



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

- **Validation d'un avis économique – CASGEVY Traitement de la β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) chez les patients âgés de 12 ans et plus, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), et pour lesquels un donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain)-compatible n'est pas disponible. (VERTEX PHARMACEUTICALS) – ECO-EFFI 742**

M^{me} CHEVREUL.- Je vais laisser la parole aux chefs de projets pour vous présenter l'avis économique de CASGEVY, dont vous avez reçu une copie ainsi que le PowerPoint avant la réunion. Je les remercie d'avoir préparé ce PowerPoint pour qu'il soit transmis avant le week-end. Je sais que c'est un véritable effort et nous vous en remercions.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'était un PowerPoint en cours de création, il y a eu quelques modifications depuis. Nous allons vous présenter le dossier CASGEVY déposé par le laboratoire Vertex dans le traitement de la β -thalassémie dépendante des transfusions chez les patients âgés de 12 ans et plus, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques et pour lesquels un donneur apparenté HLA compatible n'est pas disponible.

Pour ce dossier, nous tenons à remercier notre rapporteur, Maria-Laura Silva, ainsi que Salah Gabri pour son apport méthodologique.

Le laboratoire a fait une demande de remboursement dans l'indication que je viens de citer. Il revendique un service médical rendu important et une ASMR II dans l'indication de l'AMM. Pour votre information, ce dossier est passé en commission de transparence en juillet et a obtenu un service médical rendu important et une ASMR IV dans cette indication.

Le prix revendiqué par l'industriel est de [REDACTED] euros toutes taxes comprises. Le chiffre annuel dans l'indication en deuxième année pleine de commercialisation est de [REDACTED] d'euros hors taxes. De plus, le laboratoire revendique une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des malades.

Concernant la pathologie, la β -thalassémie est une hémoglobinopathie rare dont les symptômes s'expriment dès les premiers mois après la naissance. Il s'agit d'un défaut de synthèse partielle ou total de la chaîne de β -globine de l'hémoglobine adulte qui a pour conséquence une érythropoïèse inefficace et amène à une anémie hémolytique chronique. Les conséquences de cette anémie sont un apport insuffisant d'oxygène aux organes et aux tissus. L'érythropoïèse inefficace provoque également une accumulation de fer dans l'organisme. Ces conséquences sont en lien avec la proportion du déficit.

On distingue principalement trois types de β -thalassémie : la β -thalassémie mineure, intermédiaire et majeure, celle qui va nous intéresser aujourd'hui. La β -thalassémie majeure ou TDT est dépendante aux transfusions. Les complications sont majeures et apparaissent essentiellement à l'âge adulte. Cette pathologie a une morbi-mortalité importante et un impact significatif sur la qualité de vie des patients, puisqu'elle peut toucher toutes les dimensions de la qualité de vie.

Actuellement, la prise en charge de la β -thalassémie majeure est fondée principalement sur un traitement symptomatique à vie à base de régimes transfusionnels chroniques auxquels s'ajoute un traitement par chélateur de fer. Il existe également un traitement curatif, la greffe de cellules souches hématopoïétiques, mais qui ne peut être proposé qu'à un nombre restreint de patients actuellement.

L'objectif d'exa-cel est de remplacer l'hémoglobine adulte manquante par de l'hémoglobine fœtale pour pallier les effets de la diminution ou de l'absence de β -globine en réactivant la production de γ -globine. Étant donné ce mécanisme d'action, CASGEVY est un traitement à visée curative où le laboratoire revendique un arrêt définitif du traitement symptomatique par transfusion, et moins de complications pour les patients.

Dans le cadre de ce dossier, l'industriel s'appuie sur les données de son essai pivot CLIMB-111, qui a pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'une dose unique de CASGEVY chez les patients atteints de TDT.

Un petit graphique montre les différentes étapes de cet essai. Principalement, il y a quatre étapes importantes une étape de *screening*, une étape de mobilisation, l'étape trois est à proprement parler l'administration d'exa-cel, enfin une étape quatre avec un suivi des patients.

Cet essai est une étude de phase I, II, III multicentrique, simple bras, suivi de deux ans en ouvert. Le critère principal est la proportion de patients atteignant une indépendance transfusionnelle pendant 12 mois, définie par une concentration d'hémoglobine supérieure ou égale à 9 grammes par décilitre pendant au moins 12 mois consécutifs sans transfusion, débutant 60 jours après la dernière transfusion reçue en traitement de support post-greffe.

Les patients inclus dans cet essai sont âgés de 12 à 35 ans, avec un antécédent important de transfusion, et éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques sans donneur apparenté HLA compatible.

Pour le résultat du critère de jugement principal, sur le gel de base d'avril 2023, on voit que sur les 59 patients inclus à ce moment-là, 42 patients étaient évaluable et sur ces 42 patients, 39 ont atteint le critère de jugement principal, soit 93 % des patients.

Passons à l'analyse de l'efficacité. L'objectif de cette analyse est d'estimer l'efficacité d'exa-cel dans le traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de β -thalassémie majeure pour lesquels un donneur HLA compatible apparenté n'est pas disponible. Cet objectif est conforme à la demande de remboursement.

Pour cela, l'industriel nous a présenté une analyse coût-utilité accompagnée d'une analyse coût-efficacité dans la perspective du système de santé et avec un horizon temporel de 45 ans. Le taux d'actualisation était de 2,5 % jusqu'à 30 ans, puis de 1,5 % après 30 ans. La population d'analyse est la même que la population d'indication. Dans les options comparées, on retrouve pour l'intervention évaluée exa-cel et pour le comparateur la prise en charge standard reposant sur des transfusions sanguines régulières associées à un traitement par chélateur de fer.

La population simulée est celle de l'essai CLIMB-111 ayant reçu le traitement par CASGEVY. Pour l'analyse de la représentativité, l'industriel a comparé les caractéristiques des populations simulées aux caractéristiques des patients du registre national des thalassémies, registre NaThaY, et aux patients d'une étude SNDS menée par le laboratoire. Sur la droite de la diapositive, on peut voir les principales caractéristiques comparées.

La seule différence significative concerne l'âge. On voit que la population simulée CLIMB-111 présente une moyenne d'âge inférieure à celle des patients du registre NaThaY et de l'étude SNDS. Pour autant, du fait de la restriction de l'âge, de 12 à 35 ans, dans l'avis de la commission de transparence, cette moyenne d'âge inférieure dans l'essai CLIMB-111 semble cohérente avec la pratique attendue. Pour nous, la population simulée est donc jugée acceptable.

Le modèle déposé par l'industriel est un modèle de Markov non homogène avec trois états s'appuyant sur la dépendance ou non aux transfusions. Dans les états, on peut voir un état transfusion dépendant (TD), un état transfusion indépendant (TI) et un état décès. Dans les états TD et TI, le niveau de surcharge en fer des patients est modélisé selon trois indicateurs : la ferritinémie, le T2 cardiaque pour la fonction cardiaque et la concentration de fer dans le foie. Pour ces trois indicateurs, quatre sous-états sont considérés normal, faible, modéré et élevé.

À l'initiation, l'ensemble des patients entre dans l'état TD. Pour le bras exa-cel, l'efficacité des traitements est modélisée par l'atteinte de l'indépendance transfusionnelle à travers la transition

des patients vers l'état TI, et par la normalisation de la surcharge en fer à travers la transition progressive vers les sous-états normaux pour les trois indicateurs.

La structure du modèle présentée paraît cohérente avec la pathologie et l'effet attendu du traitement. Cependant, comme pour le dossier dans la drépanocytose, seuls les patients ayant effectué l'ensemble des phases du traitement sont modélisés dans l'analyse principale. Cela pourrait correspondre à une population par protocole, or les analyses doivent être menées en ITT pour assurer la comparabilité des deux bras.

Néanmoins, contrairement au dossier de drépanocytose, peu de patients sont sortis de l'étude avant l'administration d'exa-cel, l'impact attendu sur les résultats est donc faible. Une réserve de niveau mineur est proposée pour ce point.

Concernant les événements intercurrents, l'industriel s'est appuyé sur les données du PNDS, de la littérature et des avis d'experts pour sélectionner les complications modélisées. Les complications liées à la surcharge en fer, secondaires aux transfusions sont modélisées : des complications cardiaques, dont la survenue est dépendante de la surcharge en fer cardiaque, le T2 cardiaque ; des complications hépatiques, dont la survenue est dépendante de la surcharge en fer hépatique ; des complications endocriniennes, dont la survenue est dépendante de la surcharge en fer et de l'âge. Les complications cardiaques et hépatiques sont indépendantes de l'âge. Cependant, des données de la littérature montrent une dépendance à l'âge pour ces complications.

Une réserve mineure est donc proposée, car l'industriel n'a pas justifié ce choix.

Pour l'estimation de ces complications, c'est une incidence par cycle, l'industriel a mobilisé une source différente pour chacune des complications afin d'utiliser des données plus robustes. Pour autant, les différences d'âge entre les sources et la population simulée ne sont pas discutées par l'industriel.

Une réserve mineure est donc proposée, car on aurait pu attendre de la part d'un industriel l'utilisation du registre NaThaY en analyse de sensibilité.

L'ostéoporose, complication d'origine multifactorielle, est également modélisée. C'est une conséquence de la pathologie, mais également du traitement par transfusion. Sa survenue dépend de l'âge, du genre et de l'état de santé. Elle est modélisée uniquement pour les patients de l'état TD, mais la méthode d'estimation n'est pas présentée.

Une réserve mineure est donc proposée pour ce point.

Enfin, les évènements indésirables ne sont pas pris en compte dans les évènements intercurrents. L'industriel justifie cela par le fait que la plupart des évènements indésirables sont résorbés pendant l'hospitalisation des patients. Toutefois, il ne discute pas l'impact des évènements indésirables sur la durée des hospitalisations, et l'étude de ces évènements n'est pas réalisée dans la population de tolérance.

Pour ces deux points, il y a une incertitude concernant la modélisation des évènements indésirables qui a un impact attendu faible sur les résultats. Une réserve mineure est donc proposée.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Passons à l'estimation des probabilités de transition et en premier lieu à l'estimation des probabilités traduisant l'efficacité du traitement sur l'indépendance transfusionnelle. La source de données considérée pour ces probabilités de transition et pour celles à venir est l'essai-pivot CLIMB-111 que la cheffe de projet vous a décrit. Il a son gel de base d'avril 2023, celui sur lequel reposait l'AMM et l'évaluation par la commission de transparence, dans la population PES, la population de mesure de l'efficacité.

Pour rappel, comme la cheffe de projet l'a indiqué, à l'initiation, tous les patients entrent dans l'état TD, l'état transfusion dépendant. Les patients du bras prise en charge standard y restent, mais pour les patients du bras évalué, du bras exa-cel, au treizième cycle, 92,9 % de la cohorte, correspondant au critère de jugement principal, 39 sur 42 patients, transitent vers l'état indépendance. Au vingt-cinquième cycle, soit un an plus tard, l'ensemble des patients restants rejoignent l'état indépendance.

S'agissant du premier mouvement au bout d'un an au treizième cycle, cela nous paraît cohérent avec les données et la temporalité du critère de jugement principal. Par contre, au vingt-cinquième cycle, le choix de faire transiter l'ensemble des patients restants de l'état TD ne reflète pas les données et le suivi à disposition et conduit à surestimer l'effet du traitement. Effectivement, parmi les trois patients qui n'avaient pas atteint le critère de jugement principal, avec un suivi supplémentaire, un n'était toujours pas transfusion dépendant en mars 2024, mais les deux autres, oui.

Une analyse de sensibilité en scénario nous indique que ce choix conduit à une augmentation du RDCR de 4 % en comparaison à l'analyse de référence. Pour ces raisons, ce choix fait l'objet d'une réserve méthodologique mineure. Si vous avez été attentifs, vous remarquerez qu'initialement, dans la version qui vous a été envoyée ce vendredi, cette problématique était visée plutôt par une réserve importante, mais au regard de l'impact attendu et d'un regard plus global sur le

dossier, on a souhaité plutôt en faire une réserve mineure. On pourra revenir là-dessus si vous le voulez par la suite.

Une fois que tous les patients sont dans l'état transfusion indépendant, une hypothèse de maintien de l'efficacité du traitement est appliquée, et tous les patients sont maintenus sur l'ensemble de l'horizon temporel dans cet état d'indépendance. L'industriel s'appuie sur l'argumentaire suivant pour justifier cette hypothèse : le mécanisme d'action d'exa-cel qui s'appuie sur l'édition irréversible de cellules souches CD34+ autologues par le mécanisme CRISPR/Cas9 ; par les données d'efficacité de l'essai pivot et de l'essai de suivi ; par le recul à long terme relatif à la greffe de cellules souches hématopoïétiques et par le recul jusqu'à 9 ans avec d'autres thérapies géniques dans la drépanocytose et également dans la β -thalassémie.

Bien qu'ayant développé un argumentaire étayé, cette hypothèse de maintien de l'efficacité sur les 45 ans de l'horizon temporel demeure incertaine à moyen et long terme, notamment étant donné le suivi disponible, mais également des données relatives à l'hémolyse des patients avec une persistance observée pour la moitié des patients à 12 et 24 mois.

L'industriel a développé des analyses de sensibilité en scénario venant tester cette hypothèse de maintien de l'effet du traitement. Toutefois, en l'absence de données spécifiques, les paramètres sur lesquels reposent ces analyses de sensibilité sont arbitraires. Ces analyses permettent en partie l'exploration d'incertitude, mais cela ne permet pas de renseigner l'impact spécifique de chacun des paramètres qui permettent de modéliser cette perte d'effet du traitement, à savoir : la durée avant l'application de la perte de l'effet, la proportion de patients concernés et la quantité d'effets perdus.

Pour cette raison et étant donné l'importance de cette hypothèse, une réserve méthodologique importante vise l'exploration de l'incertitude liée à l'hypothèse de maintien de l'effet d'exa-cel dans le temps jugée insuffisante. On précise que des analyses de sensibilité supplémentaires étaient attendues à ce sujet.

Concernant l'estimation des transitions entre les sous-états de santé traduisant la surcharge en fer des patients. La source de données est toujours l'essai pivot. À l'initiation, pour les deux bras, les patients sont répartis conformément aux données observées à l'initiation de l'essai pivot, selon la répartition observée dans le tableau en haut à droite. Ensuite, pour le bras exa-cel, une hypothèse de normalisation de la surcharge en fer à partir de quatre ans après l'administration du traitement est formulée.

Cette durée nous apparaît cohérente, tant compte tenu des données de l'essai que des données à disposition dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement de la β -thalassémie. Cela nous paraît cohérent et acceptable. Par contre, dans le bras *Standard of Care*, les patients sont maintenus selon la répartition présentée. C'est une hypothèse simplificatrice en l'absence de données, mais ce maintien est non plausible cliniquement du fait d'une dégradation de l'état de santé des patients attendue dans le temps.

Concernant l'estimation de la mortalité, l'approche est identique dans les deux états, que ce soit l'état TI ou l'état transfusion dépendant. On considère la population générale à laquelle on va appliquer un surrisque. Dans l'état transfusion indépendant, ce surrisque vient se justifier par l'impact du conditionnement myéloablatif reçu par les patients pour administrer le traitement, mais également des conséquences de la β -thalassémie avant l'administration d'exa-cel. En l'occurrence, ce surrisque est arbitraire dans l'état de transfusion indépendant. Il est de 1,25.

Il nous a semblé qu'en l'absence de données, c'était acceptable, mais que cela constitue une source d'incertitude qui a été explorée en analyses de sensibilité.

Concernant l'état transfusion dépendant, le surrisque vient traduire quant à lui l'impact direct de la β -thalassémie toujours prégnante chez les patients et des complications engendrées. Son estimation repose sur l'étude de Jobanputra et al., dont l'objectif était d'estimer la surmortalité de patients β -thalassémiques majeurs par rapport à la population générale au Royaume-Uni.

Cela nous a semblé acceptable, mais dans le détail, la méthode d'estimation du surrisque en question n'est pas décrite et la valeur considérée n'est pas explicitement retrouvée. Cela fait l'objet d'une réserve méthodologique mineure.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On va passer à l'estimation de l'utilité. L'industriel n'a pas souhaité recourir aux données de son essai CLIMB-111, malgré notre demande et un rappel des bonnes pratiques faites pendant l'échange technique. Pour justifier ce non-recours, l'industriel avance plusieurs arguments. Je ne vais pas tous les aborder, mais pour reprendre les principaux, il soulève le manque de pertinence des scores obtenus du fait d'une utilité plus grande que celle observée dans la population générale française et une proportion importante de patients ayant répondu aux questionnaires EQ-5D rapportant une utilité de 1.

Notre analyse nous conduit à penser que pour alimenter les états de santé d'un modèle, effectivement la plausibilité clinique doit être discutée, mais il est préférable de se fonder sur deux populations comparables.

Par ailleurs, l'industriel pointe le manque de sensibilité de l'EQ-5D. Certes, l'EQ-5D est un questionnaire générique et non spécifique de la pathologie. Toutefois, il permet notamment la comparaison des interventions, quelle que soit l'aire thérapeutique, sachant que cet argument, je vais en reparler après, se contredit lui-même par la suite.

Le troisième argument sur lequel je peux revenir, c'est que dans l'état TD, le score d'utilité repose sur un seul questionnaire par patient et sans aucune prise en compte du délai depuis la dernière transfusion, ce qui était le cas également dans le dossier de drépanocytose. Pour autant, ils l'ont utilisé. On peut aussi soulever le fait qu'à l'inverse, on n'a aucune information dans le dossier sur les dates de recueil permettant d'exclure que la moyenne des scores rapportés ne reflèterait pas l'état moyen des patients.

Tout cela pour dire que les éléments apportés par l'industriel nous semblent insuffisants pour justifier l'absence de mobilisation des données de l'essai pour documenter les scores d'utilité, d'autant plus qu'aujourd'hui, ce sont les seules données disponibles chez les patients traités par exa-cel dans la β -thalassémie.

Pour pallier le non-recours à ces données, l'industriel mobilise des données externes, à savoir l'étude de Shah et al., qui est une étude menée sur des patients britanniques β -thalassémiques, où l'utilité est collectée via le questionnaire EQ-5D-3L chez les patients âgés de au moins 16 ans. Par ailleurs, il s'appuie aussi sur un avis de la CEESP de 2020, relatif à la spécialité ZYNTEGLO également dans la β -thalassémie.

Quand on regarde dans le détail, pour la méthode d'estimation, on se rend compte que pour l'état transfusion dépendant, l'industriel a rapporté le score d'utilité considéré dans l'avis ZYNTEGLO et s'en est servi pour modéliser le score d'utilité dans l'état transfusion dépendant.

Pour nous, il y a plusieurs limites par rapport à cette méthode. La méthode de la revue de la littérature, qui a permis d'identifier l'étude de Shah et al., n'est pas présentée dans le dossier. Par ailleurs, comme on l'a vu précédemment, l'industriel soulève un manque de sensibilité de l'EQ-5D pour ne pas avoir recours à ces données, mais pour autant, ici il ne discute pas du tout du manque de sensibilité de l'EQ-5D utilisé dans l'étude de Shah et al., sachant que là, c'est la version 3L, alors que dans leur essai, c'est la version 5L qui a plus de dimensions, on pourrait donc se dire que la version 3L est moins sensible que la version 5L. Enfin, on a aussi un problème de transposabilité qui n'est pas assuré, puisque, comme je l'ai soulevé en présentant l'étude de Shah et al., il n'y a aucun questionnaire chez les patients âgés entre 12 et 16 ans. De plus, quand on regarde la distribution des patients dans cette étude, on remarque que la proportion de patients âgés de 16 à 35 ans est minoritaire par rapport aux autres classes d'âge.

Pour la méthode d'estimation, ils nous disent qu'ils ont fait la même chose que l'avis de ZYNTGLO, mais ce n'est pas totalement exact. Dans l'avis de ZYNTGLO, Shah et al. est utilisée pour calculer un décrétement qui est appliqué à la population générale. Du coup, on a des scores d'utilité qui sont dépendants de l'âge. Or, ici, le score d'utilité mobilisé est identique pour l'ensemble des patients de l'état TD et indépendant de l'âge. Cette indépendance des scores d'utilité à l'âge n'est pas discutée par l'industriel.

Enfin, dans l'état transfusion indépendant, si on peut encore ajouter un argument, on remarque aussi que les scores d'utilité sont indépendants des sous-états de normalisation en fer. Or, dans ces sous-états de normalisation en fer, les patients sont encore sous traitement par chélation. C'est un traitement qui est lourd et qui pourrait avoir un impact sur la qualité de vie. Ce point n'est pas discuté par l'industriel.

Tout cela pour dire qu'en l'absence de recours aux données de l'essai CLIMB-111, la source de données alternative mobilisée ne pallie pas les limites soulevées par l'industriel pour justifier l'absence au recours de données issues de son essai ; que la méthode d'estimation des scores d'utilité intégrés ne permet pas d'assurer leur cohérence et leur robustesse ; enfin, que l'exploration de l'incertitude est insuffisante. Tout cela nous amène à une réserve majeure qui reprend l'ensemble de ces points.

Pour finir avec l'estimation de l'utilité, l'industriel a modélisé des désutilités concernant l'administration d'exa-cel, à proprement parler, et la complication infertilité. On peut juste soulever le fait qu'il n'y a pas de désutilités modélisées pour les complications en analyse principale. Pour autant, la plupart des complications sont liées au traitement standard. C'est en faveur d'exa-cel de ne pas les modéliser. En plus, nous avons une analyse en scénario qui nous est proposée par l'industriel, qui inclut ces désutilités. On voit que cela a un impact de moins de 15 % sur le résultat du RDCR.

Un chef de projet, pour la HAS. - Concernant les coûts, les postes de coûts considérés sont liés au traitement par exa-cel et ses différentes phases d'administration ; à la prise en charge standard par transfusion et par chélateur de fer ; au suivi des patients, à la prise en charge des complications présentées précédemment ; à la fin de vie ; et aux transports. L'estimation des coûts est globalement cohérente et n'a pas soulevé de sujets particuliers, hormis une certaine incertitude dans l'estimation des coûts reflétant la prise en charge des complications, du fait des demandes d'incertitude soulevées par l'autre cheffe de projet. Des analyses de sensibilité ont été réalisées en conséquence.

Concernant les résultats de l'analyse de l'efficience, la conséquence directe de la réserve méthodologique majeure portant sur l'estimation des scores d'utilité c'est l'invalidation de l'analyse coût-utilité et des résultats en QALY. Néanmoins, nous disposons des résultats de l'analyse coût-efficacité sur un horizon temporel de 45 ans. Le traitement d'exa-cel, comparé à la prise en charge standard, est associé à un surcoût actualisé de 1,2 million d'euros par patient et à un gain de quatre années de vie actualisé par patient, correspondant à un RDCR de 316 975 euros par année de vie.

Il est important de souligner que ces résultats de l'analyse coût-efficacité doivent être interprétés avec précaution et qu'ils sont présentés à titre indicatif. En effet, ils sont empreints d'une forte incertitude, principalement liée au maintien de l'efficacité d'exa-cel à moyen et long terme. De plus, et c'est ce qui nous amène à les présenter à titre indicatif, l'exercice d'exploration de l'incertitude de cette analyse coût-efficacité est fortement incomplet. Ces points sont soulignés pour l'interprétation des résultats et dans les éléments de conclusion de l'avis.

Concernant l'analyse d'impact budgétaire, son objectif était d'évaluer l'impact de l'introduction d'exa-cel sur les dépenses annuelles de l'assurance maladie obligatoire dans l'indication sollicitée au remboursement. La perspective était celle de l'assurance maladie obligatoire. L'horizon temporel était de trois ans avec un début d'analyse en 2025. La population d'analyse correspond à la population de l'indication. Deux scénarios sont comparés : un scénario sans exa-cel, où les patients sont uniquement pris en charge par la prise en charge standard, et un scénario avec exa-cel, où les patients peuvent être traités par exa-cel ou par la prise en charge standard. Tous ces choix sont cohérents et conformes.

L'industriel a développé une approche de modélisation analytique à cohorte ouverte, prenant en compte les patients incidents chaque année de l'horizon temporel ainsi que les décès. Cette approche a été jugée adaptée.

L'estimation de la population cible repose sur les données du registre NaThalY, source de données déjà évoquée, c'est le registre national des thalassémies, reposant sur des données de juin 2023. À terme et après application des différents filtres, on obtient une population cible en 2025, première année de l'horizon temporel de l'analyse de 276 patients, évoluant à 284 et 292 patients à l'issue de l'horizon temporel.

Concernant la population rejointe, l'industriel estime le nombre de patients traités à ■ par an, soit un total cumulé de ■ patients sur l'ensemble de l'analyse, correspondant à ■ % de la population cible totale française à l'issue de l'analyse. L'industriel indique que cette estimation

se fonde sur les capacités du système de santé, notamment le nombre de centres pouvant administrer exa-cel et sur les contraintes organisationnelles qu'ils subissent.

Cette estimation nous a un peu interpellés, notamment car elle est moins transparente et ne suit pas forcément la même logique que l'estimation du nombre de patients traités dans une autre indication du produit. Il ne nous a pas semblé nécessaire ni légitime d'en faire une réserve. On pourra aussi, si besoin, revenir là-dessus par la suite.

Concernant les données cliniques, dans les grandes lignes, l'estimation de cette dernière a reposé sur les traces du modèle de Markov. On retrouve quatre réserves méthodologiques mineures en lien avec l'estimation de l'incidence des complications et l'estimation de l'efficacité d'exa-cel et de son profil de tolérance.

À noter toutefois qu'on a une réserve méthodologique importante au sujet de l'estimation de l'efficacité d'exa-cel qui repose uniquement sur les patients ayant reçu exa-cel, s'apparentant à une population par protocole lorsque vous avez présenté le sujet. À la différence ici dans l'analyse de l'impact budgétaire, l'industriel n'a pas conduit d'analyse de sensibilité en scénario ni discuté de l'impact attendu de ce choix sur le résultat. Du fait de cette absence, il nous semble que la réserve la plus appropriée serait une réserve importante.

Concernant les coûts, les postes considérés sont identiques à ceux de l'analyse de l'efficience avec une valorisation conforme à la perspective retenue dans la présente analyse.

Les résultats : sur un horizon temporel de trois ans l'impact budgétaire lié à l'introduction sur le marché français dans l'indication étudiée s'élève à environ 77 millions d'euros, soit une augmentation des dépenses de l'assurance maladie de 292 %, portée à ■■■■ par l'acquisition du traitement. On observe que cet impact budgétaire est linéairement réparti au cours du temps du fait du nombre constant de patients traités.

L'analyse de sensibilité déterministe sur la probabilité des paramètres menée par l'industriel suggère qu'aucune des variables ne conduit à des variations d'impact budgétaire supérieures à 1 % par rapport à l'analyse de référence. Les analyses conduites suggèrent que les variations de la population rejointe sont strictement linéaires avec la version d'impact budgétaire et quasiment avec la variation du prix.

Une synthèse des réserves pour finir. Dans l'analyse de l'efficience, on dénombre sept réserves méthodologiques mineures, une importante et une majeure qui vous a été présentée en détail. Dans l'analyse d'impact budgétaire, on retrouve en cohérence ces quatre réserves mineures et une réserve importante qui vous a été expliquée.

Pour les conclusions, on passera sur le projet d'avis qui vous a été partagé, et je vous laisse la parole.

M^{me} CHEVREUL.- Maria-Laura, vous étiez rapportrice, je vous laisse la parole.

M^{me} SILVA.- Merci beaucoup aux chefs de projet pour ces beaux résumés que vous avez faits du dossier. Je voulais juste rappeler le contexte du travail qui a été fait par les chefs de projet. Cela a commencé avant les vacances avec l'ancienne CEESP qui a d'ailleurs discuté le même médicament, comme cela a été rappelé, mais pour une autre indication, la drépanocytose. Nous avons eu une longue discussion qui a permis d'arriver à un avis qui va bientôt sortir, j'imagine. Ce n'est pas encore disponible sur le site, mais il va bientôt sortir. En tout cas, le 16 juillet dernier, cela a été voté.

C'est un contexte un peu différent, mais que j'aimerais rappeler. Par rapport à cette nouvelle indication que demandent les laboratoires Vertex, c'est un produit qui a été en accès compassionnel depuis février 2024. Comme cela a été rappelé par les chefs de projet, le laboratoire a revendiqué une ASMR II, il a reçu un avis par la CT d'une ASMR IV le 25 septembre dernier.

Nous avons un impact budgétaire qui s'élève à près de 77 millions d'euros, avec un coût d'acquisition du produit supérieur à [REDACTED] d'euros. C'est un chiffre d'affaires annuel qui est prévu par le laboratoire d'environ [REDACTED].

Notre avis sert à éclairer le décideur et le payeur. L'introduction de CASGEVY entraînerait une augmentation significative des dépenses, comme vous l'avez vu, et les analyses budgétaires montrent cette augmentation très importante de plus de 25 millions d'euros par an. Par contre, malgré la qualité du dossier qui a été déposé par l'industriel, et même après l'échange technique, nous avons malheureusement cette réserve majeure qui a été posée par rapport au score d'utilité.

Les sept réserves mineures, je ne reviendrai pas ici parce qu'elles étaient très bien expliquées par les chefs de projet. J'aimerais juste rappeler la réserve importante sur le maintien de l'effet de traitement. L'analyse n'a pas suffisamment exploré les incertitudes liées à cette durée de l'efficacité du traitement. Je regrette vraiment le choix de l'industriel qui n'a pas voulu utiliser les données de qualité de vie de l'essai CLIMB. La justification donnée par l'industriel, ce sont les faibles échantillons de patients et des scores d'utilité qui sont incohérents. Faible échantillon, nous sommes dans une maladie rare, encore une fois. Faible échantillon, c'est quelque chose que nous connaissons, et encore une fois, c'est regrettable.

Si on parle encore de l'évaluation d'utilité, deux éléments clés ont été aussi rappelés par les chefs de projet. La source des données, autre que l'essai CLIMB, ce sont des études multicentriques qui ont utilisé des données pas françaises, des patients du Royaume-Uni. Les préférences de la population française et d'autres études comparatives. Pour la méthode d'estimation, nous avons vu des préférences qui ont été valorisées selon les préférences de la population française. La désutilité, qui a été aussi bien expliquée, a utilisé une méthode qui a été déjà vue en CEESP du médicament ZYNTGLO.

Etant donné tout ce qui a été dit et la petite synthèse que j'ai faite, je suis en accord avec les changements d'ailleurs de la réserve importante en mineure. Nous avons, encore une fois, sept réserves mineures, une réserve importante et une réserve majeure qui invalide l'ACU. Encore une fois, je suis en accord avec ce qui a été décidé de dire que IACE reste tout de même secondaire sur cette étude et les résultats sont à prendre avec des pincettes. Merci.

M^{me} CHEVREUL.- Merci beaucoup. Je vais ouvrir la discussion aux autres membres de la commission. Quelqu'un souhaite-t-il prendre la parole ? Antoine.

M. BENARD.- Merci beaucoup. Ce sont des présentations très claires. J'avais une question par rapport à la population PES. C'est une population chez laquelle on a réussi à administrer le traitement, c'est bien cela ? Il y a eu la préparation aphérèse, etc. ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- En fait, la population PES, c'est la population où l'on peut évaluer le critère d'efficacité. Il y a eu l'administration plus les 12 mois de suivi.

M. BENARD.- Si j'ai bien compris, il y a des coûts induits par le traitement qui sont à prendre en charge, même si le traitement n'a pas pu être administré jusqu'au bout et le suivi effectué jusqu'à son terme.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je ne veux pas parler de la période de *screening*, car elle est un peu secondaire, mais il y a une phase de mobilisation, de conditionnement et d'aphérèse. Cette étape a un certain coût pour les patients qui commencent la stratégie thérapeutique, mais auxquels on ne va pas administrer CASGEVY, pour différentes raisons. Dans le cadre de la drépanocytose, on avait quasiment un quart des patients qui sortaient à ce moment-là. Ici, on a 5 % des patients qui sortent avant l'administration d'exa-cel.

M. BENARD.- Dans l'essai CLIMB-111, il y avait 59 patients inclus et 42 patients dans la population PES.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- En avril 2023. Là, nous avons eu un gel de base de 2024 qui comprenait un peu plus de patients dans la population PES. Ici, il s'agit d'un gel de base

intermédiaire demandé par l'EMA, sur lequel s'appuie également l'avis de la Commission de transparence. C'est pour cette raison que nous avons accepté ce gel de base, sachant que toute la partie méthodologique a été revue par un expert du côté de la commission de transparence.

M. BENARD.- OK. Ma question concernant la population PES était qu'il y a probablement un coût de traitement qui n'est pas pris en compte si on centralise l'analyse sur cette population. Cela a-t-il été discuté par l'industriel ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Effectivement, cela faisait partie des grands sujets de discussion pour l'avis drépanocytose. Dans les deux cas, on en a beaucoup parlé pendant l'échange technique. On a longuement questionné l'industriel sur ce point. Pour l'analyse d'efficacité, ils nous ont proposé une analyse complémentaire où ils incluent ces 5 % de patients. Les coûts de mobilisation y sont intégrés et suivent le même tracé que les patients dans l'état transfusion dépendant. Dans cette analyse de sensibilité on voit un très faible impact sur le RDCR. C'est pour cela que cette pratique n'est pas conforme méthodologiquement. Pour autant, si on se réfère à la doctrine de la CEESP, cela nous semblait plus opportun de mettre une réserve de niveau mineur dans ce dossier, parce que l'impact attendu est faible. Je ne sais pas si c'est plus clair maintenant.

M. BENARD.- Pour moi, c'est clair. Je recolle les morceaux par rapport à votre présentation.

M^{me} CHEVREUL.- Pour moi aussi, c'est clair. Cependant, le fait de dire 5 % parce que trois patients sont sortis d'études, parce qu'ils n'ont pas reçu CASGEVY, alors qu'il y en a encore deux en cours d'études, et que parmi les patients pas encore évaluable pour les analyses d'efficacité, certains ont reçu CASGEVY, cela me pose problème. Que l'on compte cinq ou trois patients, on a tout de même une incertitude relativement importante sur ces 5 %. Je voulais savoir s'ils avaient pris cela en compte ou pas. S'ils ne l'ont pas fait, la rédaction actuelle de l'avis, qui se contente de leur dire : « pour rappel, ce n'est pas bien de faire ça », je trouve que ce n'est pas assez fort, car ce n'est pas conforme à la doctrine. Certes, il y avait plus d'impact dans la drépanocytose, mais je serais d'avis qu'on leur signifie cela différemment.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Pour apporter des éléments supplémentaires, les 5 % correspondent aux trois patients qui sont évaluable, mais qui sont sortis d'étude.

Par rapport à la drépanocytose, dans l'objectif de la conclusion, nous avons intégré une phrase pour bien signifier que l'analyse d'efficacité ne portait que sur les patients ayant reçu exa-cel. Nous avons ajouté une phrase dans la conclusion de la CEESP.

M^{me} CHEVREUL.- Je suis d'accord avec toi, mais s'ils sont en cours d'étude, on ne sait pas s'ils vont le recevoir ou pas. On n'est plus à 5 %, mais à 10 %. Je me demande s'ils l'avaient pris en compte ou pas. Sinon, on a tout de même l'impression que c'est assez *soft*, notre façon de leur rappeler. Je serais pour qu'on leur rappelle de façon plus marquée, parce qu'effectivement, dans cette pathologie, cela n'a pas beaucoup d'effets, mais dans l'autre, cela en avait énormément et c'est toujours dans le même sens. C'est surtout une histoire de formulation. Après, je vous laisse voir. Je laisse les autres membres de la Commission réagir là-dessus. Izabela ensuite Morgane.

M^{me} JELOVAC.- J'ai une question de béotienne. J'ai vu dans le document qu'il y a encore deux essais en cours dont les résultats sont attendus en 2026. Peut-on en faire quelque chose dans cette commission ? Je ne sais pas si ce sont des choses qui se font ou pas. Apparemment, il y a un vrai problème avec les données disponibles actuellement et l'utilisation des essais. Deux essais sont en cours. Peut-on exiger quelque chose à partir de là ? C'est une question.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Je vais répondre en deux temps. À votre question, effectivement, ce produit a reçu une AMM conditionnelle. Dans ce cadre, l'EMA attend des données complémentaires. Ces données sont les résultats finaux de l'étude CLIMB-111, qui vous a été présentée, attendus pour août 2026, ainsi que les résultats de suivi de CLIMB-131, également en août 2026. Ce sont les résultats de suivi des études en cours. Il n'y a pas d'autres études.

Par ailleurs, dans le cadre de l'évaluation de la commission de la transparence, de la même manière, on attend ces résultats au niveau de la HAS. De plus, une demande a été formulée pour obtenir des résultats d'étude dite post-inscription, où l'on demande éventuellement au laboratoire de fournir des données comparatives, même si c'est par rapport à la prise en charge standard. Aujourd'hui, c'est un essai de phase I, II, III, mais qui ne se compare à rien. Ce sont des patients avant et après traitement, mais on ne connaît pas l'évolution de ces patients par rapport à l'évolution d'une prise en charge standard sur certains marqueurs. Il y a encore beaucoup d'incertitudes par rapport à tout cela.

Voilà ce que l'on attend au niveau de l'EMA et de la commission de la transparence.

Ensuite, cela pose une question spécifique pour notre commission. Aujourd'hui, je laisserai peut-être un chef de projet compléter, mais en CEESP, on ne voit pas de dossier de réévaluation. Ces dossiers ne sont pas priorisés, on ne les voit pas. C'est-à-dire que si on formule des demandes dans le cadre d'une réévaluation future, concrètement, ces dossiers n'entrent pas dans les conditions d'éligibilité classiques, donc on ne les voit pas. Le laboratoire dépose parfois des dossiers, mais on ne les priorise pas, et en pratique, on ne les examine pas. C'est un peu la limite

de votre question. On pourrait formuler des demandes dans notre avis, comme si on allait réévaluer le produit, alors que dans les faits, on ne réévalue pas ces produits.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour, je souhaite apporter un complément. Comme l’a dit Alexandre, il y a deux ans, nous avons organisé un colloque qui a réuni de nombreux acteurs de la HAS et d’autres institutions. Nous avons souligné que pour les maladies rares ou ultra-rares, ainsi que pour d’autres évaluations économiques, nous avons besoin d’études de réévaluation.

Je pense qu’avec cette nouvelle CEESP, et sous l’égide de Karine, nous nous pencherons sur ce sujet. Hassan se souvient probablement de la note que nous avons rédigée à la fin de cet atelier concernant l’utilisation des données de vie réelle. Je ne parle pas spécifiquement d’études en vie réelle, mais d’études de réévaluation.

En fait, l’évaluation économique comporte des imperfections et des incertitudes que vous avez notées, observées et identifiées. Il sera peut-être important d’ajouter à notre agenda l’importance des études de réévaluation. Pourquoi ? Parce que dans le processus actuel, comme tu l’as dit Alexandre, les études de réévaluation ne passeront pas à cause des critères d’éligibilité, ASMR I, II, III. Pour nous, notamment d’un point de vue économique, si nous n’avons pas d’études de réévaluation, nous restons sur notre faim. Nous allons toujours parler de l’incertitude, c’est facile de dire qu’il y a de l’incertitude, ce ne sont que des paroles. Nous aurons constamment ce problème avec les maladies rares.

Du coup, un des éléments qu’on peut noter est d’essayer d’ajouter quelque chose qui a été entamé par les anciennes CEESP. Il s’agit d’intégrer dans notre doctrine que lorsque nous pensons que des études de réévaluation sont nécessaires, nous les mentionnons dans nos conclusions. Ensuite, on se penchera sur la façon de les ajouter pour pallier un peu les limites actuelles qui nous empêchent d’enrichir l’évaluation économique dans le futur.

Je suis complètement d’accord avec toi, Alexandre.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Ce n’est que de la prospective et il y a encore beaucoup d’autres choses à examiner concernant les conditions d’utilisation et ce que nous allons pouvoir faire. C’est un sujet que nous pourrions mettre à l’ordre du jour dans le cadre de la prospective.

Je vais laisser Sandy intervenir sur ce point, avant Morgane, si tu le permets, car je pense que c’est une réponse directe.

M^{me} TUBEUF.- Je vais intervenir sur ce point parce que, par rapport à ce que l’on faisait au NICE dans ce genre de cas de figure, ce n’est pas uniquement ici de l’incertitude. Il y a aussi un problème de maturité des données. Ce n’est pas du tout la même chose d’avoir une analyse

réalisée où l'incertitude n'a pas été explorée et une analyse réalisée trop tôt par rapport à des données qu'on attend. Dans le cas du NICE, cela rentrait dans la catégorie *immature data*. La décision n'était pas prise immédiatement, elle était reportée à un temps ultérieur qui était même presque défini en soi.

Ici, c'est un peu différent. J'entends la situation à la HAS, mais il faut distinguer l'incertitude, où les données qu'on a n'ont pas été utilisées comme on le souhaite ou ne permettent pas d'obtenir un résultat, et le fait d'être en attente de données plus cohérentes qui résoudraient le problème de mesure de qualité de vie. Je ne sais pas à quel point la CEESP peut changer les choses, mais il y a une petite distinction ici.

M^{me} CHEVREUL. - Je te remercie. Globalement, c'est aussi à mettre en regard du processus de prise de décision qui n'est pas du tout le même et qui force un positionnement pouvant être trop précoce. On dit d'abord qu'on rembourse, puis on se demande à quel prix. Une fois le prix négocié, on sait que plein d'autres éléments vont intervenir en post-négociation et post-tarification.

Peut-être que la question qui se pose aujourd'hui sur la nécessité de ce genre d'analyse est : que fait-on de l'évaluation médico-économique dans la négociation du prix et quel est le terrain mouvant de la négociation du prix ou de son utilisation ? C'est pour cela que, globalement, la question se pose. Intellectuellement, elle est très difficile à répondre aujourd'hui puisque, de toute façon, on ne sait pas comment le paysage va évoluer. C'est ce sur quoi nous allons travailler dans le groupe de travail que l'on pourra mettre en place. C'est vraiment la question. On va essayer de l'aborder à la prochaine CEESP, pour savoir comment on va travailler ensemble. Merci beaucoup.

Morgane, je te donne la parole. J'ai bien noté qu'il y avait plusieurs autres demandes de prise de parole à la suite.

M^{me} MICHEL. - Merci. J'avais une question concernant les probabilités de transition dans le bras contrôle. Vous nous avez dit dans une diapositive qu'on maintenait les patients dans la répartition initiale. Était-ce valable pour tous les cas ou non ? Si ce n'était pas le cas, d'où venaient ces probabilités de transition ? De quelles sources de données étaient-elles issues ?

Un chef de projet, pour la HAS. - Les patients qui sont maintenus sont ceux du bras *standard of care*. En l'absence de données, on suppose qu'au mieux, leur état ne s'améliore pas. En revanche, pour le bras évalué, on suppose que l'indépendance atteinte va permettre une normalisation de la surcharge en fer.

M^{me} MICHEL.- Mais vous avez des événements intercurrents qui sont en fonction de l'âge. Cela ne peut pas être stable dans le temps, puisque la cohorte vieillit.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Pour les événements intercurrents, il n'y a que les complications endocriniennes qui sont dépendantes de l'âge, mais uniquement dans le cas des patients dépendants des transfusions.

M^{me} MICHEL.- Et l'ostéoporose.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, mais uniquement dans l'état dépendant des transfusions

M^{me} MICHEL.- Où va être la majorité du *standard of care*, j'imagine ?

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

M^{me} MICHEL.- N'est-ce pas ennuyant que soit stable ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Justement, concernant les patients du bras *standard of care*, on souligne que ce n'est probablement pas plausible, mais en tout cas, ce n'est pas en faveur du produit évalué. De plus, une incohérence est soulevée avec le fait qu'il y a une dégradation des patients et que des complications surviennent. Il serait peut-être d'autant plus compliqué d'aller chercher à produire des données dont on ne dispose pas.

En revanche, si j'ai bien compris les points soulignés dans la question, pour les patients du bras exa-cel, on suppose que pendant ces quatre ans, la normalisation est linéaire et non instantanée. Cela pourrait aussi traduire une amélioration. Ensuite, il faut faire des hypothèses.

M^{me} MICHEL.- Ce n'était pas le bras *standard of care*.

Un chef de projet, pour la HAS.- En tout cas, on partage l'interrogation, mais faute de mieux.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Clémence.

M^{me} THEBAUT.- Je voudrais être sûre de vraiment comprendre ce qui se passe sur l'utilité. Si je comprends bien, ils ont choisi d'utiliser un niveau d'utilité qui était plus bas que celui de l'essai. C'est ça que vous leur reprochez. Pour être sûre de comprendre, c'était tout de même un choix pessimiste de leur part ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Effectivement, ils n'ont pas utilisé leurs données d'utilité où l'on voit que dans les scores de l'essai, le score d'utilité est plus élevé que ce qu'ils modélisent finalement. Ils considèrent que c'est parce que non seulement le recueil des données, mais également le EQ-5D n'est pas sensible pour les données de l'essai. A priori, il y aurait un fort taux de patients qui auraient répondu avec un score d'utilité égal à 1 avant l'administration d'exa-cel.

M^{me} THEBAUT.- Avant l'administration ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- À T0, c'est-à-dire avant l'administration, au début de la prise en charge.

M^{me} THEBAUT.- Très bien. C'était le point qui me manquait. Sinon, cela semblait être pessimiste.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Mais sachant que dans les données de l'essai, si je peux me permettre, ils nous les ont présentées, il y a tout de même une augmentation de 0,03 entre T0 et T24, 12 mois après l'administration d'extra-cel.

M^{me} THEBAUT.- D'accord. En tout cas, s'ils avaient utilisé les données de l'essai, le RDCR aurait été plus élevé ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui. De l'ordre de 450 000 euros.

M^{me} THEBAUT.- Par conséquent, ils ont retenu le score de la population française dans l'étude de Szende, mais ils ont retenu celle de 18 à 24 ans. Pourquoi 18 à 24 ans, alors qu'ils l'appliquent sur les 45 ans et plus, je suppose ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Dans notre analyse critique, nous avons abordé de nombreux points sans nécessairement revenir sur chacun d'entre eux. Nous avons notamment critiqué dans le projet d'avis l'un des arguments avancés pour ne pas utiliser leur essai. Cet argument stipule que le score recueilli est plus élevé que celui de la population générale. Il est vrai que dans le bras dépendance transfusionnelle, à un moment donné, le score estimé est plus élevé que celui de la population générale. Cela s'explique par le fait que le score modélisé n'est pas dépendant de l'âge. Effectivement, ils ont pris en compte la moyenne à l'initiation, mais n'ont pas intégré la dégradation due à l'âge dans leur analyse.

M^{me} THEBAUT.- On a cette utilité à 0,9, qui est tout de même très élevée, même pour la population générale, où on est au moins à 0,8. En règle générale, cela paraît très élevé comme utilité pour la population générale.

Un chef de projet, pour la HAS.- En fait, ce qui est dérangent et ce qui nous a vraiment guidés dans cette problématique et dans cette réserve, c'est que les éléments soulevés, bien que pouvant être pertinents pour critiquer les données à disposition, amènent des arguments pour discréditer les données de leur essai, mais dans ce qui est proposé ensuite, ils ne pallient pas ces limites.

M^{me} THEBAUT.- La remise en cause de leurs propres données laisse comprendre qu'elles sont un peu problématiques. Cependant, les choix qu'ils font par la suite ne sont pas pessimistes et sont en faveur de leur produit.

Un chef de projet, pour la HAS.- Exactement. A travers l'échange technique nous avons réellement ouvert la porte. Nous avons fait comprendre qu'il y avait des problèmes et nous avons demandé au moins à ce que les données de l'essai soient mobilisées à travers une analyse de sensibilité, c'est-à-dire qu'on puisse en disposer dans le dossier. La suite qui a été donnée est celle-ci, nous n'avons pas les données, mais disons que certains des éléments soulevés présentent une pertinence. Maintenant, comment la traite-t-on ? Que propose-t-on en alternative ? C'est là aussi toute la problématique.

M^{me} THEBAUT.- Parce que tel que c'est rédigé, vous centrez beaucoup la discussion sur la pertinence des données de l'essai, ce qui nous amène à débattre des phénomènes d'adaptation des préférences, etc. On se demande dans le fond s'ils ont réellement eu tort de ne pas prendre ces données. On peut vraiment en discuter, mais finalement, le problème n'est pas là. Ce qu'on comprend grâce à vos précisions, ce sont les choix qu'ils font après avoir décidé de ne pas les retenir et qui, là, ne sont pas suffisamment conservateurs, notamment une valeur à 0,9 qui correspond à la population générale très jeune, alors même qu'on sait qu'en moyenne ensuite, dans la même étude, on est plutôt à 0,85, ce qui était de toute façon très élevé.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Effectivement, nous avons eu de longues discussions avec Maria Laura et un autre chef de projet sur cette réserve. Il y a eu beaucoup d'évolutions, y compris de notre part, mais c'est vraiment l'ensemble qui conduit à la réserve. Au départ, le choix de ne pas avoir recours à l'ordonnée n'est pas acceptable en soi. Nous pouvons en rediscuter, mais dans la réserve, nous avons clairement indiqué que c'est la source alternative et la méthode d'estimation qui aboutissent à des scores d'utilité incohérents ou non robustes, ce qui empêche de les accepter. Aujourd'hui, nous avons peut-être davantage insisté sur l'absence de recours, mais ce sont véritablement la méthode d'estimation et le manque d'exploration qui posent problème.

M^{me} THEBAUT.- OK.

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

M. MERCIER.- Je souhaitais attirer l'attention de cette commission sur le fait que cette technique remplace l'hémoglobine B par de l'hémoglobine fœtale. Les femmes qui deviendront enceintes risquent d'avoir des problèmes de transfert d'oxygène au niveau de leur fœtus, puisque la Po2,

le transfert de l'oxygène à travers le placenta n'est pas assuré. Il faut probablement, comme vous l'avez dit, avoir un recul beaucoup plus important et des données matures, parce qu'on ne sait rien de tout cela. On est en train d'explorer une nouvelle avenue thérapeutique, mais il faut bien réaliser que nous avons remplacé l'hémoglobine A normale par de l'hémoglobine fœtale. On ne sait pas du tout ce que cela va donner plus tard.

M^{me} CHEVREUL.- Merci, c'est effrayant.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Toujours sur la question des données non matures, j'avais une question : l'industriel a-t-il documenté ou discuté le risque de cancer induit ? J'y pense parce que vous avez parlé de ZYNTELGO, et j'ai cru comprendre qu'il y avait eu une suspension de commercialisation parce qu'il était proche d'un médicament pour lequel il y avait eu des leucémies et d'autres pathologies de ce type.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour répondre strictement à la question, cela n'a pas été discuté, mais il nous semble que ce n'est pas du tout la même technologie de principe actif qui opère ici. A priori, cela n'a pas été identifié comme un sujet.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Bien que ce soit une thérapie génique aussi ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je ne voudrais pas dire de bêtise, mais je crois que ce n'est pas forcément un sujet. En tout cas, il n'y a pas de signaux.

M. MERCIER.- C'est l'effet secondaire éventuel à long terme du busulfan, parce qu'il y a un conditionnement de la moelle pour qu'il y ait une prise de cette injection de cellules modifiées.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Étant donné l'heure avancée, je voulais savoir si certains d'entre vous avaient des remarques sur les réserves ou souhaitaient qu'on en rediscute quelques-unes. Antoine ?

M. BENARD.- Juste rapidement, c'était par rapport à la population rejointe dans l'analyse d'impact budgétaire. C'est vraiment complètement naïf. Je ne connais pas du tout les capacités de prise en charge en France pour cette population, mais cela paraît très faible par rapport à la population cible. Forcément, cela a une conséquence directe sur le résultat de l'analyse d'impact budgétaire. Je ne sais pas si nous avons des arguments pour discuter de cela et s'ils ont fourni d'autres éléments dans les discussions que vous avez eues avec eux pour justifier les patients par an.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est toujours un peu compliqué d'apprécier la population rejointe, mais c'est un très bon point. En prenant du recul, on peut dire que le même produit dans

une autre indication, avec une population beaucoup plus large, présente une proportion plus importante de patients traités. Mais nous avons eu le sentiment, comme nous l'avons laissé transparaître dans l'analyse critique plus détaillée sans forcément le reprendre ici à l'oral, que l'industriel vise ces ■ patients cumulés sur trois ans. Parce que, quelles que soient les analyses qu'il nous a produites, avec un peu plus de patients en année 1, un peu moins en année 3, ou peu importe, dans les différents scénarios, on retrouve toujours ■ patients cumulés. C'était déjà le cas avant l'échange technique où il nous proposait ■ patients.

Cela peut être aussi, d'une certaine manière, un bon signe, car ce sont peut-être ses capacités de production qui sont limitantes. Il s'agit de produits très complexes nécessitant une certaine logistique, et si ce chiffre de ■ est bien ancré dans leur esprit, cela pourrait s'expliquer.

Là où c'est un peu plus frustrant, et j'ai un peu insisté là-dessus, c'est que dans l'autre indication, la drépanocytose, l'industriel nous a vraiment fourni des données à l'appui. Par exemple, il considère que dans un centre donné, on pourra traiter X patients par an, et qu'il y a Y centres en France, ce qui donne un certain nombre de patients. Ici, nous n'avons pas eu ce niveau de détail, ce qui nous a rendus un peu plus méfiants.

De toute manière, ce sont des hypothèses, des projections de vente. Nous nous prononçons sur la façon dont ça a pu être documenté, mais au final, on ne peut pas vérifier, on ne sait pas. Cependant, nous connaissons la relation entre le nombre de patients traités et l'impact budgétaire, et il est strictement linéaire.

M^{me} CHEVREUL.- Ce qu'il est important de retenir, c'est qu'il y a peu de centres qui peuvent le mettre en œuvre. Ce sont les mêmes que pour l'indication précédente. Pour le coup, il y a un vrai sujet organisationnel sur la capacité à prendre en charge les patients. C'est pour ça que, même si ça nous semble beaucoup en proportion comme la pathologie, avec une prévalence moins importante, on n'est même pas sûrs qu'ils vont pouvoir le faire. Parce qu'effectivement, il y a des gens qui sont préparés, mais ensuite qui disparaissent. On ne peut pas se dire que ce n'est qu'à cause des individus. On ne sait pas trop pourquoi, si ce n'est pas à cause de la difficulté organisationnelle de la mise en œuvre de la technique.

Sandy.

M^{me} TUBEUF.- J'ai un point de clarification. Je ne comprends pas l'horizon temporel de 45 ans. Vous êtes passé un peu rapidement sur ce sujet. Un horizon temporel de 45 ans me paraît surprenant quand on a une population jeune et moins jeune. Si vous prenez votre individu qui a 35 ans, il va aller jusqu'à l'âge de 80 ans. Celui qui en a 15 ira à peine jusqu'à 60 ans. Ma question

c'est : ce choix est-il raisonnable ? Ne devrions-nous pas être soit sur un horizon d'atteindre l'âge de 45 ans, par exemple, ou être sur un horizon vie entière ? Je trouve cela un peu étrange. Ai-je mal compris ce point ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous avez très bien compris. Si je voulais faire un parallèle avec le NICE, sachez que pour ce même dossier, il y a un horizon cette fois-ci *lifetime*. Ici, c'est plus restreint, du fait notamment d'incertitudes sur l'effet du traitement et de tout un tas de choses. Ce 45 ans ici, s'applique à l'âge moyen de la cohorte à l'initiation qui est de 21 ans, cela nous paraît plus adapté.

M^{me} TUBEUF.- Néanmoins, dans ce cas, il faudrait peut-être dire atteindre un âge de $21+45=65$ ans, mais pour chaque membre de la cohorte dont on fait la simulation. On va regarder l'ensemble des 25 ou 30 individus qu'on a, puis on va leur faire tous atteindre le même âge.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est une cohorte, c'est plutôt un âge moyen qui va avancer. Ou je n'ai pas saisi le point.

M^{me} TUBEUF.- Quand on construit un modèle, c'est ligne par ligne, patient par patient. Même si on se fixe comme objectif un temps d'horizon moyen de 45 ans, on va souhaiter que chacun des individus atteigne cet horizon de vie jusqu'à un certain âge.

Un chef de projet, pour la HAS.- Tout dépend le sous-jacent qu'on se fixe. S'il s'agit de vérifier quel sera l'âge maximal du patient le plus âgé à l'issue de l'horizon temporel, c'est la façon de raisonner. Mais là, ma compréhension des choses est que, du fait de la structure du modèle retenu, c'est une cohorte qui vieillit. Cette cohorte a un âge moyen à l'initiation. Je comprends le sujet, mais il aurait pu se poser dans d'autres termes si la structure avait été différente.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Il y a tout de même une limitation de l'âge de la population simulée, vu qu'elle se base sur l'essai CLIM, donc c'est 35 ans maximum à l'initiation. On a mis 45 ans, mais comme ils nous le présentent, pour eux c'est vie entière censurée à 45 ans. Ils nous ont présenté le résidu de patients encore en vie après 45 ans, mais il est plutôt faible. Là-dessus, ils s'appuient sur les espérances de vie et l'incertitude des patients. Ils nous ont également présenté une analyse de sensibilité avec horizon vie entière avec une censure à 60 ans et un horizon temporel à 20 ans.

M^{me} TUBEUF.- L'horizon vie entière avec une censure à un âge, me va tout à fait. Mais 45 ans, ça me gêne.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'est vie entière censurée à 45 ans, du fait des données actuelles sur l'espérance de vie des patients atteints de la β -thalassémie.

M^{me} TUBEUF.- D'accord. Ça a plus de sens méthodologiquement, merci.

M^{me} CHEVREUL.- Y a-t-il d'autre commentaire ou remarque. Oui, Nadège.

M^{me} COSTA.- Bonjour. Je souhaitais poser une question concernant les coûts. Si j'ai bien compris, après en avoir discuté avec Maria-Laura, l'estimation des coûts pour la population transfusion dépendante a été réalisée à partir des données du SNDS. Est-ce exact ?

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

M^{me} COSTA.- Du coup, mon interrogation porte sur le fait que la population du SNDS semble complètement différente, d'une part de celle du registre, et d'autre part de celle de l'essai. Je me demandais si les coûts pris en compte pour établir le ratio étaient vraiment comparables entre les deux groupes. Puisqu'on constate que la moyenne d'âge dans le SNDS est de 33 ans, celle du registre de 25 ans, et dans l'essai, elle est encore plus jeune. On peut imaginer que les coûts ne soient pas réellement comparables.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je vais me contredire et revenir sur ce que je viens de dire. Les transfusions ont été identifiées et leur fréquence a été mesurée grâce aux données de l'essai CLIMB-111 directement, puis valorisées avec le ENC.

M^{me} COSTA.- OK. Du coup, à quoi servent les données SNDS ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- L'étude SNDS permet l'analyse de la représentativité et je crois qu'ils s'en servent, il me semble, pour le suivi des patients. Je vérifie avant de confirmer.

M^{me} COSTA.- Merci.

M^{me} CHEVREUL.- Y a-t-il d'autres remarques ou voulez-vous qu'on discute de l'avis et qu'éventuellement on le vote ? Des remarques pour discuter les réserves, y en a-t-il d'autres après les échanges qu'on a eus ? Quelqu'un veut intervenir ? Carine.

M^{me} CHAIX-COUTURIER.- Juste une question, encore de béotienne : les impacts organisationnels que peuvent avoir ces nouvelles technologies sur le système de soins, la distribution des produits, sont-ils parfois pris en compte dans les études ou jamais ? Cela a-t-il un intérêt ou pas ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonne question. Pour les impacts organisationnels, nous avons élaboré de manière transversale avec les autres services un guide sur la cartographie, l'identification des types d'impacts budgétaires, etc. En revanche, au fil du temps, nous avons réalisé que si nous intégrons des analyses sur l'impact organisationnel, on doit aussi intégrer des recommandations. Comment les intégrer de manière quantitative ? Cela reste des éléments ajoutés parfois à titre additionnel dans les conclusions pour la CEESP pour insister sur tel ou tel

aspect. Cependant, il n'y a pas de recommandations explicites, même si nous avons réalisé il y a sept ans un guide sur la cartographie.

Mais la cartographie ne suffit plus par la suite, car nous avons eu des échanges avec les industriels sur comment intégrer ces éléments. Il faut que nous arrivions à intégrer des recommandations sur l'effet causal pour l'impact organisationnel. C'est une autre problématique qui sera prise en compte dans le parcours efficient des patients en santé publique, et qui aura peut-être plus de développements à ce sujet.

Je profite juste d'une minute pour revenir sur ce que dit Sandy par rapport à l'immaturation. Bien sûr que la NICE en parle. Sauf que pour nous, quand il y a quelque chose d'immaturation dans l'évaluation du remboursement, la CT est toujours vigilante depuis sa création. Elle propose parfois des études additionnelles de réévaluation. Cependant, par la suite, nous n'aurons pas forcément des études qui viennent avec les mêmes critères. Parce que si l'industriel a déjà une ASMR IV, il est déjà content, donc il sort de la boucle. C'est pour cette raison que je parle de l'immaturation au sens strictement clinique. C'est une petite réflexion, parce que par rapport au NICE, on fait tout, mais c'est un autre système. Pour nous, la seule marge de manœuvre qui reste, malheureusement, avec toutes ces limites, c'est l'incertitude.

M^{me} CHEVREUL. - Je voudrais juste, si nous n'avons pas d'autres remarques à faire sur les réserves ou des échanges intellectuels sur le fond, qu'on essaye de se tenir à l'horaire et qu'on les garde pour après.

J'avais juste une demande par rapport à l'avis. Ce serait peut-être de repositionner le paragraphe qui est juste avant le 1.1.5 « La CEESP insiste sur la nécessité de conduire des analyses de l'efficacité et de l'impact budgétaire sur l'ensemble des patients initiant la stratégie de prise en charge, incluant les patients interrompant cette dernière avant l'administration de CASGEVY. » On a bien compris qu'il y avait une incertitude entre 5 et 10 %. J'ai préféré qu'on la mette au début, c'est-à-dire que les conclusions de la commission disent d'abord qu'étant donné ce qui précède, on insiste ensuite on conclut, et qu'il n'y ait pas de remarques sur le reste, mais qu'elle ne soit pas après, que ce soit un point qui reste important pour nous tous. Ça vous convient si on fait ça ?

Quelqu'un a-t-il d'autres propositions de modification ? Dans ce cas, je vais demander à Samantha de procéder au vote, si ça vous convient.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES, pour la HAS. - J'ai 19 pour et 3 abstentions.