

TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

- 1. Validation d'un avis économique - 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. SERRIER.- On enchaîne, on revient sur les avis économiques. En attendant les chefs de projet, en introduction, c'est le dossier LIBMELDY qui vous dit quelque chose qu'on avait vu lors de la dernière séance, mais pour lequel les débats avaient dépassé. Sauf erreur de ma part, mais les chefs de projet nous le confirmeront, le principe d'aujourd'hui, c'est de ne pas repasser beaucoup de temps sur la partie efficience qu'on a déjà vue. Il y avait juste une demande de modification, il y a un paragraphe si vous avez regardé le document qui est proposé pour répondre à cette demande. Aujourd'hui, on va cibler plus sur l'analyse d'impact budgétaire. On revoit tout de même la modification de la dernière fois.

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

M. SERRIER.- Vous avez à peu près dix minutes, apparemment, pour la présentation, ça devrait aller.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Bonjour, vous revoyez pour la deuxième fois le dossier LIBMELDY, ati-cel, indiqué dans la leucodystrophie métachromatique de l'enfant. Il y a deux formes différentes : la forme infantile tardive et juvénile précoce asymptomatique sur laquelle l'industriel revendique une ASMR de niveau II ; et la forme juvénile précoce paucisymptomatique sur laquelle une ASMR de niveau III est revendiquée.

On est autour d'une population éligible de 3,5 patients par an avec un prix revendiqué d'environ 2 935 000 euros pour une injection, puisqu'il s'agit d'un MTI, médicament de thérapie innovante à une injection.

Très rapidement, le programme de développement : il s'agit de 39 patients traités par ati-cel, et les données comparatives reposent sur 43 patients traités par le *best supportive care*, tous les patients traités et non traités étaient inclus au sein d'un seul centre en Italie.

Concernant les données cliniques sur lesquelles repose l'évaluation d'ati-cel. Il y a deux essais cliniques études I/II. Le protocole des études cliniques prévoyait une comparaison indirecte avec appariement sur l'âge et la forme de la LMD versus la cohorte historique sur le critère principal uniquement, le GMFM. Juste en dessous, vous avez les résultats principaux de cette comparaison indirecte qui vous ont été longuement présentés le mois dernier.

Un rapide résumé des choix structurants de la modélisation. On a uniquement une analyse coût-efficacité en l'absence d'études pertinentes pouvant informer la qualité de vie. La durée de l'horizon temporel est limitée à 30 ans. On a trois sous-populations d'analyses en fonction de la forme de la LMD.

En termes de données cliniques, toutes les données disponibles pour ati-cel ont été intégrées dans la modélisation pour le *best supportive care*, ce sont les données de la cohorte historique. Quant à la structure du modèle, les états de santé reposent sur les différentes catégories de la classification GMFC qui constituaient le critère secondaire des études cliniques.

L'effet d'ati-cel s'applique à différents niveaux. On vous les a longuement présentés. Il y a d'abord, la classification des patients selon la réponse au traitement, sur laquelle vont s'appliquer différentes hypothèses sur l'évolution des patients au cours du temps. Le deuxième niveau concerne l'estimation des probabilités de transition entre les différents niveaux de la classification GMFC chez les patients non stabilisés. Il est vrai qu'on vous avait évoqué le fait que l'intégration de l'effet à ces deux niveaux ajoute un peu de complexité dans la compréhension du bénéfice réel d'ati-cel.

En résumé, la grosse problématique de ce dossier, c'est que l'industriel a effectué certains choix, notamment en utilisant le critère secondaire dans la modélisation. Cela a généré la formulation d'hypothèses très fortes. D'une part, parce que le choix de ce critère pose une question de résultats cliniques qui sont intégrés dans la modélisation. En l'occurrence, l'essai pivot ne prévoyait pas de modéliser et de démontrer un effet différentiel par rapport à la cohorte historique sur le critère secondaire, ce qui suppose une hypothèse d'efficacité transposable entre le critère principal et le critère secondaire que pose l'industriel. Par ailleurs, le choix du critère secondaire empêchait, selon les propos de l'industriel, la mise en œuvre d'une comparaison indirecte répondant aux exigences de la HAS.

Au niveau du tableau des réserves, nous proposons une réserve majeure, quatre réserves importantes et six réserves mineures qui vous sont présentées.

Un chef de projet, pour la HAS. - Suite à la discussion qu'on avait eue il y a un mois, on a gardé la réserve majeure concernant la méthode d'estimation des probabilités de transition sans mise en

œuvre d'un ajustement statistique des caractéristiques des populations, qui s'apparente à une comparaison naïve.

Maintenant, nous allons vous présenter l'analyse d'impact budgétaire que nous n'avons pas eu le temps de vous présenter le mois dernier. L'objectif est d'estimer les conséquences financières liées à l'introduction d'ati-cel sur le marché français dans l'indication qui est demandée au remboursement, et ce dans la perspective de l'assurance maladie obligatoire avec un horizon temporel retenu à cinq ans.

La population cible est estimée à 3,5 patients par an. Les détails de ce calcul sont présentés sur la diapositive et dans l'avis qui vous a été envoyé, et ne soulèvent pas de points particuliers. Toutefois, il y a un point qu'il faut garder en tête, c'est que l'estimation a été réalisée dans des conditions actuelles de diagnostic, c'est-à-dire en l'absence de dépistage néonatal systématique. L'arrivée de LIBMELDY pourrait entraîner la mise en œuvre d'un programme national de dépistage néonatal de la leucodystrophie métachromatique, et cela pourrait conduire à une augmentation de la population traitée.

En l'absence de traitement, LIBMELDY est attendu naturellement de prendre 100 % des parts de marché dès la première année.

Concernant les données cliniques, elles s'appuient sur les traces du modèle de Markov de l'analyse de l'efficacité. L'analyse d'impact budgétaire fait l'objet des mêmes réserves méthodologiques. Toutefois, comme l'analyse d'impact budgétaire est réalisée sur un horizon temporel limité à cinq ans, l'impact de ces limites est attendu comme limité pour l'AIB.

Ainsi, deux réserves importantes sont proposées concernant : « L'estimation des probabilités de transition, sans ajustement de la variabilité interindividuelle entre les groupes, qui conduit à une estimation de l'effet d'ati-cel non robuste. » « La méthode de classification des patients selon la réponse est jugée peu fiable. » Une réserve mineure concernant : « Les données disponibles ne permettant pas de valider l'hypothèse de transposabilité de l'effet observé sur le critère principal au critère secondaire utilisé dans la modélisation. »

Ces réserves génèrent une forte incertitude par rapport au temps moyen passé dans chaque niveau de score GMFC. Cela pourrait influencer le niveau des dépenses liées à la prise en charge de la maladie et du handicap dans chacun des deux scénarios.

A l'instar des données cliniques, la méthode d'estimation des coûts dans les deux bras comparés s'appuie aussi sur la méthode utilisée pour l'analyse de l'efficacité. Les deux réserves mineures et la réserve importante émises pour l'analyse de l'efficacité sont également applicables à l'AIB, à savoir : « L'absence d'intégration des coûts associés à la surveillance à long terme des anticorps

ARSA. » « L'absence d'intégration des coûts de prise en charge des événements indésirables liés au conditionnement. » « L'identification et la mesure des ressources consommées relatives au suivi de la maladie qui reposent sur l'avis d'experts. »

Les résultats de l'AIB sont entachés d'une forte incertitude, d'une part en raison des coûts de prise en charge qui sont fondés sur l'avis d'experts et d'autre part en raison de la fragilité des données d'efficacité intégrées dans l'AIB qui reposent sur les traces du modèle d'efficience. Mais en raison de l'horizon temporel qui est limité à cinq ans, l'impact des critiques soulevées sur l'intégration des données d'efficacité est limité. C'est pourquoi on vous propose de ne pas invalider cette analyse. L'impact budgétaire total serait d'environ 50 millions d'euros sur un horizon temporel de cinq ans dans toute la population. Les 3,5 patients par an de la population cible incluent les trois sous-populations.

On retient trois réserves importantes et trois réserves mineures pour l'analyse d'impact budgétaire.

M. SERRIER.- Merci. Peut-être juste avant la lecture de la conclusion qu'on n'avait pas vue la dernière fois, les rapporteurs veulent-ils redire un mot ou pas ? C'était Clémence et Jennifer. Non ?

M^{me} MARGIER.- Je ne me rappelle plus de la conclusion. On y va un peu fort en disant : forte incertitude. Quand le traitement représente 98 % du coût des dépenses, on peut peut-être un peu tempérer. Finalement, au doigt mouillé, on peut quasiment évaluer ce que ça va nous coûter.

M. SERRIER.- J'avoue que je me suis fait la remarque aussi.

M^{me} MARGIER.- Je ne me rappelle plus dans le feu du truc. Il n'y a pas un enjeu méthodologique majeur pour moi sur l'analyse d'impact budgétaire.

M^{me} THEBAUT.- L'incertitude, c'est sur le coût de l'hospitalisation ?

M^{me} MARGIER.- Oui, mais ça ne représente rien sur l'impact global, j'entends. Parce qu'on n'est qu'à cinq ans. Finalement, à cinq ans, les coûts de prise en charge sont assez lissés.

M. SERRIER.- Si on prend ces 17 et quelques patients, sur cinq ans et si on prend ces trois millions de traitements, trois fois 17 et on a l'impact quasiment.

M^{me} MARGIER.- C'est pour ça qu'il faut juste tempérer. On est relativement sûr de l'impact que ça va avoir.

M^{me} THEBAUT.- Oui, tu as raison. C'est parce que le coût sur lequel il y a beaucoup d'incertitude sur l'analyse d'efficience, c'est sur la prise en charge pour les patients qui ne sont pas stabilisés

sur le long terme, qui vont rester à l'hôpital pendant plusieurs années. Pour ceux-là, cette situation ne se présente pas.

M^{me} MARGIER.- Oui, à cinq ans, du coup on limite l'incertitude.

M. SERRIER.- Surtout qu'on choisit de ne pas invalider.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- À l'oral, on a rajouté une très forte incertitude, mais je ne sais pas si on l'a mis dans la conclusion.

M. SERRIER.- On va justement peut-être vous laisser lire la conclusion.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Conclusion de la commission. L'évaluation économique d'ati-cel ne tient pas compte de la qualité de vie. Celle-ci est attendue à être particulièrement impactée chez les patients atteints de leucodystrophie métachromatique et leurs aidants. Bien que la présentation d'une analyse principale exprimée en termes d'années de vie gagnées puisse être acceptable en raison de l'impact du produit sur la mortalité et de l'absence de données pertinentes sur la qualité de vie dans l'indication, elle reste insuffisante pour rendre compte de l'ensemble des effets d'ati-cel.

La collecte et la production de données robustes de qualité de vie chez les jeunes enfants sont essentielles pour que l'évaluation économique intègre cette dimension.

Ensuite, sur la conclusion de l'efficience. L'efficience du produit exprimée en termes d'années de vie gagnées dans les sous-populations considérées ne peut pas être démontrée en raison d'une réserve méthodologique majeure portant sur la méthode d'estimation des probabilités de transition qui invalide les résultats de l'évaluation économique.

L'impact budgétaire cumulé à cinq ans est estimé à environ 50,2 millions d'euros pour le traitement de 17,5 patients, dont 98 % de cette somme attribuée aux coûts d'acquisition. L'arrivée d'ati-cel est associée à une augmentation de la dépense de l'assurance maladie de plus de 2 510 %. Les réserves émises, notamment sur l'estimation de l'effet d'ati-cel, remettent en question la fiabilité des économies budgétaires revendiquées sur la prise en charge de la maladie.

Étant donné d'un coût de traitement concentré sur la première année, estimé à 2 974 141 euros par patient, incluant l'acquisition et l'administration, la CEESP s'interroge sur la soutenabilité d'un tel niveau de dépenses au prix revendiqué.

Cela fait l'objet d'une suggestion, mais on peut en rediscuter. On a souhaité aussi ajouter le fait que l'industriel a tout de même proposé une analyse de sensibilité sur laquelle un étalement des paiements sur cinq ans avec paiement à la performance est supposé.

Ensuite, la Commission souligne l'importance des décisions concernant l'éligibilité du traitement. En pratique, un risque d'inéligibilité pourrait survenir entre l'aphérèse et l'administration d'ati-cel en cas de progression rapide de la maladie, avec des conséquences financières potentiellement importantes. Une réévaluation régulière de l'éligibilité des patients au cours de la prise en charge est nécessaire pour s'assurer que le traitement reste adapté.

L'évaluation économique du produit s'inscrit dans les conditions actuelles de diagnostic de la maladie en l'absence de dépistage néonatal de la leucodystrophie métachromatique. Aujourd'hui, les patients ne sont identifiés que par le biais d'une enquête génétique systématique des apparentés d'un patient déjà symptomatique. L'identification précoce et optimisée des patients susceptibles d'être traités sera essentielle pour ne pas retarder la mise sous traitement et maximiser les bénéfices d'ati-cel.

L'arrivée d'ati-cel soulève la question de l'éventuelle mise en place d'une stratégie de dépistage néonatal en France qui permettrait une prise en charge plus précoce. Cela aurait pour conséquence un élargissement de la population susceptible d'être traitée par ati-cel.

En termes de données complémentaires, nous aimerions mettre en avant le besoin de données comparatives recueillies en vie réelle, visant à documenter les caractéristiques des patients traités ; les données cliniques en termes de développement moteur et cognitif, notamment sur le long terme ; la qualité de vie ; la survenue des événements indésirables et l'utilisation des ressources de soins, notamment vis-à-vis des réserves que nous avons pu émettre sur l'estimation des coûts de prise en charge.

M. SERRIER. - Merci beaucoup. On va essayer de faire dans l'ordre, parce qu'on doit voir l'analyse d'impact budgétaire et la conclusion. Il y avait tout de même un paragraphe qui a été modifié plus haut, suite à des remarques de la CEESP, peut-être faudrait-il déjà terminer sur l'efficience, il y avait ce paragraphe.

Une cheffe de projet, pour la HAS. - Effectivement, à l'issue de la dernière CEESP, s'était posée la question de la pertinence de la structure du modèle et le choix du critère d'efficacité retenu, qui probablement n'était pas adapté aux types d'analyses qu'on fait actuellement, uniquement une analyse en années de vie gagnées. On s'était posé la question que peut-être ce modèle était issu des anciens dépôts à l'étranger et que, finalement, il n'avait pas été rediscuté pour le dépôt en France. Ce paragraphe est issu de ces réflexions.

Les états de santé du modèle, selon la classification GMFC, sont cohérents avec l'histoire naturelle de la maladie. Toutefois, la structure du modèle, certainement développée pour intégrer les données de qualité de vie issues d'une étude de vignettes menée par l'industriel, ne semble pas

adaptée à l'analyse en termes d'années de vie gagnées. Le modèle perd en clarté et le différentiel d'années de vie dans l'analyse économique de l'industriel est fragilisé.

M^{me} THEBAUT.- Je m'interroge. Même si c'était effectivement notre discussion sur le « certainement », on prend un risque en émettant cette hypothèse. Parce qu'ils peuvent arriver en disant : « non, ce n'était pas du tout le cas. » Je me demande s'il ne faut pas trouver une formulation qui, peut-être, soit plus prudente, qui pourrait dire : « toutefois la structure du modèle qui serait justifiée dans l'hypothèse où l'on souhaiterait intégrer... », ou quelque chose comme ça.

M^{me} MARGIER.- Sauf qu'on n'a pas les vignettes. Je dirais juste qu'ils ont fait ce choix et qu'en faisant ce choix, OK, ça va avec l'histoire naturelle de la maladie, mais cela ajoute de la complexité qu'on n'arrive pas. « Toutefois, la structure du modèle ne permet pas d'intégrer les données de qualité de vie. » Ou : « ne nous semble pas adaptée à l'analyse en termes d'années de vie gagnées. »

M^{me} THEBAUT.- Oui, soit on supprime carrément ça.

M^{me} MARGIER.- Parce qu'on ne sait pas ce qu'ils ont voulu faire, donc on suppose des trucs, on s'en doute.

M^{me} THEBAUT.- Oui, on peut supprimer ça, même si, effectivement, c'est la question qu'on s'est posée, mais on n'a pas, je pense, à le formuler dans cet avis.

M^{me} MARGIER.- Comme ça, on supprime juste ça.

M. SERRIER.- Si ça convient à tout le monde, on valide, on laisse comme ça. Y a-t-il des questions sur l'analyse d'impact budgétaire dans un premier temps ? C'est clair. Finalement, comme on l'a discuté, c'est tellement driver par le coût d'acquisition qu'on a le résultat. Y a-t-il des remarques, globalement, sur la conclusion ou autre, notamment sur la remarque qui a été ajoutée suite aux échanges de la dernière CEESP ?

M^{me} THEBAUT.- A la lecture du début de l'avis, je me suis interrogée de savoir si on avait raison de dire en gros : vous auriez dû collecter des données de qualité de vie, sachant qu'ils en ont collectées, mais pas selon la méthode qui est admise par la HAS. Je ne sais pas, a-t-on raison de dire : « vous n'avez pas collecté de qualité de vie. » ? Faudrait-il préciser : « selon les méthodes de référence. » ? Veut-on totalement entériner ce choix méthodologique qu'on a fait il y a un certain temps, ou considère-t-on que ce serait peut-être bien de le discuter ? Dans ce cas, il faudrait peut-être mieux de ne rien dire parce que c'est compliqué. Sur la question des vignettes, on voit que d'autres agences sont plus souples que nous. Pour cette raison, je propose de laisser

ça comme vous le dites, mais je voulais juste l'évoquer avec vous parce que c'est quelque chose qui pourrait nous opposer.

M^{me} MARGIER.- Pareil, j'enlèverais la dernière phrase. Ce qu'on veut souligner malgré tout, c'est qu'ils n'ont pas pris en compte la qualité de vie. Pour le coup, a priori, cela leur aurait été très favorable. C'est ce qu'on veut mettre en avant, qu'après, méthodologiquement, il ne faut pas ouvrir la boîte, ou...

M^{me} THEBAUT.- Ce qui est un peu particulier dans ce dossier, c'est qu'ils auraient pu nous soumettre un coût par QALY avec cette méthode insuffisante et la HAS aurait rediscuté ces vignettes dans ce contexte. Il y a eu une anticipation de l'industriel qui s'explique du fait qu'on n'acceptait pas les vignettes. Je dis « qui s'explique » parce que c'est lié à un historique de discussion que connaissait l'industriel. Ce point est un sujet compliqué.

M^{me} MARGIER.- L'idée de la phrase n'était pas un reproche qu'on voulait leur faire, mais plutôt de dire qu'en vrai, ils n'ont pas la qualité de vie, mais s'ils l'avaient eue, le ratio aurait été bien plus favorable pour eux. C'était l'idée de la phrase, pas tellement de leur faire un reproche.

M^{me} THEBAUT.- C'est vrai que si on supprime cette phrase, on garde l'idée.

Un cheffe de projet, pour la HAS.- Effectivement à l'heure actuelle, le guide présente certains prérequis. Maintenant, si la CEESP veut mener des discussions ultérieures.

M^{me} THEBAUT.- On pourrait, dans certains contextes de pathologies rares.

Un chef de projet, pour la HAS.- Qu'est-ce qui gêne dans cette phrase ?

M^{me} THEBAUT.- C'est le fait qu'ils avaient tout de même collecté des données, mais pas selon la méthode qui est recommandée par la HAS.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est écrit de manière générale : si la production de données robustes dans le futur, de qualité de vie, sont essentielles.

Un cheffe de projet, pour la HAS.- La méthode n'aurait pas été acceptable chez nous.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, mais il n'y a pas que cette méthode dans le futur.

Un cheffe de projet, pour la HAS.- Mais on n'est pas dans le futur, on est maintenant.

M^{me} MARGIER.- Maintenant, il n'y a pas d'option possible pour eux. J'aurais enlevé, parce qu'aujourd'hui, on n'a pas vraiment de solution à leur apporter.

M. SERRIER.- De ce que j'entends, de ce que tu dis, si ce n'est pas pour leur faire un reproche...

M^{me} MARGIER.- Pour moi, ce n'était pas un reproche d'utiliser cette phrase. Au contraire, c'était qu'on en avait bien conscience. C'est un fait.

M. SERRIER.- On fait juste l'enlever. Je ne vois pas ce qui te gêne.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, parce que de loin tout est mélangé pour moi. Mais juste un petit point sur les vignettes. Il faut faire attention, l'immense pour nuancer. Le NICE utilise les vignettes parce que lui-même participe avec ses experts dans leur planification. Du coup, il faut faire attention et ne pas rentrer dans ce débat. Même dans la soumission du NICE, l'industriel aurait pu collecter des données pédiatriques. Le NICE a déjà fait cette critique. En revanche, faute de mieux dans une pathologie ultra rare comme cette pathologie, le NICE n'exclut pas le cas échéant d'utiliser la méthode des vignettes, il a accepté.

La deuxième chose où je suis d'accord avec toi, c'est vrai que dans le futur il ne faut pas que dans notre manière de structurer, notre manière normative souvent d'élaborer les recommandations, il faut qu'on crée parfois des issues de sortie quand les méthodes classiques ne s'appliquent pas. Nous sommes d'accord, je pense Clémence, sur le deuxième point.

M. SERRIER.- Je nuancerai ce que tu as dit tout de même. OK, il y a un guide, mais ce n'est pas pour dire qu'il faut aller vers les vignettes du tout, mais il faut garder en tête qu'effectivement, nos avis peuvent évoluer et qu'on se laisse la possibilité de se poser la question, peut-être qu'on arrivera à la même conclusion, mais qu'on est ouvert là-dessus.

Un guide, c'est très long, non pas qu'en soi ce soit long à faire, mais dans les conditions de la HAS et le timing de la HAS, cela met très longtemps. Les guides sont dans les tuyaux pendant des années. Ce qui avait été discuté au moment du guide, c'était de dire : on sort un guide et peut-être qu'on réfléchira à des modules, en gros. Plutôt que de ressortir un guide, s'il y a une question qui se pose sur un point particulier, de refaire un travail spécifique et de le publier uniquement. Si la question de l'utilité se pose, on pourra en discuter. Cela ne veut pas dire qu'on va le changer, mais on pourra en faire un point global sur l'état des connaissances et en discuter.

M^{me} THEBAUT.- Je rediscutais avec Valérie Clément, qui avait été très présente sur la discussion au moment du guide, qui récitait les recommandations du panel de Washington, et je suis retombée dessus hier. Il disait bien : « Dans des moments où on pense qu'il y a un écart très important entre la valorisation par la population générale ou par les patients, cela peut justifier que... » C'est vrai qu'il y a toujours cette question et c'est un sujet méthodologique qui est très compliqué. C'est pour cela que je pense que c'est bien de ne pas se fermer complètement la porte à des évolutions, à partir de contextes ultra-handicapants comme celui-ci, où là on sait que la mesure de la qualité de vie est vraiment difficile, et la valorisation.

M. SERRIER.- C'est un contexte très particulier, avec le nombre de patients. On a rarement un dossier à 3 millions sur le prix. D'ailleurs, pour refaire une parenthèse, vous l'avez tous compris, mais c'est le changement récent qui fait que ce dossier arrive. Il ne serait pas rentré dans les clous sinon, parce que c'est un MTI.

M. BENARD.- Quelle est l'ASMR qu'ils ont obtenue ?

Un chef de projet, pour la HAS.- ASMR III pour la population infantile tardive et pour la juvénile asymptomatique et IV pour la juvénile paucisymptomatique.

M. MERCIER.- Une remarque complètement hors du contexte, mais juste pour informer cette docte commission : la publication date du début janvier 2022, dans le Lancet sur 26 malades. C'est un téléthon italien, parce que tout a été fait à l'Institut San Raffaele, parce qu'ils ont vraiment une expertise sur ce genre de maladies. Ils ont utilisé une insertion lentivirale qui s'appelle R6 ou 7, mais vient d'être publié dans le *New England Journal of Medicine* d'octobre 2024, l'expérience d'un lentivirus qui, tout de même, donne des anomalies hématologiques de cancer chez 7 malades sur 67, c'est-à-dire que plus de 10 % des personnes ont développé une oncogenèse secondaire.

La discussion, c'est est-ce le lentivirus qui va s'attacher à des sites spécifiques qui vont déclencher l'oncogenèse ? Ou le tronc commun n'est-il pas la thérapeutique par busulfan qui consiste à mettre les enfants en immunodépression pour favoriser l'insertion du lentivirus ? Je ne suis pas compétent pour répondre à ça, mais il y a tout de même deux warnings sur le fait qu'on pourrait, vous voyez le prix du médicament, si malheureusement il s'avérait qu'il y ait un peu plus tard des cancers qui surviennent, on ne le sait pas tout de suite. Cela pourrait complètement changer l'évaluation médico-économique. Il faut peut-être que les gens spécialistes de ce genre de maladies très particulières, en particulier Maria Cavazzana à Necker, puissent faire un point là-dessus, parce que, franchement, on peut être inquiet.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Effectivement, il y a des incertitudes sur l'efficacité à long terme, mais également sur la tolérance. Il y a un passage dans la conclusion où on indique qu'il y a une surveillance à faire des enfants.

M. MERCIER.- C'est surtout ça, on est très circonspects ou très attentifs aux surveillances long terme.

M. SERRIER.- Merci. Y a-t-il d'autres commentaires ou demandes de modification, remarques ? La fameuse phrase sur la soutenabilité, celle qui a été ajoutée suite aux commentaires, vous convient-il en l'état ? Je crois que c'est la phrase classique, c'est une phrase qu'on a déjà sortie.

M^{me} THEBAUT.- Oui, ça a déjà été mis dans des avis. Je ne sais pas si, dernièrement, cela l'a été.

M. SERRIER.- Elle n'est pas mise souvent.

M. DUPORT.- Dans quelle mesure la phrase qui suit, vient là ?

M. SERRIER.- Je me suis fait la remarque aussi la première fois. Est-ce un point à part ?

M. DUPORT.- Ça veut dire quoi : concentré sur la première année, sachant que les modèles de paiement ne sont pas des modèles de paiement de l'ensemble des 3 millions d'euros. Ce n'est pas du tout comme ça que les modèles de paiement sont faits par problématique.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Les 3 millions, c'est dans la première année.

Une intervenante.- C'est l'acquisition, en fait.

M. DUPORT.- Oui, mais d'un point de vue pratique pour l'assurance maladie elle ne paie pas les 3 millions d'euros la première année. D'ailleurs, il y a un souci au CEPS parce qu'il manque un décret là-dessus que tout le monde attend, mais peu importe. Il y a un premier forfait libératoire après, il y a un paiement en fonction des résultats année 1, année 2, année 3, qui, à la fin, in fine sur cinq ans prend ce tour.

M^{me} THEBAUT.- Ça, c'est quand il y a un paiement à la performance, mais là sur ce produit c'est ce qui va être discuté.

M. DUPORT.- On n'en sait rien.

M^{me} THEBAUT.- Oui, on ne sait pas si c'est le cas ou pas.

M. SERRIER.- Parce que c'est le CEPS.

M. DUPORT.- On n'en sait rien de ce qu'ils vont ...

M^{me} THEBAUT.- Non, on n'en sait rien, mais là, l'industriel propose ce dispositif, si je comprends bien, plutôt que de payer directement les 3 millions.

M. SERRIER.- Pouvez-vous revenir sur le pourquoi de cette phrase à ce moment-là ? C'est ça qui me perturbe.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ça permettrait un peu de nuancer les propos qui peuvent être un peu forts. Je me questionnais sur le rôle de la CEESP de se prononcer sur le prix tel quel. Parce que je me souviens, à une époque, on se prononçait sur le RDCR qui parfois dépassait 300 000 euros par QALY. On disait qu'il est élevé, puis on est revenu en arrière. On a arrêté de le dire. Le fait de dire que ce prix est élevé, je ne sais pas, mais cette phrase vient un peu nuancer le propos en disant que potentiellement, de toute façon, ils seraient étalés sur cinq ans avec paiement à la performance et qu'on a bien pris ça en compte.

M. SERRIER.- Oui, c'est le « à proposer une analyse de sensibilité », encore une fois, c'est indirect. Ce que l'on sous-entend, c'est que comme ils ont fait une analyse de sensibilité, il y aurait une possibilité que le paiement soit étalé et soit lié à la performance.

Une intervenante.- C'est ce que le CEPS retient.

M. THIERRY.- En cas de perte d'efficacité ou de décès, le paiement ne dure pas cinq ans. Il est interrompu. Il faut dire que le paiement à la performance ne veut pas obligatoirement dire « paiement étalé sur cinq ans ».

Une intervenante.- Pour clarifier cette dernière phrase, ne faudrait-il pas ajouter ce que devient l'impact budgétaire quand on fait l'analyse de sensibilité pour s'en rendre compte ? Parce que c'est vrai que là, il manque quelque chose.

M. SERRIER.- Oui. Du coup, si on dit que c'est un impact important et qu'il n'est peut-être pas soutenable, mais il y a une analyse de sensibilité avec un paiement ultérieur lié à la performance ou autre, peut-être que ça veut dire que, par exemple, je ne sais pas nommer les montants les premières années ? Je trouve qu'il manque quelque chose comme ça, moi aussi.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ayant soulevé la question, je me permets de poursuivre dans la réflexion. Donner le montant associé à cette analyse des scénarios, cela lui confère une certaine crédibilité et confiance. Est-ce que ce seront les règles du jeu qui seront par la suite adoptées ? On ne sait pas. C'est pour ça que je me questionnais sur l'utilité de cette phrase. Maintenant, c'est dit qu'il y a cette initiative et que ça peut être l'une des voies, un contrat à la performance, en gros. Mais après, l'exprimer, ça me dérange peut-être un peu plus. Il est plus bas, mais le rappeler dans les conclusions, c'est peut-être plus dérangeant.

M^{me} THEBAUT.- Une solution qui va dans ton sens, ce serait juste d'aller à la ligne. Parce qu'en le mettant juste après l'interrogation sur la soutenabilité, on laisse entendre qu'on est en train de suggérer que la solution, c'est un paiement à la performance, ce qui n'est pas exactement notre rôle.

Alors qu'en allant à la ligne, on indique les éléments en disant : on s'interroge sur la soutenabilité, parce que tout de même, ça coûte ce prix. À la ligne, par ailleurs, on informe que l'industriel a soumis cette analyse de sensibilité. De façon transparente, ça donne une information au débat public pour dire certainement que la négociation pourrait aussi prendre en compte ce type d'éléments.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Je suis un peu d'accord avec toi, parce qu'on fait un lien, finalement, à un prix unique et à juste un mécanisme, et on est en train de faire le lien, puisque le mécanisme existe, d'un coup, ça devient soutenable.

M^{me} THEBAUT.- C'est pour ça qu'en allant à la ligne.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Ce n'est pas à nous de prendre la décision en plus. Le lien entre les deux...

M. SERRIER.- L'autre problème que ça soulevait, c'est que si on donne le détail de l'impact budgétaire avec le modèle de financement... Avant, on ne donnait pas l'impact budgétaire, justement, on donnait le prix. C'est un peu bizarre aussi. Personnellement, le fait d'aller à la ligne, ça me va.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je suis aussi réticent à cet égard. Parce que si la CEESP pense qu'il y a un impact sur la soutenabilité, elle peut toujours le dire, en fonction des limites qui ont été constatées. En revanche, aller plus loin et aller dans une direction, et je vais dire le mot de manière très explicite, pour une direction que le CEPS a déjà sa vision sur les *Entry Agreements*, ce sont des contrats de performance qui sont souvent compris par les industriels comme des contrats financiers d'allongement des échéances de paiement. Il ne faut pas rentrer dans ces considérations parce que ni le CEPS accepte ce jeu, à ma connaissance, ni l'information ne sera possible pour le CEPS parce que les clauses des contrats de performance, je suis désolé, ce sont des contrats d'ordre juridique qui utilisent encore des termes qui sont souvent utilisés dans les analyses de la CT sur l'efficacité. Il faut faire attention on quitte même, peut-être, à supprimer, ou à faire une phrase simple, comme disais Clémence ou Hassan.

M. DUPORT.- Juste pour savoir, dans votre MTI, il y a des analyses de sensibilité comme ça ? Parce que là, le fait de le mentionner, ça veut dire que l'on le mentionne parce qu'on ne l'a pas vu avant.

M. SERRIER.- C'est pour répondre à ça, Alexandre ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Oui, j'ai un exemple en tête. On a eu des questions parfois, on a eu beaucoup de MTI où il n'y avait pas de proposition de la inaudible 1.38.39 audio 4 et de la sensibilité. Il me semble que tu avais eu un dossier par le passé, où on le proposait un peu de cette manière. Il me semble.

Un chef de projet, pour la HAS.- Mais les conclusions de la commission n'allaient pas dans le sens de la validation. La question ne s'était pas posée de venir les commenter. Dans l'analyse, à caractère informatif, on avait apporté le résultat associé. C'est pour ça que je suis intervenu à ce sujet, la même problématique se posait. Le scénario proposé par l'industriel sera-t-il celui qui pourrait être ensuite négocié ?

M^{me} MARGIER.- A-t-on un avis à donner sur ça ? Pourquoi on met cette phrase ? On dit que c'est 3 millions d'euros et qu'on se pose des questions de la soutenabilité, point.

Une intervenante.- Oui, mais ils l'ont mis dans le dossier

M^{me} MARGIER.- Ils ont mis beaucoup de choses dans le dossier.

M. SERRIER.- La question, à mon avis, est : cela a-t-il besoin d'en faire une ligne de conclusion ?

M^{me} MARGIER.- Oui, j'ai l'impression qu'on se mouille sur des trucs qu'on ne nous a pas demandés.

M. SERRIER.- Maintenant ce n'est plus juste dire : elle est là. Peut-être qu'elle peut être remontée dans le corps de l'avis.

M^{me} THEBAUT.- Le seul intérêt est pour la transparence vis-à-vis du débat public. Là, on donne à voir quelque chose qui, normalement, relève plutôt d'une négociation. En le mettant là, ce n'est pas du tout à destination du CEPS. C'est plutôt pour la communauté large de dire.

M. SERRIER.- Mais si cela apparaît dans le corps de l'avis, l'information sera là aussi.

M^{me} THEBAUT.- Cela peut être le corps de l'avis.

Une intervenante.- Dans ce qui concerne l'impact budgétaire, c'est ça ?

M. SERRIER.- Oui, comme c'est très factuel, peut-être que cela n'a plus sa place là. Je le mettrai là.

En quoi ça réduit l'impact de 24 %, il faut m'expliquer le mécanisme si s'est étalé sur cinq ans.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On rentre dans les subtilités du contrat, mais si cela ne fonctionne pas, l'industriel n'est pas payé.

M. SERRIER.- Oui, mais il part du principe qu'il compte un nombre de cas dans lequel cela ne fonctionne pas, c'est ça ? D'accord.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui. C'est pour cela que, initialement, on supposait que la soutenabilité collective pourrait être plus acceptable.

M. SERRIER.- Cela va si on le met là ? Parce que je crois que Jennifer n'était pas là. C'est dans le corps du texte. C'est-à-dire que l'information est dans l'avis, il est accessible, mais on n'insiste pas dessus dans la conclusion.

M^{me} THEBAUT.- Ça me paraît plus factuel.

M^{me} MARGIER.- Oui, je n'avais pas fait la différence entre avis et conclusion.

M. SERRIER.- Disons que la conclusion, c'est si on avait voulu dire « c'est super de proposer un truc en performance », je tire le trait, mais si on avait donné un avis en disant juste « il est là », autant le mettre plus haut. Ça permet de le signaler, mais sans insister dessus. L'avis en l'état

convient-il à tout le monde ? Ou qui a encore des choses à dire, à modifier ? On est dans le jugement de trait. C'est l'avantage de n'avoir que l'analyse d'impact budgétaire et la conclusion à voir. Pas de remarques ? Pas de nouvelles demandes ? Ça va pour les chefs de projet ? C'est bon ?

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

M. SERRIER.- On va pouvoir passer au vote de l'avis. Samantha ?

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

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

M. SERRIER.- C'est bon pour LIBMELDY qui est passé, qui a été voté officiellement.

Seul l'avis de la CEESP fait foi. Occultations effectuées sous la responsabilité du laboratoire.