



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.

- **Validation d'un avis économique - FABHALTA pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne chez les patients adultes anémiques (Hb < 10g/dL) après un traitement par un inhibiteur du complément C5 (NOVARTIS PHARMA SAS) - ECO-EFFI 789**

M^{me} CHEVREUL.- On va commencer par FABHALTA et ce sont nos cheffes de projet qui vont nous présenter le dossier. On vous écoute et on vous remercie.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Merci. Nous allons vous présenter aujourd'hui l'instruction de FABHALTA, iptacopan, en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, qu'on va abréger en HPN, et présentant une anémie hémolytique après un traitement par un inhibiteur du complément C5 pendant au moins six mois. Nous remercions nos rapporteurs sur le dossier, qui étaient Alexandre Barna et Fanny Monmousseau, ainsi que notre référent méthodologique.

Nous allons maintenant vous donner quelques éléments de contexte. FABHALTA a obtenu une AMM centralisée en mai 2024 dans l'indication suivante : FABHALTA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'HPN et présentant une anémie hémolytique. FABHALTA a obtenu un accès précoce en mai 2024 dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM, qui fait également l'objet du dossier actuel, dans le traitement de l'HPN chez les patients adultes anémiques, avec une anémie définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 10 grammes par décilitre, après un traitement par un inhibiteur du complément C5.

Il s'agit d'une primo-inscription et le prix revendiqué par l'industriel est de [REDACTED] euros par boîte de 56 comprimés.

Nous avons une contribution de l'association de patients HPN France dans le cadre de ce dossier.

L'industriel revendique un SMR important et une ASMR III au même titre qu'ASPAVELI. La population cible est de 270 patients. Il revendique une incidence sur l'organisation des soins du fait du mode d'administration de FABHALTA, qui est par voie orale. Le chiffre d'affaires est de [REDACTED] d'euros hors taxe en deuxième année de commercialisation. Aucun impact budgétaire n'a été soumis dans le cadre de ce dossier.

À titre d'information, nous avons aujourd'hui la présence de la cheffe de projet au SEM, côté médico-technique, qui était en charge de l'instruction du dossier en CT, si jamais vous avez des questions spécifiques.

Nous allons passer au contexte épidémiologique. L'HPN est une maladie clonale acquise des cellules souches hématopoïétiques caractérisée par une anémie hémolytique corpusculaire, une aplasie médullaire et par la survenue fréquente de thrombose.

Concernant la prise en charge, le traitement de première intention de l'HPN repose sur l'administration d'un inhibiteur du complément C5, c'est-à-dire soit l'éculizumab, soit le ravulizumab, par voie intraveineuse dans un cadre hospitalier. Pour l'éculizumab, c'est une injection toutes les deux semaines en phase d'entretien et pour le ravulizumab, c'est une injection toutes les huit semaines. Le traitement repose également sur les transfusions sanguines en cas d'anémie sévère. Toutefois, environ 40 % des patients traités par inhibiteur du C5 auraient toujours besoin de transfusions ponctuelles ou régulières au cours des six derniers mois de traitement.

Ainsi, pour le traitement de deuxième ligne de l'HPN, c'est-à-dire chez les patients qui sont toujours anémiques après un traitement par inhibiteur du C5, plusieurs options thérapeutiques existent. Tout d'abord, le patient peut poursuivre son traitement par inhibiteur du C5, malgré l'anémie. Il y a également des traitements spécifiques de deuxième ligne comme ASPAVELI, pegcetacoplan, qui est un inhibiteur du complément C3. Il a obtenu une ASMR III en 2022 et il a également fait l'objet d'un avis économique. Il s'administre par voie sous-cutanée à raison de deux à trois fois par semaine. Nous avons FABHALTA, iptacopan qui est un inhibiteur du facteur B qui lui est d'ores et déjà disponible sur le marché via le mécanisme d'accès précoce, et qui s'administre par voie orale à raison de deux gélules par jour. Enfin, nous avons le VOYDEYA, danicopan qui lui est un inhibiteur du facteur D. Il n'est pas encore disponible étant donné qu'il a fait l'objet d'un refus d'accès précoce, mais c'est un traitement qui s'administre par voie orale à raison de trois gélules par jour en association avec les inhibiteurs du complément C5. Ces trois médicaments sont des inhibiteurs proximaux du complément et ils ont un développement concomitant.

Nous allons maintenant passer aux données cliniques. La modélisation repose sur l'essai clinique APPLY-PNH qui est une étude de phase III de supériorité en ouvert comparative versus inhibiteur du C5, c'est-à-dire soit éculizumab, soit ravulizumab. Cette étude a inclus 97 patients. L'objectif était de démontrer la supériorité d'iptacopan par rapport à un inhibiteur du C5 en termes de proportion de patients ayant obtenu une réponse hématologique chez des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie résiduelle malgré un traitement par inhibiteur du C5 pendant au moins six mois avant la randomisation. L'étude était constituée de deux périodes de traitement de 24 semaines. Une première période de 24 semaines qui était randomisée et comparative versus inhibiteur du C5 et une période d'extension de 24 semaines où les patients des deux groupes recevaient iptacopan en monothérapie.

Les critères de jugement de l'essai utilisés dans le cadre de cette modélisation sont, pour le critère de jugement principal, le pourcentage de patients ayant obtenu une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure ou égale à 2 grammes par décilitre. Dans les critères secondaires, on note l'indépendance transfusionnelle, la survenue de crise hémolytique, l'EQ-5D-5L.

L'essai a démontré un bénéfice statistiquement significatif à 24 semaines sur : la proportion de patients avec une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 grammes par décilitre, avec une différence de 80 % entre les deux bras de traitement ; l'absence de transfusion avec une différence de 70 % entre les deux bras de traitement ; les taux annualisés de crise hémolytique avec un rapport de taux de 0,1.

Nous allons maintenant passer à l'analyse de l'efficience. L'objectif était plus restreint que l'AMM et correspond à l'indication pour laquelle une ASMR III est demandée : évaluer l'efficience d'iptacopan en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'HPN et présentant une anémie hémolytique après un inhibiteur de C5.

L'industriel a uniquement réalisé une analyse coût-utilité. Nous ne souhaitons pas mettre de réserve sur ce point, puisqu'il y a une très faible surmortalité associée à l'HPN depuis l'introduction des inhibiteurs de C5 en 2007, et il n'existe pas de données permettant de quantifier cette surmortalité. De plus, ces traitements n'ont pas démontré d'impact sur la mortalité des patients.

Concernant la perspective, c'est celle du système de santé. L'horizon temporel a été fixé à 10 ans, justifié par l'industriel par le caractère chronique de l'HPN et l'incertitude relative à l'extrapolation de l'effet du traitement. L'actualisation est fixée à 2,5 %. La population d'analyse correspond aux patients de l'essai APPLY-PNH. Aucune sous-population d'analyse n'a été réalisée dans le cadre de ce dossier.

Concernant les options comparées, l'industriel a retenu les inhibiteurs de C5 dans un bras mixte, composé d'éculizumab et ravulizumab. Le bras mixte est acceptable, car l'éculizumab et le ravulizumab sont équivalents en termes d'efficacité. L'industriel a également intégré le pegcetacoplan. Le danicopan n'a pas été retenu, car il n'est à ce jour pas disponible sur le marché.

Concernant la population simulée, la comparaison des caractéristiques des patients de l'essai clinique APPLY-PNH porte principalement sur les patients de l'accès précoce, sur les patients de l'essai clinique Pegasus, l'essai clinique du pegcetacoplan, et sur l'étude PMSI qui inclut des patients avec une réponse insuffisante aux inhibiteurs de C5.

On peut voir une différence en termes de pourcentage de patients transfusés dans les 12 mois, ainsi que dans le nombre moyen de transfusions. Les patients traités dans le cadre de l'accès

précoce sont plus sévères et auraient besoin de plus de transfusions que ceux de l'essai APPLY-PNH.

On a également une différence en termes de répartition du bras mixte. Dans l'essai APPLY, 65 % des patients étaient traités par éculizumab et 35 % par ravulizumab, alors qu'en vie réelle, dans l'étude PMSI, on a plutôt 50 % des patients traités par ravulizumab. Cette étude PMSI est effectivement plus proche de ce qui est attendu en pratique courante, car le nombre de patients traités par ravulizumab est attendu à être croissant par rapport à l'éculizumab en raison de son rythme d'administration moins élevé, c'est-à-dire une administration toutes les huit semaines versus une administration toutes les deux semaines pour l'éculizumab.

On a également une différence en termes de doses d'éculizumab. Dans l'essai APPLY, la dose moyenne d'éculizumab était de 905 milligrammes, alors que dans l'étude PMSI, celle-ci est de 1002 milligrammes. Cela s'explique par le fait que l'essai APPLY ne permettait pas d'ajustement de doses, alors qu'en vie réelle, certains patients peuvent bénéficier d'une augmentation de doses s'ils ont une réponse insuffisante à l'éculizumab. La dose d'éculizumab est donc sous-estimée dans la modélisation. Cela a un impact sur les coûts, mais également sur l'efficacité associée à ce produit. On ne peut pas exclure une surestimation de l'effet de l'iptacopan dans l'essai.

Nous avons des analyses de sensibilité associées, mais qui modélisent un impact uniquement sur les coûts. C'est pour cela que nous vous proposons une réserve importante ayant comme libellé : La transposabilité de la population simulée est non assurée au regard de la composition du bras mixte, qui ne reflète pas la pratique courante française attendue, et de l'absence d'ajustement de doses dans l'essai APPLY-PNH, pouvant entraîner une sous-estimation des coûts et de l'efficacité associée à l'éculizumab.

Une cheffe de projet, pour la HAS. - Nous vous proposons de continuer sur la structure de modèle. Nous avons un modèle structuré en quatre états de santé : un premier état où il n'y a pas d'anémie et pas de nécessité de transfusion, un deuxième état avec anémie ne nécessitant pas de transfusion, un troisième état où les patients nécessitent des transfusions, le dernier état absorbant : le décès.

Concernant cette structure de modèle, c'est un modèle de Markov qui est proposé, adapté à la littérature de la pathologie et de la chronicité de la maladie, ainsi qu'aux données disponibles. Cette structure de modèle est retrouvée dans la littérature et est cohérente avec ce qui a déjà été proposé dans cette pathologie. Les complications de la maladie ne sont pas considérées. La définition de l'anémie est considérée avec un seuil d'hémoglobine inférieur à 10 grammes par décilitre. Parfois, le taux d'hémoglobine défini peut être un peu différent, dans le cas présent de

10,5, qui est parfois retrouvé dans d'autres dossiers ou publications. Ici, il est cohérent avec le seuil qui est défini dans l'essai clinique APPLY.

Enfin, on aurait pu avoir une discussion aussi sur un modèle semi-markovien où l'on prend en compte le temps. Ici, cela implique que les probabilités de transition sont constantes en temps. C'est un point que l'on verra par la suite. Autrement, la structure de modèle nous a paru plutôt acceptable.

Concernant la gestion de la dimension temporelle, en cohérence avec l'horizon temporel, nous avons une durée de simulation de dix ans. Nous avons des cycles de quatre semaines avec une correction de demi-cycle.

Concernant les hypothèses d'extrapolation, nous avons trois éléments. D'abord, l'extrapolation de l'effet de traitement d'iptacopan par rapport au bras mixte de ravulizumab et éculizumab est considéré constant sur toute la durée de la simulation. Ensuite, nous avons une extrapolation de la survie des événements qui sont sur la base de la survie de ce qui avait été observé dans l'essai clinique, qui sont également considérés sur toute la durée de la simulation. Enfin, classiquement, l'extrapolation des coûts et de la qualité de vie sont invariants dans le temps.

Pour revenir sur l'extrapolation de l'effet de traitement, effectivement, on garde cet effet de traitement sur les dix ans. On a une analyse de sensibilité qui permet de simuler une perte d'effet de traitement linéaire dans le temps. A priori, après discussion avec un clinicien, il n'est pas attendu un mécanisme de résistance à ce jour sur ce traitement en pratique courante. Cela demeure bien sûr une hypothèse, dont la pertinence clinique est plutôt acceptable. Nous avons plutôt proposé une réserve mineure sur ce point en disant que cette hypothèse reste effectivement incertaine, puisqu'aujourd'hui, nous avons des données à 48 semaines, mais que des données à plus long terme permettront de soutenir cette hypothèse.

Concernant la méthode d'estimation des probabilités de transition, nous avons les transitions vers les états anémie et transfusion. Sur la diapositive, tout à gauche, c'est selon les bras de traitement. Pour les inhibiteurs de C5, éculizumab et ravulizumab, ces probabilités de transition sont estimées à partir de l'essai clinique APPLY avec les données à 24 semaines. Pour le traitement pegcetacoplan et iptacopan, pour iptacopan, nous avons l'essai clinique APPLY à 24 semaines, qui est aussi mobilisé, pour le pegcetacoplan, nous avons une hypothèse d'équivalence entre pegcetacoplan et iptacopan, qui est considérée dans la modélisation. C'est une hypothèse que nous allons rediscuter.

Pour estimer ces probabilités de transition à partir de l'essai clinique APPLY, un modèle de régression logistique multinomial a été utilisé. C'est une méthode qui a été retrouvée dans une publication qui s'appelle Hakimi et al., 2022. Ils appliquent la même méthode pour obtenir les

probabilités de transition que l'on a dans les différents tableaux, entre les états de santé, sachant qu'effectivement, pour pegcetacoplan et iptacoplan, nous avons les mêmes probabilités de transition.

Pour la transition dans l'état absorbant de décès, on a l'application de la mortalité de la population générale qui est considérée, auquel nous n'appliquons pas de surrisque ici.

Une réserve mineure est proposée sur un point méthodologique assez précis. Le modèle de régression logistique multinomial a été utilisé. Il aurait pu y avoir un peu plus de discussion sur le fait de pouvoir retenir ce modèle dans le contexte du dossier, notamment au regard des différents états de santé. Sur les conditions d'application statistiques, il aurait pu y avoir un peu plus de discussion là-dessus, mais uniquement une réserve mineure est proposée.

Si on revient sur l'hypothèse d'équivalence, on vous propose de vous présenter les différents arguments qui ont conduit l'industriel à retenir cette hypothèse d'équivalence. Au départ, pas de comparaison directe n'est disponible aujourd'hui entre pegcetacoplan et iptacoplan en raison d'un développement concomitant. L'industriel a réalisé l'exercice d'une comparaison indirecte, tout d'abord en faisant une MAIC ancrée qu'il a considérée non appropriée. Il a ensuite fait une MAIC non ancrée. Les résultats sont présentés dans le dossier. On a l'analyse de sensibilité associée considérant cette MAIC non ancrée dans l'analyse.

Toutefois plusieurs arguments ont conduit le laboratoire à ne pas retenir les résultats de cette MAIC. La plupart des résultats sont en faveur d'iptacoplan, mais pas l'ensemble. En revanche, trois points importants sont à noter. Dans cette comparaison indirecte, toutes les variables pronostiques n'ont pas pu être considérées dans l'analyse, uniquement trois sur six ont été considérées. La taille effective de l'échantillon mène à 16 patients, on comprend bien que c'est une maladie rare, mais l'ajustement conduit à réduire de plus de 70 % la taille initiale de l'échantillon. Dernier point, la MAIC ancrée, d'après l'argumentaire, présente des résultats trop hétérogènes et ne sont donc pas retenus. L'analyse de sensibilité qui conduit à introduire la MAIC non ancrée dans l'analyse ne change pas la frontière d'efficacité et augmente le RDCR de 1 %. Étant donné toutes ces limites, le laboratoire a considéré qu'il était plus approprié de réaliser une hypothèse d'équivalence entre iptacoplan et pegcetacoplan.

D'un point de vue analyse de tout cet argumentaire, en l'absence de données robustes de comparaison entre les deux produits, il réside une incertitude sur l'estimation de l'effet de traitement entre pegcetacoplan et iptacoplan. L'hypothèse d'équivalence entre iptacoplan et pegcetacoplan est toujours incertaine, mais après discussion avec un clinicien, c'est une hypothèse certes simplificatrice et incertaine, mais qui est plutôt plausible d'un point de vue clinique au regard des mécanismes d'action, puisque le pegcetacoplan et l'iptacoplan vont bloquer

la même voie du complément. Ce sont tous les deux des inhibiteurs proximaux du complément, même s'il y a des petites différences dans leur mécanisme d'action. On a proposé de ne pas rejeter cette hypothèse d'équivalence, mais toutefois, d'y associer une réserve importante dans la mesure où cela demeure une hypothèse forte et incertaine dans le contexte où l'on n'a pas de données comparatives robustes.

Concernant les événements intercurrents, on vous propose peut-être de passer rapidement, mais si vous avez des questions, on pourra tout à fait y revenir, sur les événements indésirables qui ne sont pas intégrés et les arrêts de traitement. On a une hypothèse conservatrice de pas d'arrêts de traitement qui sont considérés dans l'analyse.

Un point important dans le dossier, puisque c'est vraiment ce qui va conditionner les résultats, ce sont les événements cliniques avec notamment le taux d'hémolyse. On a plusieurs types d'événements intercurrents qui sont considérés dans l'analyse : les hémolyses aiguës, les événements vasculaires majeurs et la surcharge en fer.

En particulier, revenons sur l'hypothèse de taux d'hémolyse, puisqu'on a vu qu'il y avait une hypothèse d'équivalence entre iptacopan et pegcetacoplan sur l'efficacité. En revanche, sur l'hémolyse, l'industriel a développé un argumentaire pour ne pas considérer un taux identique entre les deux traitements. C'est une question qui avait été soulevée en échange technique. C'est donc bien un taux différencié qui est considéré selon les traitements dans l'analyse. Il n'y a pas d'hypothèse d'équivalence.

C'est un événement intercurrent. Ils ont intégré les données qu'ils ont observées dans les essais, toutefois, on a une incohérence avec l'équivalence qui, avant, est appliquée entre pegcetacoplan et iptacopan. On a un taux d'hémolyse qui, parfois, n'est pas toujours défini exactement de la même manière entre les essais cliniques. Après discussion également avec un clinicien, au regard des mécanismes d'action, aujourd'hui, on ne peut pas présumer d'un moindre risque du taux d'hémolyse avec iptacopan par rapport à pegcetacoplan. Lorsqu'on considère un taux d'hémolyse équivalent entre pegcetacoplan et iptacopan, on modifie la frontière d'efficience et on l'obtient à RDCR de 1 milliard d'euros par QALY de pegcetacoplan par rapport à iptacopan. Ça modifie effectivement les résultats.

Il y a une dualité d'analyses entre ce qu'ils ont modélisé et ce qu'ils ont observé dans l'essai, ce qui n'est pas complètement aligné avec toute l'hypothèse d'équivalence qui est proposée avant. On a une analyse de sensibilité associée qui nous permet de savoir l'impact sur les résultats qu'a cette hypothèse. On a proposé une réserve importante sur le fait d'avoir intégré ce taux d'hémolyse dépendant du traitement, avec cette analyse de sensibilité qui vient vraiment modifier les résultats.

Ensuite, la qualité de vie est un des sujets principaux de ce dossier sur lequel on aimerait pouvoir rediscuter avec vous et revoir les différents arguments qui sont proposés pour l'analyse du dossier. Pour documenter la qualité de vie, il y a nécessité d'avoir les données pour la qualité de vie des patients dans l'état anémie, dans l'état de santé sans anémie et dans l'état de santé post-transfusion. Il faut aussi avoir les données de qualité de vie pour remplir le modèle sur les pertes de qualité de vie dues aux différents événements intercurrents : les hémolyses aiguës, la surcharge en fer et les événements vasculaires majeurs.

Par rapport à l'estimation de la qualité de vie, on a peut-être deux sujets, mais il pourrait y en avoir d'autres bien sûr, et on pourra au moins en discuter. Il y a deux points qui nous paraissent vraiment importants, et on vous détaillera les arguments par la suite. Dans la source de données, il y a un regroupement des données des essais cliniques, APPOINT et APPLY. APPLY est l'essai clinique de l'indication évaluée aujourd'hui et APPOINT est l'essai clinique en première ligne d'iptacopan. Il y a une volonté de regrouper ces données de qualité de vie et c'est vraiment un sujet sur lequel on aimerait bien rediscuter avec vous.

Le deuxième point concerne la discussion de la qualité de vie. La considère-t-on dépendante des traitements ou indépendante des traitements ? Aujourd'hui, dans l'analyse de référence, suite à l'échange technique, ce qui est considérée c'est une qualité de vie indépendante des bras de traitement, mais on a tout de même voulu vous présenter ce qui a été proposé et quels ont été les arguments pour considérer cette qualité de vie indépendante des bras de traitement.

En résumé, les deux gros sujets sont de revoir la recevabilité de l'argumentaire sur le regroupement des deux essais cliniques ensuite, pour la qualité de vie considérée par bras de traitement, l'industriel a fourni une analyse de sensibilité en scénario complète. On a vraiment l'analyse dédoublée qui est disponible dans le dossier.

Pour les pertes de qualité de vie liées aux événements intercurrents, les données viennent de la littérature et sont considérées indépendantes du traitement.

Tout d'abord, sur le sujet de la source de données et du regroupement des données de qualité de vie, l'essai clinique APPOINT est un essai clinique de phase III mono-bras avec iptacopan en ouvert qui a analysé l'efficacité d'iptacopan chez les patients atteints d'HPN en première ligne et naïfs de traitement. Tandis que l'essai clinique APPLY est l'essai clinique de phase III qui vous a été présenté tout à l'heure, chez les patients mal contrôlés.

Le rationnel développé pour regrouper ces données de qualité de vie est en trois points. Le premier, c'est que cela permet d'améliorer la robustesse des estimations en augmentant la taille de l'échantillon et la précision des coefficients du modèle pour estimer ensuite les scores d'utilité. Le deuxième argument est plutôt qualitatif : la différence de qualité de vie entre des patients

naïfs de traitement et des patients mal contrôlés serait principalement dépendante de la proportion des patients qui vont avoir besoin d'être transfusés ou qui sont toujours anémiques à l'inclusion. En d'autres termes, pour des patients qui vont recevoir le même traitement avec des caractéristiques de base comparables et dans le même état de santé, il n'est pas attendu d'avoir de différence de qualité de vie, que le patient soit « naïf de traitement » ou mal contrôlé. Le dernier point est que dans le modèle de régression, une covariable étude a été introduite et est non significative. Ce sont les trois arguments du laboratoire pour avoir regroupé ces données de qualité de vie.

Nous avons essayé de reprendre vraiment pas à pas tous les points pour vous les présenter. C'est une diapositive assez lourde, mais on a vraiment essayé d'être le plus exhaustif pour que vous ayez tous les éléments sur ce point. Nous avons séparé l'argumentaire qualitatif, plutôt quantitatif, et les analyses de sensibilité.

Tout d'abord, pour l'aspect qualitatif, le fait de regrouper ces données, on s'est posé la question : dans quel contexte pourrait-on accepter de regrouper toutes ces données ? On a rapporté les différents points, notamment l'indication. C'est vrai qu'on n'a pas forcément la même indication, puisqu'entre la population APPOINT et la population APPLY, on n'est pas dans la même indication.

Nous avons des *designs* d'essais différents. Dans l'essai clinique APPOINT, nous avons un essai clinique mono-bras, nous n'avons pas de données de qualité de vie collectées chez les patients IC5. Nous avons de base un déséquilibre de questionnaires entre les bras de traitement iptacopan et IC5 dans l'essai clinique APPLY. En regroupant les essais cliniques, on a donc encore plus de questionnaires pour iptacopan, mais pas pour les IC5. Toutefois, dans l'analyse actuelle, la qualité de vie n'est pas considérée comme dépendante du traitement.

Le regroupement des essais casse la randomisation de l'essai clinique APPLY, pour lequel il y avait une randomisation.

Concernant les caractéristiques des patients, on se posait la question tout à l'heure : si les caractéristiques des patients sont « comparables », on pourrait rediscuter sur cette comparabilité des patients. Le laboratoire affirme que les populations sont comparables, mais nous n'avons pas d'exercice approfondi de cette comparabilité entre les patients APPLY et APPOINT. De notre côté, nous avons examiné les caractéristiques des patients entre les deux essais. Certaines variables ne sont pas très différentes, mais nous avons observé des différences en termes d'âge et de sexe entre les deux essais cliniques.

Quant à l'hypothèse clinique selon laquelle on ne s'attend pas à une différence de qualité de vie entre des patients naïfs de traitement et mal contrôlés avec le même traitement. Nous en avons discuté avec un clinicien. Cette hypothèse peut être rediscutée en termes de gain de qualité de

vie pour les patients. Il ne serait pas le même pour les patients en première ligne, naïfs de traitement, où il y a un risque important de thromboses et un taux d'essai élevé et pour des patients mal contrôlés avec des traitements. C'est surtout le mode d'administration qui va modifier la qualité de vie. Cette hypothèse a été tempérée suite à une discussion clinique.

Sur l'aspect quantitatif, nous nous sommes interrogés sur la covariable étude. Nous nous demandons s'il n'y aurait pas une colinéarité avec la variable traitement, ce qui empêcherait de tirer de conclusions sur le fait que l'étude n'interfère pas dans le modèle de régression. Nous aimerions avoir votre retour à ce sujet. Nous aurions souhaité avoir des modèles de régression sans la variable étude ou sans la variable traitement pour voir l'impact. Jusqu'à présent, avec l'aspect qualitatif et quantitatif, on peut certes relever toutes les limites et les biais potentiels, nous n'avons pas forcément proposé de réserves majeures ni jugé que ce n'était pas recevable.

Concernant les analyses de sensibilité déterministes, si on a quelques éléments qui nous font douter d'un point de vue méthodologique, que ce soit qualitatif ou quantitatif sur ce regroupement, a-t-on finalement une estimation où on se dirait on est à peu près dans un intervalle jugé acceptable ? Nous avons examiné les analyses de sensibilité déterministes. En faisant varier les scores d'utilité dans l'intervalle de confiance des scores considérés dans l'analyse de référence, nous observons une variation des résultats entre -44 % et +132 % sur le RDCR. L'industriel a fourni une explication pour ces variations, mais elles sont tout de même non négligeables.

Le nœud qui nous a perturbés a été l'objet de demande en échange technique. Nous avons demandé les scores d'utilité uniquement pour l'essai clinique APPLY afin d'avoir une idée des scores. À la limite, si ce n'était pas poussé jusqu'à l'analyse sensibilité qu'on avait demandé, mais au moins nous voulions les valeurs pour se rendre compte si on est très éloigné ou pas. On ne nous l'a pas fourni, l'argument étant de dire qu'il y avait tellement d'arguments en faveur de ce regroupement qu'il n'a pas été développé de modèle avec uniquement l'essai APPLY, ce qui nous a vraiment gênés. Nous n'avons donc pas les analyses de sensibilité associées uniquement l'essai APPLY.

En revanche, d'autres analyses de sensibilité en scénarios ont été fournies avec d'autres sources. C'est donc des tests, mais pas avec l'analyse que nous aurions souhaitée.

M^{me} THEBAUT.- Mais vous avez tout de même le RDCR, en retenant que les utilités.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Non, on n'a rien. On n'a pas de présentation des données.

M^{me} THEBAUT.- Ni le RDCR, ni les analyses de sensibilité ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Non. On a des analyses de sensibilité avec des sources alternatives qui ne sont pas l'essai clinique APPLY uniquement. Le NICE a fait l'évaluation de ce dossier, le rapport nous a forcément intéressés. Nous avons la présentation des estimations de scores d'utilité en ne considérant que l'essai clinique APPLY. On se dit qu'ils ont les données individuelles, donc ils auraient pu nous fournir cette analyse. Cela nous a embêtés.

Maintenant, la question est : que fait-on sans l'avoir ? Aujourd'hui, en vous présentant tout ça, on se dit que dans la robustesse des estimations, on pouvait se dire qu'on n'est pas certain de l'estimation et de tout ce qui a été fait. Mais l'incertitude associée à ces choix, à part avoir des analyses de sensibilité en scénario avec des sources alternatives, fait qu'on n'a pas celles qui nous intéressent.

Nous avons vraiment essayé de faire la démarche pas à pas en reprenant de manière un peu méthodique tous les arguments. C'est pour cela que ça nous a conduits à vous proposer l'annonce de non recevabilité de ce qui a été proposé. En revanche, il y a peut-être des éléments que vous avez en tête qui peuvent tempérer cette réserve au regard de tous les éléments ou des choses qu'on peut rediscuter et qui pourraient converger vers une autre option. Le sujet est ouvert.

Si vous voulez voir le modèle de régression, on l'a aussi dans les diapositives d'après. Je ne sais pas si vous voulez faire la discussion maintenant.

M^{me} CHEVREUL.- Pour le coup, on va peut-être laisser la place aux questions et aux commentaires à ce stade parce que c'est déjà très dense. Je vois qu'Antoine Bénard veut intervenir. Je te passe la parole.

M. BENARD.- Merci beaucoup. Auriez-vous les valeurs d'utilité mesurées, même indirectement, récupérées du rapport de NICE, entre les essais pour voir s'il y a des différences ou pas ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Effectivement, il n'y a pas de différence majeure. La plus grosse différence, c'est peut-être sur l'état de transfusion. On s'est posé la question dans quel sens ? On sait que ce n'est pas la même matrice de pondération, etc., mais on se demande dans quelle mesure cela pourrait changer nos résultats. On a essayé de comparer chaque ligne. Dans APPOINT, la qualité de vie est un peu meilleure quand il n'y a pas d'anémie, pas de transfusion, donc on a essayé de voir l'impact dans le modèle, mais il y a des éléments qui vont dans un sens, et d'autres dans l'autre. Une réponse claire n'étant pas très tranchée, on ne pourra pas vous l'apporter.

Par contre, on a 0,882 versus 0,875 pour pas de transfusion anémie, 0,820 versus 0,833, et transfusion 0,819 versus 0,796.

M. BENARD.- C'est dans les bras d'iptacopan ? Parce que dans l'essai APPLY, il y a deux bras.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, là, c'est iptacopan uniquement. Sachant que dans l'évaluation du NICE, si je ne me trompe pas, ils n'ont pas pris les mêmes données de qualité de vie, je crois qu'on n'a pas le même *cut off* de données, mais cela ne doit pas changer énormément. Ils ont converti les données de 5L en 3L, donc là, effectivement cela peut jouer un peu sur l'estimation. Par contre, ils ont considéré une qualité de vie indépendante des bras.

M^{me} TUBEUF.- Tu dis qu'il n'y a pas une grosse différence ; mais quand on regarde les désutilités qui sont appliquées, la différence est plus grande que les désutilités appliquées. Je regarde ce qui a été fait pour la perte de qualité avec l'hémolyse, ou la perte de qualité liée à la surcharge en fer, etc. On est sur des différences, qui sont plus petites que celles qu'on observe là. On ne peut pas non plus les considérer totalement inaudible 0.42.26 audio 1.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Vraiment, on aurait voulu avoir l'analyse inaudible 0.42.29 audio 1 aplanir.

M^{me} CHEVREUL.- Avez-vous d'autres commentaires ? Ou justement, on profite d'être sur cette diapositive un peu compliquée pour se prononcer. Ou vous souhaitez laisser la parole aux rapporteurs, puis on rentre dans la discussion ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'est comme vous voulez. Après, si vous voulez on peut terminer sur l'entièreté des diapositives de la qualité de vie, comme ça vous avez toute la vision. Sur le nombre de questionnaires, c'est la deuxième partie sur l'utilité indépendante ou dépendante des bras de traitement. Ici nous avons un nombre de questionnaires pour l'essai clinique qui est rapporté pour l'estimation de la qualité de vie, on voit bien les déséquilibres des questionnaires à titre d'exemple. Pour l'état de santé pas d'anémie et pas de transfusion, on a 575 questionnaires pour le bras iptacopan, on a 18 questionnaires pour les IC5. C'était pour revenir sur le déséquilibre du nombre de questionnaires par état de santé et par bras de traitement, sur le sujet de prendre des utilités indépendantes ou dépendantes.

Ensuite, on a rapporté ici aussi les résultats du modèle mixte. Un des arguments phares du laboratoire pour considérer les utilités par bras de traitement, c'était que dans le modèle de régression, la variable traitement à 0,063 sortait tout juste significative.

Pour les utilités des traitements, l'argument majeur est qu'on a un mode d'administration qui est effectivement différent. Avec iptacopan, on a une voie orale, qui est bien plus facile d'administration. Un autre avantage avec iptacopan, c'est qu'on a un mode de conservation qui est beaucoup plus simple qu'avec pegcetacoplan. En termes de qualité de vie et de quotidien pour le patient, cela impacte favorablement les patients. L'autre argumentaire, c'est la covariable traitement que je vous ai présentée juste avant.

Toutefois, pourquoi le laboratoire a accepté de retenir des utilités indépendantes des bras ? Même si au départ, on a deux arguments en faveur pour utiliser ces données, il y a un gros déséquilibre de questionnaires. Du coup, les patients qui sont mal contrôlés sous IC5, vont être majoritairement dans des états de santé avec une absence de réponse. La majorité des patients qui répondent au traitement sous iptacopan sont dans un état de santé pas d'anémie. On voit bien le déséquilibre entre les deux bras, ce qui a conduit à ne pas retenir cet effet de qualité de vie par bras de traitement, malgré des arguments qui pouvaient conduire à inaudible 0.45.54 audio 1.

L'analyse de sensibilité est complexe. Effectivement, cela diminue beaucoup le RDCR, de quasiment 50 %.

In fine, ce que l'on retient dans l'analyse de référence en *poolant* ces deux essais cliniques avec les données à 48 semaines, on obtient dans le modèle des états de santé, avec pour anémie un score de qualité de vie de 0,915 ; 0,958 pour l'état de santé pas d'anémie ; et l'état de santé transfusion de 0,8960. Comme présenté tout à l'heure, différentes sources d'utilités sont testées en scénario, faisant à chaque fois diminuer le RDCR à part l'absence de désutilités liées aux événements intercurrents.

Sur les essais cliniques, un avis économique est déjà passé à la CEESP en 2022 sur le pegcetacoplan qui avait conduit à ne pas retenir la qualité de vie au regard du *mapping* qui avait été proposé. Nous avons toutes les différentes sources testées.

Au regard des désutilités, les pertes de qualité de vie liées aux différents événements intercurrents viennent de la littérature. Une remarque mineure, c'est que nous avons une application de désutilités estimée sur du 3L à du 5L qui n'est pas discutée. Pour ce cas, on aurait bien aimé avoir une petite discussion là-dessus. Une remarque mineure est apportée sur ce point.

C'est tout sur la qualité de vie. Mais c'est un sujet majeur puisque c'est vrai qu'en regardant le mode d'administration, il y a eu beaucoup de discussion dans le dossier. Je ne sais pas si vous avez des questions en particulier.

M^{me} CHEVREUL.- Merci beaucoup pour cette présentation complexe. Je vais laisser la parole au rapporteur, à Fanny Monmousseau et à Alexandre Barna. Vous vous arrangez pour l'ordre. J'imagine que vous en avez déjà discuté.

M. BARN.- Effectivement, tout a été dit. Merci aux cheffes de projet pour ce rapport très complet. Je vais essayer de faire un rappel un peu plus général sur la stratégie thérapeutique et le choix des comparateurs. Puis Fanny va entrer un peu plus dans le détail de la discussion du modèle.

Pour rappel, l'HPN est une pathologie qui a une prévalence entre 700 et 800 personnes en France. C'est une maladie orpheline. Le problème avec cette maladie, c'est qu'il y a des anémies, des anémies hémolytiques et des thromboses. En tant que traitement, on propose depuis un certain temps une classe de médicaments qui sont les inhibiteurs de C5 du complément. Ce sont des traitements qui s'administrent par voie intraveineuse. C'est important. L'éculizumab, qui est le SOLIRIS, c'est au début une fois par semaine, puis on passe à une fois toutes les deux semaines. Quelques années plus tard, est arrivé le ravulizumab, ULTOMIRIS, qui s'administre toujours par voie IV, mais toutes les huit semaines. À mon avis, cela a une certaine importance.

Ces traitements sont efficaces dans environ deux tiers des cas, en gros. Ce qui laisse à peu près un tiers des patients, une population cible d'environ 270 patients, toujours anémiques. Jusqu'il y a peu de temps, ces patients n'avaient pas d'alternative thérapeutique. Il y a un médicament qui s'appelle ASPAVELI, justement, on en a discuté, qui est arrivé et qui a comme indication les patients de cette maladie et qui sont toujours anémiques malgré un traitement de plusieurs mois d'inhibiteur de C5.

Actuellement, ce nouveau médicament arrive, il faut rappeler qu'il a une indication AMM qui est large. C'est pour les patients HPN avec anémie, ce qui lui laisse la possibilité d'être utilisé en première ligne, mais aussi en deuxième ligne en cas d'échec aux inhibiteurs de C5.

Nous voyons l'indication remboursable revendiquée, qui est seulement en deuxième ligne, en cas d'échec aux inhibiteurs de C5. C'est là où je voulais en venir en termes de comparateur. Théoriquement et selon l'indication prise en compte, c'est ASPAVELI qui est vraiment le comparateur parfait versus lequel il faudrait étudier notre médicament FABHALTA.

En pratique réelle, c'est un peu plus compliqué parce que bon nombre de patients qui, malgré une anémie, sont traités par inhibiteur de C5. Par exemple, les patients qui prennent le ravulizumab, encore une fois en perfusion IV toutes les huit semaines, gardent tout de même une anémie, et choisissent avec leur médecin, d'après ce qu'on a compris, de rester sur ce traitement et de gérer l'anémie d'une manière un peu différente.

Effectivement, le comparateur parfait serait ASPAVELI dont la population qui choisit, avec son médecin bien entendu, de passer à ce traitement. Il y a aussi une population qui choisit de rester malgré l'anémie sous inhibiteur de C5. C'est aussi le cas de figure d'une certaine manière étudiée dans l'étude APPLY pour schématiser. Cette étude inclut des patients qui étaient en échec au traitement par inhibiteur de C5 et pourtant, dans un des bras, on a choisi justement de les faire poursuivre avec ce traitement, d'où d'ailleurs le taux d'efficacité de 2 % auquel on s'attendait puisqu'ils étaient déjà pratiquement en échec.

Il y a donc ces deux comparateurs, la modélisation peut être faite dans chacune des populations avec deux ratios, un pour l'ASPAVELI et l'autre pour les inhibiteurs de C5. Il y a une autre possibilité de considérer la pratique en vie réelle, c'est-à-dire le mix entre ces deux traitements et considérer que le comparateur va aboutir à un seul ratio par rapport à ce mix observé en vie réelle entre ASPAVELI et un inhibiteur de C5.

Dans le dossier déposé par l'industriel, la première alternative a été choisie, c'est-à-dire d'examiner séparément les deux populations et de proposer in fine un ratio par rapport à ASPAVELI et un par rapport aux inhibiteurs de C5.

Un dernier mot. A mon avis, ASPAVELI est le comparateur « idéal », puisque c'est vraiment la même indication, c'est-à-dire en deuxième ligne. Effectivement, il n'y a pas de comparaison clinique directe parce que le développement de ces deux médicaments était assez rapproché dans le temps. Comme il a été dit, il a été tenté une comparaison indirecte en prenant en compte les études de chacun des médicaments, PEGASUS, pour ASPAVELI et APPLY pour FABHALTA. Que ce soit d'autres instances de la HAS, mais aussi des agences internationales ont plutôt pris avec précaution ces comparaisons indirectes.

Étant donné ces incertitudes, je trouve que le modèle auquel on aboutit, qui est en plus une extrapolation sur des durées plus longues en prenant en compte pas seulement les critères principaux des études, mais aussi les critères secondaires, voire des données un peu exploratoires, est tout de même assez fragile.

J'ai fini, j'espère que je n'ai pas été trop long.

M^{me} CHEVREUL.- Merci, Alexandre. Nous te remercions pour cette remise en contexte et en situation pour l'ensemble de la Commission. Non, ça n'a pas été trop long. À vous, Fanny.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Je vais m'attarder sur les réserves et les points d'évaluation économique. Le laboratoire estime un RDCR de l'ordre de 2,6 millions d'euros par QALY gagné, versus le bras mixte éculizumab-ravulizumab sur un horizon temporel de 10 ans. Dans cette analyse, ASPAVELI est dominé. La frontière d'efficacité va être modifiée uniquement dans le cas où l'on suppose une équivalence du taux d'hémolyse aiguë entre FABHALTA et ASPAVELI. Auquel cas le RDCR de ASPAVELI versus FABHALTA va être de l'ordre de 1 milliard d'euros par QALY gagné. Les chefs de projet nous ont bien montré la discussion vis-à-vis de cette hypothèse de différence de taux d'hémolyse qui est à comparer ou à discuter au regard de l'hypothèse d'équivalence d'efficacité entre FABHALTA et ASPAVELI.

Je voudrais plutôt revenir sur la question de l'utilité puisque c'était ce sur quoi on voulait davantage discuter. Le laboratoire a fait le choix de faire un *pooling* des données de deux essais,

APPLY et APPOINT. C'est là où cela soulève des questionnements méthodologiques parce que ce sont vraiment deux essais différents. Pour rappel, APPOINT est un essai mono-bras qui évalue l'efficacité et la sécurité de FABHALTA en première ligne, c'est-à-dire pour des patients HPN qui sont naïfs d'inhibiteur, qui n'ont pas eu d'éculizumab ni de ravulizumab. En plus, dans le rapport technique, on n'a pas réellement de description de l'essai APPOINT. Ils citent APPOINT, mais il n'y a pas autant de descriptions d'APPOINT qu'il y en a d'APPLY qui est l'essai pivot. C'est déjà la première critique.

Ensuite, ils nous expliquent qu'ils *poolent* les données pour un certain nombre de raisons qui ont été rappelées par la cheffe de projet. On peut se demander si réellement les patients qui sont non naïfs, mal contrôlés, sont vraiment comparables à des patients qui sont naïfs d'inhibiteur et qui sont au tout début de leur maladie. Concrètement, un patient qui est naïf dans l'état anémie, a-t-il réellement le même score d'utilité qu'un patient qui est anémique, mais non naïf? On peut se poser la question d'un phénomène d'adaptation chez des patients qui seraient non naïfs et dans le même état anémie. On n'a pas la réponse, car ils ne nous fournissent pas les données détaillées selon les deux essais.

Ensuite, il a été soulevé que sur le plan statistique, il y avait cette variable étude qui était incluse dans le modèle qui *poolait* les données et que, sous l'argument qu'elle n'est pas significative, on peut s'autoriser à *pooler* les données. Mais potentiellement il peut y avoir un risque de multicollinéarité entre cette variable étude et la variable traitement, puisqu'il y a une étude qui est mono-bras et une étude qui est randomisée avec deux bras parallèles.

Tout cela nous met le doute d'autant plus qu'il n'y a pas de documentation de l'essai APPOINT, pas de documentation suffisante des différents modèles qui sont estimés, pas d'analyse de scénario avec uniquement les données d'APPLY. Dans le fond de tout cela, il y a cette analyse de sensibilité déterministe qui nous montre un intervalle de variation du RDCR assez important qui va aller de 1,4 million d'euros à 6 millions d'euros par QALY gagné.

Il était donc important pour nous de discuter en commission du choix de la gradation de la réserve. Mettons-nous une réserve majeure, qui conduit à l'invalidité du RDCR, sachant qu'il faut peut-être avoir en tête que si on invalide le RDCR, ce n'est pas anodin ensuite sur la phase de négociation du prix, puisqu'il a obtenu une ASMR III. Dans le cadre de l'accord-cadre entre le LEEM et le CEPS, il y a des clauses particulières lorsqu'on a une ASMR III.

Il reste à choisir entre cette réserve majeure, qui n'est pas anodine, et une réserve de grade inférieur, une réserve importante, qui va « juste » questionner la robustesse de l'estimation du RDCR sans pour autant l'invalider.

M^{me} CHEVREUL.- Merci pour cette synthèse et cette conclusion sur l'impact de la décision qui va être prise. Certains d'entre vous veulent-ils intervenir ? Je vois Jean-Christophe d'abord, ensuite Antoine.

M. MERCIER.- Je voulais juste faire remarquer que dans la publication du *New England*, il y a une correspondance. Dans cette correspondance, on insiste sur le fait que l'on s'est attaché essentiellement à l'analyse d'événements d'hémolyse aiguë, et que dans la période d'extension au-delà des 24 semaines de l'essai, il y a huit événements plus des événements de thrombose. Il faut bien rappeler que cette maladie est caractérisée par des événements hémolytiques, mais aussi à long terme par des thromboses. Les différents spécialistes que l'on a pu entendre ont insisté sur le fait que lorsqu'on commençait le traitement, on ne pouvait plus l'arrêter sous peine du risque d'augmentation de thrombose. Ce que viennent de dire les deux experts est tout à fait juste : on a une analyse médico-économique sur les données publiées, les données rapportées, mais les données devraient pouvoir s'étendre sur le long terme pour pouvoir avoir une juste évaluation médico-économique.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Antoine.

M. BENARD.- J'avais besoin d'une clarification, c'est un dossier assez complexe, sur ce que vous disiez à propos de l'hypothèse d'équivalence de l'utilité entre les bras de traitement. Mais je n'ai pas compris de quels bras de traitement il s'agissait. De quel traitement parlez-vous ?

M^{me} MONMOUSSEAU.- Entre FABHALTA et ASPAVELI.

Entre les deux, pas avec l'IC5, on est d'accord ?

M^{me} MONMOUSSEAU.- Non. Sachant que FABHALTA est une voie orale, alors qu'ASPAVELI est une injection sous-cutanée, deux ou trois fois par semaine avec une conservation au froid.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Sur le mode d'administration, quand on compare la voie orale aux autres modes de conservation plus simples, on peut s'attendre à une qualité de vie meilleure du fait du mode d'administration. Cependant, nous n'avons pas assez d'arguments solides pour pouvoir vraiment le prendre en compte aujourd'hui dans l'analyse.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Autre élément, nous n'avons pas parlé de l'observance, mais il y avait la question de la potentielle différence d'observance aussi entre la voie orale, où l'on peut éventuellement oublier un comprimé, et la voie injectable. Un clinicien soulignait que l'observance était très importante, car un arrêt de traitement avait des conséquences assez graves avec des événements très importants.

M. MERCIER.- Vous avez raison, c'est ■ euros le comprimé, c'est idiot de l'oublier sur sa table de nuit, c'est vrai.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'est vrai que le clinicien a beaucoup insisté sur ce point, et c'est pour cela que dans la modélisation actuelle, de façon cohérente, on n'a pas mis d'arrêt de traitement pour l'iptacopan. Il y avait plus d'arrêts de traitement observés avec l'essai clinique avec pegcetacoplan, mais ils ont aligné tous les traitements en disant qu'ils ne mettaient pas d'arrêt de traitement. Nous avons posé la question sur l'observance, et on nous a répondu qu'il n'y avait pas forcément de conséquence directe. Cependant, le clinicien a insisté sur le fait qu'à tout arrêt de traitement, cela pouvait avoir des conséquences graves immédiates pour les patients.

M^{me} CHEVREUL.- Gaëtan.

M. DUPORT.- Bonjour. Je rebondis sur la question de l'observance. Dans la contribution des usagers qui a été soumise, il y a une discussion très intéressante. Sur les premières lignes de traitement, on a un traitement qui est à l'hôpital et sur les deuxièmes lignes, on a des traitements qui sont à domicile. Très souvent, dans les associations de maladies chroniques, on considère que c'est un avantage majeur de pouvoir s'auto-administrer à domicile. Ici, peut-être pour la première fois, on peut lire que l'association de patients s'inquiète de perdre le lien avec l'hôpital.

Je viens d'une association de patients qui avait cette discussion dans les années 1960, quand les premiers traitements à domicile sont apparus. On se rend compte qu'aujourd'hui, en 2024, il y a d'autres types d'associations qui peuvent avoir ce même type de discussion. La question de l'adhérence thérapeutique est certes majeure, mais il y a une notion qui n'est pas du tout prise en compte dans les évaluations économiques et qui n'est pas apparente ici : c'est la notion des programmes d'accompagnement, ou programmes d'éducation thérapeutique. C'est pour un médicament précis au sens de l'ANSM, qui préfère qu'on parle de programmes d'accompagnement. Ces programmes ne sont pas évalués d'un point de vue du coût.

Pour moi, il y a un enjeu, qui n'est pas énorme du tout d'un point de vue budgétaire, mais il y a tout de même un enjeu sur les programmes d'éducation thérapeutique accompagnant qui doivent être mis en place pour des traitements de ce type. Quand on parle d'adhérence thérapeutique, il y a des prises orales qui doivent se faire tous les jours face à des alternatives en première intention, puisque le patient va passer sur une deuxième intention avec FABHALTA, ou peut-être en discussion la décision partagée sur ASPAVELI. Mais le patient va passer de la situation « je vais à l'hôpital » à « je suis chez moi et je dois prendre le traitement à domicile tout seul ». Il y a donc un enjeu sur ce programme.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Y a-t-il d'autres interventions ? Ce que j'ai compris du dossier actuel, c'est qu'il ne semble pas y avoir beaucoup de discussions autour des autres réserves. Ce que nous ont apporté les rapporteurs, c'est que cela n'avait pas semé de trouble chez eux et n'avait pas suscité

beaucoup de discussions. Je vous laisse me dire si vous êtes d'accord avec ce que je viens de dire. Le cœur du dossier d'évaluation et de l'avis qu'on va rendre va surtout se concentrer surtout sur la question : fait-on une réserve importante ou une réserve majeure sur ce point des utilités par rapport aux autres réserves ? Je veux m'en assurer auprès de vous. Souhaitez-vous discuter d'autres réserves ou restons-nous là-dessus ? Dans ce cadre, je donne la parole à Clémence ou à Antoine, je vous laisse vous distribuer la parole.

M^{me} THEBAUT.- Merci beaucoup pour tout ce travail et la clarté de cette présentation et des rapports. Quand on vous écoute, ce qu'on comprend, c'est que le premier point sur les utilités paraît inacceptable. Que vous demandiez une analyse et que ce ne soit pas fourni par l'industriel, je ne le comprends pas du tout. Par ailleurs, il est inacceptable qu'on ne teste pas une hypothèse la plus pessimiste quand il y a une incertitude. C'est un point qui verse effectivement en faveur d'une réserve majeure.

En revanche, peut-on dire pour autant, à la lumière des résultats du modèle, que l'analyse d'efficience n'est pas informative ? Je ne pense pas, parce que finalement, on comprend que le surcoût du traitement n'est pas compensé à long terme par une diminution du coût de prise en charge. Nous n'avons pas de démonstration d'impact sur la mortalité et peu voire pas de démonstration d'impact sur la qualité de vie, ce qui conduit à ce ratio différentiel coût/résultat de plus de plusieurs millions d'euros. On peut tout de même, à partir de cette analyse, conclure que le surcoût n'est pas à ce stade justifié. Se priver de cette information me semble extrêmement dommage.

M^{me} CHEVREUL.- Merci, Clémence. Antoine.

M. BENARD.- Je fais un parallèle avec le dossier qu'on avait vu en septembre sur [REDACTED], qui est aussi pour une pathologie rare et un traitement très coûteux. Si je dois comparer la qualité des deux modèles, je dirais que le modèle qui nous avait été présenté sur [REDACTED], présentait beaucoup plus de limites que celui-ci.

En revenant sur le dossier du jour, si on reprend les valeurs d'utilité que vous nous avez montrées tout à l'heure, on aurait aimé avoir les résultats de l'analyse de sensibilité sur ces inaudible 0.11.00 audio 2, mais vraisemblablement, cela ne devrait pas avoir une conséquence majeure sur le ratio coût-utilité rapporté par le modèle. On doit toujours être dans des ratios coût-utilité qui seraient très élevés, voire encore plus. C'est toute la discussion du jour. J'irai dans le sens de Clémence, de ne pas valider le rapport et de faire un jugement en ce sens sur ce travail.

M^{me} CHEVREUL.- Je ne sais pas si d'autres personnes veulent se prononcer avant que je donne mon avis. Hassan.

M. SERRIER.- J'irai un peu dans le sens de ce qui a été dit. Si on prend le problème en lui-même qu'on a ciblé sur les utilités, effectivement, c'est difficile de ne pas aller à la réserve majeure pour l'aspect évoqué. Il y a un vrai problème. On n'a aucune information sur l'incertitude qui l'entoure. En plus, des demandes ont été faites, et on a besoin d'information. Si on prend un peu de recul, si on essaie d'être neutre sur la réserve en elle-même, elle justifie pour moi à 100 % une réserve majeure. Après, je comprends la frustration. Je suis d'accord parce qu'on sent que même si l'utilité est fortement affectée, avec un ratio tellement important, ça n'aurait pas changé le résultat.

Ce qu'il faut garder en tête, c'est que s'il y a une réserve majeure sur l'utilité, on ne peut pas utiliser l'utilité. On ne peut pas conclure qu'il n'y a pas de différence de qualité de vie, par exemple, on ne peut pas parler de ça. Par contre, dans le modèle, si j'ai bien compris, sur les années de vie, par exemple, ils considèrent qu'il n'y a pas de différence, mais c'est quelque chose qui n'est pas validé. Cela veut dire qu'on peut parler de cela. Il y a un ratio lié à un surcoût et il y a des années de vie sur lesquelles ils considèrent qu'il n'y a pas de lien. On peut laisser un message là-dessus sans problème.

Par contre, sur l'utilité et le ratio coût par QALY, cela va être beaucoup plus compliqué. Mais à mon sens, personnellement, pour la réserve, je suis favorable à la réserve majeure, par rapport à ce que j'ai entendu.

M^{me} CHEVREUL.- D'autres personnes veulent-ils s'exprimer ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- J'ai quelques éléments de réponses sur ce qui a été dit sur le type d'analyse. C'est vrai qu'on s'était posé la question en disant que si jamais l'utilité ne peut pas être retenue, on retient le coût-efficacité, mais on n'en a pas ici. Effectivement, sur cette option, ce n'est pas réalisable.

Dans la conclusion, on a essayé de rapporter quelques éléments économiques en se disant que cela invalide la qualité de vie, mais pour le différentiel de coût, ne peut-on pas essayer d'apporter quelques éléments ? Ce n'est pas très exhaustif, on est dans la conclusion. On a dit que le coût d'administration du produit était le plus élevé pour FABHALTA. Par contre, sur le suivi de l'administration, on avait effectivement un peu moins, mais peut-être que cela peut être un peu étayé sur ce paragraphe.

Par rapport à [REDACTED], on n'est pas du tout dans le même schéma sur le modèle. On avait vraiment des incertitudes d'hypothèses partout 0.14.13 audio 2. Ici, c'est vrai que c'est tout de même beaucoup plus identifié et les points sont assez précis. C'est l'équivalence d'efficacité, le taux d'hémolyse et la qualité de vie, je dirais, les trois points majeurs.

Sur l'analyse de sensibilité déterministe, ce qui fait varier de -44 à +132 %, l'explication donnée par le laboratoire, c'est d'estimer les utilités en ne considérant pas le traitement, ce n'est pas terrible. Puisque quand on prend l'intervalle de confiance sur l'analyse avec les données de qualité de vie par bras de traitement, la variation est moindre. C'est l'explication qui est donnée sur cette grosse variabilité.

Sur le tableau que l'on a mis à l'écran, dans la partie validation, ils ont repris différents scores d'utilité. Je sais que cela répondra partiellement à la question, parce qu'il y a des sources où l'on sait que cela n'avait pas été jugé recevable, notamment dans l'avis économique de 2022 d'ASPAVELI. Ils ont calculé les différentiels entre le meilleur état et le pire état entre les différentes sources pour montrer les différentiels. La seule chose, c'est que quand on regarde la première colonne, c'est ce qui est fait dans la modélisation aujourd'hui en analyse de référence. La deuxième, c'est quand on considère les données de qualité de vie à 24 semaines, mais on est sur la même méthode. Ensuite, les données qui avaient été utilisées sur le *mapping* dans le dossier ASPAVELI n'avaient pas été retenues, puisque le *mapping* avait été jugé non recevable.

Après, on a aussi ce qui avait été fait par l'ASR 0.16.24 audio 2, ou le UK, où les différentiels sont rapportés. La conclusion du laboratoire, c'est de dire que les différentiels, même si certains sont cohérents, d'autres un peu moins, mais que le différentiel mis dans l'analyse de référence aujourd'hui est le plus « petit ». Ce sont plutôt des explications qualitatives. Mais comme disait Hassan, si on reprend vraiment point par point en méthodologie, toutes les limites ont été identifiées. Mais a-t-on les limites ? Que fait-on de ces limites ? Juge-t-on que c'est non recevable ou recevable avec toute la discussion associée sur les limites ?

M^{me} CHEVREUL. - Merci. Pour résumer ce que nous venons de nous dire, nous avons le choix entre faire une réserve importante et le signaler très fortement dans la discussion et dans la conclusion de l'avis, pour qu'au moins on ait une présentation de l'avis d'efficience au CEPS qu'il ait au moins une dimension, même si on met beaucoup de précautions en disant qu'on peut supposer que cette dimension ne soit qu'indicative avec une certaine incertitude, mais que nous sommes toujours dans un rang très fort. Pour une fois on peut se positionner de ce côté. Ou on peut se mettre dans une dimension très technique, en se mettant à distance de l'implication politico-publique que cela va avoir, en disant que techniquement ce n'est vraiment pas satisfaisant, nous allons faire une réserve majeure et à ce moment-là, il n'y aura aucun avis.

Je vois que nous sommes entre les deux positions, ce qui est normal, car c'est une situation technique. Il y a peut-être plutôt du côté droit de la salle une position qui est plus en faveur de garder cet avis en mettant dans la discussion toutes les précautions à prendre sur l'évaluation, tandis que d'autres préfèrent rester plus techniques.

Pour ma part, je pense qu'il serait dommage qu'il n'y ait pas d'avis qui arrive au CEPS. Même s'il est mal estimé, c'est tout de même un RDCR qui est extrêmement élevé, presque 2,7 millions, ce qui est considérable. On voit que, de toute façon, même s'il y a de l'incertitude et des choix qu'on va pouvoir discuter sur lesquels on peut émettre une réserve importante, on n'arrivera pas à 20 000. C'est une information qui reste importante.

Nous n'avons pas d'information sur l'impact budgétaire, car le calcul de prix fait qu'on arrive à [REDACTED] et on n'est pas dans une situation où on va pouvoir présenter aussi un impact budgétaire. Ce que je vous propose qu'on fasse dans un premier temps, c'est qu'on se prononce sur le fait de se dire qu'on va tout de même faire un avis, on met une réserve importante et on l'introduit vraiment dans la discussion et dans l'avis. Ou on reste sur le côté très technique en se disant que ce n'est techniquement pas bien et on met une réserve majeure.

Je voudrais juste, sans qu'on procède à un vote formel, qu'on se positionne là-dessus pour savoir où on va. Qui serait plutôt d'avis de se dire qu'on reste sur une réserve importante de façon à tout de même soumettre au CEPS un avis avec une estimation du RDCR en mettant tous les bémols qu'il peut y avoir sur sa juste estimation ?

La deuxième option sur laquelle je vais demander qui serait plutôt là-dessus serait de mettre une réserve majeure et que le CEPS n'ait pas d'information.

Qui serait plutôt d'avis de mettre une réserve importante en produisant une conclusion qui soit structurée et qui insiste bien sur la mésestimation qu'il peut y avoir et les précautions à utiliser afin qu'on produise tout de même quelque chose pour le CEPS.

Qui serait plutôt d'avis de garder la deuxième option et de vouloir plutôt qu'on mette une réserve majeure pour invalider le dossier ?

On a l'impression qu'il y a tout de même une option vers la première proposition, mais je vais laisser s'exprimer, ceux qui veulent défendre cette deuxième option avant qu'on passe à la proposition.

M. SERRIER. - Je ne vais pas la défendre, car je suis entre les deux. Je suis premier à dire que je suis frustré, parce que clairement, on sait que le ratio va être élevé, etc. Je pense que c'est plus une position de la Commission à avoir. Jusqu'à présent, on essayait d'avoir le même jugement parce que clairement, si le ratio était de 20 000 ou 30 000, les votes iraient plus vers la réserve majeure. Au final, on n'a pas de certitude du tout sur comment va varier le RDCR. Dans ce cas, tout ce qu'on sait, c'est qu'on a une marge tellement importante qu'on sait qu'il va rester inacceptable pour dire les choses clairement.

Pour moi, c'est plus une position de la Commission sur ce genre de dossier. Jusqu'à présent, on traitait les réserves indépendamment du ratio pour avoir une cohérence. Je suis ouvert aux deux si l'on choisit maintenant de basculer dessus. Simplement, si l'on bascule là-dessus, effectivement, quand on va se retrouver dans ce genre de situation, il faudra le traiter de la même façon.

M^{me} CHEVREUL. - Ce sera une discussion que l'on devra avoir, certainement aussi dans les groupes de travail, sur la façon dont on veut traiter l'information. Sommes-nous une commission uniquement technique ou sommes-nous une commission qui émet un avis pour éclairer le CEPS ? C'est une question qui se pose, pas seulement en termes d'impact. Parce que s'il passe de 20 000 à 14 000, je vais vous dire qu'en proportion, c'est la même chose, mais je pense que l'impact sur la décision n'est pas le même. De toute façon, quand on va discuter souvent entre une réserve majeure ou une réserve importante, on regarde l'effet que cela a sur le résultat. Ici, on a une incertitude sur l'effet que l'on a sur le résultat. L'effet sur le résultat est-il important ou est-il majeur ? J'ai l'impression qu'on est assez d'accord.

Je me tourne vers vous qui avez traité le dossier. On a une incertitude, d'accord, mais on ne sait pas quelle est l'ampleur de cet effet. Pour le coup, comme on ne sait pas, veut-on vraiment s'en passer ou pas, c'est la question. Est-on seulement une commission qui regarde la rigueur de l'évaluation médico-économique ou qui regarde aussi l'ampleur de cela sur le résultat pour soumettre ou pas un avis ? C'est peut-être aussi une discussion qu'on devra avoir après.

Parce qu'on peut aussi se poser la question de savoir pourquoi, ils ne nous fournissent pas les données qu'on leur demande pour prendre le risque d'une réserve majeure ? Ne veut-on pas une invalidation du dossier ? Mais ce sont des questions qu'on est obligé de se poser, d'accord ? Si jamais on s'est posé cette question et si jamais je vois tout de même qu'il y a plutôt une tendance à dire : je veux redonner un avis, on va le voir en le votant.

Ce que je vous propose de faire, c'est qu'à ce stade, on propose un avis au vote avec une réserve importante. On regarde la conclusion, on voit comment aujourd'hui la conclusion est écrite. On propose éventuellement une réécriture qui prenne plus en compte cette sévérité qu'on peut avoir sur la justesse du résultat et la conduite du dossier. Je pense aussi qu'on peut dire qu'on regrette certaines conduites de l'industriel qui peuvent donner justement une incertitude, ou qu'on ne peut pas valoriser. Qu'on discute la qualité du dossier, du résultat, on voit comment on le rédige dans l'avis, qu'on se mette d'accord éventuellement sur comment on le fait. C'est ce qu'on va discuter maintenant en regardant la discussion. Une fois qu'on se met d'accord, une fois que c'est voté, on vous propose qu'on fasse comme d'habitude, que ce soit le bureau qui valide l'écriture définitive de la conclusion, si vous en êtes d'accord.

Izabela.

M^{me} JELOVAC.- La différence concrète entre la réserve majeure et la réserve importante dans ce cas-ci, c'est le prix qui sera soit négocié, soit imposé par l'entreprise ?

M^{me} CHEVREUL.- Je vais faire un rappel : quand on met une réserve majeure, on invalide le dossier, il n'y a pas d'estimation d'efficience qui est communiquée au CEPS. Il négocie avec l'industriel sans avoir de données sur l'efficience, donc une estimation du RDCR. On peut imaginer que de temps en temps, c'est plus intéressant, même si ce n'est pas du tout la suspicion qu'on est en train d'avoir maintenant. Mais pour le coup, ça peut se discuter. C'est ça l'impact.

Fanny, vous voulez dire quelque chose ?

M^{me} MONMOUSSEAU.- Je ne sais pas s'il faut entrer dans les précisions de l'accord-cadre. Je pense qu'il faut mettre tout le monde... Je ne veux pas dire de bêtise, mais par rapport au corridor européen et à la condition de stabilité des prix.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Effectivement, il y a plusieurs dispositions dans l'accord-cadre, notamment des problématiques de garantie de prix européen par rapport au prix européen, et des notions de stabilité de prix. C'est-à-dire qu'on fixe un prix qui sera stable dans le temps ou pas.

Par exemple, sur la stabilité de prix, l'article 12 de l'accord-cadre stipule qu'on n'aura pas ces stabilités de prix si la CEEPS formule dans son avis une réserve méthodologique majeure ou une incertitude globale majeure, etc. Il y a comme ça des petites dispositions qui sont activées ou inactivées si le dossier est validé ou non.

Sur la question de la négociation du prix, ce n'est pas du tout encadré par contre dans l'accord-cadre. C'est un élément qui fait partie de la négociation du prix, c'est-à-dire cet avis économique, avec tout ce que vous mettez dans votre conclusion. Si par contre l'avis est invalidé, c'est très facile, que ce soit pour le laboratoire ou pour le CEPS de dire : « Attendez, on ne va pas regarder ce qu'il y a dans l'avis économique, puisque de toute façon il est invalidé ».

Mais l'accord-cadre n'encadre pas la négociation en soi du prix avec l'avis de la CEEPS.

M^{me} CHEVREUL.- Ce que ça reflète aussi, c'est qu'il va falloir qu'on organise peut-être une présentation de l'accord-cadre, de l'utilisation pour tout le monde. Ces premières commissions ont été un peu plus denses que d'habitude parce qu'on a le dossier CMV, mais on vient vers vous en décembre pour faire une vraie présentation de comment on va vous proposer d'accoutumer, d'acclimater ou d'habituer certains d'entre vous à l'évaluation médico-économique et à son contexte.

Hassan.

M. SERRIER.- Juste pour compléter ce que dit Alexandre, on avait eu des échanges avec le CEPS par le passé, qui était très intéressé par nos avis, et même quand il y avait une réserve, si elle portait sur l'utilité, ça ne nous empêchait pas de donner d'autres informations qui pouvaient les intéresser aussi. Là, c'est un mauvais exemple parce que c'est compliqué de donner de l'information comme il n'y a pas d'années de vie, mais s'il y avait eu des données d'années de vie et un coût-efficacité, on aurait pu mettre ça en avant et le CEPS l'aurait pris.

M^{me} CHEVREUL.- Je ne sais pas si d'autres personnes veulent prendre la parole. Je vous propose qu'on en reste à peu près à ce qu'on s'est dit. Jusque-là, c'était la position majoritaire, même si elle peut changer au moment du vote, je vous propose qu'on fasse un vote avec une réserve importante, et qu'on regarde la conclusion pour voir comment on pourrait la modifier pour faire apparaître, peut-être pas notre mécontentement, mais notre surprise négative sur le dossier et mettre un bémol sur le résultat. Si on est à peu près d'accord sur la conclusion, à ce moment-là, on ferait comme je viens de vous le proposer et qu'on a déjà fait auparavant.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- La conclusion ici est un peu différente, car nous étions partis sur une réserve majeure. On avait mis en ce qui concernant la réserve, nous avons exposé la raison de la réserve majeure. On avait indiqué que les limites méthodologiques associées à ce regroupement ne pouvaient pas exclure une estimation biaisée des scores d'utilité. Nous rappelions également que l'analyse de sensibilité en scénario ne retenant que les données de l'essai clinique pivot APPLY n'étant pas versée au dossier, l'impact sur les résultats restait inconnu.

En complément de cette réserve méthodologique majeure, nous avons listé deux sources d'incertitude dans l'analyse : l'absence de comparaison indirecte robuste pour estimer l'effet de traitement entre iptacopan et pegcetacoplan ; et l'intégration du taux d'hémolyse dépendant du traitement, puisqu'à ce jour, on ne peut pas présumer d'un moindre risque d'hémolyse grave avec iptacopan par rapport à pegcetacoplan.

C'est là que le paragraphe sur les coûts était ajouté en précisant que sur la durée de la simulation et sur les hypothèses contenues dans la modélisation, en termes de coûts totaux, les coûts d'acquisition d'iptacopan sont les plus élevés par rapport au comparateur, mais les coûts d'administration et de suivi sont moindres par rapport à pegcetacoplan dans l'analyse de référence. Il faudra peut-être ajouter un peu plus de contenu sur ce point.

Il n'y a pas d'analyse budgétaire ici.

Dans la conclusion, trois points étaient abordés : nous revenions sur l'analyse de l'efficacité et ce qu'elle couvre par rapport au périmètre de l'AMM ; on expliquait que le RDCR coûts-utilité n'était

pas retenu, et on réexpliquait pourquoi en raison de la réserve majeure ; enfin on rappelait rapidement qu'au-delà de la réserve majeure, il existait des hypothèses fortes du modèle.

Dans les données complémentaires, nous avons listé la qualité de vie, l'efficacité à long terme d'iptacopan et le taux d'hémolyse associé aux différents traitements.

M^{me} CHEVREUL.- Ce que l'on constate, c'est que c'est assez complexe. Ce que je peux vous proposer, c'est qu'on fasse une nouvelle rédaction de la conclusion qui prenne en compte ce dont on vient de discuter, et qu'on procède à un vote par courriel. Dans ce cas, je vous suggère qu'on procède ainsi. De cette façon, vous aurez la possibilité de réagir à cette réécriture de la discussion, et que nous votions par courriel pour que ce soit le plus transparent possible sur ce qui a été écrit. On pourrait ainsi apporter des modifications si cela convient à tout le monde. Cette solution vous conviendrait-elle ? Antoine.

M. BENARD.- Oui, pas de problème. Il me semble qu'on pourrait aussi ajouter dans l'avis une dimension santé publique sur la préoccupation des associations de patients quant à l'observance du traitement.

M^{me} CHEVREUL.- Bien entendu. Dans ce cas, Gaëtan, Martine et Jean-Pierre, on compte sur votre relecture à ce sujet. Hassan.

M. SERRIER.- Il me semble qu'on a fait cela par le passé parce que là, on est à la limite réglementairement pour exiger une analyse d'impact budgétaire, mais ils avaient la possibilité d'en déposer une tout de même. Ne peut-on pas mettre un mot en disant qu'on regrette que ce ne soit pas le cas, malgré le fait que ce soit obligatoire ?

M^{me} CHEVREUL.- On peut faire ça.

M. SERRIER.- C'est pour leur faire comprendre que ce n'est pas parce qu'ils sont juste en dessous qu'ils peuvent...

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Ce qu'on va vous proposer, c'est que de notre côté, on va finaliser les choses en ajoutant tout ce que vous venez de nous dire. Ensuite, on prendra attache avec vous, en vous envoyant le projet d'avis ainsi modifié, et en vous laissant un temps raisonnable, peut-être une semaine ou quelque chose comme ça, pour nous donner votre accord. Toutes les personnes qui ont participé aujourd'hui au débat seront dans cette boucle de mails pour nous donner votre retour et vos éventuelles modifications s'il y en a.

M^{me} CHEVREUL.- Une fois qu'on a un avis qui est consolidé avec les retours et modifications, on procède au vote ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- On fait les modifications. On va vous envoyer le projet modifié et vous demander si vous y êtes favorable ou défavorable. On procédera étape par étape. De toute façon, on a aussi le 10. Si vraiment c'est trop compliqué, ça repassera le 10.

M^{me} CHEVREUL.- On va peut-être procéder différemment. On va vous soumettre le document et on constate que certains d'entre vous ont plus d'appétence à proposer des modifications, et sont plus investis dans ce dossier. On va vous l'envoyer et vous laisser quelques jours. Je ne sais pas comment vous procédez vous-même, mais si je ne réponds pas dans les deux jours, je ne répondrai pas. Pour ceux qui sont spécifiquement intéressés par la relecture de l'avis et qui souhaitent éventuellement proposer des modifications, on se donnera quelques jours. C'est ensuite qu'on enverra à chacun l'avis modifié pour vote.

Dans ce cadre, je vous propose qu'on mette dans le titre « Attention, vote », car c'est celui-ci auquel on vous demandera vraiment de répondre. Sinon, on risque de ne pas avoir le quorum, de ne pas avoir une consultation de chacun.

Vous recevrez tous un premier mail intitulé « Proposition d'avis ». Sur celui-ci, on vous laissera quelques jours pour réagir. On intégrera les propositions ou pas, et on pourra répondre directement à la personne quand on n'intégrera pas ces modifications. Ensuite, on enverra un deuxième mail intitulé « Attention, vote requis ». Sur celui-ci, on aimerait bien ne pas avoir à faire trop de relances, n'est-ce pas, Samantha ? On vous demande justement de dire « favorable ou défavorable ». Ce sera beaucoup plus simple et plus transparent pour tous.

Ça vous convient si on fait comme ça ? Super. Merci à tous.

M^{me} THEBAUT.- J'ai juste une micro-question. Est-il possible d'avoir un ton plus fort concernant le fait que l'industriel n'ait pas remis l'analyse qui était demandée ? Par exemple : la CEESP regrette fortement, ou regrette que la demande n'ait pas été satisfaite. Je pense que c'est un signal à envoyer globalement que quand on demande une analyse en échange technique, à moins d'avoir vraiment la démonstration de l'impossibilité de la produire. C'est un point important.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Sachant qu'à l'échange technique, on avait assez insisté sur cette question.

M^{me} CHEVREUL.- On peut interpréter cela comme un refus. On intégrera également la proposition d'Assam sur l'absence d'impact budgétaire.

Je vous remercie, Mesdames, pour la qualité du dossier et la difficulté de la présentation.

Nous avons une pause jusqu'à 11h15, c'est-à-dire d'une minute, avant que Monsieur Aujard vienne en présentiel. Par mesure de santé publique, je vous invite à vous lever parce que ça fait

déjà un certain temps qu'on est assis, éventuellement, pour prendre un café. On ne va peut-être pas respecter le planning pour pouvoir respecter Monsieur Aujard.