



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

laboratoire.

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.

Seul l'avis

- **Audition - Avis économique – LIBMELDY indiqué dans le traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA : chez les enfants atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce, sans manifestations cliniques de la maladie ; chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif (ORCHARD THERAPEUTICS) – ECO-EFFI 774**

M^{me} CHEVREUL.- On fait un rappel maintenant avant de pouvoir écouter le laboratoire sur LIBMELDY. Je vois que ce sont les chefs de projet qui reviennent sur ce sujet que nous avons adoré.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, ainsi que nos rapporteurs qui nous ont beaucoup aidés depuis ces longs mois, Jennifer Margier et Clémence Thébaud, ainsi qu'un autre chef de projet.

Vous allez recevoir le laboratoire Orchard Therapeutics pour son produit LIBMELDY, aticel, indiqué dans la leucodystrophie métachromatique de l'enfant. Il y a trois formes : infantile tardive et juvénile précoce asymptomatique et juvénile précoce paucisymptomatique. L'objectif de l'audition, c'est la demande de requalification de la réserve majeure portant sur la méthode d'estimation des probabilités de transition des patients non stabilisés en importante dans les deux sous-populations asymptomatiques. L'industriel souhaite aussi clarifier des sources d'incertitude que nous avons discutées lors de la CEESP, notamment le choix de la structure du modèle et du critère d'efficacité qui avait fait l'objet de commentaires dans la conclusion. L'industriel souhaite revenir sur ces aspects. Il n'y a pas de demande de requalification de la réserve majeure dans la sous-population paucisymptomatique.

Pour rappel, la réserve majeure portait sur un aspect méthodologique, sur la méthode d'estimation non robuste des probabilités de transition. Les données d'efficacité proviennent d'essais monobras, étant donné le caractère grave de la pathologie et son traitement curatif avec une maladie qui engage le pronostic vital, versus une comparaison à une cohorte historique. Dans la modélisation, l'estimation des probabilités de transition repose sur une comparaison des données brutes du temps passé dans chaque niveau de GMFC entre les groupes comparés, sans méthode statistique permettant d'assurer la comparabilité entre les patients traités et non traités, ce qui est susceptible d'entraîner un biais dans les caractéristiques des patients et un biais dans l'estimation ensuite de l'effet d'Arsa-cel dans le modèle.

L'approche qu'on aurait attendue par le service, c'est soit mettre une méthode d'ajustement statistique par appariement ou pondération, ou apporter des éléments concrets pour justifier son impossibilité. Voici la réserve majeure qui a été votée lors de la précédente CEESP.

Petit rappel, effectivement, ces probabilités de transition d'impact ne sont appliquées dans le modèle qu'à la proportion de patients qui sont caractérisés comme non stabilisés, puisque dans la modélisation, il y avait une catégorisation des patients selon le type de réponse avec une évolution au cours du temps différenciée selon cette réponse.

L'industriel a présenté un certain nombre d'éléments pour sa demande de requalification de la réserve majeure. Ces éléments étaient connus par la Commission et il n'y a pas réellement de nouveaux aspects. En particulier, l'industriel ne revient pas sur l'absence d'études de faisabilité d'une comparaison indirecte robuste qui aurait permis d'ajuster les caractéristiques des patients traités et non traités.

Par rapport à ces arguments, c'est important de les rappeler également maintenant, même si l'industriel reviendra sur tous ces aspects. Ce que l'industriel dit, c'est que l'approche ne peut pas être considérée comme totalement naïve dans le sens où des méthodes de réduction des biais a priori ont été mises en place en contrôlant la collecte des données au cours du développement clinique. Effectivement, il admet qu'il n'y a pas eu de méthodes statistiques à part entière, mais qu'il y a des dispositions qui auraient été mises en place pour limiter l'incertitude sur la comparabilité des groupes. C'est notamment le fait que les patients traités et non traités de la cohorte historique ont été pris en charge dans un unique centre en Italie ; le fait que la collecte des données repose sur l'exhaustivité des patients atteints de la LMD à l'échelle mondiale ; et qu'il y a une comparaison à un nombre important de frères et sœurs dans l'essai clinique, puisque c'est une pathologie qui peut toucher plusieurs membres d'une même fratrie.

Aussi, nous avons eu une analyse de sensibilité réalisée en appariant sur les frères et sœurs qui suggère un effet faible dans les populations asymptomatiques et un impact plus important dans la population paucisymptomatique. Il convient néanmoins de noter qu'on n'avait pas à disposition, en tant que chef de projet, les caractéristiques des patients dans ces analyses de sensibilité et les données d'efficacité qui ont été modélisées dans le cadre de ces analyses de sensibilité, ce qui limite l'appréciation de la validité de ces résultats.

Le deuxième élément important, c'est que l'industriel estime que les principales caractéristiques que sont l'âge et le génotype sont suffisamment comparables entre les groupes. S'était posée la question sur l'âge, puisqu'on avait observé que l'âge à l'apparition des symptômes était plus tardif chez les populations traitées par Arsa-cel. On se questionnait sur l'impact, sur l'estimation de

l'effet du produit. L'industriel va revenir sur ce point lors de son audition, mais considère que l'âge n'a pas réellement d'impact sur l'évolution extrêmement péjorative et fatale de la pathologie à plus ou moins long terme.

Néanmoins, là où ce n'est pas clair pour nous, c'est l'impact de l'âge sur la phase de plateau de la pathologie. Effectivement, ces quelques mois de différence entre les patients traités et non traités peuvent-ils ensuite influencer l'estimation de l'effet d'Arsa-cel dans la modélisation ?

L'autre caractéristique, c'est le génotype. Le génotype des patients va influencer le type de la mutation et le niveau de déficit enzymatique. Lorsqu'on compare les caractéristiques des patients, on observe aussi des différences en termes de génotype entre les groupes traités et non traités, des différences néanmoins légères. L'industriel considère qu'en réalisant des analyses en sous-population par type de pathologie, il permet de contrôler la variable génotype.

Une fois ce constat posé et si on est capable de dire que ces éléments, bien que descriptifs, et ces arguments permettent de limiter les biais concernant un défaut de comparabilité entre les groupes traités et non traités, se pose la question de différencier les résultats en fonction de l'incertitude associée à la méthode et en fonction de l'impact des probabilités des transitions par sous-population. L'industriel propose d'aller vers cette approche et d'invalidé les RDCR uniquement dans les populations paucisymptomatiques, puisque les probabilités de transition s'appliquent à un effectif plus important, en l'occurrence 80 % de l'effectif total. Il estime que dans la mesure où les probabilités de transition des patients non stabilisés s'appliquent à un effectif restreint pour les populations asymptomatiques, l'approche, bien que ne correspondant pas à l'approche privilégiée par la CEESP, n'est pas de nature à invalider les RDCR dans les populations asymptomatiques.

C'est une nouvelle fois à la CEESP de rediscuter du niveau d'incertitude et du degré de confiance qu'on pourrait avoir sur les RDCR présentés par sous-population dans un contexte où le choix de la méthode statistique idéale n'a pas été fait. On n'a pas d'éléments concrets qui permettent de savoir si cela aurait été possible ou pas de le faire.

Un chef de projet, pour la HAS. - Pour rappel, les résultats en sous-population, pour la population infantile tardive asymptomatique, on était à 194 000 euros par année de vie gagnée. Pour la population juvénile précoce asymptomatique, on était à 243 000 euros par année de vie gagnée, tandis que pour la population juvénile précoce paucisymptomatique, on était à 593 000 euros par année de vie gagnée. C'est juste pour que vous ayez en tête les résultats revendiqués par l'industriel.

Si on résume, on a deux options sur la table entre lesquelles on devra statuer suite à l'audition de l'industriel. Soit on refuse la demande de requalification de la réserve majeure en importante dans les sous-populations asymptomatiques. Cela nous amènerait à garder la conclusion qui a été votée la dernière CEESP qui consiste à invalider le résultat dans les trois sous-populations, notamment parce que la méthodologie est non conforme aux recommandations du guide méthodologique d'une part et d'autre part parce qu'il n'y a pas d'étude de faisabilité sur une méthode d'ajustement statistique par pondération appariement, notamment sur l'âge qui a été menée par l'industriel.

La deuxième option, qui est une des options qui avait été aussi discutée, c'est de requalifier la réserve majeure en importante dans les sous-populations asymptomatiques. On garderait une invalidation des résultats dans la population juvénile précoce paucisymptomatique. On préciserait que, bien que le RDCR dans les sous-populations asymptomatiques soit invalidé, le RDCR resterait empreint d'une forte incertitude, générée notamment par l'estimation incertaine des probabilités de transition sans mise en œuvre d'une méthode d'ajustement statistique et des choix et des hypothèses de modélisation concernant l'évaluation du statut de réponse et de leur évolution au cours du temps.

Dans ce cas de figure, bien qu'il n'y ait pas de méthode d'ajustement statistique, comme l'autre cheffe de projet vous l'a présenté tout à l'heure, les arguments de l'industriel seraient retenus, notamment concernant l'unicité du lieu de la prise en charge et du nombre important de fratrie. Pour rappel, dans cette pathologie, à l'heure actuelle, il n'y a pas de diagnostic systématique pour pouvoir identifier un patient. En général, c'est parce que son frère ou sa sœur a déjà été identifié, diagnostiqué, mais malheureusement, trop tard, déjà à l'apparition des symptômes. De ce fait, il y a un nombre important de fratries dans l'analyse. Ces deux éléments seraient en faveur d'une limitation du risque de biais dans la comparaison de ces deux populations.

De plus, on a une stratification des analyses sur le phénotype et le stade de la maladie, parce qu'on a une présentation des résultats par sous-types de maladie en trois populations. Cela permettrait de contrôler les facteurs pronostiques les plus importants. Il restera juste l'âge sur lequel nous n'avons pas d'ajustement.

Les résultats ont ainsi été évalués en considérant l'incertitude liée à l'estimation de l'effet du traitement en l'absence d'ajustement statistique et l'impact des probabilités de transition sur le RDCR estimé par sous-population.

Pour rappel, et comme vous le disait la cheffe de projet, 80 % des patients sont non stabilisés, parce que les probabilités de transition s'appliquent uniquement chez les patients qui ne sont pas

stabilisés. Cela représente 80 % des patients dans la sous-population paucisymptomatique juvénile précoce. On a un risque plus élevé d'impact des éventuels biais d'estimation, tandis que dans les populations présymptomatiques, infantiles tardives et juvéniles précoces, cela concerne moins de 10 % des patients qui sont non stabilisés. On a donc un risque plus limité des éventuels biais d'estimation sur le RDCR.

On avait aussi deux autres demandes formulées par l'industriel qui devront être validées lors de cette CEESP, notamment une demande de reformulation de la réserve importante concernant le choix de la structure du modèle, et une demande de reformulation de la réserve mineure concernant la corrélation entre le critère principal et le critère secondaire. Ces deux réserves sont intrinsèquement liées, puisque les deux concernent l'utilisation d'un critère secondaire sur lequel une démonstration de supériorité n'était pas prévue au protocole à la place d'un critère principal.

La justification de l'industriel était qu'il n'était pas possible d'utiliser le critère de jugement principal, puisqu'il s'agissait d'un score continu. Il aurait fallu le discrétiser en faisant d'autres hypothèses qui auraient entraîné une incertitude tout aussi importante, voire plus importante.

La proposition de reformulation qu'on a retenue et qu'on vous présente aujourd'hui, c'est : Le choix de la structure du modèle ne permet pas d'utiliser les données de l'essai clinique sur le critère d'efficacité principal. C'est pour la réserve importante sur la structure du modèle. Concernant la réserve mineure sur la corrélation entre les deux critères, nous proposons la modélisation de l'effet à partir du critère secondaire GMFC sur lequel l'effet relatif n'a pas été démontré est incertaine. Puis on renvoie la réserve sur la structure du modèle.

Nous avons terminé pour le rappel du contexte et la présentation des demandes de l'industriel.

M^{me} CHEVREUL. - Merci beaucoup à vous. Certains d'entre vous veulent-ils des spécifications ou rediscuter avant qu'on écoute l'industriel ? Ou les invite-t-on à venir s'asseoir ? C'est bon pour tout le monde ? On peut les faire entrer.

(Cécile Sourdon, Fabienne Midy, Gordon Muduma, Pascale Vincendon rejoignent la séance.)

M^{me} CHEVREUL. - Bonjour. On vous laisse la parole.

M^{me} SOURDON. - Merci beaucoup de nous accueillir, Mesdames, Messieurs, les membres de la Commission. Merci pour votre temps. Je me présente, je suis la directrice générale d'Orchard Therapeutics France. Je suis accompagnée aujourd'hui de Gordon Muduma, nationalité anglaise, je vais essayer de faire la traduction en *live*, si on a besoin de lui. Il est directeur accès au marché. En ligne, nous avons la directrice médicale France, Pascale Vincendon, qui malheureusement ne pouvait pas se joindre aujourd'hui, mais on la remercie beaucoup d'avoir accepté de faire en sorte

qu'elle puisse assister à la réunion, et Fabienne Midy, je crois que certains la connaissent déjà, pour l'agence Vyoo qui est notre consultante.

Aujourd'hui, je vais être très brève parce que la présentation est assez longue. Nous souhaitons argumenter pourquoi la comparaison des patients n'est aucunement naïve, et je vais laisser la parole à Fabienne immédiatement pour la suite de la présentation, avec les questions à la fin, bien sûr.

M^{me} MIDY.- Merci beaucoup. Effectivement, nous allons vous présenter les éléments sur lesquels se fonde notre profonde conviction que l'évaluation que nous vous avons soumise est interprétable d'une part et qu'elle est informative pour la décision publique. Nous demandons, sur la base de ces éléments, que la réserve majeure soit levée, et nous prenons aussi le temps de discuter certaines sources d'incertitude.

À propos de la réserve majeure, nous souhaiterions que la réserve majeure soit requalifiée en une réserve importante. Pour rappel, elle portait sur la méthode d'estimation des probabilités de transition qui aurait été réalisée sans ajustement des variations interindividuelles entre les groupes comparés.

Notre argumentation va porter sur trois points. Le premier point, c'est que la comparaison n'est pas naïve. Nous avons appliqué une méthode d'ajustement qui permet de garantir que les populations traitées et non traitées sont comparables sur les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effets. Nous verrons que, de facto, les populations comparées sont raisonnablement équilibrées, en particulier sur le principal de ces paramètres. Nous verrons aussi que les limites résiduelles de la comparaison qui pourraient rester ne sont aucunement de nature à invalider les RDCR évalués.

Notre comparaison n'est pas naïve. Le premier élément, c'est que nous avons appliqué les contrôles a priori des biais qui sont courants dès qu'on veut se comparer à un contrôle externe. J'y reviendrai plus tard dans les questions si vous le souhaitez, mais j'aimerais plutôt insister au cours de cette audition sur l'approche d'ajustement par stratification que nous avons appliquée. C'est une méthode de stratification sur les populations qui consiste à séparer la population totale en sous-populations qui sont homogènes sur les facteurs pronostiques et sur les modificateurs d'effets.

Pour bien comprendre en quoi avoir travaillé en sous-population permet de contrôler sur ces différents paramètres, j'aimerais revenir sur les liens qui existent entre ces sous-populations, on les appelle phénotypes, les génotypes et l'évolution de la maladie. Bien que les phénotypes

infantiles tardifs et juvéniles précoces soient définis uniquement sur l'âge d'apparition des symptômes, ces phénotypes sont très homogènes, en particulier sur le génotype.

Génétiquement, le phénotype de la sous-population infantile tardive, est caractérisée par les deux gènes ARSA qui sont complètement dysfonctionnels. Ils ne marchent pas du tout. De ce fait, aucune enzyme ARSA fonctionnelle n'est produite par le corps. L'évolution de la maladie se décrit par une stagnation courte au moment de l'apparition des symptômes, mais une détérioration malheureusement sévère et très rapide après cette courte phase de stagnation.

Pour la sous-population au phénotype juvénile précoce, là, un des deux gènes ne marche pas du tout. L'autre gène fonctionne un peu, ce qui permet d'avoir une production partielle, mais qui reste très limitée de l'enzyme ARSA fonctionnelle. C'est ce qui explique que la maladie va connaître, au moment de l'apparition des symptômes, une stagnation légèrement plus longue que dans le cas des infantiles tardifs. Mais à partir du moment où le patient atteint la phase rapide de détérioration, malheureusement, la détérioration de l'état de santé est tout aussi sévère et rapide que dans l'autre phénotype.

Ce que je viens de vous décrire sur la maladie vous explique que les facteurs pronostiques de la maladie que vous avez ici à gauche sont complètement couverts par la stratification de la population sur le phénotype, infantile tardif et juvénile précoce, et sur le caractère symptomatique ou non de la maladie au moment du traitement. Je passe assez rapidement, on y reviendra dans la discussion, si vous le souhaitez.

Même chose pour les modificateurs d'effet, qui, comme vous le voyez, sont à gauche. Ce sont finalement les mêmes paramètres, ce sont aussi des facteurs pronostiques, ce qui nous permet de dire que la stratification sur le phénotype et le stade de la maladie permet de contrôler à la fois les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet. C'était la méthode la plus robuste que de le faire.

Cette diapositive, pour vous montrer les fameuses caractéristiques à l'inclusion. On voit bien que les populations comparées sont équilibrées sur le génotype, qui est décrit dans la littérature scientifique comme le principal facteur pronostique de la maladie. Vous voyez que 95 % des patients d'un côté et 89 % de l'autre chez les light infantile ont bien le génotype 00, les deux gènes ne marchent pas du tout. Chez les juvéniles précoces, vous avez 68 % versus 73 % des patients qui ont un génotype 0R, comme je vous l'ai dit, là un gène ne marche pas et un gène a une activité résiduelle.

Vous avez discuté de l'impact d'une différence de quelques semaines que l'on peut voir ici sur l'âge d'apparition des symptômes. Concernant l'âge au début des symptômes, le premier point peut-être à rappeler, c'est que nos sous-populations, les formes précoces, sont justement définies sur les tranches d'âge qui ont été identifiées comme étant les facteurs pronostiques de l'évolution de la maladie.

Pour revenir à ce que j'ai dit tout à l'heure sur l'évolution de la maladie, avec une courte phase de stagnation suivie par une dégradation de l'état de santé très rapide et sévère. Vous voyez ici que dans les formes précoces, ce sont les deux lignes noires, à partir du moment où les patients rentrent dans la phase de détérioration rapide, ils se dégradent tous très rapidement et de la même façon. Il n'y a pas de variabilité. Les formes que vous voyez rouges et au-dessus sont des formes plus tardives et adultes, et on voit que là, il y a une forte hétérogénéité entre les patients. Alors que dans les formes précoces, les patients se dégradent de la même manière.

L'autre point que nous voulions rappeler aussi, c'est que ces probabilités qui sont invalidées par la réserve majeure ont un poids très faible dans l'évaluation économique, sur les formes asymptomatiques. En effet, elles ne vont s'appliquer que pour 5 % des patients infantiles tardifs et 10 % des juvéniles précoces asymptomatiques. Par contre, effectivement, elles s'appliquent sur 80 % dans les formes paucisymptomatiques.

Nous vous avons soumis une analyse de sensibilité où nous voyons ici, en modifiant les facteurs, que l'impact sur le RDCR est marginal dans les formes asymptomatiques. Par contre, il est plus important sur les formes paucisymptomatiques, ce qui confirme ce que j'ai dit juste avant.

Orchard soutient que la réserve majeure qui sanctionne une absence d'ajustement n'est pas justifiée, puisqu'il y a un ajustement qui a été mis en place. Cet ajustement est de bonne qualité, l'ensemble des facteurs pronostiques et modificateurs d'effets, particularité de cette maladie aussi, ces facteurs sont parfaitement connus et décrits dans la littérature, et chaque sous-population est homogène sur ces paramètres. Si l'approche de réduction appliquée génère une incertitude, nous avons vu qu'elle est négligeable chez les patients asymptomatiques et qu'elle a pu être quantifiée chez les patients paucisymptomatiques. Dernier point, en sept ans, en France, chez les neuf patients qui étaient éligibles au traitement, huit étaient asymptomatiques, donc c'est vraiment la forme la plus courante en France.

Nous souhaitons maintenant revenir sur trois sujets de discussion concernant l'incertitude. La première, c'est le choix de la structure du modèle et l'utilisation du facteur secondaire de l'essai clinique. La deuxième, c'est la méthode que nous avons appliquée pour catégoriser les patients selon leur degré de réponse. La dernière, c'est la méthode d'estimation des coûts de suivi.

Sur le rationnel du choix du modèle, nous avons appliqué une structure état de transition tout à fait standard qui permet de simuler l'évolution d'une maladie jusqu'au décès. Il nous semble que ce type de modèle est parfaitement adapté pour une évaluation économique sur le critère de la survie.

Je vais passer un peu plus de temps sur la question du choix du critère. Nous sommes convaincus qu'avoir utilisé le critère secondaire de l'étude était l'option méthodologiquement la plus rationnelle. Pourquoi ? Parce que cela nous permettait d'utiliser ce critère de manière brute, sans aucune transformation des données. Alors que si on avait utilisé le critère principal on aurait été obligé de transformer ces données, que ce soit dans un modèle état transition, puisqu'il aurait fallu passer d'une échelle continue à une échelle catégorielle, selon des règles qui auraient pu être arbitraires. Et même si un autre modèle avait été construit qui permet d'utiliser une échelle continue, cela aurait nécessité d'avoir des équations de risque qui permettent de passer de cette échelle continue aux différents événements nécessaires pour simuler l'évolution de la maladie. Ces équations de risque n'existent pas dans la littérature et générer ces équations de risque de manière robuste nécessite d'avoir beaucoup de données sur beaucoup de variables. Nous pensons que la façon dont nous avons réalisé cette comparaison sur le critère secondaire était tout à fait plus robuste.

Le dernier point, pardon, nous avons été assez maladroits dans la façon dont nous avons présenté la question de la corrélation. L'analyse de la corrélation et les éléments statistiques disponibles nous permettent simplement de soutenir que l'hypothèse selon laquelle l'effet du traitement sur le GMFC est attendu proche à celui qui est observé dans le GMFM. Il ne s'agit aucunement de transférer un effet traitement observé sur un critère directement dans le modèle. Cette corrélation nous permet de dire qu'il n'y a pas de risque majeur dans l'estimation d'effets relatifs avec le critère.

Je vais passer, vous aurez compris que nous soutenons que la structure état de transition était parfaitement adaptée et que l'utilisation du critère secondaire a conduit à une estimation robuste des probabilités.

Sur la question de la catégorisation, nous avons appliqué une méthode robuste. Pour rappel, cette méthode a été co-construite par Orchard et l'EMA. Elle était totalement transparente, nous vous avons transmis l'ensemble des données individuelles qui ont permis de catégoriser chaque patient en fonction de son niveau de réponse. Rappelez-vous la rapidité de la survenue de la dégradation de l'état de santé, nous avons une durée de suivi qui est suffisante pour, observer cette dégradation. Les patients avaient un suivi minimal de deux ans, or le délai moyen sans

traitement avant la perte de la marche est de moins de six mois lorsque le patient n'est pas traité, chez les infantiles tardifs. Il est d'un peu plus d'un an et demi chez les juvéniles précoces.

Nous avons soumis deux analyses de sensibilité qui montrent que bien que ce paramètre soit effectivement un paramètre important de l'évaluation économique, sa variation entre un scénario optimiste et pessimiste reste toutefois modérée. Nous soutenons que la catégorisation des patients selon leur niveau de réponse au traitement génère une incertitude qui n'est pas susceptible d'invalider les ratios et surtout qu'elle peut être quantifiée.

Le dernier point, c'est la méthode d'estimation des coûts de suivi qui a été réalisée sur avis d'experts. Ce qu'on peut dire, c'est que sur ce type de maladies ultra rares, l'hétérogénéité des pratiques entre les centres n'est pas attendue être très importante, puisqu'il n'y a que trois centres de référence pédiatrique en France. L'ensemble de ces centres voit tous les patients français. Nous avons interrogé les trois centres qui ont participé à cette collecte de coûts. Par ailleurs, nous avons également deux experts qui venaient des centres de compétences.

Si les coûts de suivi absolus sont importants dans ce type de maladie, vous voyez que leur impact, leur poids dans l'évaluation est assez faible. Ici, c'est l'analyse de sensibilité qui a été demandée par la HAS au moment de l'échange technique. On voit qu'en appliquant une sous-estimation de 20 % des coûts de suivi du traitement par rapport à ce qui était décrit par les experts, nous avons des variabilités de ratios qui restent faibles. Nous soutenons là aussi que la valorisation des coûts de suivi génère une incertitude qui n'est pas susceptible d'invalider les ratios. Encore une fois, elle peut être quantifiée.

Pour conclure, nous soutenons que l'évaluation que nous vous avons soumise est valide. La méthodologie est suffisamment robuste pour estimer les RDCR, l'incertitude est faible à modérée et, dans tous les cas, elle est quantifiable. Le dernier point sur lequel nous voulons insister est que la principale variable d'ajustement du modèle est le prix de LIBMELDY. Dans ce cas de figure, tout particulièrement, une évaluation économique va apporter toute l'information utile dans le cadre d'un processus de négociation de prix avec les instances publiques.

Je vous remercie et nous sommes à votre disposition si vous avez des questions.

Mme CHEVREUL. - Merci beaucoup pour cette présentation. Je vais laisser la parole aux membres de la CEESP pour savoir s'ils ont des questions complémentaires ou des remarques complémentaires à faire par rapport à leur connaissance du dossier et l'appréciation qu'ils en ont eue initialement. Jennifer.

M^{me} MARGIER.- Bonjour. Merci pour la clarté de votre présentation, j'avais une question sur le point majeur sur vos méthodes de comparaison. Pour vos dossiers à la CT, vous avez utilisé une méthode de comparaison à redressement statistique, qu'est-ce qui a motivé votre choix de ne pas refaire une méthode de comparaison statistique pour votre dossier à la CEESP ?

M^{me} MIDY.- D'abord, vous avez pu voir que l'échantillon est un peu plus large, on a souhaité utiliser, en particulier sur la cohorte contrôle externe, les nouveaux patients, puisqu'il y avait de nouvelles données qui étaient disponibles. C'est le premier point.

L'autre point, je ne sais pas si, Gordon, tu pourras peut-être être plus précis, c'est que l'on n'avait pas la comparaison qui était faite sur le critère secondaire. On n'avait pas cette comparaison.

M^{me} SOURDON.- Je ne suis pas sûre d'avoir eu l'entière de votre question. Tu peux peut-être reposer la question à Gordon, parce que comme j'étais en train de traduire, je n'ai pas entendu la fin.

M^{me} MIDY.- Qu'est-ce qui a fait qu'on n'a pas pu appliquer la même méthode que celle qui a été appliquée sur le critère principal d'ajustement ?

M^{me} SOURDON.- Why the method was not applied on the same criteria; like we did ? Which statistical method was applied ?

M^{me} MIDY.- Why didn't we use the same statistical method as for the CT ? I think it's maybe because of the age. We couldn't adjust with the age because the CGMFC is just available after 18 months. I think this is the reason, but I would like to have your confirmation. Is it the reason ?

M. MUDUMA.- Yes, it is.

M^{me} MIDY.- Pardon pour la traduction, mais effectivement, le critère secondaire que nous avons utilisé n'est défini et ne peut être estimé qu'à partir des 18 mois de l'enfant, ce qui fait qu'on n'avait pas les données qui permettaient d'ajuster statistiquement sur l'âge du début. Alors que le GMFM avait cette information. On ne pouvait pas ajuster sur l'âge parce qu'on n'avait pas l'information à cause de l'échelle retenue. Ai-je été suffisamment claire ? Pardon pour les interférences avec la traduction.

Une intervenante.- On n'a malheureusement pas cette information.

M^{me} MARGIER.- J'ai une autre question toujours sur la comparaison, parce que c'est le point qui me titille dans votre dossier. Il y a d'autres sources d'incertitude, mais comme vous l'avez dit, finalement, quand on regarde les analyses de sensibilité, ce n'est pas ce qui pèse le plus. Dans quelle mesure peut-on être sûr dans les deux groupes que vous comparez, si dans le groupe

LIBMELDY, on ne leur avait pas donné, ils auraient eu exactement la même évolution que dans le groupe des patients qui n'ont pas été traités ? Vous nous avez parlé de quelques facteurs de confusion, quels sont les autres facteurs ?

M^{me} MIDY.- J'ai été assez claire, si vous regardez la littérature scientifique, mais peut-être que Pascale voudra intervenir, ce que je vous ai montré sur la diapositive, ce n'est pas quelques facteurs, c'est l'ensemble des facteurs pronostiques qui sont décrits dans la littérature et en particulier le génotype. C'est très bien décrit dans les publications que nous vous avons fournies dans le dossier, les patients, dans chacun des phénotypes, ont la même évolution de la maladie. Il n'y a aucune raison de penser que d'un seul coup, ces patients qui ont été traités, parce que c'est juste une question de temps, les autres qui n'ont pas été traités parce que LIBMELDY n'était pas disponible, alors pourquoi d'un seul coup, il n'y a pas de facteurs environnementaux...

M^{me} MARGIER.- Dans votre réponse, comme vous avez parlé de l'environnement familial, je me suis demandé dans quelle mesure cela avait une influence.

M^{me} MIDY.- Vous parlez de la comparaison qui a été faite dans le dossier CT avec les *siblings*. On a utilisé aussi cette comparaison en analyse de sensibilité. Peut-être que Pascale peut répondre à cette question qui est plus médicale. Pourquoi on considère que les *siblings*, les frères et sœurs, ont la même évolution que les patients, leurs frères et sœurs traités ?

M^{me} VINCENDON.- Les multiples cohortes d'histoire naturelle documentées dans la littérature, confirment l'évolution similaire. La relation génotype-phénotype est très forte dans cette maladie, c'est la plus forte parmi les maladies lysosomales, en particulier dans les formes sévères dont on s'occupe avec ce traitement.

Dans notre démonstration, l'étude a traité un appariement, mais a confirmé d'autant plus la robustesse des résultats par une analyse des frères et sœurs. Là, les facteurs environnementaux sont réduits à quasiment rien. Ils ont le même génotype, ils ont le même environnement et ils ont exactement les mêmes potentiels modificateurs sur leur terrain familial et génétique, globalement, au-delà du gène ARSA seulement.

Quand on regarde l'analyse dans la publication Fumagalli, Lancet 2022, on voit que les frères et sœurs se dégradent en un an et demi complètement dans les formes infantiles tardives et, pour les juvéniles précoces, ils se dégradent en moins de deux ans complètement, c'est-à-dire qu'ils sont complètement grabataires. On peut estimer raisonnablement que si les patients traités n'avaient pas été traités, ils auraient eu le même parcours de vie.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. D'autres questions ? Y a-t-il d'autres demandes ? Jean-Christophe.

M. MERCIER.- Bien que je ne sois pas un spécialiste de ces maladies, je ne peux résister au fait que dans une maladie très proche, l'adrénoleucodystrophie liée à l'X, et utilisant un autre type de gène lentiviral, il y a maintenant la description tout à fait récente de cancers secondaires. Êtes-vous certain que l'on a une évolution suffisamment longue depuis la publication du Lancet de 2022 pour nous rassurer sur l'éventualité d'une cancérogenèse ? Je rappelle que ces cas ont été publiés dans le *New England* du 10 octobre 2024. Bien sûr, ce n'est pas le même type de lentivirus, mais il y avait deux hypothèses : premièrement l'insertion de ce lentivirus, qui est peut-être différent, et deuxièmement, le traitement nécessaire pour préparer la greffe avec des traitements classiques. Nous serions heureux d'être complètement rassurés qu'il n'y ait pas secondairement de mauvaises surprises.

M^{me} VINCENDON.- Je vais me permettre de répondre. Je vais partir du négatif pour aller vers le positif. Il est impossible de complètement vous rassurer. Toute insertion dans les chromosomes comprend un risque potentiel d'insertion dans un site qui va inhiber l'inactivation de gènes potentiellement oncogènes. C'est la règle théorique.

Dans la pratique, et si on veut comparer avec les autres pathologies dont vous parlez, nous avons pour le lentivirus qu'on a utilisé pour la LDM 250 années patients d'exposition sur une période allant jusqu'à 12 ans avec aucun événement. C'est déjà un point rassurant.

Sur l'ensemble des produits Orchard qui utilisent le même lentivirus, la grande différence avec le lentivirus de la LD, c'est que non seulement il est inactivé dans les jonctions, comme maintenant les générations de lentivirus les plus sécurisés le sont tous, mais en plus, la grande différence que nous avons par rapport au lentivirus utilisé par l'ALD, c'est que le promoteur en lui-même est un promoteur plus sécurisé. C'est-à-dire qu'il est issu d'un promoteur endémique usuel chez l'humain, et qu'il ne comprend pas de séquences de stimulation trop fortes qui pourraient augmenter le risque.

Sur l'ensemble des produits Orchard qui sont tous basés sur ce principe de sécurisation maximum, nous avons plus de 300 années patients, exposition et nous n'avons aucun événement. On peut raisonnablement penser que ce risque est réduit à son minimum, qui est la probabilité hasardeuse d'avoir un jour, chez un patient, une insertion sur un site lui-même qui désinhibe quelque chose ailleurs dans le système et provoque un oncogène.

Par ailleurs, toutes les analyses que nous avons faites pour vérifier ce risque sur les patients, des analyses d'insertion, des analyses de polyclonalité, c'est-à-dire qu'il n'y ait pas un clone qui, lui, se multiplie considérablement, ont été rassurantes et n'ont montré aucun signal. Il n'y a aucune

expansion clonale d'un clone particulier qui pourrait être perversi, et dont nous n'avons aucun signal d'insertion oncogène à ce jour, avec un suivi jusqu'à 15 ans.

M. MERCIER.- Vous attribuez la différence au type différent de lentivirus, le vôtre étant moins « agressif » et non pas, comme ça avait été l'hypothèse, d'un effet secondaire du traitement de conditionnement ?

M^{me} VINCENDON.- Je ne suis pas une spécialiste de la greffe. Sur les pathologies qui ont montré des développements oncogènes, on a aussi un troisième facteur, qui est le risque induit par la maladie, le défaut de la maladie lui-même, mais qui n'est pas présent dans la LDM. L'induction de cancer par le busulfan, je vous dirais que, pour l'instant, on n'a pas de signal dans ce sens. Le professeur Dall, qui est l'expert greffeur, se dit lui-même qu'il est complètement confiant dans l'utilisation du busulfan dans le cadre de cette maladie et de ce traitement. Mais on n'est pas à l'abri d'un événement, un jour, qui serait complètement exceptionnel et nécessiterait une prise en charge immédiate du patient. Cela veut dire qu'on pourrait aussi potentiellement gérer le problème.

M. MERCIER.- Combien de patients est-il traité en France à ce jour ?

M^{me} VINCENDON.- En France, neuf patients, un dans un essai clinique, un en usage compassionnel, et six sous la forme ATU.

M^{me} CHEVREUL.- Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres questions, commentaires ? Clémence.

M^{me} THEBAUT.- Juste une question, on devrait le savoir, mais là je ne l'ai plus complètement en tête, l'impact sur la mortalité est estimé via le GMFM ?

M^{me} MIDY.- Non, c'est une probabilité de mortalité qui est estimée sur la mortalité. À chaque état, il y a une probabilité de mortalité qui a été estimée sur la base des états.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- J'ai une question. Par rapport à l'âge au diagnostic, vous dites que cela n'a pas d'influence sur la gravité et l'évolution à moyen long terme. Néanmoins, je m'interroge sur la phase de plateau de la pathologie, surtout pour les formes juvéniles précoces. Quand vous dites qu'il n'y a pas eu d'étude de faisabilité d'une comparaison indirecte, aujourd'hui vous évoquez le fait que c'est par rapport aux critères secondaires et à l'âge des 18 mois. Néanmoins, pourquoi cela n'a pas été fait dans les formes juvéniles précoces, où l'âge d'apparition des premiers symptômes est supérieur à 18 mois ?

M^{me} MIDY.- Sur la première partie, c'était sur la phase de plateau. Nous avons reconnu qu'effectivement, il peut y avoir une petite variabilité sur la phase de plateau. Mais comme on

simule sur 30 ans, on peut considérer que s'il y a une petite variabilité interpersonnelle sur cette petite phase, on ne pense pas qu'elle est susceptible de modifier vraiment le RDCR estimé sur 30 ans, parce que ce qui impacte évidemment malheureusement cette dégradation. Par contre, je ne vous ai pas suivi sur la deuxième partie.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Quand Jennifer vous a posé la question sur l'étude de faisabilité d'une comparaison indirecte sur le critère secondaire, il a été dit que c'était aussi par rapport au fait que le critère secondaire n'était pas évaluable avant 18 mois. Dans le cadre de la modélisation, il y a trois sous-populations d'analyses et pour les formes juvéniles précoces, l'âge d'apparition est supérieur à 18 mois.

M^{me} MIDY.- Pour être vraiment transparente, la question ne nous a jamais été posée. La qualité de l'ajustement sur les facteurs pronostiques et modificateurs d'effet simplement par la stratification des populations a été jugée tellement robuste qu'en toute honnêteté, on ne s'est pas posé la question de se dire sur des populations aussi homogènes pourquoi aller rajouter un ajustement ? Parce qu'il y avait un risque que cela ajoute du bruit. En toute honnêteté cette question n'a jamais été posée par d'autres agences, donc la question de refaire une étude de faisabilité sur des ajustements statistiques ne s'est pas posée. Du fait de la robustesse, pour nous, c'est vraiment la meilleure façon d'utiliser cette stratification en sous-population.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Je vois que la cheffe de projet a une dernière question.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'est dans la continuité. Pourquoi dans le développement de l'essai pivot, il a été tout de même prévu de faire un ajustement sur l'âge ? Qu'est-ce qui a motivé cet ajustement sur l'âge initialement dans l'essai pivot ? Si, par la suite, dans le cadre de la modélisation, il a été fait le choix d'accentuer sur les arguments que l'on entend et que l'on comprend très bien, mais sur la comparabilité par des...

M^{me} MIDY.- Peut-être que Pascale pourra compléter, mais tout simplement parce qu'effectivement, dans l'étude clinique, le critère principal était le GMFM. Là, c'était possible de faire cet ajustement sur l'âge. L'évaluation économique arrive après, ça n'a rien à voir avec le protocole de l'essai clinique, et à partir du moment où l'on utilisait un autre critère qui était adapté pour avoir une modélisation par état, on ne pouvait plus le faire. C'est juste parce que l'objectif et l'enjeu de l'étude clinique, ce n'est pas la même chose que l'étude économique.

M^{me} CHEVREUL.- Je ne sais pas si Pascale veut intervenir.

M^{me} VINCENDON.- Je confirme que vous avez un sens clinique à avoir cette catégorisation par âge, qui est une catégorisation par la forme de la maladie, puisqu'elles sont intimement corrélées.

Les infantiles tardifs, parce qu'on savait que l'on ne pouvait traiter que des patients asymptomatiques, il était important de séparer la catégorie des juvéniles précoces, qui permettait sur cette phase très courte néanmoins un peu plus longue, une toute petite fenêtre de tir pour traiter des patients avec des micro-symptômes. C'est la base clinique de la pertinence clinique d'avoir ces deux sous-groupes. Le deuxième est effectivement séparé en deux autres sous-groupes, les paucisymptomatiques et les pré-symptomatiques asymptomatiques. Voilà pour le sens clinique initial du *design*.

M^{me} CHEVREUL.- Merci pour ces précisions. Nous avons épuisé les questions complémentaires. On vous remercie d'être venus nous apporter ces précisions et nous expliquer les différents choix faits.

M^{me} MIDY.- J'espère qu'on a répondu à vos questions. Merci de nous avoir reçus.

M^{me} CHEVREUL.- Merci d'être venus jusqu'à nous. Au revoir.

(Cécile Sourdon, Fabienne Midy, Gordon Muduma, Pascale Vincendon quittent la séance.)

M^{me} CHEVREUL.- On va présenter ce qui avait été proposé initialement sur la modification des réserves et voir ce que l'on retient après cette audition. Jennifer et Clémence voulez-vous vous exprimer en premier sur ce que vous proposez de maintenir après l'audition ? En tant que rapporteur voulez-vous vous exprimer en premier sur les conclusions et ce que vous proposeriez qu'on retienne ? Qu'avez-vous retenu après l'audition ? Y a-t-il un changement d'avis ?

M^{me} THEBAUT.- Je trouve qu'on comprend beaucoup mieux le choix du critère secondaire. J'ai compris qu'effectivement, retenir le critère principal aurait amené à discrétiser les incertitudes. J'ai compris qu'on ne pouvait pas utiliser un modèle de micro-simulation parce qu'il n'y avait pas assez de données pour estimer les fonctions de risque. Il me semble que c'était des questions principales parce que c'est de là que vient l'incertitude. Maintenant, on comprend mieux qu'ils ont fait le choix qui leur semblait le plus propre. Effectivement, au regard de tous ces éléments, je ne vois pas trop comment ils pouvaient faire autrement. C'est le premier point.

Sur les ajustements a priori au protocole, je comprends mieux, mais je m'en remets tout de même à mes collègues méthodes sur ce point. Sur le coup, j'ai été assez convaincue sur le plan clinique. Vraiment, c'est une question méthodo, mais qui est en lien avec le problème des maladies rares. On est tout de même confronté à une difficulté dans la production d'un modèle d'efficience dans ces contextes très particuliers. C'est tout de même en lien avec la première, puisque c'est pour cela qu'on n'a pas la comparaison indirecte, mais l'autre solution, c'était d'avoir un vrai groupe contrôle ou une meilleure inaudible 1.00.16 audio 2.

Sur le reste, c'est important le fait que l'incertitude ait un impact modéré sur le résultat, mais j'ai du mal à comprendre exactement pourquoi. Je crois que les chefs de projet sont d'accord avec cette idée, pour les deux premières populations et pas sur la troisième. Personnellement, j'étais un peu hésitante déjà lors du premier passage entre une réserve importante et majeure. J'aurais tendance à plutôt être en faveur d'une réserve importante, mais encore une fois, tout dépend de la délibération et que c'est une décision collégiale, etc.

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

M. BENARD.- Juste une précision, puisque quand tu as dit collègues méthodologie, je me suis senti visé. Sur la méthode de stratification : le principe de stratification, c'est qu'on ne peut contrôler qu'un seul facteur à la fois. On peut faire en sorte d'avoir des mêmes sous-groupes dans chaque stratégie thérapeutique où tous les patients présentent la même caractéristique sur une variable particulière. Contrairement à la méthode d'ajustement où on peut tenir compte de plusieurs facteurs simultanément, on a une différence qui est ensuite ajustée sur plusieurs facteurs. Là, on aurait des différences estimées sur des sous-populations où on maîtrise un facteur de confusion potentiel à la fois. Après, je n'ai pas compris comment ils arrivaient à avoir une différence finale entre les deux groupes qui tiennent compte des différents paramètres sur lesquels on a stratifié. C'est des analyses par sous-groupe, ils font des analyses par sous-groupe.

M^{me} THEBAUT.- Non, ils ne le font pas, ils veulent juste montrer que les deux groupes sont comparables sur les paramètres qui sont le phénotype.

M. BENARD.- Donc ils font des analyses par sous-groupe.

M. SERRIER.- Il n'y a pas de stats ?

M^{me} THEBAUT.- Non, même pas par sous-groupe. Ils montrent juste que les deux sont comparables sur les paramètres qui ont un impact sur l'efficacité.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- La stratification permettrait de contrôler le génotype, puisque dans cette pathologie, c'est ce qu'ils disaient, il y a une forte relation entre le génotype et le phénotype. C'est une sorte de stratification qui se ressort par une analyse en sous-population.

M^{me} CHEVREUL.- Ils disent qu'en faisant cette stratification, c'est comme si tu faisais un ajustement, tellement les facteurs sont liés.

M. BENARD.- Ce facteur est-il vraiment le plus important dans le inaudible 1.02.50 de la maladie ?

M^{me} CHEVREUL.- C'est understandable, parce qu'ils ont dit qu'ils ont donné les articles qui vont avec, donc ça ne me choque pas.

M^{me} THEBAUT.- C'est lié au fait qu'il y a des fratries, notamment.

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

M^{me} MARGIER.- Après, concernant les fratries, il n'y a que neuf patients, c'est des modèles que sur neuf patients.

Une intervenante.- Il y a douze patients en tout.

M^{me} MARGIER.- Ce qui me gêne, c'est que leur argument ne tient pas sur le fait qu'ils ne pouvaient pas faire de méthode statistique. La population est plus importante que pour la population de la CT, et ils nous disent qu'ils ne peuvent pas faire de méthode. Ils ne peuvent pas ajuster. Pour moi, cela ne tient pas. Parce que là, OK, les groupes sont comparables, mais peut-être que le patient A qui avait tel phénotype, était plus jeune que le patient B, sauf qu'en moyenne, cela ne se voit pas. Cela ne veut pas dire que les patients ont strictement les mêmes caractéristiques. C'est ce qui me gêne, et l'argument ne tient pas.

Après, franchement, je ne sais pas s'il faut enlever la réserve ou pas. Pour moi, l'argument ne tient pas sur le fait qu'ils ne pouvaient rien faire. Je pense qu'ils ont pris le parti pris de ne pas faire d'ajustement. Après, en soi, ils ont des données qui ont une profondeur intéressante. Ils ont tout de même entre 10 et 12 ans de suivi, ce n'est pas rien. Ils sont sur une ACE et pas sur une ACU. Cela veut dire qu'ils ne prennent pas la qualité de vie et, vraisemblablement, cela a un impact majeur.

Scientifiquement, la méthode de comparaison, pour moi, n'est pas robuste, indépendamment des probabilités. Si on présente cela, on fait tous ici des études, on se fait rentrer dedans. On ne peut pas dire juste que c'est bon, c'est équilibré, ça marche. Dans ce cas, on arrête de faire des essais randomisés. C'est fragile. Après, le ratio est-il de cela ? De fait, non, mais le vrai ratio serait peut-être plus bas si on avait fait une ACU. On ne le sait pas. Oui, il y a une incertitude. Le ratio serait-il en leur faveur ou pas ? On ne sait pas. Ce n'est pas facile.

M^{me} CHEVREUL.- Entre importante et majeure, ce n'est même pas facile pour nous parce qu'il y a une incertitude. On est d'accord. Après, si on retourne sur l'origine du dossier avec un dossier qui est extrêmement compliqué, avec justement trois sous-populations, un échantillon d'une table qui ne veut rien dire, donc le modèle est compliqué. On hésite donc entre les deux, puisque c'est vraiment la question qui se pose. Globalement, ce que tu viens de dire, Jennifer, c'est : on aurait fait comme ça, cela aurait été compliqué. Ils ont une autre explication et une justification que j'arrive à entendre aussi, puisque c'est un cas particulier. Je serais plutôt en faveur de l'importante pour qu'on en ait tout de même une lecture. Puisqu'on est dans l'incertitude, et cela

veut dire qu'on produit tout de même quelque chose, tout en précisant toute l'incertitude qu'il y a autour. C'est peut-être quelque chose qu'il faut qu'on discute entre nous.

Je te laisse la parole.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci. J'essaie de structurer les éléments en trois points. Le premier point qui rejoint ce qu'a dit Jennifer, c'est que l'industriel revient et donne les mêmes arguments. Pour la question des naïfs, du moment qu'on n'a pas, à moins qu'on puisse tergiverser avec d'autres définitions qui ne sont pas statistiques de ce qui est naïf ou pas naïf, la première question, c'est insuffisant. On a de fortes chances de penser qu'avec un seul centre, avec toutes ces caractéristiques qui semblent a priori homogènes, cela n'affecterait pas cette comparaison naïve. Mais, c'est vrai, ça ne reste pas convaincant d'un point de vue méthodologique. C'était comme la première fois, la même chose répétée sans conviction scientifique, même si on peut poser la question.

Le deuxième point concernait le critère secondaire. Comme l'a dit Clémence, ils ont plus expliqué les choses. Mais la question que je pose, c'est pourquoi ne pas choisir le critère principal et avoir l'incertitude sur le critère principal et sa transformation qu'un critère secondaire qui n'a pas permis de faire des comparaisons et de se fonder sur des comparaisons naïves.

Dans le premier cas, il n'y a pas suffisamment d'arguments pour avoir notre raisonnement standard sur la robustesse, mais c'est une maladie rare ou ultra rare. Le deuxième cas, pour le critère principal, c'est un point en plus pour eux.

M^{me} CHEVREUL.- Pour faire court parce que pour le coup, on va toujours répéter la même chose, tu serais plutôt pour majeur ou pour important ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour moi, la CEESP est devant un cas où, d'un point de vue scientifique, on ne peut pas statuer, comme dans les autres dossiers sur la robustesse, mais peut-on arbitrer ? Si on pense qu'il y a des éléments importants et qui exigent un arbitrage autre que scientifique, on le dit de manière transparente : cet arbitrage n'est pas un arbitrage statistique et la CEESP peut pencher, et dans ce cas, on peut changer.

M^{me} CHEVREUL.- Je ne suis pas du tout d'accord sur le fait de dire que ce n'est pas un argument scientifique. Il y a de l'incertitude, c'est un argument scientifique. Le fait de faire un choix, c'est avec sa propre gestion de l'incertitude et comment, scientifiquement, on gère l'incertitude. Comment on veut se prononcer en disant est-ce quelque chose qui ne va pas être montré, justement parce qu'on considère qu'il y a trop d'incertitude et ce serait loin ? Ou met-on une réserve importante en disant il y en a, mais on peut tout de même la montrer ? Sinon on va se

poser la question, et c'est certainement une question qu'il va falloir se poser pour d'autres sujets et d'autres dossiers où la taille d'échantillon sera la même, ou on aura du mal à trouver un comparateur, ou on se dit « ajusté, pas ajusté ou je fais autrement ? ». Enfin, j'exagère un peu, mais je me dis, sinon, on va pour l'invalidation de tous ces dossiers aussi, alors qu'on pourrait rester sur une réserve importante. On montre quelque chose et on dit bien pourquoi il y a une incertitude, même si nous-mêmes, on n'a pas la possibilité réellement de la quantifier.

Hassan je te passe la parole.

M. SERRIER.- Ça va être dans la continuité. Pour en avoir beaucoup parlé aussi en interne, pour avoir beaucoup réfléchi à ce dossier, le problème principal, c'est qu'on est dans les maladies ultra-rares et qu'on les traite comme les autres. Le problème, c'est que les discussions qu'on devrait avoir là, dans un monde idéal, on devrait les avoir en dehors d'un dossier. Parmi les questions qui se posent, il y en a une évidente : c'est faut-il traiter les maladies ultra-rares comme les autres ? Ne faut-il pas assouplir ? Je n'ai pas la réponse, mais ça répondrait à notre question. Franchement, pour moi, il y en a même une deuxième, c'est : est-il possible de faire quelque chose de solide dans les maladies ultra-rares ? Et en gros, doivent-elles vraiment passer par vous ?

M^{me} CHEVREUL.- Et faire un modèle à 30 ans ?

M. SERRIER.- Parce qu'on parle de deux ou trois patients par an. Je suis le premier à dire qu'il faut écouter l'argument d'efficacité et tout, mais si techniquement, c'est pour se retrouver avec des dossiers hyper-compliqués qui sont tout le temps invalidés, ça ne sert à rien aussi.

M^{me} CHEVREUL.- Pour le coup, parce que l'heure avance, et parce qu'on ne va pas refaire l'intégralité du dossier, je vais vous proposer qu'on tranche maintenant. Tout le monde a compris que j'étais plutôt pour une réserve requalifiée en réserve importante. En expliquant bien toute l'incertitude qu'il y a autour du dossier, mais aussi comment, justement, on a décidé de gérer cette incertitude liée au fait que c'était une maladie rare, un petit échantillon. Il faut aussi qu'on se mette ça dans un coin de la tête pour se dire, c'est une question que l'on doit traiter et sur laquelle on doit se prononcer à l'extérieur pour les futurs dossiers.

Hassan ?

M. SERRIER.- Je suis d'accord. Mon avis personnel, c'est que même si on va vers une réserve importante, il faut explicitement préciser, si c'est une réserve importante, que c'est dans ce contexte très particulier de maladies rares.

M^{me} THEBAUT.- Dans la réunion, ce qu'on avait envisagé, c'était le fait de souligner ces points exactement, qui étaient étant donné le contexte rare ; étant donné l'histoire spécifique naturelle

de la maladie qui fait que l'on a cette capacité à identifier où joue le traitement, etc. ; étant données les précautions qui sont prises dans le protocole, je comprends que ça, on peut le retirer ; étant donné l'existence de fratrie et de l'exploration de l'incertitude ; et le fait qu'il y ait un seul centre. Cela fait une série d'arguments qui fait que dans ce cas particulier, on pourrait le considérer comme acceptable. Alors que la même comparaison naïve, dans un autre contexte, compris rare, pourrait ne pas être jugée de la même façon.

M^{me} CHEVREUL. - Est-ce une proposition qui conviendrait à tous ou quelqu'un veut faire une autre proposition ? Dans ce cas, Samantha, faut-il qu'on vote ?

M^{me} FERNANDES, pour la HAS. - Oui bien sûr.

M^{me} CHEVREUL. - Je retiens qu'on propose la requalification en réserve importante avec toutes les réserves et les précautions autour que vient de proposer Clémence. On revalide cette écriture secondaire ensemble, soit comme on l'a fait la dernière fois par mail, soit au prochain bureau s'il n'est pas trop loin, c'est-à-dire le début de semaine prochaine. Je ne sais pas quand est la prochaine réunion. Cela convient-il à tous si on fait comme ça ? Je vous propose qu'on vote réserve importante avec les précautions que l'on vient de préciser.

Une intervenante. - Est-ce sur les trois populations ou là c'est uniquement sur les deux premières ?

Une cheffe de projet, pour la HAS. - Les deux premières asymptomatiques.

M^{me} MARGIER. - Juste par contre, si on met réserve importante, on les met sur toutes les populations.

Une intervenante. - C'est ça la question.

M^{me} MARGIER. - Non, parce qu'ils veulent qu'on invalide celle pour laquelle le ratio est à 600 000.

M^{me} THEBAUT. - Oui, je suis d'accord avec toi.

M^{me} MARGIER. - Si on valide, on valide tout ou on ne valide pas.

M^{me} CHEVREUL. - Je suis d'accord avec toi. Super, on est d'accord heureusement.

Une cheffe de projet, pour la HAS. - L'autre est à 500 000.

M. SERRIER. - Si je me souviens bien, l'argument, c'est que l'incertitude est beaucoup plus grande. Ça a un plus grand impact dans notre population, il n'y a pas non plus...

M^{me} MARGIER. - Non, parce que ce qui nous gêne, c'est l'absence de comparabilité des groupes, ça n'a rien à voir avec les probabilités. Nous, ce qui nous gêne, c'est la comparabilité de base des

groupes. Non, je ne suis pas d'accord. Soit on met réserve importante pour les trois sous-populations.

M^{me} THEBAUT.- Sachant qu'ils ont une ASMR IV pour la troisième, de toute façon, notre conclusion va dans le même sens, qui est que dans cette sous-population, ce n'est pas efficient et beaucoup moins efficace, donc le prix doit...

M. SERRIER.- Techniquement, on peut changer une réserve sur ce qu'ils n'ont pas demandé ? Parce qu'ils n'ont pas demandé à modifier la réserve pour cette population.

M^{me} MARGIER.- Oui, mais la réserve majeure porte sur l'ensemble, si on enlève la réserve majeure, ça enlève pour les trois.

M^{me} CHEVREUL.- Tout le monde est d'accord que ce soit pour les trois populations, requalifier en réserve importante, avec les précautions qu'on vient de stipuler et qu'on réécrira ? C'est ce qu'on apporte au vote, ça ne veut pas dire que tout le monde est d'accord pour le voter. Vous allez voter. Je vous laisse la main.

M. DUPORT.- C'est sur les maladies ultra rares ou sur les maladies rares la question de l'astérisque ? Parce que ça va changer beaucoup de choses pour les lecteurs qui vont lire l'avis.

M^{me} CHEVREUL.- On va dire ultra rare.

M. SERRIER.- On est dans le cadre d'une ultra rare, ne nous emballons pas pour tout.

M^{me} CHEVREUL.- Mais de toute façon, on fera recirculer la reformulation. Samantha.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- J'ai 22 votes pour.

M^{me} CHEVREUL.- Merci beaucoup.