



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.

Audition - Avis économique – OMNIPOD pour les patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 2 ans, dont l'objectif glycémique n'est pas atteint en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe externe) depuis au moins 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (= 4/j). (INSULET FRANCE SAS) – ECO-EFFI 668

Une cheffe de projet, pour la HAS.- ...et/ou des injections quotidiennes multiples, et les interventions qui étaient non retenues étaient finalement les systèmes à boucle semi-fermée qui sont présentés sur la diapositive. Ces systèmes disposent d'un remboursement dans des indications qui sont superposables à celles d'OMNIPOD. Cependant, nous ne sommes pas en mesure de documenter le taux utilisé en pratique clinique, puisque l'industriel n'a pas fourni d'études permettant de documenter l'utilisation des différentes interventions en France.

D'autre part, on s'attendait à un impact qui n'a pas été exploré potentiellement important, étant donné d'une part du fonctionnement et d'autre part du prix similaire de ces dispositifs par rapport à OMNIPOD, ce qui pourrait entraîner une modification des résultats et notamment potentiellement une modification de la frontière d'efficience. Sur ce point, nous avons émis une réserve majeure qui vous a déjà été présentée.

Concernant l'estimation des données cliniques, la probabilité des survenues des complications microvasculaires ou macrovasculaires était estimée dans le dossier à partir de huit équations de risque qui reposaient essentiellement sur les données des registres DCCT et EDIC. Ces équations de risque étaient dépendantes des caractéristiques démographiques et cliniques des patients. Ces caractéristiques étaient documentées soit par les données de l'étude Brown, qui est l'étude pivot, soit en cas d'indisponibilité des données par l'étude EASE qui évalue un autre traitement dans le diabète de type 3 ou les valeurs par défaut du modèle. À ces caractéristiques démographiques était appliquée une évolution physiologique selon l'industriel.

Concernant la survenue des acidoses et des hypoglycémies, la survenue de ces événements était estimée à partir des taux observés dans l'étude pivot pour le traitement OMNIPOD et à partir d'un registre américain pour le bras de traitement standard. Ici, nous avons identifié plusieurs limites sur la méthode d'estimation des données cliniques sur les équations de risque. Les équations n'étaient pas présentées. On avait uniquement une description de ces équations, mais les équations en tant que telles n'étaient pas disponibles dans le dossier. Concernant l'évolution physiologique des caractéristiques des patients, c'était basé sur les données des études BCCT et EDIC. Toutefois, on observait tout de même que depuis la mise en place de ces études, on avait eu des évolutions des traitements du diabète et des complications. Ce point n'avait pas été

discuté par l'industriel, alors que cela aurait pu entraîner une modification de la cinétique d'évolution qui avait été proposée. On avait un impact inconnu sur ce point.

Enfin, concernant l'estimation des taux d'hypoglycémie et des acidocétoses, comme on l'a dit, on était sur une approche comparative non robuste et non pertinente, puisqu'on était sur une comparaison naïve.

Concernant la mesure et la valorisation des états de santé, aucun recueil de données de qualité de vie n'avait été effectué dans l'étude pivot. Ce choix a été justifié par l'industriel, puisque l'EQ-5D avait été considéré comme non performant pour le diabète par l'industriel. Par conséquent, il a eu recours à des données issues de la littérature, à savoir l'étude Peasgood et l'étude Beaudet, qui sont des études qui estiment la qualité de vie des patients à travers le questionnaire EQ-5D-3L, d'une part, chez les patients de diabète de type 2, d'autre part, chez les patients atteints de diabète de type 1 et de type 2.

La méthode d'intégration qui avait été retenue, c'était d'appliquer des scores d'utilité par complication avec une méthode appelée *Core default method*. Cette méthode a consisté à appliquer la valeur d'utilité la plus faible pour un patient selon les différentes complications qu'il pouvait y avoir ensuite d'appliquer en plus des désutilités correspondant aux complications de ce même patient et qui surviennent au cours de l'année. L'industriel a justifié le choix de cette méthode en expliquant qu'il y avait beaucoup de complications chez les patients diabétiques et qu'il s'agissait d'une méthode conservatrice.

Enfin, on appliquait des désutilités liées aux hypoglycémies non sévères qui étaient décroissantes en fonction du nombre de survenues de ces hypoglycémies. L'industriel justifie ce choix étant donné la fréquence d'occurrences qui était très importante et du risque potentiel d'avoir des résultats en QALY négatifs.

Concernant notre analyse critique sur ce point, on a identifié plusieurs limites à cette mesure et valorisation des états de santé qui ne permettaient pas, selon nous, de préjuger de la plausibilité des scores d'utilité. D'une part, la justification selon laquelle l'EQ-5D-5L est non performant et non sensible dans la maladie n'est pas un argument acceptable au regard de nos recommandations méthodologiques. D'autre part, la transposabilité des sources de données qui a été retenue n'a pas été discutée par l'industriel et semble non assurée au regard de l'analyse que nous avons pu conduire.

En effet, aucune donnée ne permet de justifier l'hypothèse d'équivalence de la qualité de vie des patients atteints d'un diabète de type 2 à la qualité de vie des patients atteints d'un diabète de type 1. Cette hypothèse n'a pas été encore une fois discutée ou justifiée par l'industriel.

Enfin, le recours à ces études suppose que les matrices de valorisation des états de santé étrangères et la matrice de valorisation française sont comparables. Cependant, aucun élément ne permet d'aboutir à une certitude sur ce point et, encore une fois, ce n'est toujours pas discuté par l'industriel.

Enfin, concernant la méthode du *Core default method* proposée par l'industriel, cette méthode est très peu explicitée par l'industriel. Aucune donnée obtenue au travers de cette méthode et par le modèle de microsimulation n'a été présentée. Par conséquent, il persiste une incertitude sur le caractère conservateur d'une part de cette méthode et, d'autre part, sur la plausibilité des scores finalement obtenus à l'aide de cette méthode et retenus dans le modèle.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, on proposait une réserve majeure.

Enfin, concernant l'intégration des données cliniques dans le modèle d'impact budgétaire, l'industriel propose de documenter le taux d'HB1C à partir des données de l'étude Brown et *al* pour OMNIPOD et d'autres études de la littérature pour les interventions retenues. Pour les complications liées au diabète, les taux d'incidence sont estimés à partir d'études de la littérature pour l'ensemble des comparateurs et sont dépendants du taux d'HbA1c.

Enfin, pour la survenue d'acidocétose et d'hypoglycémie, la survenue des hypoglycémies est documentée à partir de l'étude Brown et *al* pour OMNIPOD, et à partir d'autres études pour les autres interventions. Le taux d'acidose est documenté à partir d'une seule et même étude qui est l'étude de Biester. Sur notre analyse critique sur ce point, pour les taux d'HbA1c et pour la survenue des hypoglycémies, nous sommes encore une fois sur une approche non comparative, non robuste et non pertinente.

Par ailleurs, aucune description des populations des études utilisées pour les interventions autres que OMNIPOD n'a été effectuée par l'industriel. Par conséquent, il n'était pas possible d'évaluer la transposabilité de données retenues à la population cible, ce qui engendre une incertitude inconnue sur ce point.

Concernant l'estimation des complications liées au diabète, plusieurs limites. Tout d'abord, le rationnel du choix des différentes complications qui ont été intégrées dans l'analyse d'impact budgétaire n'a pas été discuté, puisqu'elle diffère par rapport à l'analyse d'efficience. Les méthodes d'estimation des taux d'incidence annuels qui sont dépendants des taux HbA1c ne sont pas documentées. Enfin, de manière similaire au taux d'HbA1c et aux hypoglycémies, aucune description des populations des études n'a été proposée par l'industriel. Par conséquent, il n'était pas possible d'évaluer la transposabilité de ces données à la population de l'analyse d'impact budgétaire. Au regard de l'ensemble de ces éléments, nous avons également proposé une réserve majeure.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce sont ces éléments qui ont motivé l'industriel à venir en audition. On vient de conclure la première partie de la présentation. Si vous voulez, on peut faire entrer l'industriel.

M^{me} CHEVREUL.- Y a-t-il quelques questions ?

Une intervenante.- Par rapport à l'association Aide aux jeunes diabétiques qui a participé à l'étude, y a-t-il eu des données ? C'était une enquête ? On ne sait pas du tout ce que cela a donné.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a un formulaire qui est mis à la disposition des associations de patients. Ils sont libres de partager leur avis concernant la pathologie et le dispositif médical. Ils ont fait part de l'impact très important sur la qualité de vie des patients.

L'intervenante précédente.- Ils ont dit qu'il y avait un impact très important.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ils ont mis l'accent sur l'impact négatif de la qualité de vie du diabète. En soulignant le fait que c'était une alternative qui avait potentiellement comme effet d'améliorer la qualité de vie des patients.

M^{me} CHEVREUL.- Oui, cela paraît assez clair. C'est tout ce qui a été dit par rapport à ça ?

M. BERDAÏ.- Juste une question. Faut-il s'attendre à ce que l'industriel mette en opposition l'ASA III par rapport à l'argumentaire ? La CNEDiMTS a évalué une ASA III. Par rapport à l'argumentaire clinique qui a été exposé au début.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On est censé revenir sur ces points en CEESP. Surtout qu'en plus, les éléments qu'ils proposent ne sont pas forcément sur la robustesse des données. Le seul point d'échange par rapport à l'avis CNEDiMTS qui a été publié, c'est notamment sur le choix des comparateurs. La CNEDiMTS a retenu uniquement les pompes à insuline, alors qu'au regard de l'utilisation en pratique clinique française, on s'attend également à retenir les boucles semi-fermées.

M^{me} CHEVREUL.- Les multi-injections comparées au traitement standard avec les pompes. Si je ne m'abuse, on les avait déjà entendues en audition, on est d'accord ?

Un chef de projet, pour la HAS.- En GT éco. L'ASA III a été octroyée par rapport aux boucles ouvertes. Ce n'était pas par rapport aux autres boucles semi-fermées.

Une intervenante.-... pas de comparateurs qu'ils ont utilisés ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Celui-là n'a pas été intégré.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Le comparateur qu'ils ont retenu dans leur dossier est le même que celui qu'ils ont à la CNEDiMTS. Simplement, nous considérons que cela ne représente pas la pratique clinique et qu'on aurait dû voir les boucles semi-fermées.

M. BERDAÏ.- Sachant que la CNEDiMTS est extrêmement prudente parce qu'elle dit : « est susceptible d'apporter un bénéfice ». C'est pour cela que je posais la question par rapport à l'éventuel porte-à-faux.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est un point qui doit être discuté. On a l'impression que l'industriel a une certaine confusion entre le comparateur attendu en CNEDiMTS et le comparateur attendu en CEESP. Il est vrai qu'en CEESP, on ne se limite pas au seul comparateur cliniquement pertinent. On s'intéresse à tous les comparateurs qui sont disponibles et utilisés en pratique clinique courante.

M^{me} CHEVREUL.- Ce serait à leur avantage en plus, je pense. Parce que s'ils comparent juste à des systèmes existants, il y a sûrement un bénéfice plus important par rapport au traitement classique multi-injections.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'est là où nous avons mis une réserve.

Plusieurs personnes parlent en même temps.

Une intervenante.-... on met les femmes enceintes, parce qu'on sait que la régulation est nettement meilleure et que l'HbA1c... On sait que les pompes permettent une régulation glycémique nettement supérieure aux produits d'injection, c'est évident. S'ils comparent au traitement traditionnel, je pense que c'est en leur faveur, à mon avis, que de rester sur les autres.

M. BERDAÏ.- Oui, certainement, mais...

M^{me} CHEVREUL.- Pour le coup, ce que vous dites, c'est vrai en efficacité, mais en efficience, on ne sait pas vu le dispositif.

Une intervenante.- Le comparateur diabétique de type 1 ou de type 2 n'a pas de sens. Ce n'est pas la même maladie.

M^{me} CHEVREUL.- Vous avez parlé d'un type 3. Très bien. Voulez-vous ajouter quelque chose ? Il faut que l'on se déconnecte.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- À distance, on va vous demander de vous connecter sur le lien de l'audition, et on se retrouve sur ce lien avec le labo.

(Eric Wibaux, Patrick Wernette, Colin, Hopley et Thomas Riquier rejoignent la séance.)

M^{me} CHEVREUL.- Bonjour, Messieurs. Nous vous prions de nous excuser pour ces plus de dix minutes de retard. Nous avons eu un problème technique de connexion auparavant. Merci de votre patience. Tout le monde est prêt à vous entendre. On vous laisse la parole.

M. RIQUIER.- Bonjour à tous. Je vais commettre une petite présentation juste pour que l'on parle effectivement de la même chose.

M^{me} CHEVREUL.- On vous laisse dix minutes, cela vous va ? Vous aurez assez de temps ?

M. RIQUIER.- Très bien. Je crois même que je vais faire un peu plus rapide pour qu'on ait vraiment le loisir d'avoir une discussion qui soit intéressante pour tout le monde. L'idée est vraiment une très brève introduction, tour de table, contexte, enjeux, les deux analyses qui nous concernent et, surtout, discussion, questions, réponses.

Autour de la table, je laisse les personnes se présenter.

M. WIBAUX.- Je suis Directeur général Insulet France. Bonjour à vous tous.

M. HOPLEY.- Bonjour. Je suis Directeur Medico-Economics de Insulet.

M. WERNETTE.- Je suis Directeur Market Access.

M. RIQUIER.- Je suis là au titre de l'appui opérationnel pour ce dossier. On remercie Colin de faire l'effort de parler en français puisqu'il est britannique.

Aujourd'hui, pour rentrer directement dans le vif du sujet, on a un produit qui est en phase de discussion finale avec le Comité économique, la CNEDiMTS qui a évidemment rendu son avis et la Commission économique sur laquelle aujourd'hui on souhaiterait se mobiliser autour d'un certain niveau de compréhension sur des gros enjeux, si possible d'avoir un consensus sur ces enjeux et de voir comment on peut, sur le fond comme sur la forme, apporter le juste nécessaire à la Commission pour qu'elle puisse avoir un avis final qui soit satisfaisant.

Je ne reviens pas sur le contexte OMNIPOD, l'indication, etc., ni sur le fait qu'il y a d'autres fabricants qui soient en cours de dépôt. Simplement, ici, on a pris le parti de repositionner un certain nombre de comparateurs cliniques comme économiques qui sont jugés comme pertinents. Évidemment, par rapport aux données que l'on dispose en interne, on a séparé OMNIPOD DASH. Il y a des impacts aussi sur la prise en charge avec certains effets seuil : l'âge, l'hémoglobine glyquée et d'autres paramètres plus technologiques.

Pour rappel, sur l'analyse d'impact budgétaire, il y avait une question sur les données, on est bien parti des études pivots et on a aussi ajouté la partie observationnelle. C'est cela aussi dans la logique de microsimulation qui a permis de bâtir le sujet et essayé de faire le point et le pont entre les comparateurs qui étaient positionnés dans l'analyse d'efficience avec un complément

d'information pour l'analyse d'impact budgétaire. C'est un modèle dynamique de type Markov, qu'on se fera un plaisir de vous expliquer s'il y a encore des questions sur le sujet.

Partant de cela, on a proposé un certain nombre d'éléments pour non seulement nourrir la discussion, mais également lever, tant que faire se peut, certaines réserves majeures, puisqu'on a mis tout ce qu'on avait sur la table en termes de données, en termes de méthodes, en termes de transparence. Il nous avait semblé qu'au décours de l'audition que nous avons faite tous ensemble, certains points avaient pu être levés, éclairés, voire éclaircis.

Au final, nous nous retrouvons avec un premier avis qui dispose de quatre réserves majeures. Cela nous a un peu étonnés. Nous avons produit un document qu'on a voulu court et allant à l'essentiel, mais dans la partie commentaire, c'était quelque chose qui était complexe, précis et sur lequel on espère pouvoir avancer avec vous, notamment sur cet échange dans la discussion.

Je ne vais pas revenir sur les résultats, etc.

Nous nous retrouvons face à un dilemme assez profond : sur l'analyse d'efficience, nous avons un sujet de cohérence sur le périmètre des comparateurs. C'est pour cela que je me permettais de faire le *distinguo* entre l'analyse d'efficience et l'analyse d'impact budgétaire, puisqu'on n'a pas vraiment pris ces deux objets pour vous proposer quelque chose qui soit une lecture complète, exhaustive, avec les meilleures données disponibles. Dans cette logique, il y a une exigence de données de votre point de vue sur des données comparatives qui sont plutôt directes, ce qui évidemment s'entend pour asseoir la décision et l'analyse la plus efficace pour le décideur public, sauf qu'en fait, elles n'existent pas. Donc comment fait-on ?

L'usage du modèle, aujourd'hui, a été identifié un peu, notamment par différentes remarques sur les équations de risque, sur les analyses de sensibilité, comme une *black box*. Sauf que nous avons mis toutes les informations dont on dispose encore une fois sur ce modèle, sur la table et dans le dossier. Ce n'est pas forcément d'emblée sur la première réponse, mais dans les éléments techniques qui ont consolidé cette première réponse. Il s'avère que l'on se prend une réserve majeure sur la partie modèle. C'est pareil, cela nous a un peu étonnés, puisqu'on a vraiment fait l'exercice de transparence jusqu'au bout, avec un accès direct au modèle, que nous avons nous-mêmes négocié auprès du fournisseur, IQVIA pour ne pas le citer.

Puis, un sujet qui nous intéresse aussi, c'est une possibilité d'erreur de lecture sur l'analyse d'impact budgétaire. Vous me direz par quoi on commence, mais c'est un vrai sujet aussi.

Rapidement, l'exclusion de comparateurs cliniquement pertinents sur l'analyse d'efficience. Il n'y a pas d'alignement *a priori* entre la commission économique, la CNEDiMTS, la population cible de remboursement et les analyses que l'on doit produire. On se retrouve donc dans une situation où

l'on ne sait pas trop sur quel pied danser. Nous avons un sujet qui colle plutôt à la logique de remboursement, puisque c'est là-dessus que l'on va être évalué après. Si c'est possible d'aligner cette lecture entre la CEESP et la CNEDiMTS, c'est sûr que, toutes choses égales par ailleurs, cela permettrait, dans une logique de cohérence, de faire peut-être décanter cette réserve majeure en réserve importante.

Ensuite, sur la robustesse et la plausibilité des données, etc., on s'est tout de même basé sur les meilleures cohortes longitudinales existantes en Europe, en capitalisant sur les données de vie réelle aux US, et sur les études pivot, qui ont été globalement bien conduites, bien appréciées et que les experts trouvent très claires. Tout ce qui a été transposabilité sur ces données, la documentation, je dirais que nous sommes allés au maximum de ce que nous pouvions faire avec les données dont on dispose. Je ne suis pas certain que sur le marché, on ait aujourd'hui la possibilité d'avoir davantage d'informations. Quand je dis cela, c'est un peu une question rhétorique.

De la même manière, pour les méthodes d'estimation des scores d'utilité, puisqu'on connaît les limites du modèle et du sujet, sur les différents scores, sur les différentes populations, on a essayé de lisser cette incertitude, notamment avec les analyses de sensibilité, pour vous fournir, encore une fois, une lecture qui ne soit pas un assemblage de petites pièces pour reconstituer un grand puzzle, mais plutôt que ce soit de l'introduction jusqu'à la discussion. L'idée, c'est de se dire qu'on vous donne l'essentiel du sujet, on vous donne l'essentiel de notre méthode, la démarche pas-à-pas. Le modèle en fait partie, mais à côté de cela, on a d'autres données qui nous donnent une bonne validité externe. C'est cet argumentaire et cette construction avec les meilleures données disponibles qui a été présentée. On a l'impression que dans la lecture du sujet, c'est avant tout une problématique de méthodologie qui a été mise en avant, alors que comme on le disait au tout début, on est en phase de finalisation sur la partie CEPS avec le prix.

A priori, la CNEDiMTS est d'accord pour qu'Insulet fasse l'objet d'un remboursement. Le CEPS est d'accord pour lui proposer un prix, il faut donc se mettre d'accord sur le périmètre et sur cette étude. À quoi sert-elle en termes d'éclairage sur la décision publique ? Cela nous pose tout de même quelques questions aussi sur la correspondance et congruence avec l'analyse d'impact budgétaire. Ici, à notre sens – et vraiment, il n'y a pas de jugement –, on a l'impression que cela a été incorrectement interprété. Le nombre total qui a été positionné au cours de l'année 4, c'est bien 15 000, sauf qu'en fait, le cumul qui a été pris ou la lecture qui a été prise, c'est de dire vous avez 44 000 patients. Ce n'est pas le sujet. C'était aussi pour être certain que sur cet aspect, on parle bien de la même chose.

Dans le sujet de temps d'échange, j'ai fait très vite, en 9 minutes chrono, pour pouvoir avoir un maximum de temps d'échange.

Sachant que, encore une fois, nous allons être, globalement, avec les personnes que vous avez aujourd'hui autour de la table, dans un processus itératif. C'est un vrai sujet, dans le sens où nous avons un dossier *sensor of choice*, le libre choix du capteur qui va arriver. Oui, ce n'est pas le sujet de la phase contradictoire d'aujourd'hui, mais c'est important de le savoir. D'autres éléments vont arriver au fil de l'eau, sur lesquels nous aurons d'autres évaluations médico-économiques.

Ce que nous avons discuté au décours de la première audition, c'était de se dire : essayons d'avancer pas à pas, c'est notre premier dossier. On prend les éléments qui nous semblent les plus sécurisés, et on a pris ce qui était sur la table de plus stabilisé, de plus sécurisé, pour pouvoir vous proposer le meilleur dossier, avec les informations dont on dispose. Aujourd'hui, on sort de l'évaluation initiale avec quatre réserves majeures. Cela nous pose vraiment question sur le sujet de comment vous apporter les bonnes informations, répondre à vos exigences. Mais en même temps, il faut qu'on voie ensemble comment chacun peut faire aussi une partie du chemin, l'un vers l'autre, pour augmenter la qualité de l'information, la qualité de la présentation et avoir un bon niveau de cohérence entre les différentes commissions qui sont amenées à décider ou à évaluer notre produit.

M^{me} CHEVREUL.- Merci, Monsieur Richier, pour cette présentation et pour avoir clairement discuté les incompréhensions qu'il y a entre nous. Je suis la présidente de la commission nouvellement arrivée. Je n'étais pas là initialement et je vous prie de m'excuser de ne pas m'être présentée au début de notre rencontre.

Ce que j'ai entendu – et je vais laisser la parole aux autres membres de la commission qui connaissent mieux votre dossier –, c'est qu'effectivement, vous dites : « nous avons été transparents, on a choisi les données et on pense que ce sont les meilleures données parmi celles qui sont disponibles. » D'expérience, on sait aussi que souvent, on dit lesquelles sont les meilleures, mais on ne dit pas forcément pourquoi elles sont les meilleures, la limite des données et comment on peut le prendre en compte. Je ne connais pas plus que ça votre dossier. Pour le coup, je vais peut-être laisser la parole aux autres membres de la commission pour en discuter avec vous. On va voir comment on avance, surtout pour votre prochain dossier aussi. Certains ont-ils des interventions ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci pour votre présentation. J'entends que vous souhaitez que la CEESP s'aligne en termes de comparateurs retenus à ceux retenus par la CNEDiMTS. Il semble toutefois qu'il y ait une certaine incompréhension des attentes principalement de la CEESP au regard des comparateurs qui sont attendus. La CEESP écrit dans le guide

méthodologique pour l'évaluation économique : « Il est attendu d'intégrer tous les comparateurs qui sont utilisés [inaudible 00.26.48], afin de, au-delà de l'efficacité, juger de l'efficience de la stratégie que vous proposez. » Il me semble que c'est un point qui est resté assez confus, même après l'échange technique. Vous voulez insister sur cet élément.

M^{me} CHEVREUL.- Voulez-vous qu'on voie les différents points ? Ou voulez-vous déjà discuter de ce point, puisque cela semblait un point important ?

M. RIQUIER.- Il y a une question d'approche globale qu'on a un peu introduite. Sur la question de la qualité des meilleures données, on s'est appuyé sur des registres européens qui disposent de données longitudinales. Ils font référence parce que cela fait 20 ans. C'est le SNDS du diabète de type 1 à 2. Rien que par la longitudinalité des données, c'est quelque chose qui peut faire référence. Je ne vais pas prolonger le sujet là-dessus. On peut aussi faire une *overview*. On n'a pas utilisé Compare, on n'a pas utilisé Constance, on n'a pas utilisé d'autres sujets. Sauf que cela n'a pas été publié, typiquement le taux de recrutement dans Compare ou dans Constance. Cela peut faire l'objet d'un sujet, mais un dossier comme ça se prépare trois ans à l'avance.

M^{me} CHEVREUL.- Juste pour reclarifier, je ne connais toujours pas le dossier, mais les gens ici le connaissent beaucoup mieux que moi, mais peut-être avons-nous un souci sur la définition du comparateur. C'est-à-dire que j'ai l'impression que vous me parlez beaucoup plus de la source de données plutôt que des différentes techniques employées qui sont restées, celles que vous aviez utilisées pour la CNIP dans le bras comparateur, ce qu'on a mis en place et en lieu d'OMNIPOD pour montrer qu'il avait une certaine efficacité, un intérêt et autre. Là, ce qu'on vous dit, c'est qu'il y a peut-être d'autres comparateurs qui n'ont pas été pris en compte, même si vous avez cette base de données.

M. RIQUIER.- Dans la base de données, on a des comparateurs qui ont une courbe de diffusion qui est très faible, puisque les données sont arrêtées à un certain moment. Tous les comparateurs ne sont pas dans la base de données. C'est un premier sujet.

Mais on a nos études en propre qu'on a fait en ouvert. C'est souvent le cas dans le *device*. En plus de cela, il y a des données en vie réelle sur 30 000 patients qui *switchent* de DASH à OMNIPOD 5, ancienne génération/nouvelle génération. Cela permet d'estimer, toutes choses égales par ailleurs, un effet marginal de la nouvelle technologie par rapport à l'ancienne. Évidemment, on n'a pas le sujet hémoglobine glyquée dedans, ni toutes les hypoglycémies non sévères qui font l'essentiel de la perte d'utilité au cours du traitement. Ces deux sujets, les comparateurs en dehors de la plateforme et la perte d'utilités liée aux hypoglycémies non sévères pour qui, en plus, très cliniquement parlant, il y a un effet d'apprentissage du patient, qui les tolère de mieux en mieux. Les pertes d'utilité marginales décroissent au cours du temps. C'est un sujet de

modélisation pure et dure. C'est établi avec un modèle assez générique, qui est le *CORE Diabetes model*, qui fait l'objet de validations diverses et variées.

Pour revenir à la question spécifique des comparateurs – je termine là-dessus pour continuer l'échange, j'essaye de faire court, je suis désolé, mais c'est tellement d'informations que c'est difficile d'être synthétique et précis à la fois –, on a des données qui ne sont pas disponibles pour faire de la comparaison face-face en direct, quand bien même on utiliserait les mêmes capteurs, puisqu'en fait, ces informations sont des informations de l'industriel. Ce ne sont pas des données secondaires qu'on peut exploiter comme ça, pas en France. Aux États-Unis, la seule étude qui permet de consolider l'approche, c'est de DASH à OMNIPOD 5 sur la base du même capteur, DEXCOM G6, avec un partenariat avec GLUCO, qui est la plateforme de recueil et d'interprétation des données.

On a essayé aussi sur d'autres sujets, type SNDS, explorer les trajectoires de soins, les parcours, le coût total de la prise en charge, mais par rapport à une analyse d'efficience qui se situe pour un patient déterminé sur une trajectoire de soins qu'on simule jusqu'à 60 ans : pas d'informations.

M^{me} CHEVREUL.- On vous remercie de vous être prêtés à l'exercice et de ces clarifications. Ce qu'on avait proposé, c'est d'aller point par point et comme on était dans les comparateurs, pour le coup, on n'a pas le temps de rediscuter les choix qui ont été faits. On est absolument d'accord. On est beaucoup plus pour se dire pourquoi on vous a répondu comme ça et comment la prochaine fois on peut faire pour que justement on ait une compréhension qui soit partagée au départ, pour que ce soit beaucoup plus facile de vous accompagner et qu'on soit sur la même longueur d'onde. Je vais passer la parole à quelqu'un d'autre. Mais ce qu'on est en train de vous dire que peut-être que ce que vous avez fait, c'est bien ou c'est justifié, mais dans le coup, il faut tout expliquer : « il y a d'autres méthodes qui sont disponibles dans la vraie vie et je ne les ai pas pris en comparateur pour toutes ces raisons. Voilà pourquoi j'ai raison. »

Ensuite, ce qu'on vous demande de faire, tout en sachant que je n'ai toujours pas mis le nez profondément dans votre dossier, mais j'espère être la plus claire possible par rapport à ça avant de laisser la parole à mes collègues, c'est de dire : « j'ai fait ce choix pour cette raison » et vous m'expliquez pourquoi. Ce qu'il faut, c'est qu'il y ait une vraie transparence sur comment on a fait.

Peut-être que je ne serai toujours pas d'accord sur le fait que vous n'ayez choisi qu'un comparateur à la place de plusieurs, mais je pourrais l'accepter si vous me l'expliquez vraiment en disant : « voilà pourquoi j'ai fait comme ça et voilà pourquoi c'est bien. » Ensuite vous pouvez revenir un peu en arrière, en disant : « peut-être qu'en fait, ça a tel effet ou tel effet donc je vais au moins essayer de simuler comment ça aurait changé si j'avais fait autrement. » C'est l'exercice

qu'on vous demande de faire. Personne n'est parfait, personne ne peut tout faire. Mais pour le coup, il faut tout expliquer pas à pas dans la méthode sinon, on se dit : « mais alors pourquoi ont-ils fait comme ça et pas comme ça ? »

Je vais laisser la parole à mes collègues. C'est pour ça que je me permets de vous le dire maintenant, certainement pour votre prochain *device* qui va arriver, venez nous voir avant. Venez nous voir avant de déposer votre dossier. Parce que forcément, par rapport à certains laboratoires de médicaments qui ont l'habitude, qui en ont fait plein, ils sont passés avec nous, ils savent quelles sont les exigences, exactement de comment on répond quand on ne peut pas faire.

Là, en fait, comme vous avez moins l'habitude, mais vous vous lancez proprement dans l'exercice et on voit bien que vous essayez de nous expliquer, que vous connaissez bien vos données, que vous connaissez bien votre dossier, qu'on partage un certain niveau d'accord et d'accompagnement, avant d'aller plus loin. En plus, ce sera plus facile pour vous comme pour nous.

Je vais laisser la parole à Hassan, si vous voulez bien.

M. SERRIER. - Merci. Je vais aller un peu dans le même sens. C'est important de reposer le cadre. Le premier point est que notre but n'est pas de juger si vous avez fait au mieux, encore une fois, et si on croit dans les résultats que vous nous fournissez. Parce que les résultats sont utilisés par le décideur. La question qu'on se pose nous, c'est : a-t-on confiance dans ces résultats ? Parfois malheureusement vous allez faire au mieux et il y aura tout de même des réserves parce qu'il n'y a pas suffisamment de données, parce qu'il y a des choses. C'est un peu important.

Pour qu'on croie en ces résultats, comme l'a très bien dit Karine, il faut que tout soit extrêmement détaillé, à la fois le choix, pourquoi ce choix, quels étaient les autres choix, pourquoi j'ai fait celui-ci et aussi, et c'est au moins aussi important, quel aurait été l'impact si j'avais fait un autre choix.

Je ne sais pas, je n'ai pas d'exemple précis dans votre dossier, mais si à un moment donné, vous faites un choix qu'on ne juge pas très solide, si vous nous dites « j'ai fait ce choix, ce n'est pas très solide, mais j'avais le choix entre ça et ça, c'est le meilleur choix, » et quand on teste en analyse de sensibilité, ça ne change pas les résultats, vous n'avez pas de réserves ou de réserves mineures. C'est ça l'idée.

Le point peut-être très important, c'est que dans l'approche, il y a eu une erreur au départ. Parce que vous l'avez présentée en disant : « on a essayé d'être synthétique. » Non, en fait, dans le dossier, n'essayez pas d'être synthétique. Idéalement, on doit pouvoir trouver toutes les informations dans le dossier, vous parliez des équations de risque qui sont publiées, que tout le

monde connaît. Nous les voulons dans le dossier, on ne veut pas à avoir à les chercher ailleurs. On veut toutes les informations dans le dossier. Je comprends, c'est un premier dépôt et ce n'est pas courant quand on fait une étude dans la vie de tous les jours en dehors des dépôts HAS, on va synthétiser, on va aller à l'information, on va citer. Là, c'est vraiment un exercice particulier. L'idée, c'est qu'on puisse décortiquer et être capable de juger en profondeur le dossier à partir de ce qui est énoncé.

Je comprends que c'est un exercice qui n'est pas habituel, mais il faut quelque chose d'extrêmement détaillé pour qu'on ait vraiment toutes les informations pour le juger. Encore une fois, c'est frustrant parce qu'on peut ne pas croire en un résultat, non pas parce qu'il n'est pas crédible, mais parce qu'on n'a pas suffisamment d'informations, parce qu'il y a trop d'incertitudes, pas parce que vous avez pu au mieux ce genre de choses.

M. RIQUIER.- Pour reprendre sur le sujet de la synthèse, c'était plutôt l'exercice oral qu'écrit, parce que le dossier faisait tout de même plus de 200 pages. Après on a fait l'exercice dans un temps contraint, c'est sûr que le deuxième dossier, peut-être qu'il en fera 400, je vais faire en sorte que ce ne soit pas une thèse de science, ce sera un *on purpose* comme on dit.

Reste que, sur le sujet qui nous concerne aujourd'hui, sur cette phase contradictoire, c'est la qualification en réserve majeure. Etant donné les efforts qui ont été faits, de l'argumentaire qui est déployé, de la discussion, des échanges et du *process* qui est certes assez rapide, on fera mieux la prochaine fois, on prendra plus de temps pour le faire, avez-vous une appréciation plus éclairée sur le fait que cela qualifie une réserve majeure ou pas ?

Parce que c'est vraiment pour nous, des sujets de réserve importante sur la plausibilité des données, mais plus de 90 % du résultat, c'est tout de même *drivé* par le prix du dispositif. On a là-dessus beaucoup de questions de méthode sur « on y croit, on n'y croit pas », mais c'est dans la proportion de l'impact sur la décision finale ou sur le résultat final du scénario d'analyse, quelque chose qui est plutôt marginal. Dans notre sens, même si on peut tout à fait comprendre, entendre et améliorer ces aspects marginaux, le sujet du prix qui, en plus, est en cours de finalisation, même côté CEPS, même si bien évidemment cela ne vous concerne pas, on a tout de même la capacité de former un prix par rapport à une valeur.

Dans la modélisation, on a retranscrit au mieux cette approche de la valeur dans le dispositif, le parcours de soins par rapport au comparateur. Ces éléments que vous exposez aujourd'hui qui font une réserve majeure, nous vous demandons avec beaucoup d'humilité de les passer en réserve importante. Parce qu'encore une fois, dans l'essence même du projet, son résultat et son incertitude, on a un coefficient de variabilité, si je peux me permettre de le simplifier comme cela, autour du résultat principal qui est assez faible. Les estimations sont assez concentrées.

Par la discussion, les études dont on dispose par ailleurs, les modalités de prise en charge, on se retrouve tout de même dans un contexte global qui est sécurisé. Si on fait une étude de qualité et de sécurité en termes de concept, par rapport à une étude médico-économique en termes de concept sur ce niveau d'incertitude, on a un rapport bénéfices-risques qui est positif.

Là, évidemment, le sujet clinique est un peu mis de côté puisque l'objet, c'est l'évaluation de la performance médico-économique, mais c'est l'essence de notre approche. On a vraiment sécurisé dans le temps et l'exercice imparti, on a eu une démarche de réduction du risque. Pour nous, cela ne justifie pas une réserve majeure. Après, évidemment, il y a des sujets de comparateur d'un côté, de transparence de l'autre, de démarche pas-à-pas qui peut être améliorée. On ne dit pas que c'est l'épaisseur du trait, mais c'est une variation, ou une variance, qui est maîtrisée et qui est maîtrisable pour donner une bonne appréciation du sujet et cela ne justifie pas une réserve majeure. Mais encore une fois, c'est notre lecture.

C'était aussi cela dans la proportion de l'évaluation qu'on voulait discuter durant cette phase contradictoire.

M^{me} CHEVREUL.- Merci encore de ces précisions. Je vais laisser la parole à mon collègue qui, lui aussi, est en ligne puisque notre salle n'était pas assez grande à la fin. Je vais juste vous préciser un point. Ce n'est tout de même pas complètement séparé de l'appréciation clinique puisque l'efficience n'est pas séparée de l'efficacité, justement.

Le deuxième point qui me semble important de préciser, c'est que quand on va vous révéler une réserve majeure ou importante ou autre, c'est aussi parce que tout à l'heure, vous dites que la variabilité du résultat, l'incertitude n'est pas très importante. Or ce que nous sommes en train de vous dire, c'est que vous ne nous avez pas exposé l'ensemble de cette incertitude parce que vous n'avez pas repris en compte tous les choix que vous avez faits en évaluant l'incertitude. Ce n'est pas du tout à cause du résultat que l'on met la réserve, mais beaucoup plus sur le fait qu'on ne la connaît pas à cause de choix qui au début n'ont pas été trop ciblés.

C'est juste pour vous remettre dans le contexte et c'est pour cela que la décision a été prise dans ce sens, à ce que j'ai compris. Je laisse la parole à mon collègue, mais cela nous laisse parler de l'avenir. Je vous laisse la parole.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci Karine. Bonjour et merci de cet exposé et vos éléments. Je vais essayer de parler de manière factuelle, brièvement, parce que le temps imparti est très court.

Juste des éléments de complément, tout d'abord, de manière générale, je peux vous assurer qu'aujourd'hui, à l'échelle mondiale, on pose de plus en plus la question de l'évaluation des

dispositifs médicaux en fonction de leur spécificité. C'est une problématique qui est posée à l'échelle européenne et mondiale. Un jour ou l'autre, les choses peuvent évoluer vers des spécifications plus adaptées à certaines caractéristiques des dispositifs médicaux. C'est pour vous assurer qu'il y a de l'espoir, heureusement, notamment de la part d'une autorité de santé qui veut faciliter le *process* de l'accès aux produits de santé.

Je reviens de manière factuelle, Monsieur, quand vous avez parlé du remboursement de la CNEDiMTS, et tout, la CEESP est mandatée d'émettre des avis qui peuvent servir dans le processus de négociation des prix. Aujourd'hui, dans le contexte français, les évaluations économiques sont mobilisées par le décideur, les entités de décideur au ministère pour la négociation des prix. Du coup, on peut avoir des différences dans la prise en compte des comparateurs, et la perspective de prise en compte des comparateurs, puisque l'évaluation économique est globale. Elle prend en compte tous les comparateurs pertinents. Idéalement, bien sûr, ce sont des comparateurs qui sont utilisés en vie réelle. Il y avait donc quelques différences méthodologiques, tout en restant sur la même longueur d'onde.

On ne peut pas extrapoler que les avis de la CT vont forcément être alignés par rapport aux avis de remboursement qui n'ont pas la même finalité. Notre décideur en France a choisi la voie d'indépendance pour les trois commissions.

La deuxième chose, la question qui se pose, c'est que vous avez fait un effort, bien sûr. Personne ne doute de votre effort. En revanche, ce qui nous intéresse, et d'ailleurs, c'est un point commun avec toutes les commissions, c'est le *basic evidence*. Vous avez remarqué dans le travail fait par les experts de la HAS qui sont chargés de l'instruction de ce produit, qu'on vous parle de manque d'ajustement. Nous avons des dispositifs médicaux depuis 2013, et ce n'est pas le premier. Nous avons été face à des situations comme ça. La question, c'est de mobiliser le niveau de preuve par rapport à ce que vous pouvez faire. Or cela ne sortait pas dans le dossier et on l'a signalé, vous étiez présent lors de l'audition, lors du GT Eco.

La question que vous avez dans l'ajustement pour obtenir des données de niveau de preuve comparable, on ne vous exige pas des essais randomisés, on sait qu'il y a des comparateurs qui ne sont pas disponibles. Cela a été clairement mentionné par les experts qui ont instruit ce projet et par la CEESP.

La troisième chose, c'est que pour tous ces éléments, parlons factuellement, vous avez raison et nous portons votre volonté pour le futur, bien sûr, pour améliorer le *process* partout, à l'Union européenne, en France, et les dispositifs médicaux doivent porter une attention particulière. Mais d'un point de vue méthodologique, nous avons une obligation de regarder tous les détails, les équations de risque. Nous n'avons aucune équation de risque, nous n'avons pas eu l'occasion de

les décortiquer, elles sont linéaires, quelles sont les variables, comment les vérifier dans votre modèle et votre modèle même n'a pas pu, malheureusement, par exemple, mettre à jour les questions d'actualisation. On ne va pas critiquer un modèle, il a ses qualités et ses avantages.

Mais pour être factuel, la réserve majeure et pour terminer ce propos, qui est proposé dans notre démarche méthodologique aujourd'hui, se fonde sur deux choses : sur l'appréciation méthodologique, a-t-on les éléments ? On peut d'un point de vue subjectif et émotionnel dire : « vous avez fait un effort », mais nous n'avons pas les éléments. Et deuxièmement, l'exploration de l'incertitude : vous avez prononcé une phrase à la fin, « Il y a une variation maîtrisée/non maîtrisée, la variation n'a un sens d'un point de vue objectif, économique ou statistique que si la méthode est plausible et documentée, et par la suite, on explore l'incertitude.

On était confronté à un double problème méthodologique, c'est que, premièrement, la majorité des choix n'est pas en ligne avec les recommandations méthodologiques, et à part cela, ce que vous avez proposé parfois manque de documentation. J'aimerais bien vous croire, vous avez utilisé une phrase très intéressante, je vous fais un compliment, vous dites que vous avez utilisé des désutilités « pour améliorer l'estimation des scores d'utilité ». J'aurais aimé voir comment ces désutilités ont été estimées, comment ces équations sur les comorbidités, additives, géométriques, selon les travaux de Brasier de 2019, ou de Volvaque de 2016. On connaît tout sur les scores d'utilité, mais on n'a pas eu tout cela.

Or quand on instruit le modèle, nous avons une obligation d'arbitre, c'est de vérifier s'il n'y a pas d'erreur, c'est de vérifier que nous avons tous les éléments. Cette discussion riche pour le futur servira pour vous, comme l'a dit Madame la Présidente, pour venir lors d'une porte ouverte ou quelque chose comme cela, d'apprécier les choses, pour que dans le futur, les choses soient plus claires pour vous.

Nous pouvons vous rassurer qu'on ne s'attache pas forcément à un schéma binaire, méthodologique. Il y a la méthodologie, mais il y a la plausibilité. Cependant, on ne peut pas avoir un discours sur la plausibilité, et vous pouvez le vérifier, Monsieur, dans tous les avis de la HAS depuis 2013. Des industriels ont eu des réserves majeures, même un peu comme vous, et nous avons un droit aussi d'homogénéité, d'impartialité, du juger, d'utiliser les mêmes règles qui sont objectives, mais bien sûr qui peuvent toujours évoluer dans le futur.

Encore une fois, merci de votre présentation et merci, Madame la Présidente de m'avoir accordé la parole.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Je voulais savoir si vous vouliez échanger avec le chef de projet ou réagir à cet échange avant que je propose à quelqu'un d'autre dans la salle, dans la commission, d'intervenir.

M. RIQUIER.- Il y a deux sujets sur la table. Le premier, c'est la qualité du travail de la CEESP, mais ce n'est pas le sujet, vraiment. Par contre, on a un sujet de processus, on a eu un temps de réponse qui était extrêmement court par rapport au temps d'échange ou aux premières recommandations du GT Eco. Cela ne nous a pas laissé le temps, matériellement parlant, de vraiment consolider toute l'approche à ce niveau.

On s'était dit que pour un premier dossier, quand bien même, il fallait avoir une approche objective et une équité d'évaluation avec d'autres industriels, ne permettaient pas d'avoir une exception ou une exemption à la rigueur nécessaire, mais une appréciation à la marge qui ajuste un peu ce côté réserve majeure pour passer plutôt sur un volet de réserve importante. Évidemment, sur la table des échanges avec les autres personnes d'Insulet, est un mauvais résultat. Il faut se le dire très clairement, on n'est pas satisfaits de ce résultat.

Le deuxième sujet, c'est que je voudrais revenir sur la partie sur les choix, les équations de risques. Colin, si tu veux dire un mot là-dessus.

M. HOPLEY.- Pour moi, les études sont très bien faites depuis longtemps, elles ont un très bon *follow-up*, un suivi. Ils ont gardé tous les patients dans l'étude pendant plus de 18 ans maintenant. De refaire ce type d'étude et de recommencer à nouveau, il fallait commencer dans les années 2000. Ce sont les meilleures données pour ce type de modèle. C'est ce que l'on utilise. J'ai parlé plusieurs fois avec IQVIA, qui sont les propriétaires de la CDM, et ils disent la même chose.

M. RIQUIER.- Autre sujet, ce n'était pas sur la table pour notre présente discussion, mais sur les équations de risques, on a essayé aussi d'avoir un sujet qui est cohérent par rapport à un fournisseur de modèle. On se retrouve dans une position avec des coups de frictions sur l'échange d'informations et le partage des meilleures équations. Ils ne nous donnent pas tout. C'est aussi pour cela que nous avons ouvert les droits d'accès. On estimait que nous avions fait le « job » en présentant un rapport qui était exhaustif. Nous avons vraiment renforcé la partie modèle et explication pour éliminer le côté *black box*. D'ailleurs, cela avait fait le sujet principal de notre discussion, avec vous lors de la précédente audition.

On pensait avoir franchi un cap avec la partie explication et fournir des éléments de discussion et d'études externes. Cela reste de la comparaison naïve, mais cela nous a donné le sentiment que nous avons rempli la mission sur la partie validité externe, quand bien même que ce n'était pas inclus dans la modélisation.

Ce sont des éléments importants à discuter : analyse de sensibilité, perspective, taux d'actualisation par rapport à *sensor of choice* qui arrive derrière, le processus et les grands paramètres qui permettent de rester dans la méthode.

M^{me} CHEVREUL.- Je vous remercie. Ce dont nous sommes convaincus, c'est votre volonté de produire une qualité de travail importante et une volonté d'être transparent. C'est plus certainement lié au timing des échanges, comme vous l'avez dit. Ce qui est très important, et que vous ne saviez peut-être pas encore jusqu'alors, c'est qu'on peut avoir des rencontres pré-dépôt. Quand les rencontres sont faites pré-dépôt, on parle ensemble de la méthode, des choix que vous pourriez faire et tout ça et on essaye de se mettre d'accord, on l'espère. Cela vous laisse tout le temps de faire le travail avant le dépôt, le GT ensuite on revient vers vous. C'est certainement aussi lié au fait que, peut-être, vous n'étiez pas encore accoutumés à cette pratique du pré-dépôt où l'on peut en discuter avant. On essaye d'être le plus transparent sur la méthode.

Comme vous le dites, le souci – mais est-ce un souci ou pas ? –, c'est pour être garant d'une certaine reproductibilité de ce que l'on fait. Du fait que l'on va vous traiter pareil qu'on traite les autres, ce qui va vous arranger et ce qui va arranger les autres. Pour le coup, on s'impose un cadre et une façon de faire. On demande, et là on est exigeant, à ce que tout le monde fasse comme on dit.

Par contre, cela ne veut pas dire qu'on ne peut pas avoir un échange pour bien comprendre comment vous pourriez dire, comment on pourrait comprendre et être le plus clair possible. Je pense que ce qui vous a manqué, c'est cet échange avant dépôt en disant « voilà le produit, voilà ce qu'on a fait en clinique. » Parce que comme vous le disiez Monsieur, de toute façon, on n'a pas de doute sur la qualité de la donnée, de la cohorte et tout ça. Par contre, on se dit qu'on aurait pu aussi faire autrement en amont, c'est-à-dire utiliser celle-ci, mais utiliser d'autres, les mettre en regard, prendre d'autres comparateurs. On est beaucoup plus là-dessus plutôt que ce que vous avez fait. Une fois que vous avez fait le choix, certainement, vous l'avez bien suivi. Mais on est plus sur le choix méthodologique en amont si j'ai bien compris votre dossier et votre situation. C'est pour ça que j'essaie de vous le dire comme ça.

Cet échange est enrichissant des deux côtés, parce qu'on voit bien comment vous vous êtes impliqués dans la qualité du processus, vous vous impliquez dans la transparence et tout ça. Mais la question est beaucoup plus en amont, les choix qu'on fait, peut-être aussi la bonne compréhension, comme je vous le disais, quand on est face à un laboratoire qui fait du médicament, qui a déjà déposé plein de dossiers, il comprend bien la contrainte et comment marche le jeu, si je peux prendre une analogie avec le jeu vidéo. Quand vous n'êtes jamais arrivé sur le plateau, on ne sait pas trop comment on va faire ni le passage. C'est à peu près la même chose.

Pour le coup, ce qu'on vous propose, c'est justement un accompagnement avant. Pour celui-ci, c'est compliqué parce qu'effectivement, on vous laisse peu de temps pour répondre, et on va

rediscuter de ce que vous nous avez présenté, ne vous inquiétez pas. Mais surtout pour votre prochain dispositif, venez nous voir avant, d'accord ?

M. RIQUIER.- On est vraiment heureux de cette bienveillance que vous affichez. Encore une fois, merci beaucoup. Tout processus HAS, évidemment, on l'a dépilé, sauf qu'il ne rentrait pas dans notre agenda par rapport aux exigences de la maison mère. Ce n'est pas de votre ressort, mais c'est aussi pour vous rassurer. On connaît parfaitement le sujet sur la méthode, et je crois que tout à l'heure, le chef de projet voulait aussi dire quelque chose. Je ne vais pas jouer le maître de cérémonie, mais je suis vraiment curieux de l'entendre. Si vous me permettez que l'on puisse l'écouter, s'il vous reste un peu de temps.

M^{me} CHEVREUL.- Je vais déjà donner la parole à Hassan, je ne vais pas faire de privilège, puis au chef de projet.

M. SERRIER.- Je serais très court. C'était juste pour une précision aussi, puisqu'on parle de processus sur l'échange technique. Il faut rappeler que l'échange technique, à la base, n'est pas obligatoire. On pose des questions sur des choses qu'on n'aurait pas comprises. En théorie, on n'est pas là pour récupérer un dossier. Ce que je veux dire par là, c'est que quand un dossier arrive à l'échange technique avec potentiellement trois ou quatre réserves majeures identifiées, c'est clair, vous n'aurez pas le temps de corriger cela pour la CEESP. C'est pour cela qu'en réalité, il faut la rencontre pré-dépôt, il faut discuter de cela pour déjà identifier les gros problèmes et les corriger et arriver à l'échange technique avec un dossier le plus abouti, avec le moins de réserves possibles et, éventuellement, à ce moment-là, s'il y a des incompréhensions, pouvoir les corriger.

Mais c'est sûr que les délais derrière ne permettent pas de modifier un dossier en profondeur s'il y a déjà quelques problèmes. Là, clairement, ce n'était pas possible, sur ce dossier, de récupérer le dossier après l'échange technique.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Au chef de projet.

M. SERRIER.- Je le dis brièvement. La discussion est enrichissante et ce que nous avons fait d'ailleurs, comme cela a été dit, pour les rencontres précoces, et ce, bien sûr, pour vous et pour tous, j'insiste, les laboratoires et les fabricants de DM, s'il y avait des questions *a priori*, notamment sur la communication de l'incertitude, nous sommes d'accord en partie que souvent le problème, il y a une pédagogie dans la communication de l'incertitude.

Sur le DM, la question n'est pas de faire comme le médicament, c'est d'être transparent et documenter le niveau de preuve, même s'il est faible, on sait que c'est un DM. Il y avait des choses pour vous, pour le futur, c'est-à-dire de documenter, on connaît les équations de risque, votre

collègue a brillamment mentionné les équations de risque. Je me souviens de ces équations depuis 2002, 2004, 2006 jusqu'à 2012, il n'y a pas de souci dans des publications.

Mais autant que vous avez un temps court pour vous, dites-vous aussi que le décideur, que la HAS a un temps court pour vérifier votre modèle, techniquement, et après, pour l'analyser et donner des éléments critiques. Nous avons tous des délais, et dans le futur, les RP vont améliorer les choses et même pour vous, je me permets de le dire aussi, c'est une expérience de voir avec les prestataires. Je peux vous donner l'expérience anglaise il y a 15 ans pour certains grands laboratoires qui ont eu au début des difficultés vis-à-vis du NICE.

Pour vous, c'est un effet d'entraînement, un coût fixe qui montre vraiment que la question dans le futur c'est qu'il faut documenter, il faut prendre en compte les propositions des questions. On n'est pas tenu à poser toutes les questions. Même si vous venez en audition, on vous écoute, mais on n'a pas souvent, avec tous les industriels, des éléments qui vont modifier, sauf bien sûr si on trouve des erreurs et tout.

Retenez enfin la spécificité des évaluations économiques aujourd'hui dans le contexte français, c'est pour la négociation de prix. Peut-être elle vaudra un jour, mais aujourd'hui, votre travail pour la CEESP est conditionné par rapport à la doctrine de la HAS et de la CEESP.

Merci beaucoup de cette discussion transparente et enrichissante.

M^{me} CHEVREUL.- Je ne sais pas s'il y a encore des commentaires dans la salle, ou de votre côté, sinon, je vais vous proposer qu'on close là notre échange, parce qu'on a quasiment fini le temps imparti. Je vois que le chef de projet a confiance en votre caractère innovant, et pense que vous allez passer plein de fois, donc on a compris que vous allez au moins repasser bientôt et on s'en ravit. On espère qu'effectivement l'échange sera plus fluide pour vous et que vous avez compris la position, comment on a été amené jusque-là, et que l'on pourra en reparler.

M. RIQUIER.- Avec grand plaisir.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci beaucoup pour ces échanges.

M^{me} CHEVREUL.- Au revoir.

(Eric Wibaux, Patrick Wernette, Colin Hopley et Thomas Riquier quittent la séance.)

M^{me} CHEVREUL.- Je ne sais pas si tout le monde s'est reconnecté, j'ai interrompu un peu vite l'échange de tout à l'heure sans rappeler tout le monde. C'est bon, on vous écoute sur les réponses après la discussion.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce qu'on a partagé lors de sa présentation, l'industriel souhaite la requalification de la réserve majeure portant sur l'analyse de l'efficience qui portait

précisément sur les deux choix des comparateurs. Il fonde sa demande sur le faible recul concernant les distributions des comparateurs évoqués, ainsi qu'une simultanéité de commercialisation. Il fonde aussi sa demande sur l'absence d'études médico-économiques publiées pour les comparateurs cliniquement pertinents.

Il argumente aussi sur le fait que la CNEDiMTS ait retenu seulement les boucles ouvertes comme comparateur d'OMNIPOD 5. Cependant, nous vous proposons de ne pas accepter cette demande, d'une part car il semble que l'industriel fasse une confusion entre les comparateurs attendus dans les dossiers soumis auprès de la CNEDiMTS et les comparateurs attendus dans les dossiers de la CEESP.

Par ailleurs, plusieurs interventions non retenues, c'est-à-dire des boucles semi-fermées, ont été évaluées par la CNEDiMTS entre 2020 et 2023 et sont inscrites sur leur APP, c'est-à-dire qu'ils sont déjà remboursés et disponibles. Il ne s'agit pas d'une AAIV concomitante.

Par ailleurs, ces interventions n'ont pas fait l'objet d'une évaluation médico-économique puisqu'elles ne semblaient pas répondre aux critères d'éligibilité.

Enfin, l'activité de conduire une méta-analyse pour inclure les autres comparateurs n'a pas été discutée par l'industriel.

L'industriel souhaite aussi voir la réserve majeure portant sur la méthode d'intégration des données cliniques être reformulée en réserve importante. Il argumente cette demande par le fait que les équations de risque intégrées dans le modèle aient été fournies et présentées. Il est proposé ici aussi de ne pas accepter cette demande, car d'une part, les éléments relatifs aux équations de risques transmis lors de l'échange technique correspondent uniquement à une description et non aux équations de risques elles-mêmes. Celles-ci auraient dû être présentées directement dans le rapport technique.

Par ailleurs, aucun élément de discussion quant à la transposabilité des données, tel qu'attendu, n'a été présenté par l'industriel. Ainsi, la mobilisation de données issues de sources différentes sans prise en compte ni discussion de potentielles variables modificatrices de l'effet traitement revient à une comparaison naïve qui n'est pas recommandée par le guide méthodologique.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Ensuite, l'industriel demande une requalification de la réserve majeure en réserve importante sur les utilités. Il propose de modifier la phrase suivante : « L'incertitude est générée par la transposabilité des sources de données retenues à la population simulée non assurée et l'absence de documentation de justification de la méthode d'intégration des scores dans le modèle » par « L'incertitude est générée par une inadéquation partielle entre les données nécessaires, notamment la population pédiatrique, et les données disponibles. La

transposabilité des sources de données retenues à la population simulée n'est que partiellement assurée et la documentation et les justifications de la méthode d'intégration des scores dans le modèle nécessitent d'approfondir les analyses de sensibilité. »

Nous vous proposons de ne pas retenir cette demande de requalification. En effet, la réserve concerne les deux sous-populations, pédiatrique et non pédiatrique. Par ailleurs, l'industriel n'aborde pas d'éléments quant à la transposabilité des études retenues, puisque cette analyse a été effectuée par le service. Nous n'avons pas de comparaison des caractéristiques et de discussion quant aux différences observées dans les études.

Enfin, concernant la méthode d'intégration, les limites qui ont été présentées avant d'entendre l'industriel ne concernaient pas les analyses de sensibilité, mais bien le manque de documentation de la méthode de présentation des données et qui générerait finalement une incertitude et un doute quant à la plausibilité des scores retenus dans le modèle de microsimulation.

Enfin, l'industriel demande la requalification de la réserve majeure sur les données d'efficacité retenues dans l'analyse d'impact budgétaire en réserve importante. Il propose de supprimer la phrase suivante : « Par ailleurs, aucune description des populations des études documentant l'efficacité n'est fournie. Il en résulte une impossibilité d'évaluer de manière précise et certaine si les données d'efficacité sont transposables à la population cible, et cohérentes avec l'objectif de l'analyse d'impact budgétaire. »

Nous vous proposons de ne pas accepter cette demande de modification et de requalification, puisqu'aucune description des populations n'a été proposée par l'industriel, ce qui ne nous permettait pas d'évaluer la transposabilité des données du modèle à la population cible.

Enfin, un dernier point d'une demande de modification sur lequel l'industriel est peu revenu pendant les échanges, mais qui nous a tout de même été présenté. Effectivement, concernant les tableaux qui reprenaient les effectifs de population, il y a eu une erreur dans le projet d'avis, puisque nous avons intégré des tableaux qui présentaient la population en patients années et qui faisaient un cumul d'une même cohorte de patients. Nous avons modifié ces tableaux pour bien représenter les populations relevant du modèle.

M^{me} CHEVREUL.- Je ne connais pas la procédure. À chaque fois, je me heurte à quelque chose de nouveau. Que fait-on après ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Vous pouvez donner la parole aux rapporteurs, par rapport à la présentation du laboratoire, la position de ne pas changer le niveau de réserve.

M^{me} CHEVREUL.- Bien sûr. Je vais donner la parole aux rapporteurs, qui étaient Monsieur Lionel Perrier et Pierre-Jean Bénézet. Je ne sais pas si vous avez un ordre de préférence. Comme vous êtes à gauche, on va commencer par Monsieur Perrier ensuite Monsieur Pierre-Jean Bénézet.

M. PERRIER.- Merci, Madame la Présidente. Je reviendrai, si vous le permettez, rapidement sur l'échange technique, parce que c'est un point qui a été soulevé et qui est important. Suite à l'échange technique, l'industriel a intégré un certain nombre de précisions supplémentaires. Il a enrichi notamment la description des études mobilisées, précisé des points méthodologiques, en tout cas certains points qui étaient demandés dans l'échange technique. Mais malgré ces améliorations, on a tout de même un certain nombre de limites méthodologiques qui demeurent, un certain nombre de points qui ne respectent pas les recommandations d'outils méthodologiques.

Parmi les descriptions sur les équations de risque qui ont été ajoutées, je cite « la description des équations du modèle et leurs résultats font l'objet de publications, par exemple les risques cardiovasculaires publiés en 2010. » Je fais une jonction avec la remarque du chef de projet. On a bien des éléments additionnels, qui ont été fournis suite à l'échange technique, mais qui ne sont pas suffisants pour comprendre l'intégralité de ce qui a été fait dans le dossier.

Sans faire l'inventaire de l'ensemble des points qui posaient problème, je reviendrai simplement sur l'ACU *versus* l'ACE. On a des résultats qui sont exprimés en coûts par année de vie gagnée en bonne santé, mais pas en coûts par année de vie gagnée, alors qu'on avait soulevé des difficultés dans l'estimation des scores d'utilité et que la transposabilité des scores d'utilité n'était pas assurée.

C'est vrai qu'avoir le calcul du ratio différentiel exprimé en coûts par année de vie gagnée et l'analyse de l'incertitude sur l'ACE aurait permis d'avoir peut-être des informations supplémentaires dans la limite des difficultés qui ont été exposées, des problèmes qui ont été posés sur les comparateurs.

Voilà les quelques remarques que je peux formuler à l'issue de cet échange. Si je ne fais pas d'erreur, il me semble que lorsque l'échange technique soulève trop de points importants, l'industriel a tout de même la possibilité de demander un délai supplémentaire. Je m'en remets sur ce point à la validation par les membres de la HAS. Merci.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Oui, sur ce point, à l'époque, ça se passait comme ça, effectivement. Depuis, on n'accorde pas de délai supplémentaire pour les échanges techniques. Le sujet a été un moment assez ou même très bien abordé. C'est-à-dire que l'échange technique est dimensionné d'une certaine manière pour répondre à certaines questions, et pas pour refaire le dossier intégralement. Il est donc court. Effectivement, ça demande un investissement important en

termes de temps pour n'importe quelle entreprise qui dépose un dossier. Néanmoins, il n'est pas fait pour sauver un dossier ou changer de fond en comble un dossier qui ne serait pas bon d'emblée, ou avec la volonté de l'être d'emblée. Du coup, non, on n'accorde pas de délai supplémentaire. On a pu faire à une époque d'avoir effectivement des échanges techniques qui soient de deux semaines et « on n'a pas eu le temps de vous répondre ». On ajoute donc une semaine, etc. Mais ce n'est plus le cas.

M. PERRIER.- Il me semblait que cela se pratiquait à un moment donné. Par contre, l'industriel a toujours la liberté de redéposer le dossier, me semble-t-il.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Oui, si le laboratoire veut redéposer un dossier. Mais après, c'est une nouvelle demande, c'est autre chose. C'est différent. Redémarrer à zéro, c'est encore un autre sujet.

M^{me} CHEVREUL.- À l'époque, il faut préciser. C'est à l'époque des romans.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Il y a une période où cela s'est fait.

M^{me} CHEVREUL.- On dit toujours à l'époque, mais je me dis, mais de qui parle-t-il ? On va passer au deuxième rapporteur, si vous voulez, Monsieur Pierre-Jean Bénézet. Je vous laisse la parole.

M. BENEZET.- Je n'ai pas énormément de commentaires complémentaires à faire par rapport à tout ce qui a été dit. Cette audition met bien en lumière ce qu'on avait perçu dans ce dossier d'emblée. C'est-à-dire qu'il y a, en termes de méthodologie de la part de l'industriel, un peu une confusion avec ce qui est demandé par la CNEDiMTS. C'est vrai qu'ils ont présenté un dossier pensant qu'ils apportaient des éléments suffisants sur le plan méthodologique, mais en ayant beaucoup plus l'habitude de travailler pour la CNEDiMTS. Je crois que ça a été un problème à l'origine.

D'autant plus que l'avis de la CNEDiMTS a classé ce dispositif dans un groupe générique de dispositifs qui sont de boucle semi-fermée. Il n'y a pas eu, de la part de la CNEDiMTS, d'éléments de comparaison, ce qui est demandé par contre par la CEESP. Cela fait partie des éléments dont on a bien discuté au sein du groupe, et qui font que leur dossier était difficilement recevable en l'état par la CEESP.

C'était le commentaire que je voulais faire principalement. Mais avec les échanges qu'on a eus au niveau de l'audition, ils ont tout de même maintenant les éléments pour se présenter différemment pour les dossiers qui sont à venir. Merci à tous.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Quelqu'un d'autre a-t-il une remarque, un commentaire à faire ou souhaite ajouter quelque chose à ce dossier ? Nous allons procéder au vote et je vais vous laisser la parole Samantha.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- J'ai 19 pour.

