n'a pas été collecté dans l'essai clinique d'une part, et il n'est pas utilisé en pratique courante dans le suivi clinique des patients. Par ailleurs, lorsque nous avons échangé avec l'expert qui avait été consulté par la Commission de la transparence, elle avait souligné le manque de sensibilité du score de Pettersson, et insisté également sur le fait qu'il ne soit pas recommandé dans le suivi courant des patients. Cela nous paraît important de le rappeler et c'est ce qui motive cette réserve.

S'agissant de la rencontre pré-dépôt, la question qui avait été soulevée était relative au choix de la source permettant de documenter l'évolution du score de **Pettersson** et ne portait pas sur le choix de la structure du modèle, et quand bien même cela n'aurait pas conféré de valeurs palitatoires. Enfin, concernant la comparaison qui nous est proposée, on rappelle, et cela avait déjà été expliqué ainsi, que cette comparaison ne permet pas de conclure. Par ailleurs, elle pourrait conforter le questionnement quant à la pertinence du score de Pettersson n'ayant pas été retenu dans ce modèle proposé au NICE.

Pour ces raisons, nous vous proposons de rejeter la demande de requalification. Pour autant, des précisions faisant suite aux commentaires et aux observations de l'industriel sont proposées. Je vais vous lire cette réserve avec précision. « La structure du modèle se fondant sur le score de Pettersson non utilisé pour le suivi clinique des patients français en pratique courante et non collectée dans l'essai clinique entraîne le recours à des sources de données externes pour estimer des paramètres clefs du modèle, et ne permet pas, à partir des données de l'essai clinique, d'estimer des scores d'utilité différenciés selon les états de santé. »

Un sujet suivant : la mesure et la valorisation de l'utilité. Pour rappel, les scores d'utilité sont indépendants de l'état de santé. C'est une conséquence que l'on vient de voir de la structure du modèle. Les scores d'utilité sont supposés différenciés selon le traitement reçu. Cela revient à modéliser, à appliquer un incrément d'utilité pour les patients ayant reçu HEMGENIX. A ces scores d'utilité sont appliqués des désutilités liées à la survenue des saignements. Il avait été identifié un risque de double comptage entre l'application d'un incrément d'utilité pour les patients ayant reçu HEMGENIX qui pouvait en partie se recouper avec le bénéfice lié à la réduction des saignements pour lesquels les désutilités sont appliquées. C'était l'un des points d'attention particuliers.

Une réserve méthodologique importante avait été notamment adoptée à ce sujet, dont l'intitulé était le suivant : « Le choix d'estimer des scores d'utilité différents selon le traitement reçu ne repose pas sur une argumentation robuste. » On reviendra sur ce sujet. « Le bénéfice traduit par cette différenciation risque d'induire un double comptage avec la réduction des saignements et l'application des désutilités associées. » On vient de le mentionner.

L'industriel demande également une requalification de la réserve méthodologique importante en réserve mineure. Les arguments qu'il développe sont les suivants : les données de l'essai montrent un gain d'utilité associé au traitement. Il reconnaît un risque de double comptage associé à la prise en compte des désutilités au saignement, mais estime qu'il est limité par l'exclusion des questionnaires dans les deux semaines suivant un saignement. On reviendra dessus. Enfin, il indique avoir retenu une approche cohérente avec celle proposée par le modèle développé par l'ICER.

Effectivement, dans le modèle mixte à mesure répétée, une différence statistiquement significative a été observée lorsque l'on compare les deux périodes de traitement sous prophylaxie *versus* après administration de HEMGENIX. A ce sujet, une appréciation plutôt sévère avait été proposée et retenue, sur laquelle nous vous proposons de revenir en ne retenant plus forcément dans le libellé de la réserve l'argument relatif à la robustesse de l'argumentation.

Toutefois, nous vous proposons d'accepter ainsi la demande de requalification, mais nous vous proposons d'insister toutefois sur le risque de double comptage qui demeure, bien que, comme indiqué, pouvant être réduit par l'exclusion des questionnaires.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous allons revenir sur les coûts, notamment en raison de la demande de l'industriel de retirer un argument qui était clef pour soutenir la réserve importante qui, pour rappel, portait sur l'estimation des coûts des traitements prophylactiques par concentré de facteurs IX. L'industriel ne demande pas une requalification de cette réserve, mais comme il demande la suppression d'un item qui soutient cette réserve, nous allons revenir là-dessus aujourd'hui.

Pour rappel, les variables liées aux coûts d'acquisition des traitements prophylactiques ont un impact très important sur les résultats. Notamment, il a été fait l'hypothèse qu'une observance à 100 % de ces traitements était suivie par les patients, notamment parce que ces deux paramètres ne sont pas recueillis dans l'essai clinique, et la posologie retenue était celle recommandée par le RCP. Dans le tableau ci-dessous sont présentées les analyses de sensibilité en scénario et déterministes des variables qui avaient le plus d'impact sur les résultats. Ce qu'il faut retenir ici, c'est que, bien que l'industriel a fait un choix conservateur de retenir la posologie estimée à partir

du RCP, qui est plus faible que celle estimée à partir de l'expert, celle-ci ne compense que partiellement une observance à 100 %.

C'est l'encadré surligné en jaune où il a mené une analyse de sensibilité combinant trois paramètres : une observance à 85 %, une posologie estimée à partir d'avis d'expert et une répartition, avec uniquement l'impact sur les coûts, estimée à partir de l'étude de marché française. On voit qu'on a une baisse de différentiel de coûts de 24,55 %, malgré tout, donc on n'a qu'une compensation partielle du fait de retenir la posologie du RCP et une observance à 100 %.

Si on reprend les arguments de l'industriel, les données de la CNAM n'étaient pas suffisantes. Si vous vous rappelez, on avait mené une étude sur les données qui nous ont été transmises par la CNAM pour estimer les coûts des traitements prophylactiques, mais ces données n'étaient pas suffisantes pour justifier la crédibilité d'une diminution du coût des traitements prophylactiques de 20 % qui a entraîné une perte de dominance. Sur ce point, nous donnons raison à l'industriel, car ces données incluent également une population pédiatrique qui va entraîner une sous-estimation des coûts d'acquisition. Il était difficile d'identifier les patients qui étaient dans les états les plus sévères. Le paragraphe concernant ce point a donc été retiré de l'analyse critique.

Toutefois concernant l'observance, l'argument de l'industriel expliquant que l'observance est contrebalancée par le choix conservateur des posologies n'est pas recevable au regard de ce qui a été présenté à la diapositive précédente, où l'on observait qu'une observance à 100 %, qui est peu plausible cliniquement, n'est que partiellement compensée par la posologie basée sur le RCP.

Enfin, l'argument de l'industriel portant sur l'impossibilité de la décorrélation entre l'observance et la posologie est entendable, mais dans ce cas, le choix le plus conservateur aurait dû être retenu en analyse de référence, notamment une observance et une posologie estimées sur avis d'experts. La réserve importante reste donc inchangée.

Un chef de projet, pour la HAS.- Enfin, au sujet de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variabilités des paramètres, une réserve méthodologique importante avait été adoptée, soulignant le fait que : « Les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres ne sont pas présentés lorsque les variations des paramètres n'entraînent pas de changement de quadrant et l'expression d'un RDCR. Les variations entraînées par ces paramètres ne sont par conséquent pas quantifiées. »

L'industriel demande la suppression de cette réserve en invoquant principalement le fait que l'interprétation de la RDCR négative n'a pas de sens. Effectivement, nous en convenons. Toutefois, ce qui nous paraît important également, c'est de pouvoir porter un regard sur les variations des différentiels, soit de coûts, soit de QALY, s'ils sont d'importance. Cela reste des

variations qui sont d'intérêt, bien que le RDCR reste négatif. Selon nous, le sujet visé par la réserve reste applicable et nous vous proposons de refuser la suppression de cette réserve.

Pour illustrer ce sujet, nous présentons le diagramme de Tornado et les deux seules variations des paramètres relatifs à l'estimation des coûts des traitements prophylactiques qui entraînent une perte de la dominance, mais pour autant d'autres variables ont probablement des effets importants et ne sont ici pas présentées.

Synthétisons ce qui a été passé en revue au sujet des réserves. Il est proposé de ne pas revenir sur les demandes de requalification des réserves importantes relatives à la population simulée et à la structure du modèle.

Quant à la réserve relative à l'estimation des scores d'utilité, il est proposé d'accepter la requalification en réserve mineure, et il est proposé de refuser la demande de suppression relative aux analyses de sensibilité.

Après avoir passé en revue les observations de l'industriel relatives aux réserves méthodologiques, nous vous proposons de se pencher sur l'appréciation de l'incertitude globale associée au résultat de l'analyse pour laquelle il avait été estimé que cette incertitude globale était dite majeure.

Pour rappel, les résultats de l'analyse, sur un horizon temporel de 20 ans, une dominance de HEMGENIX *versus* la prophylaxie par concentré des facteurs IX, et comme indiqué, il avait été estimé que l'incertitude globale associée à ces résultats était majeure, ce sur quoi l'industriel souhaite revenir et demande de qualifier cette incertitude globale d'importante. L'incertitude globale de l'analyse est principalement portée par l'incertitude relative à la durabilité de l'effet sur un horizon temporel de 20 ans.

Pour rappel, l'estimation de la durabilité repose sur deux paramètres. D'une part, la fixation du seuil d'activité de synthèse endogène de facteurs IX en deçà duquel il est supposé que la prophylaxie soit réintroduite, et d'autre part, sur la modélisation d'une diminution de l'activité de synthèse endogène de facteurs IX. Cette diminution progressive repose sur des données extrapolées. Ces données extrapolées doivent être considérées avec précaution. Cela avait été exposé et longuement discuté précédemment. Pour rappel, c'est principalement du fait d'un recul limité des données sur lesquelles repose l'extrapolation, d'une variabilité importante observée et d'une extrapolation qui repose uniquement sur les patients répondeurs dont le titre d'anticorps neutralisant anti-AV5 n'excédait pas 1 : 678. Or l'autre chef de projet est revenu là-dessus.

La mobilisation de ces données extrapolées au cours des vingt années de la simulation génère une forte incertitude. L'incertitude générée n'est en partie pas explorée en analyse de sensibilité. C'est au sujet principalement de la durabilité de l'effet. Cette durée de l'effet a des implications sur deux autres éléments, l'estimation des coûts des traitements prophylactiques par concentré de facteurs IX et un impact également sur le gain de QALY. C'est la structure et les principaux piliers qui portent l'incertitude globale du modèle. C'est ainsi qu'avait été construite la conclusion relative à l'incertitude globale.

S'agissant de ces deux éléments, les coûts et le gain de QALY, les éléments de rédaction proposés ont été ajustés pour tenir compte des modifications qui ont été proposées relatives aux réserves. Nous nous proposons maintenant que l'on a redressé le plan de la structure de l'incertitude globale, de revenir sur la lecture de ces éléments de conclusion. Nous vous proposons ainsi de vous pencher et d'apprécier à nouveau l'incertitude globale en lien avec la demande de l'industriel. Après, on pourra peut-être prendre les questions ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Comme vous voulez.

Un chef de projet, pour la HAS.- On passera sur la lecture des éléments de conclusion après.

M^{me} CHEVREUL.- Merci beaucoup. Les rapporteurs sont Driss Berdaï et Fanny Monmousseau. On va vous laisser la parole, si vous êtes d'accord.

M. BERDAÏ.- Je vais être très rapide, désolé Fanny. J'abonde complètement dans les commentaires qui viennent d'être exposés. Je n'ai rien à rajouter par rapport à l'exposé aux discussions initiales qui avaient eu lieu sur ce dossier, et par rapport aux réactions qui ont été affichées. Je reste à disposition pour répondre éventuellement à des questions spécifiques ou contribuer à ces réponses. Je n'ai rien à rajouter. Merci.

M^{me} CHEVREUL.- Merci.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Bonjour à tous. Je ne veux pas rentrer dans le détail des différents points. C'est vrai que sur la question de la qualité de vie, cela avait fait l'objet de beaucoup de discussions entre nous. On avait beaucoup discuté justement de cette difficulté à dissocier dans ce gain de qualité de vie, ce qui pouvait relever d'un bénéfice lié au fait que ce soit une injection unique *versus* des injections répétées et ce qui relève véritablement d'un bénéfice lié à de moindres saignements. C'est vrai qu'on avait des doutes sur le fait que l'on arrive à dissocier les deux, même en excluant les questionnaires qui sont administrés dans les deux semaines qui suivent un saignement.

Par contre, dans la présentation, vous n'avez pas évoqué les analyses de sensibilité et les résultats pour pouvoir vraiment statuer sur cette question.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous faites référence à cette réserve ?

M^{me} MONMOUSSEAU.- Sur la qualité de vie et la réserve, la requalifie-t-on en mineure ou pas, au regard de ce qui a été fait en analyse de sensibilité ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui. Notre proposition d'accepter la demande de requalification ne repose pas tant sur les analyses de sensibilité en lien avec ce point, mais davantage sur le fait que nous avons souhaité retirer, et pas forcément en lien avec l'argumentation de l'industriel, l'un des arguments soutenant la réserve, et donc en cohérence, de dégrader le grade de la réserve associée.

Maintenant, effectivement, nous avons deux analyses de sensibilité que nous avons qualifiées d'extrêmes, qui permettent d'approcher l'impact extrême que peuvent avoir ce choix et le double comptage mentionnés. Cela a été discuté, et il nous apparaît que l'argument qui concerne l'exclusion des questionnaires présente tout de même des éléments qui permettent de nous rassurer. L'addition de tous ces arguments, en fin de compte, nous inciterait à nous orienter plutôt vers du mineur.

Fanny, cela répond-il à tes interrogations ?

M^{me} MONMOUSSEAU.- Oui, j'aurais juste aimé qu'on rappelle ce qui avait été exploré en analyse de sensibilité pour voir dans quelle mesure le différentiel de QALY évoluait.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je ne les ai plus exactement sous les yeux. On avait deux scénarios. Là, on utilise des données issues de la littérature sans différenciation du score pour les traitements et une autre analyse où là, on n'appliquait pas les désutilités liées au saignement. Dans l'un des cas, on avait un différentiel de QALY, il me semble, de 30 %, et dans l'autre d'environ 60-70 %. Toutefois, comme on l'a indiqué, ces variations sont celles de scénarios extrêmes. De mémoire, je dirais des ordres de grandeur de variation respective de -30 % et -70 %.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Dans le libellé de la réserve mineure, ne peut-on pas appuyer le fait qu'on a des analyses de sensibilité pour les scénarios extrêmes ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est une question que l'on s'est posée jusqu'à hier encore, et finalement, ce que l'on a souhaité, et vous le verrez notamment à la lecture des éléments de conclusion, c'est d'être bref dans le libellé de la réserve. Et dans l'analyse critique, la discussion fait référence à ces analyses de sensibilité et dans la discussion quant à l'incertitude qu'on pourra passer. Mais si vous y tenez, on pourrait également ajouter, mais on a souhaité être bref pour le libellé.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Pourquoi ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour éviter les répétitions. Mais si c'est une demande consensuelle ou une demande qui ressort, pourquoi ne pas y faire référence ? Il nous a semblé que c'était exploré et que l'argument nous paraissait suffisant.

Un chef de projet, pour la HAS.- Après la première présentation au GT Eco, après à la CEESP, on a eu une discussion en interne avec les chefs de projet. Au-delà du raisonnement, au début, il y avait une réserve importante qui a été attribuée, mais on a revu en partie le raisonnement. Comme l'industriel a présenté une analyse méthodologique acceptable, et au début, il y avait une partie de raisonnement de la réserve importante qui illustre une confusion entre l'analyse clinique de la variation de la qualité de vie et l'analyse économique en termes de préférence. On a donc essayé de pallier en partie cette insuffisance. Le raisonnement qui restait pour cette première réserve sur la qualité de vie, c'est sur le double comptage. Le double comptage a un risque. Les chefs de projet ont bien expliqué dans l'analyse critique qu'ils ont en partie mitigée. Du coup, ce n'est pas la peine d'aller plus loin, de faire des analyses de sensibilité alors qu'elles ne portent pas sur les arguments de la réserve importante.

La réserve importante a été dès le début relativisée parce qu'il y avait une confusion lors des discussions au GT Eco et à la CEESP, entre l'analyse clinique et l'analyse économique sur la méthodologie. La méthodologie, telle qu'elle a été vérifiée par les chefs de projets, était bonne. Donc il restait la question du double comptage, or elle a été mitigée, comme indiqué.

Un chef de projet, pour la HAS.- D'ailleurs, tous ces détails sont présents dans le corps de l'analyse critique, page 24 du projet d'avis qui vous a été transmis. On présente les deux analyses de sensibilité qui vont varier effectivement de 30 % et de 69 %.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce n'est pas la peine de les mentionner.

M^{me} CHEVREUL.- Certains d'entre vous ont-ils des commentaires ou des questions à ce sujet ? Fanny, cela répond-il à vos interrogations ?

M^{me} MONMOUSSEAU.- Oui, je vous remercie pour les éléments de réponse.

M^{me} CHEVREUL.- Cela appelle-t-il des commentaires ? J'imagine que si jamais on a pris en compte les discussions des rapporteurs, il va falloir qu'on discute et qu'on vote sur les changements qui ont été proposés.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Oui, tout à fait. Un chef de projet voulait reprojeter la conclusion, avant de voter. Peut-être ne pas relire toute la conclusion.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, peut-être sur les modifications. En ce qui concerne la conformité méthodologique, ce sera adapté en cohérence avec les modifications qui seront adoptées.

Concernant l'incertitude, on suit le plan qui vous a été exposé dans la présentation juste avant. L'incertitude relative à la durabilité de l'effet du traitement sur un horizon temporel de 20 ans, pas nécessaire de revenir dessus, on vous a réexposé principalement ce qui la soutient.

Par contre, pour les coûts, on a proposé de revoir, comme a pu l'indiquer l'autre chef de projet, en insistant sur le fait que le différentiel de coûts actualisé entre les deux stratégies est très sensible au coût d'acquisition des traitements prophylactiques par concentré de facteurs IX, dont l'estimation est incertaine, en faisant référence à la diminution de 20 %, qui a été projetée tout à l'heure, des coûts totaux et perte de la dominance, et en faisant référence aux deux scénarios qui ont été mentionnés par l'autre chef de projet relatifs à l'observance des patients de leur traitement prophylactique.

C'est un changement par rapport à ce qui vous avait été proposé avant et vous avez accès au suivi en modification dans les documents qui ont été partagés. Au sujet de l'incertitude relative aux gains au QALY, on a justement ici la mention qui a pu être discutée tout à l'heure en lien avec le double compte. Je peux éventuellement relire ce paragraphe. Le choix de la structure du modèle, se fondant sur le score de Pettersson, et l'estimation des scores d'utilité à partir des données de l'essai clinique, conduisent notamment à l'estimation de scores d'utilité indépendants de l'état de santé des patients. Cela a été revu également. Le gain de QALY repose principalement sur la différenciation des scores d'utilité selon le traitement reçu. Ce choix risque d'induire un double comptage avec le gain de QALY sur la qualité de vie liée à la réduction des saignements, risque toutefois en partie réduit par l'exclusion des questionnaires de qualité de vie complétés par les deux semaines suivant le saignement.

En fin de compte, ce qui nous paraît important avant de vous laisser réagir sur l'appréciation globale de l'incertitude, c'est d'insister sur le fait que le point de départ et ce qui porte principalement l'incertitude dans ce modèle, c'est l'extrapolation à long terme de l'efficacité du traitement et que les coûts, et notamment les gains de QALY associés, sont des conséquences qui vont décupler l'incertitude une fois la durabilité de l'effet estimée.

Voilà pour la présentation de l'avis. Sinon, ce sont des modifications de coquilles, ou à la marge, qui ont été proposées.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, on va procéder au vote. Il y a Driss, pardon.

M. BERDAÏ.- Non, juste un détail. Il me semblait que sur le paragraphe relatif à la qualité de vie, la phrase, mais on l'a vue passer, il y avait un point, après, c'est un détail, la phrase était non liée. « Ce choix risque d'induire un double comptage, etc. » Il y a un point et un risque avec un R majuscule, il y a un lien à adapter.

Un chef de projet, pour la HAS.- On pourrait le voir avec une virgule.

Un chef de projet, pour la HAS.- OK. Merci Driss, on apportera la modification.

M. BERDAÏ.- C'est un détail.

M^{me} CHEVREUL.- Merci.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Je pense, Samantha, que tu peux procéder au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- 22 votes favorables.

M^{me} CHEVREUL.- Merci.