



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 – ROCTAVIAN dans le traitement de l'hémophilie A sévère (BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED) – ECO-EFFI 594

M^{me} CHEVREUL.- On va ensuite passer à l'avis économique en phase contradictoire sur ROCTAVIAN.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter les principales observations de l'industriel. Pour rappel, ROCTAVIAN est indiqué dans le traitement de l'hémophilie A sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anticorps détectables au virus adénoassocié de sérotype 5. Le laboratoire est le laboratoire BIOMARIN, les rapporteurs de ce dossier sont Driss Berdaï et Lionel Perrier.

Bref, rappel du contexte, l'AMM vous a été présentée. C'est une AMM conditionnelle qui a été obtenue en procédure centralisée en août 2022. Les revendications de l'industriel étaient un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique et un prix revendiqué par flacon d'environ [REDACTED] euros TTC, sachant que 28 flacons sont nécessaires en moyenne par patient.

Le produit n'avait pas fait l'objet d'un accès dérogatoire. Les revendications de l'industriel ayant conduit à un dossier économique sont notamment les revendications d'un impact sur l'organisation des soins, sur les pratiques professionnelles et sur les conditions de prise en charge des malades.

La population estimée est d'au maximum [REDACTED] patients par an, pour un chiffre d'affaires en deuxième année pleine de commercialisation de [REDACTED] d'euros.

Il n'y a pas de contribution d'associations de patients pour ce dossier.

L'industriel n'avait pas déposé d'analyse d'impact budgétaire.

Rappel des conclusions de l'analyse de l'efficience et d'une manière générale de l'avis économique. La CEESP avait conclu que du fait d'une réserve méthodologique majeure portant sur l'objectif et sur l'analyse qui en découlait, l'analyse de l'efficience est invalidée. Au-delà de cette réserve, la CEESP avait insisté sur le fait que les résultats sont entachés d'une incertitude globale très forte.

Concernant la conformité méthodologique, huit réserves importantes ont été formulées et deux réserves mineures. L'industriel, à travers cette phase contradictoire, demande la requalification de deux de ces réserves importantes en réserves méthodologiques mineures.

Enfin, l'industriel a formulé un certain nombre d'observations sur l'analyse critique. Ces demandes ont été traitées et partagées au bureau et à l'ensemble de la commission. Nous

reviendrons à travers cette présentation uniquement sur les deux demandes de requalification des réserves.

Je passe la main sur la première.

Un chef de projet, pour la HAS.- La première réserve importante, qui avait été validée en CEESP, portait sur le type d'analyse, à savoir : « L'absence d'analyse coût-efficacité accompagnant l'analyse coût-utilité n'est pas justifiée et n'est pas conforme aux recommandations. »

On vous a présenté ici à nouveau l'analyse critique associée et l'industriel, dans sa demande de requalification en réserve mineure de cette réserve importante, n'apporte pas forcément de nouvel élément par rapport à ce qui vous a été présenté lors du GT Eco. C'était un sujet qui avait également fait l'objet de discussion. Il vient réexprimer le fait que la maladie n'a pas d'impact sur la mortalité des patients, que dans le modèle, effectivement, une surmortalité est prise en compte en lien avec les saignements sévères, mais que c'est à l'origine d'un impact marginal sur la survie des patients, d'où sa demande.

De notre côté, nous considérons ces éléments comme ayant déjà été pris en compte. Aussi nous vous proposons de ne pas accepter la demande de requalification de l'industriel, ainsi que sa proposition de modification de la réserve.

Toutefois, afin de limiter toute potentielle imprécision, nous vous proposons tout de même de supprimer la partie « n'est pas justifiée » et de se tenir au fait que l'absence d'analyse coût-efficacité n'est pas conforme aux recommandations.

Voici pour cette première réserve importante. Souhaitez-vous rebondir dans un premier temps sur cette réserve, ou que nous vous présentions la deuxième demande de requalification d'emblée ?

M^{me} CHEVREUL.- Quelqu'un veut-il faire une remarque ou y a-t-il une autre proposition par rapport à cette modification ? Vous préférez qu'on fasse la présentation de la deuxième réserve, peut-être ? Allez-y.

Un chef de projet, pour la HAS.- On passe à la seconde et on reviendra volontiers sur celle-ci.

M^{me} CHEVREUL.- Exactement. On fait ça.

Un chef de projet, pour la HAS.- La deuxième demande de requalification porte sur la mesure et la valorisation de l'utilité, en particulier de l'estimation du score à l'initiation. Pour rappel brièvement, l'industriel a considéré comme source de données l'étude CHESS II et n'a pas considéré les données issues de son essai clinique. Il n'a pas justifié ce choix et il n'a d'ailleurs pas conduit l'analyse des sensibilités. C'est principalement ce qu'il faut retenir.

Par ailleurs, l'industriel n'a pas décrit la méthode d'estimation mise en œuvre sur la base des données de l'étude CHESS II pour estimer ce score d'utilité à l'initiation. D'autres limites ont été soulevées et discutées avec l'industriel. Ce qu'il faut retenir, ce sont ces deux sujets qui fondent la réserve méthodologique importante qui est la suivante : « Le choix de recourir aux données de l'étude observationnelle CHESS pour documenter le score d'utilité à l'initiation n'est pas étayé et la méthode d'estimation sous-jacente n'est pas décrite.

A ce sujet, l'industriel propose une reformulation dans laquelle il souhaite insister sur le fait que ce soit plutôt que non décrit insuffisamment, tout comme la méthode d'estimation. L'un des arguments qu'il avance en phase contradictoire concernant le choix de la source de données, c'est « pour se rapprocher des données disponibles, le recours aux données de l'étude CHESS a été décidé ». C'est un argument qui semble peu fondé et qui n'avait pas été apporté avant cette phase contradictoire.

Nous insistons sur le fait que le libellé de la réserve, tel qu'il est proposé actuellement, est factuel. Le choix de recourir aux données de CHESS n'est pas étayé et la méthode d'estimation n'est pas décrite. En l'état, étant donné qu'on vous propose de ne pas accepter ces modifications, nous vous proposons également de maintenir et de refuser la demande de requalification de la réserve importante en réserve mineure.

Voilà sur ce point.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Sur ce point, y a-t-il d'autres remarques avant qu'on revienne à la première ? Pour le coup, celle-ci paraît extrêmement claire. Quelqu'un veut-il prendre la parole ? Monsieur Berdaï.

M. BERDAÏ.- Par principe, comme j'étais l'un des deux rapporteurs et très brièvement, je suis complètement d'accord avec les deux formulations telles qu'elles sont reproposées, c'est la raison pour laquelle je ne me suis pas manifesté non plus lorsqu'il a été proposé de réagir à la première.

Le chef de projet disait que l'ASMR revendiquée était de III, je préciserai que l'ASMR octroyée par la commission de transparence est de V, pour donner une certaine perspective par rapport à cette évaluation. Bien évidemment, les conclusions auxquelles on arrive sont liées au fait que CHESS est une étude de cohorte observationnelle, c'est relativement bien évidemment limité en effectif, mais qui est quand même intéressante à considérer.

Au-delà de cela, il y a aussi l'essai clinique de phase III qui a été réalisé, bien qu'elle ait été ouverte et non comparative. D'ailleurs elle fait apparaître une certaine incertitude sur la pérennité de l'effet de la thérapie génique, bien qu'elle soit très intéressante en termes notamment d'administration unique, mais pour revenir sur l'incertitude sur la reprise des traitements

nécessaires par facteurs VIII. Je rappellerai simplement, je ne vais pas reprendre tous les éléments qui ont été largement exposés et débattus initialement, qu'on a dans cette phase III, 13 % de nécessité de reprise d'injections régulières de facteurs VIII à trois ans.

J'arrêterai mes remarques là. En résumé, je suis tout à fait d'accord avec les deux propositions telles qu'exposées.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Monsieur Perrier.

M. PERRIER.- Merci. Simplement pour mentionner que je suis complètement d'accord avec la proposition de ne pas requalifier le niveau de réserve. Sur la première réserve tout de même, il s'agit d'une non-conformité sur un choix structurant important, donc, je serai assez mal à l'aise par rapport à cette non-conformité d'être sur une réserve mineure. Je suis donc complètement favorable au fait de maintenir les niveaux de réserve en important.

M^{me} CHEVREUL.- D'accord. Merci. Pour la reformulation, ils ont essayé d'apporter une justification, juste barrer cette partie convient-il à tout le monde ?

M. PERRIER.- Personnellement, oui.

M^{me} CHEVREUL.- Très bien. Moi aussi. Cela ne convient-il pas à quelqu'un ? Je partage aussi votre avis pour la deuxième réserve.

J'ai déjà oublié, excusez-moi, comment on fait quand c'est un avis contradictoire. On revote ou on demande si quelqu'un s'oppose à la mesure ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Oui, tout à fait. On revote favorable ou défavorable. Généralement, sauf si tout le monde est d'accord, si c'est unanime, soit Samantha appelle chaque personne nommément, soit effectivement, on peut le faire aussi comme ça. Si personne ne s'abstient, et que personne ne vote contre, c'est que tout le monde vote pour.

M^{me} CHEVREUL.- En général, ça va plus vite, mais je ne suis pas pour changer forcément les coutumes.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- On peut peut-être voter comme d'habitude.

M^{me} CHEVREUL.- D'accord. Samantha.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- J'ai 20 votes favorables.

M^{me} CHEVREUL.- Parfait. Merci beaucoup, Samantha. Nous en avons fini pour la commission de ce matin et les avis.

