

TRANSCRIPTION DES DÉBATS

du 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

- **Validation d'un avis économique - Avis économique – BRIUMVI indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie (NEURAXPHARM FRANCE) – ECO-EFFI 801**

M^{me} CHEVREUL.- On en est à la production de l'avis économique sur BRIUMVI. Ce sont les chefs de projet qui nous présentent l'avis et les rapporteurs sont Maria-Laura et Clémence. C'était ton jour de rapporteur, c'est ça ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous, nous sommes ravis de vous présenter le dossier ublituximab, un dossier en neurologie, dans la sclérose en plaques, chez les patients atteints d'une sclérose en plaques récurrente rémittente à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire.

Pour ce projet d'avis, nous remercions nos rapporteurs Clémence et Maria-Laura et le référent méthodologique.

Tout d'abord, quelques diapositives sur le contexte de l'évaluation. L'ublituximab s'inscrit dans le cadre d'une primo-inscription. Il a obtenu une AMM centralisée en mai 2024, lors d'une procédure centralisée. Le laboratoire a revendiqué un SMR important et une ASMR différenciée suivant deux sous-populations : une ASMR III versus tériflunomide chez les patients atteints d'une SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire, périmètre sur lequel se porte l'analyse économique que vous allez évaluer aujourd'hui ; et une ASMR V revendiquée dans la stratégie de prise en charge chez les patients atteints d'une SEP-R très active ou sévère.

Le dossier est déjà passé en commission de transparence et sur l'ASMR III revendiquée, une ASMR V a été envoyée dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'une SEP-RR à un stade précoce.

Dans le cadre de ce dossier, il n'y a pas eu de contribution d'associations patients.

Quelques mots sur la sclérose en plaques. L'évolution générale et le pronostic sont assez hétérogènes. Il y a toutefois plusieurs formes de la maladie qui vont se distinguer en fonction de l'activité inflammatoire et l'évolution du handicap, notamment la sclérose en plaques rémittente récurrente appelée dans le dossier par l'abréviation SEP-RR, les scléroses en plaques secondairement progressives et les scléroses en plaques primaires progressives.

En termes de prise en charge, il y a la proposition de l'instauration d'un traitement de fond pour les patients dont l'objectif est de diminuer la fréquence de poussées et la progression du handicap à long terme. En première intention, différents traitements peuvent être administrés, les interférons bêta, l'acétate de glatiramère, le tériflunomide, le diméthylfumarate, l'ozanimod ou le ponesimod. Dans le cas de SEP-R active, les anti-CD20, ocrelizumab et ofatumumab peuvent être administrés. En termes d'historique, les anti-CD20, ocrelizumab et ofatumumab ont déjà été vus précédemment par la CEESP.

Concernant les revendications de l'industriel, il revendique un prix de [REDACTED] TTC par flacon de 150 milligrammes par 6 millilitres. C'est ce prix qui est retenu dans la modélisation. Sur un horizon temporel de 30 ans, le traitement ublituximab est strictement dominé. L'impact budgétaire sur cinq ans estimé par la modélisation est de 67,5 millions d'euros, un chiffre d'affaires prévisionnel de [REDACTED] d'euros en deuxième année de commercialisation. L'industriel ne revendique pas d'incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

Concernant ublituximab, c'est un anticorps monoclonal qui va cibler de façon sélective les lymphocytes B exprimant le CD20. En termes de posologie, on distingue la première administration des autres puisque la première administration est en perfusion intraveineuse avec une perfusion de 150 milligrammes puis 450 milligrammes pour la deuxième perfusion deux semaines plus tard, ensuite les administrations suivantes vont être une administration unique de 450 milligrammes toutes les 24 semaines. Cela revient finalement sur la première année à avoir dix doses de 150 milligrammes puis six doses de 150 milligrammes, c'est plutôt pour l'impact budgétaire que l'on en reparlera.

Concernant les données cliniques, il y a deux essais de phase III, ULTIMATE 1 et 2, de supériorité, multicentriques, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles, comparatifs par rapport au tériflunomide. L'objectif était de démontrer la supériorité de l'ublituximab par rapport au tériflunomide en termes de réduction du taux annualisé de poussées chez les patients atteints de sclérose en plaques rémittente.

Le critère de jugement principal est le taux annualisé de poussées, utilisé avec l'abréviation ARR dans le dossier. Ensuite, le critère de jugement secondaire hiérarchisé est le délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée à douze semaines avec une analyse *poolée* des deux études, Ultimate 1 et ULTIMATE 2. Ce sont les critères que l'on retrouve par la suite CDP3 à trois mois. Le critère de jugement exploratoire est le délai d'apparition d'une progression du handicap

confirmée à 24 semaines, le CDP6 dans le dossier sur l'analyse *poolée* des deux études. Il y a bien évidemment d'autres critères cliniques qui ont été analysés, mais ce sont ceux que l'on va retrouver ensuite dans la modélisation.

En termes de résultats cliniques, tout d'abord sur le critère de jugement principal, ublituximab a démontré sa supériorité par rapport au tériflunomide sur la réduction du taux annuelisé de poussées à 96 semaines, avec une réduction statistiquement significative de 59 % et de 49 % dans les essais cliniques ULTIMATE 1 et 2 par rapport au comparateur.

Sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé, sur la progression du handicap à 3 mois, le nombre limité d'événements liés à la progression du handicap n'a pas permis de démontrer une différence statistiquement significative entre les deux groupes. Il y a donc eu une interruption de la séquence hiérarchique suite à l'évaluation de ce critère de jugement secondaire. Le critère de jugement sur la progression du handicap à 6 mois est un critère exploratoire pour lequel le HR estimé est également non significatif.

Concernant l'analyse de l'efficience, l'objectif de ce dossier était d'évaluer l'efficience du ublituximab par rapport à l'ensemble des comparateurs pertinents dans la prise en charge de la SEP-RR active dans l'indication sollicitée pour l'ASMR III. Le type d'analyse est classique : on a une analyse coût-utilité et coût-efficacité, une perspective restreinte au système de santé, un horizon temporel de 30 ans, un taux d'actualisation de 2,5 %. La population correspond au périmètre de la demande de remboursement de l'ASMR III revendiquée.

Les comparateurs retenus sont l'ofatumumab, l'ocrelizumab, les deux anti-CD20, ponesimod, diméthylfumarate et le tériflunomide. Certaines interventions ne sont pas retenues comme comparateur, natalizumab, fingolimod, les interférons et l'acétate de glatiramère.

Sur l'objectif, une précision a été apportée dans le projet d'avis. Dans ce dossier, on évalue l'efficience d'ublituximab, mais suivi des traitements ultérieurs, donc on a des séquences de traitements. C'est pour cela qu'on l'a rajouté dans l'analyse critique en rappelant bien que c'est l'évaluation de l'efficience d'ublituximab suivie des traitements ultérieurs. Sur les comparateurs, cela nous a semblé globalement acceptable, modulo le fait que certains comparateurs ne sont pas inclus dans l'analyse, notamment les interférons et l'acétate de glatiramère. Ce sont des traitements qui ne sont pas les plus utilisés, environ 10 %, mais dont l'impact sur les résultats n'est pas discuté. Une réserve mineure a donc été proposée.

Sur la population simulée, on vous propose de passer assez rapidement. La population simulée correspond à la population des essais cliniques ULTIMATE 1 et 2. Une analyse de la représentativité a été menée, certes assez limitée, avec une publication de Pierret et al. 2024, puisqu'il y a assez peu de données épidémiologiques dans l'indication concernée. Globalement, c'est pour cela qu'on a proposé une réserve mineure sur cette transposabilité qui est incertaine, notamment en raison d'un manque de données épidémiologiques françaises. Par contre, la population de l'essai clinique, après la discussion avec un expert clinicien, paraît plutôt représentative de la population simulée.

Concernant la structure du modèle, je laisse le chef de projet vous la présenter.

Un chef de projet, pour la HAS. - Merci. Bonjour à tous. L'industriel a développé un modèle de Markov à trois états de santé, dont deux états représentent la forme de la maladie de la SEP, soit la SEP-RR rémittente-récurrente, soit secondairement progressive, sur le haut et sur le bas de votre écran, et un troisième état, décès. Ces deux états, selon la forme de la maladie, sont subdivisés en sous-états de santé qui traduisent le niveau de handicap des patients dans la SEP à travers l'échelle EDSS, scorée de 0 à 9.

À l'issue de chaque cycle d'un an peuvent intervenir soit une évolution du handicap des patients, c'est-à-dire une évolution entre les différents sous-états, soit une évolution de la forme de la maladie, c'est-à-dire passer du haut au bas du schéma, soit le décès.

Cette structure qui vise à refléter l'évolution naturelle de la maladie nous paraît cohérente avec la modélisation de la maladie que ce que l'on a pu observer jusqu'à maintenant dans la modélisation de la SEP, de manière générale.

Toujours s'agissant du modèle, des événements au cours d'un cycle peuvent intervenir. On a principalement des poussées, des épisodes démyélinisants qui sont caractéristiques de la SEP, avec la modélisation associée de désutilités et de coûts liés à leur prise en charge ; la modélisation d'événements indésirables associés à des coûts et à des désutilités qui posent problème, je reviendrai là-dessus plus tard ; et la modélisation d'arrêts de traitements qui peuvent ensuite entraîner l'administration d'autres traitements, avec un impact tant sur l'efficacité, on va tenir compte de l'efficacité de ces nouveaux traitements, et bien sûr de leurs coûts liés à leur acquisition et à leur administration. On reviendra dans le détail sur ces sujets.

En ce qui concerne la méthode d'estimation des probabilités de transition qui traduisent l'évolution naturelle de la maladie, ce qu'il faut avoir à l'esprit, c'est qu'en 2023, l'ICER, *Institute*

for clinical and economic review, a produit un rapport visant à évaluer l'efficience aux États-Unis d'Amérique des différents produits disponibles dans la prise en charge de la sclérose en plaques. L'industriel s'est grandement inspiré d'un certain nombre de choix et d'hypothèses qu'a ensuite retenues l'industriel dans la présente analyse. C'est un premier point de contexte qu'il faut avoir à l'esprit.

Un deuxième élément, ce sont les données qui sont à disposition dans la SEP. Historiquement, on a deux cohortes, la *London Ontario* et la *British Columbia*. C'est en se fondant sur l'approche de l'ICER et en retenant l'une de ces deux cohortes, en l'occurrence la *London Ontario*, que l'industriel a principalement opéré pour alimenter les probabilités de transition de l'analyse.

Maintenant que le contexte est posé, qu'est-ce qui est fait ? Pour l'évolution du handicap dans l'état SEP secondairement progressive et pour l'évolution d'une forme rémittente et récurrente vers une forme secondairement progressive, ce sont les données de la *London Ontario* qui ont été mobilisées. Par contre, pour l'évolution du handicap entre les différents sous-états de santé dans l'état rémittent récurrent, celui qui était en haut tout à l'heure, là, il y a un mix entre les données de la *London Ontario* pour les états les plus avancés, mais il y a aussi le recours aux données d'une étude de Mauktpf et al., de 2016 qui se reposait sur les bras placebo de deux essais qui portent sur l'évaluation du diméthylfumarate, l'un des comparateurs de l'analyse.

Pourquoi l'industriel a-t-il recouru à ces données ? C'est pour pouvoir tenir compte, dans les transitions entre les sous-états de santé, tant d'une dégradation du niveau de handicap, que d'une amélioration, ce qui n'était pas possible à travers les données historiques de la *London Ontario*. C'est pour vous poser les éléments.

Ce qu'il faut en retenir, c'est que, d'une manière générale, les choix des sources de données nous paraissent acceptables. Toutefois, cela génère une incertitude sur la capacité de ces matrices de transition à retranscrire l'évolution actuelle attendue de la maladie sans traitement. C'est un point principal. L'industriel nous a mis à disposition un certain nombre d'analyses de sensibilités, soit qui font uniquement recours à la cohorte *London Ontario*, soit également à l'autre cohorte qui est disponible dont je vous parlais, la *British Columbia*. On a eu en partie une exploration de l'incertitude à ce sujet.

Concernant l'estimation de la mortalité liée à la maladie, on a une distinction de la mortalité selon le niveau de handicap dans lequel se trouvent les patients. La source de données qui a été considérée par l'industriel, c'est une étude observationnelle longitudinale de Pokorski et al., dont

l'objectif était d'évaluer la mortalité dans un registre danois, mais cela date d'avant les années 2000. Ce choix a à nouveau été guidé par l'approche qui a été proposée par les auteurs du rapport de l'ICER. Quoi qu'il en soit, que ce soit pour cette source de données ou pour l'autre qui est identifiée par l'industriel, elles ne sont pas spécifiques à la France, elles sont plutôt vieilles, mais il se trouve que l'impact d'une source ou d'une autre sur les résultats de l'analyse est vraiment mineur. C'est un choix qui nous paraît acceptable et on souligne que la transposabilité est toutefois incertaine.

Je repasse la parole.

Une cheffe de projet, pour la HAS. - Maintenant que l'on a vu comment l'évolution naturelle de la maladie est prise en compte dans le modèle, on va venir appliquer l'efficacité dans la modélisation. L'application d'efficacité, par le biais de l'application de HR, est faite à deux niveaux, sur le taux annualisé des poussées avec une réduction du taux annualisé des poussées et sur la progression du handicap. Pour la progression du handicap, on a vu qu'il y avait dans l'essai clinique deux critères, soit l'évolution du handicap à trois mois ou à six mois. Dans l'essai clinique, le critère à six mois, c'est le critère qui est de jugement exploratoire. L'industriel développe un argumentaire sur pourquoi il retient plutôt à six mois. C'est celui qui est retenu en analyse principale.

Le taux annualisé de poussées et la progression du handicap à six mois sont les deux critères pour lesquels on va venir ajouter l'efficacité des traitements.

On a vu qu'il y avait plusieurs comparateurs qui sont inclus dans la modélisation. Or, l'essai clinique n'est que versus le fingolimide. Il y a une comparaison indirecte qui est menée. C'est une méta-analyse en réseau qui a été utilisée dans la modélisation. Là-dessus, l'industriel avait plusieurs choix qui se sont présentés à lui : une méta-analyse qui avait été développée par le laboratoire lui-même, une méta-analyse issue directement du rapport de l'ICER évoqué par le chef de projet, et une troisième méta-analyse qui est issue de la littérature de Samjoo et al., 2022. C'est cette troisième méta-analyse qui a été retenue dans l'analyse principale.

Une revue systématique de la littérature a été conduite pour réaliser cette méta-analyse. Une analyse de biais, de l'hétérogénéité et de l'inconsistance ont également été réalisées. Des modèles bayésiens à effets aléatoires ont été réalisés sur les deux critères : taux annualisé de poussées et la progression du handicap à six mois. L'évolution du handicap à trois mois est également analysée.

Sur cette méta-analyse, ce qui a retenu notre attention, c'est l'un des choix qui a guidé l'industriel pour retenir cette méta-analyse issue de la littérature. Tout à l'heure, on évoquait le fait que dans la modélisation, on considère les traitements ultérieurs, et qu'en troisième intention, sur l'avis d'un expert clinique que le laboratoire a sollicité, la cladribine est une option thérapeutique en troisième ligne qui est possible. Le fait de vouloir intégrer l'efficacité de ce traitement n'était possible que par cette méta-analyse puisqu'on ne l'avait pas à disposition dans les autres méta-analyses. C'est principalement sur ce choix qu'a été guidé le choix de la méta-analyse entre les différentes options.

Ensuite, sur l'hétérogénéité, c'est vrai que plusieurs limites méthodologiques peuvent être relevées, notamment sur l'hétérogénéité, qui pourraient conduire à remettre en cause l'hypothèse de transitivité sur plusieurs éléments : les schémas d'études, les définitions des critères de jugement, les périodes d'inclusion et les critères d'inclusion. Tout cela est discuté dans le rapport technique.

On a différentes analyses de sensibilité, soit sur la même source de données, c'est-à-dire la méta-analyse issue de la littérature, mais en retenant la progression du handicap à trois mois, ou en retenant la méta-analyse issue de l'ICER, avec la possibilité aussi de retenir le critère d'évolution du handicap à trois mois ou à six mois.

C'était donc sur l'estimation avec la comparaison indirecte. Dans la modélisation, il y a un point sur lequel on aimerait discuter avec vous, qui nous a paru l'un des points centraux du dossier. Si on revient à la description des essais cliniques, en prenant un peu de recul par rapport à la comparaison indirecte, finalement, on se rend compte que la progression du handicap dans l'essai clinique ULTIMATE, qui a évalué l'ublituximab, que ce soit à trois mois ou à six mois, n'a pas été démontrée dans l'essai clinique. À trois mois, c'est ce qui a interrompu la séquence hiérarchique, ensuite, à six mois, c'était un critère de jugement exploratoire. Le HR est estimé de 0,66, avec un intervalle de confiance qui croise 1. C'était pour l'estimation de l'efficacité de non statistiquement significative du critère à six mois. Malgré tout, la méta-analyse en réseau est tout de même réalisée et l'efficacité de l'ublituximab sur la progression du handicap qui est retenue en analyse de référence est issue de cette méta-analyse en réseau. On retient un HR de 0,52 pour l'efficacité de l'ublituximab versus placebo sur la progression du handicap.

Cela revient à dire que dans la modélisation, on intègre un effet du traitement évalué, l'ublituximab, sur l'évolution du handicap, alors que ce bénéfice n'a pas été démontré dans ces essais cliniques de comparaison directe dans ULTIMATE 1 et 2 sur cette progression du handicap.

Pourquoi est-ce problématique dans le dossier ? Quand on regarde la structure du modèle, le modèle est principalement fait sur l'évolution du handicap, et la différenciation des produits est sur ce critère, puisque finalement le taux annualisé de poussées est également mobilisé, mais considéré comme un événement plutôt intercurrent.

On n'a pas pu trouver le schéma de manière plus claire, mais en rose, c'est ce qui est statistiquement significatif sur l'évolution du handicap. Quand on regarde les résultats de la méta-analyse, on a une majorité des traitements qui sont intégrés dans la méta-analyse et on a cette différence qui est statistiquement significative sur cette évolution du handicap.

Pour essayer d'ajouter quelques éléments, on a des analyses de sensibilité en scénario qui sont réalisées, soit avec une autre source de données, mais si on regarde avec la même source de données, on prend les bornes basses des intervalles de confiance de cette méta-analyse. Cela conduit à modifier la frontière d'efficience et à ramener l'ublituximab sur la frontière d'efficience.

En revanche, quand on prend les bornes hautes de tous les intervalles de confiance des produits, l'ublituximab est bien sûr toujours dominé. En revanche, ce qu'on aurait peut-être aimé voir, c'est une analyse de sensibilité où on ne touche que l'efficacité de l'ublituximab qui n'a pas été démontrée sur la progression du handicap. On n'a pas ces analyses, on n'a pas toute chose égale par ailleurs, soit on fait bouger toutes les bornes des intervalles de confiance de l'ensemble des comparateurs, mais pas uniquement l'ublituximab.

Là-dessus, on a proposé, avec une approche très méthodologique, une réserve majeure sur le fait d'intégrer un effet d'ublituximab sur l'évolution du handicap, alors que cela n'a pas été démontré dans les essais, et que cela a un fort impact sur l'analyse puisqu'on a une structure du modèle qui repose principalement sur cette évolution du handicap. C'est probablement l'aspect central du dossier que vous voyez aujourd'hui côté efficience.

Un chef de projet, pour la HAS. - Après vous avoir présenté l'un des points centraux, on vous propose de continuer de dérouler le dossier et éventuellement de revenir là-dessus si besoin.

Concernant les poussées, l'hypothèse qui est posée par l'industriel, c'est une hypothèse de dépendance de la fréquence des poussées avec le niveau de handicap. De manière indirecte, c'est cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie dans la mesure où le handicap se dégrade de façon irréversible au cours du temps pour les patients. La source de données pour modéliser la fréquence des handicaps se fonde sur l'approche retenue par l'ICER, cela fait appel aux données

de Patzold et al. Le choix de cette source de données est acceptable et on a des analyses de sensibilité qui viennent explorer l'impact de ce choix et qui mettent en évidence un faible impact.

Concernant la modélisation de l'efficacité des traitements sur la fréquence des poussées, c'est à nouveau les données de la méta-analyse en réseau de Samjoo et al., qui sont utilisées pour documenter cette efficacité. En soi, l'usage de ces données est acceptable, mais soulève les limites méthodologiques précédemment décrites par la cheffe de projet, notamment en matière d'hétérogénéité, etc., tout ce qui peut rendre plus ou moins incertain les estimations issues de la méta-analyse. Mais ici, ce que l'on rappelle bien, c'est que l'ublituximab, le traitement évalué, a démontré son efficacité et un bénéfice sur la réduction des poussées dans le cadre de son développement clinique. Ici, on n'est pas dans la même problématique, malgré l'utilisation de ces données, en ce qui concerne l'évolution du handicap.

Concernant les événements indésirables, je vais peut-être vous épargner le détail, mais ce qu'il faut en retenir, c'est que tant à travers la méthode d'identification et d'estimation des événements indésirables mise en œuvre que leurs descriptions confuses par l'industriel ne nous permettent pas de garantir que les événements modélisés reflètent les profils de tolérance de l'intervention évaluée et de ses comparateurs. On vous propose que cela fasse l'objet d'une réserve méthodologique importante.

Les séquences de traitement. Leur modélisation repose sur les arrêts de traitement, d'une part qui traduisent soit un contrôle insuffisant de la maladie qui reste alors active soit une toxicité inacceptable, et sur la considération de traitements ultérieurs qui sont cohérents avec la prise en charge des patients et également avec l'horizon temporel de l'analyse qui, pour rappel, est de trente ans. Schématiquement, cela revient à considérer un traitement, soit l'ublituximab, soit l'un de ses comparateurs, et par la suite l'administration d'une deuxième ligne de traitement, en l'occurrence c'est un mix de traitements, de même en troisième ligne on va pouvoir avoir un mix de traitements.

Dans le détail, ces arrêts de traitement peuvent intervenir à chaque cycle, tous les ans, et des hypothèses simplificatrices sont formulées. À partir d'un score d'handicap EDSS 7, on va supposer un arrêt définitif des traitements. À chaque changement de ligne, on va également supposer que 10 % des patients ne recevront plus de traitements ultérieurs.

Concernant les traitements ultérieurs identifiés, ils vont être différents selon la deuxième ou la troisième ligne. Comme évoqué tout à l'heure, leur identification a notamment reposé sur l'avis

d'un expert, et c'est ainsi que la cladribine est identifiée comme traitement qui peut intervenir en troisième ligne.

Pour ce qui touche le cœur de la détermination de ces séquences de traitement, cela repose à partir d'un avis d'un expert. On a des hypothèses qui sont formulées : si le traitement 1 est par exemple un anti-CD20, alors la ligne 2 sera composée à moitié de tel traitement, à moitié de tel traitement, etc. Un certain nombre d'hypothèses sont formulées.

S'agissant des hypothèses formulées, elles sont simplificatrices, probablement nécessaires. Elles génèrent de l'incertitude qui est en partie explorée. On souligne que certaines d'entre elles, lorsqu'on les fait varier, peuvent avoir un impact important sur le résultat. Mais ce qui nous pose principalement problème, c'est l'identification des traitements en question et la détermination des séquences de prise en charge consécutive aux traitements de première ligne, qui ne reposent pas sur une méthode robuste, car faisant appel à l'avis d'un expert. Ce point fait l'objet d'une réserve méthodologique importante sur cette méthode non robuste de détermination des séquences de traitement.

On passe aux utilités.

Une cheffe de projet, pour la HAS. - Sur la qualité de vie, il n'y a pas de questionnaire EQ-5D qui soit disponible dans les essais cliniques MIMAT 1 et 2. À quel niveau la qualité de vie est-elle prise en compte dans la modélisation ? On a une qualité de vie qui va être définie par stade de handicap, EDSS. Ensuite, des pertes de qualité de vie qui vont être liées aux poussées et aux événements indésirables. Pour la qualité de vie liée au stade de handicap, il n'y a pas d'EQ-5D dans les essais cliniques. Il y avait un questionnaire autre, c'est MSQOL-54, je crois, pour lequel il n'y avait pas de *mapping*. L'industriel a recouru à la littérature. C'est une étude, Lebrun-Fresnay et al., 2017, rétrospective, transversale, conduite dans plusieurs pays, dont la France. Pour la qualité de vie liée aux poussées, c'est également la littérature qui est utilisée, Kobelt et al. Pour la qualité de vie liée aux événements indésirables, ce sont les données qui avaient été précédemment utilisées dans un autre avis économique de la Commission, qui ont été mobilisées.

De manière générale, on a des scores d'utilité qui sont considérés selon l'évolution du handicap, mais indépendamment de la forme de sclérose en plaques et des traitements reçus ; une perte de qualité de vie liée aux poussées qui va également dépendre du stade EDSS ; certaines hypothèses ont dû être posées sur les scores de handicap, puisque tous les stades de handicap n'avaient pas de données de qualité de vie associées disponibles.

Voici les scores d'utilité introduits dans le modèle suivant, le score de handicap. La deuxième colonne, ce sont les désutilités liées aux poussées qui sont considérées. Sur l'estimation de la qualité de vie, une réserve importante a été proposée sur le fait que l'industriel justifie de ne pas utiliser des données de l'essai qui n'ont pas pu être possibles, puisque tous les patients n'étaient pas dans l'ensemble des stades de handicap. L'ensemble des stades de handicap ne pouvait pas être documenté, puisque tous les patients n'étaient pas répartis dans ces stades.

La littérature utilisée ne permet pas non plus de pallier à tout cela, puisqu'il y a aussi certaines limites : notamment le fait que certains stades pour lesquels les effectifs sont assez limités, qu'on n'a pas forcément les taux de remplissage rapportés, et certaines hypothèses d'équivalence entre stades EDSS doivent être considérées pour pallier au manque de données. Cela permet tout de même d'avoir des données françaises. Le fait est que cette étude est transversale, on n'a pas un suivi longitudinal des patients.

Le deuxième point rapporté dans cette réserve, c'est qu'on s'est posé beaucoup de questions sur la prise en compte des poussées et dans quelle mesure on est sûr qu'il n'y a pas un double comptage sur la prise en compte des poussées. On est rassuré en partie par l'argument que l'industriel apporte sur le fait qu'il n'y ait pas de double comptage, mais d'un autre côté on n'est pas trop rassuré, parce qu'on ne peut pas être sûr dans la manière dont c'est collecté et dans la manière dont sont décrits l'aspect clinique des patients dans l'étude. Les patients n'avaient pas une poussée qui était vraiment très proche, donc on ne peut pas être sûr qu'il n'y avait pas de double comptage.

Peut-être que sur la validité, on peut vous proposer de passer et de revenir si jamais il y a besoin par la suite.

Un chef de projet pour la HAS. - J'enchaîne sur les coûts. Dans cette analyse, on a trois principaux postes de coûts. Le premier est lié à la prise en charge de la maladie, en différenciant des coûts liés à la prise en charge par niveau de handicap et liés à la prise en charge des poussées. On a un autre gros poste de coûts lié aux traitements : l'acquisition, l'administration, le suivi spécifique lié aux traitements et la prise en charge des événements indésirables induits par ces traitements. Enfin, un poste lié à la prise en charge de la fin de vie pour les patients qui seraient amenés à décéder.

D'une manière générale, la mesure des ressources consommées est décrite par l'industriel et la valorisation est réalisée en conformité avec les recommandations. Mais on attire votre attention

concernant les coûts de prise en charge liés à la maladie : il n'est pas exclu que certaines des ressources identifiées par Kobelt et al., l'étude principalement considérée pour documenter ces coûts de prise en charge, ne se recoupent pas avec les ressources consommées pour la prise en charge des poussées, qui elle est documentée par l'étude de Lebrun-Fresnay, qui est la même mobilisée pour l'utilité, et que cela puisse se recouper avec les ressources consommées liées au suivi médical des traitements. Ce sont des publications dont on n'a pas accès à l'ensemble du détail. Des postes de coûts sont décrits et certains pourraient présenter des similitudes en matière de ressources.

D'une part, ce risque n'est pas exclu et l'impact attendu pourrait être important. On a uniquement des analyses de sensibilité univariée de plus ou moins 20 %, mais finalement, on n'a pas d'analyse de sensibilité excluant un poste de coût pour voir ce que cela pourrait donner avec ou sans. Cela fait l'objet d'une réserve méthodologique importante.

On peut passer aux résultats.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- À l'issue de cette modélisation sur l'efficience, sur un horizon temporel de 30 ans, on a une frontière d'efficience qui est constituée de trois traitements : tériflunomide, ponesimod et ocrelizumab. Tous les autres traitements sont dominés strictement pour le diméthylfumarate et l'ublituximab et par extension pour fingolimod et ofatumumab.

Suivant les discussions qui auront lieu sur l'aspect méthodologique sur l'efficacité, une réserve majeure viendrait invalider les résultats de l'analyse d'efficience. On vous a présenté une option qui peut être bien sûr discutée, mais cela fait que, par ricochet, cela ne retient pas ces résultats.

Sur les analyses de sensibilité, rapidement. L'analyse de sensibilité probabiliste, l'ublituximab ne maximise jamais le bénéfice net. Sur l'analyse de prix, probablement que les rapporteurs reviendront dessus, des baisses de prix ont été testées, -10, -15 et -20. La baisse de prix à -20 modifie la frontière d'efficience et fait revenir l'ublituximab sur la frontière d'efficience.

De manière générale, beaucoup d'analyses de sensibilité en scénario ont été fournies par le laboratoire. Il y en a une qui ramène également l'ublituximab sur la frontière, on vous l'a présentée tout à l'heure rapidement. Dans la méta-analyse, c'est quand on considère toutes les bornes inférieures des intervalles de confiance à 95 % des traitements. Voilà pour l'analyse de l'efficience.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour passer à l'impact budgétaire, l'objectif formulé par l'industriel est d'estimer l'impact budgétaire pour l'Assurance-maladie de la mise à disposition du

produit aux patients de l'indication ayant fait l'objet d'une demande d'ASMR III. La perspective est celle de l'Assurance-maladie. L'horizon temporel proposé par l'industriel est de cinq ans ; on reviendra là-dessus dans nos propositions d'éléments de conclusion. La population d'analyse est cohérente avec l'objectif défini. Les scénarios comparés sont deux scénarios : un avec, un sans le produit, en ayant à l'esprit que les traitements à disposition sont cohérents avec les comparateurs de l'analyse de l'efficacité, mais que, et cela peut avoir son impact, également certains patients dans les scénarios avec et sans peuvent ne pas recevoir de traitement.

On souligne que, alors que du côté de l'efficacité, on avait un raisonnement qui portait sur des séquences de traitement initié, notamment par le traitement évalué, ici on ne raisonne pas en séquences de traitement, mais en parts de marché.

L'industriel a proposé un modèle de cohortes dont l'approche est dite prévalente et incidente. Vous avez un schéma analytique sur votre gauche. Ce qu'il faut retenir de ce modèle, c'est que, d'une part, il permet la distinction des patients selon l'année d'initiation de leur traitement. C'est un premier point. Le deuxième, c'est qu'il permet de prendre en compte la mortalité et les arrêts de traitement. Un certain nombre de patients sortent, mais ils sont compensés par de nouveaux patients qui entrent et qui initient le traitement. Cette structure nous a pas mal posé problème parce qu'elle est insuffisamment décrite par l'industriel. On associe cette problématique à une réserve méthodologique mineure.

L'estimation de la population cible repose sur les données de l'Assurance-maladie à travers les patients ayant une affection de longue durée et également sur les données de l'Observatoire français de la sclérose en plaques. Cela aboutit à l'estimation d'une population cible pour l'indication évaluée de 31 000 patients. Le recours aux données disponibles nous paraît cohérent. On souligne toutefois que l'effectif de patients spécifiquement précoce, l'indication de l'ASMR III sollicitée, est non précisé. On souligne également qu'au cours de l'horizon temporel de l'analyse, la population cible ne croît pas.

Concernant l'estimation des populations rejointes par les différents traitements inclus, l'industriel a formulé un certain nombre d'hypothèses. La première, je vous l'introduisais en présentant les choix structurels de l'analyse, c'est que 10 % des patients ne reçoivent pas de traitement médicamenteux. C'est un choix qui peut avoir un impact important sur le résultat lorsqu'on le fait varier.

Ensuite, concernant le scénario sans ublituximab, la répartition des parts de marché entre les différents produits va reposer sur les données du GERS, tant en ville qu'à l'hôpital, sur les années 2023 et 2024 et sur un certain nombre d'hypothèses qui ont été formulées. S'agissant de l'introduction de l'ublituximab dans le scénario avec, l'hypothèse formulée est un positionnement en alternative à l'OCREVUS du fait de leurs mécanismes d'action similaires et de leur mode d'administration similaire également.

Concrètement, cela donne lieu dans les hypothèses qui nous sont proposées à une substitution exclusive et progressive. L'ublituximab vient prendre des parts de marché avec un rythme plutôt rapide jusqu'à l'année 3, puis un début de plateau atteint sur l'OCREVUS et pour les autres traitements, il n'y a pas d'impact.

Ce qu'on en retient, c'est que les hypothèses formulées semblent cohérentes, mais une incertitude demeure bien évidemment concernant la dynamique de pénétration du produit sur le marché. On a des analyses de sensibilité à ce sujet avec une dynamique plus pessimiste, une dynamique plus optimiste et la documentation de l'impact budgétaire associé.

L'intégration de données cliniques dans le modèle de l'analyse d'impact budgétaire est très limitée. On a uniquement, comme je vous le disais tout à l'heure en lien avec la structure du modèle, les probabilités annuelles de décès et des probabilités annuelles d'arrêt du traitement, mais c'est à travers les coûts que tout va se passer. Les postes de coûts sont similaires à l'analyse de l'efficacité, à savoir les trois grandes postes que je vous ai décrits précédemment. Mais on attire votre attention sur l'estimation des coûts liés à la prise en charge de la maladie qui reposent et qui sont extraits de l'analyse de l'efficacité.

Cela a pour conséquence que l'effet des traitements sur la progression du handicap est indirectement intégré à l'analyse d'impact budgétaire, dont un effet de l'ublituximab sur la progression du handicap. Comme la cheffe de projet vous l'a expliqué, dans son programme de développement clinique, ce bénéfice sur la progression du handicap n'a pas été démontré.

Néanmoins, et cela a son importance, on est dans une analyse différente de celle de l'efficacité, on est dans une analyse d'impact budgétaire, où l'horizon temporel est réduit, il est de cinq ans versus trente dans l'analyse de l'efficacité. Surtout si on se projette au coup d'après sur les résultats, dans la variation des dépenses liées à l'introduction du produit, cette variation est principalement portée par l'acquisition des produits à hauteur de ■■■ % sur les cinq ans cumulés

de coûts engendrés. A contrario, la variation relative des dépenses liées à la prise en charge de la maladie s'élève à ■■■ %, soit environ ■■■ euros sur l'entièreté de l'horizon temporel.

Étant donné cette part relative jouée par les coûts liés à la prise en charge de la maladie, et bien que l'intégration de l'effet de l'ublituximab sur l'évolution du handicap posant problème méthodologiquement, ce point n'est selon nous pas de nature à invalider l'analyse d'impact budgétaire et ses résultats. On vous propose que dans le cadre de cette présente analyse, cela fasse l'objet d'une réserve méthodologique importante « uniquement ».

Les résultats, j'ai commencé à vous les décrire. À cinq ans, l'impact budgétaire cumulé lié à l'introduction du produit s'élève à environ 67 millions d'euros cumulés, soit une augmentation des dépenses de l'assurance-maladie d'environ 1,8 %. On retrouve les dynamiques que je vous ai décrites avec une augmentation des dépenses principalement portée par l'acquisition des produits en première ligne.

L'exploration de l'incertitude a mis en évidence que dans l'analyse de sensibilité déterminée sur la variabilité des paramètres, le paramètre qui impacte le plus les résultats dans ces variations, c'est la proportion de patients traités, que ce soit dans le scénario avec ou sans le produit.

On a des analyses de sensibilité qui ont fait varier les sources de données considérées pour l'efficacité des produits, mais ce n'est pas celles qui ont un impact le plus important. Ce qui a le plus d'impact, c'est la dynamique de prise de marché du produit. Je vous ai commenté ces analyses précédemment.

Concernant l'impact de la variation des prix sur les résultats de l'analyse, à partir d'une baisse de prix de moins 20 %, toute chose égale par ailleurs, cela amènerait à une économie pour l'assurance-maladie.

Pour synthétiser ce qu'on a pu vous présenter jusqu'à maintenant concernant la conformité méthodologique, du côté de l'analyse de l'efficacité, on a une proposition de réserve méthodologique majeure, quatre réserves importantes, deux réserves mineures. On les a globalement toutes exposées. Du côté de l'analyse d'impact budgétaire, on a trois réserves importantes et deux réserves mineures. Il m'a semblé qu'on vous ait présenté également les plus importantes.

Avant de passer la parole à nos rapporteurs, on souhaite juste vous présenter l'approche et l'impact qu'ont les éléments que l'on a pu vous présenter sur la proposition de conclusion de la Commission.

Pour l'efficacité, l'analyse et les résultats associés seraient invalidés en raison d'une méthodologie non acceptable. Toutefois, on vous propose de mentionner dans la vie de la CEESP qu'au prix revendiqué et selon les hypothèses formulées, le produit était dominé en analyse de référence et dans la quasi-totalité des analyses de sensibilité menées.

Du côté de l'impact budgétaire, sont présentés les résultats de l'analyse à cinq ans, c'est l'analyse de référence de l'industriel, en associant ces résultats à une forte incertitude. On souhaite présenter les résultats à trois ans, pour lesquels l'on estime que l'incertitude est réduite à cet horizon, étant donné notamment la dynamique de prix du marché du produit, avec un infléchissement que j'ai commencé à vous décrire tout à l'heure, et du fait qu'on ait moins de patients incidents à partir de cette année, on pourra revenir sur ces subtilités, et de l'intégration d'un effet non démontré de l'ublituximab sur l'évolution du handicap.

Voilà pour les éléments de conclusion que l'on pourra lire ensemble, avant les rapporteurs et vos questions éventuelles.

M^{me} CHEVREUL.- Merci beaucoup pour cette présentation vivante et claire. Je vais d'abord donner la parole à vos rapporteurs. Je ne sais pas si vous avez déterminé un ordre entre vous.

M^{me} THEBAUT.- Grâce à cette présentation extrêmement claire et extrêmement détaillée, je vais être capable de résumer en 30 secondes le dossier. C'est uniquement grâce à vous. On a compris que vous aviez analysé tous les points. Vous avez une expérience dans la pathologie qui permet d'être capable de juger certains choix sur les cohortes. Grâce à toute cette expérience, on comprend que c'est discutable, mais correct. On va pouvoir éventuellement s'appuyer sur vous pour se centrer sur la question principale.

Il y a deux questions principales. La première c'est que le traitement a deux effets distincts sur les poussées d'évolution du handicap. Eux modélisent à partir du résultat sur l'évolution du handicap. Le résultat n'est pas significatif, ni dans l'essai, ni dans la méta-analyse, où on a un HR dont les bornes de l'intervalle de confiance englobent 1. Ils intègrent cet effet qui n'est pas démontré. C'est sur cela que porte la réserve majeure. La CT a rendu une ASMR V, cela veut dire qu'ils vont dans le même sens que nous, à savoir que cet effet sur ce critère n'est pas démontré. Ce n'était donc pas légitime de simuler cet effet dans le modèle.

La question qui se pose, c'est que si on fait une réserve majeure, ce qui peut être justifié, on se prive d'utiliser ce que nous apprend le modèle qui est que le produit est dominé. Est-ce un problème ou pas ? Je n'ai pas d'avis. Il me semble que de toute façon, on arrive au même résultat.

Soit on dit que le modèle est invalidé et cela a des effets sur la négociation du prix. Soit on dit que le modèle est tout de même informatif, ce qu'il est, puisqu'on regarde ce qui se passe si on prenait des hypothèses à 1 ou à la borne supérieure de l'intervalle de confiance, on a une démonstration que le produit est dominé tout le temps.

Je voudrais juste faire attention peut-être sur la question de la frontière d'efficience quand on fait une baisse de prix à -20 %, parce que là, mais corrigez-moi si je n'ai pas compris, on revient sur la frontière d'efficience, mais dans un nombre limité de tirages. C'est-à-dire qu'il ne revient sur la frontière d'efficience que...

Un intervenant.- Il est dominé, mais il n'est pas efficient.

M^{me} THEBAUT.- Exactement.

Un intervenant.- Efficient, cela dépendrait d'un seuil.

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans l'analyse probabiliste, cela correspond à ce segment.

M^{me} THEBAUT.- Oui, mais on est toujours en dessous de 40 % de tirages, cela veut dire qu'on a 60 % de cas de se tromper.

M. BENARD.- Non, parce que là, il y a cinq traitements, donc tu ne peux pas interpréter la probabilité d'efficience comme s'il n'y avait que deux traitements.

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

M^{me} THEBAUT.- On a tout de même une exploration d'incertitude qui permet d'être informatif, à savoir que le produit n'est pas efficient.

J'ai tout de même une question plus large. Globalement, quelles sont les recommandations de la HAS quand on a justement un HR qui englobe 1 ? Qu'auraient-ils dû faire ? Je ne sais pas exactement. Vous lui reprochez d'avoir testé un scénario où on a toutes les bornes supérieures plutôt qu'uniquement le leur ? Je ne sais pas. C'est une question que je me suis posée. Qu'auraient-ils pu faire pour être parfaitement propres dans l'exploration d'incertitude ? Aussi parce qu'il est possible, à partir du moment où on décide de modéliser quelque chose qui est non significatif. C'est juste une interrogation.

Après, c'est une question stratégique. Veut-on mettre une réserve majeure ou une réserve importante ? Bien évidemment que tout l'enjeu, c'est la question des -20 % du prix. Quelle est la stratégie du laboratoire de nous déposer cela ? Il veut nous démontrer qu'avec -20 % du prix, non

seulement il revient sur la frontière, mais il permet de faire des économies. Le modèle permet de montrer que même à ■■■ % du prix, on n'est pas en efficience. C'est aussi quelque chose qui pourrait être dit. Après, il démontre une économie à ■■■ %. C'est important parce que c'est là qu'il va se passer peut-être des choses qui ont des conséquences de l'avis qui est rendu.

M^{me} CHEVREUL.- Merci, Clémence. Avant de répondre, on va peut-être écouter Maria-Laura.

M^{me} SILVA.- Oui, je remercie encore les chefs de projet et Clémence pour nos discussions. Effectivement, vous avez mis en exergue tous les points qu'on a dits et qu'il est absolument qu'on discute en commission. Je voudrais rappeler quelques points que vous avez déjà évoqués, juste pour qu'on soit d'accord et qu'on n'ait rien oublié. Je rappelle que le laboratoire NEURAXPHARM par stratégie depuis sa création au début des années 2000 rachète des entreprises et des produits. Cela peut jouer dans la stratégie qu'ils sont en train de mettre en place avec ces produits pour la sclérose en plaques. Ils sont spécialisés en neurologie. Malgré le fait d'avoir cette efficience qu'on a vue, d'être dominé dans toutes les analyses, ils revendiquent tout de même une ASMR III et ils déposent un dossier à la CEESP avec des chiffres d'affaires de ■■■■, comme on a vu.

J'aimerais revenir sur l'arsenal thérapeutique qui est assez large pour la sclérose en plaques rémittente-récurrente, pour laquelle ils ont demandé l'ASMR III. De plus, j'aimerais aussi parler du prix aujourd'hui de son principal concurrent. Les tableaux de l'AIB montrent la prise de part du marché de ■■■■ aujourd'hui coûte ■■■ euros TTC de plus. Si on réfléchit à la stratégie, ce serait une source d'économie puisqu'il rentre sur le marché au prix revendiqué de ■■■■, sachant que ■■■■ aujourd'hui, sur la liste en sus, coûte ■■■■. C'est justement celui qui revendique la part du marché qui va répondre. C'est le seul qui prendra la part du marché de l'ublituximab.

À réfléchir sur les deux points que j'ai voulu ajouter sur ce qui a été déjà brillamment dit. Merci.

M^{me} CHEVREUL.- Merci Maria-Laura. Antoine a réagi en premier, ensuite je vais donner la parole à Hassan.

M. BENARD.- La limite des tests d'hypothèses statistiques, c'est quand le test est non significatif. On ne peut pas dire qu'il n'y a pas de différence. On peut juste dire qu'on n'a pas réussi à montrer une différence. Mon avis est que l'effet du traitement est compris entre les deux bornes de l'intervalle de confiance, quelque part entre ces deux bornes. Le fait que le laboratoire ait choisi d'utiliser cette donnée disponible, la connaissance qu'on a de l'efficacité du traitement, ne me

choque pas. Ils ont pris en compte l'information dont on dispose sur l'efficacité du traitement, avec toute l'incertitude qu'il y a sur cette efficacité. Cette démarche ne me choque pas, je n'en ferai pas une réserve majeure. Je ne suis même pas sûr que j'en ferai une réserve pour aller vraiment dans ce sens. Après ça se discute.

Une intervenante.- Je suis d'accord avec toi.

M^{me} LE CORROLLER.- Ça fait penser à un papier qu'avait sorti Briggs 1.12.41 audio 6 il y a quelques années, qui disait que justement, toutes les avancées qu'on fait sur le traitement de l'incertitude, c'est la mort de l'analyse de la minimisation des coûts. Parce que même si on ne trouve pas de différence statistiquement significative, vu les avancées qu'on a faites sur le traitement de l'incertitude, ça n'empêche pas de faire une analyse coût-efficacité et de faire du traitement autour du ratio.

M. SERRIER.- C'est une question qui revient et qui est en parallèle avec l'utilité qu'on a déjà discutée aussi. Quand ils testent, ils montrent qu'il n'y a pas de différence. Du coup, ça veut dire, peut-on considérer tout de même l'étude ? Mais je crois que dans ce cas de figure, tout de même, ils n'ont pas testé seulement.

Un chef de projet, pour la HAS.- il y a deux décisions à apporter, l'une en réaction à la question ouverte posée par Clémence tout à l'heure et celle en réaction à cette intervention. La première, c'est de se dire que le traitement est évalué en comparaison à d'autres, et que ces autres en question, les deux notamment qui l'encadrent sur la frontière d'efficience, OCREVUS et ponesimod, ont fait la démonstration formelle de leur efficacité sur ce critère de jugement. Certes, on ne dit pas qu'il n'est pas efficace, on dit juste qu'il n'en a pas fait la démonstration formelle.

L'enjeu ici dans cette analyse de l'efficience multi-traitement, c'est de chercher à positionner le traitement comparativement aux autres. Aujourd'hui, en utilisant une estimation ponctuelle n'ayant pas fait l'objet avec robustesse d'une différence statistiquement significative, il y a une incertitude forte sur si cette estimation ponctuelle rend compte de l'efficacité moyenne attendue du produit. C'est un premier point qui nous pose problème dans l'intégration dans l'analyse.

D'ailleurs, que ce soit par exemple les collègues ou les chercheurs de l'ICER qui se sont posé la question de l'efficience des traitements dans la prise en charge, à la fin, ce qu'ils concluent, c'est que sur la réduction des poussées, on peut dire des choses. Sur la progression du handicap, ils disent que ce n'est pas possible de positionner l'ublituximab par rapport aux autres. C'est formulé

en anglais, mais leur conclusion, c'est qu'ils ne sont pas en mesure de le faire. Il y a une incertitude trop forte. Ça, c'est un premier point.

Sur ce qu'il aurait fallu faire, c'est une très bonne question. Nous nous sommes posé la question. Il n'y a pas de recommandation forte dans la matière. Ce qui est sûr, c'est qu'explorer l'incertitude en faisant varier tout le monde, ça ne répond pas à la question entièrement. La certitude forte pose sur l'efficacité attendue du produit, donc il aurait fallu à minima la faire varier, toute chose égale par ailleurs, et pas uniquement s'attacher à faire varier les deux extrêmes des bornes basses inférieures et supérieures pour l'ensemble des traitements.

M^{me} THEBAUT.- Pourquoi l'analyse coût ne suffit pas ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est une part de l'information, selon moi, où l'on tient compte dans l'incertitude qui joue sur l'ensemble des paramètres. Mais je ne pense pas que cela puisse permettre de répondre à la question uniquement de l'incertitude relative à l'effet du traitement. Ce sont les deux réactions qui me viennent à l'esprit.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On a rebloqué tout le sujet en se disant qu'on venait introduire une quantité d'effets pour lesquels on n'était pas très à l'aise, et que le fait de ne pas avoir cette analyse de sensibilité toute chose égale par ailleurs nous bloquait sur le fait d'introduire ce HR.

M. BENARD.- Ils n'ont pas fait d'analyse de sensibilité déterministe sur l'efficacité du traitement ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Nous, on s'est amusés à le faire.

Un chef de projet, pour la HAS.- Sans surprise, c'est très dominé.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Quand on change, cela ne change que pour la première ligne parce qu'il y a aussi l'effet d'ublituximab qui est pondéré pour les séquences de traitement. Mais quand on ne change que pour la première ligne et avec un ■ % pour essayer de pousser l'analyse de sensibilité, oui, on est toujours dominés.

M. BENARD.- L'alternative serait-elle si on considère qu'il n'y a pas d'effet sur l'évolution de la maladie ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, on a mis un HR égal à 1.

M. BENARD.- Si on mettait un HR égal à 1, bien sûr, on défavoriserait le traitement évalué, mais il est déjà dominé. Comme il est déjà dominé, le fait de tenir compte de l'information disponible

qui est effectivement un peu en sa faveur, même si je considère que c'est l'information dont on dispose, dans cette situation où leur situation favorise le traitement, ils sont tout de même dans une situation où ils sont dominés. L'effet de ce choix de prendre en compte l'information disponible n'est pas énorme dans les conclusions.

Un chef de projet, pour la HAS. - Là, où il faut faire attention, c'est effectivement cet effet, cette domination, elle est en tenant compte du prix revendiqué et du prix public des comparateurs. Là où on comprend leur stratégie et ils le discutent d'ailleurs, c'est qu'à chaque fois, forcément, il y aura toujours une réduction du prix qui pourra permettre de faire possiblement repasser le prix dans un RDCR positif, en n'ayant pas connaissance du prix négocié. C'est quelque chose qui nous a posé question. Il nous semble dans l'exercice aujourd'hui de l'intérêt de l'analyse de l'efficience et d'évaluation économique, elle réside aujourd'hui dans la façon dont elle est positionnée par les textes, dans l'évaluation de l'innovation. Aujourd'hui, ce n'est plus chercher à évaluer l'innovation, c'est chercher à évaluer l'économie. Dans ces plusieurs interventions, le payeur explique qu'il sait comment gérer la fixation d'un prix lorsque qu'il n'y a pas d'innovation démontrée.

M^{me} CHEVREUL. - Je suis assez d'accord avec toi.

Une cheffe de projet, pour la HAS. - Il y a peut-être juste une subtilité sur l'avis de transparence, parce que c'est une ASMR V qui a été octroyée, pour l'ASMR III revendiquée, mais non pas versus tétriflunomide, mais dans la stratégie, qui est tout de même un peu différent.

Par contre, oui, l'avis de transparence redit bien qu'il n'y a pas eu d'effet démontré sur la progression, mais ce n'était pas le critère de jugement principal. Sur le critère de jugement principal, le taux des poussées, il est démontré que le produit a un effet sur la réduction des poussées.

Un chef de projet, pour la HAS. - Dans l'aire thérapeutique, c'est courant d'évaluer les traitements sur les poussées.

M. BENARD. - Je comprends l'incertitude très élevée sur ce paramètre spécifiquement. Mais je serais plus favorable pour mettre une réserve majeure sur l'incertitude globale majeure plutôt qu'une réserve sur l'aspect méthodologique.

M. SERRIER. - Il ne faut pas forcément le mettre sur le fait d'avoir utilisé cela, mais plutôt de ne pas avoir suffisamment... C'est une question pour moi qu'il faut qu'on se pose plus largement, parce que je suis le premier à être très carré sur « il faut mettre une réserve haute », mais encore

une fois, on a un produit qui est dominé dans tous les sens, en long, en large et en travers, je te rejoins là-dessus.

Mais il faut remettre dans le contexte, c'est une ASMR V, de toute façon, cela ne servira à rien. Ce ne sera pas écouté. Mais sur le principe, on est dans un cas de figure où, si l'industriel avait un résultat défavorable et qu'il ne voulait qu'il ne soit pas écouté, il ferait en sorte que son. Même si je ne pense pas que ce soit le cas forcément, cela veut dire qu'il faut aussi qu'on soit capable de s'adapter et, dans ces cas de figure, dire quelque chose. Parce que là, typiquement, on a l'information : il est dominé dans tous les sens.

Effectivement, c'était ma remarque, là où je voulais en venir. Le fait d'apprécier et de ne pas faire, on sait que c'est en sa faveur. Cela veut dire qu'en gros, même si on met en question ce choix, il est toujours dominé. À mon sens, c'est à nous de fixer les règles, il faut voir si on ne peut pas soit faire sauter la réserve majeure, soit poser la réserve majeure, mais mettre un truc très explicite, disant que la réserve est en faveur du produit, et que tout porte à croire que cela restera dominé ou qu'il est dominé. À un moment donné, il faut aussi que l'on se sente libre. Il y a la règle et l'interprétation de la règle. La règle, à la base, est pour dire que si on a une incertitude qu'on ne peut rien dire, dès qu'on met une réserve majeure, on fait tout sauter. Il y a un gros problème méthodologique, mais pour autant, on peut dire quelque chose. À mon avis, il faut qu'on trouve une solution.

De manière plus large, on en a discuté, mais à un moment donné, et cela dépasse ce dossier, il faudra vraiment qu'il y ait une réflexion sur le côté « c'est vrai avec les produits dominés » et c'est vrai, à mon avis aussi, si un jour il y a un seuil. C'est-à-dire si un industriel arrive en revendiquant quelque chose de défavorable, cela veut dire que s'il revendique quelque chose qui est dominé ou s'il revendique quelque chose qui est bien au-dessus du seuil, s'il y a un seuil, il n'est même pas évalué.

Une cheffe de projet, pour la HAS. - C'est ce que j'allais dit.

M. SERPIER. - On valide cela. J'ai l'impression que ce qu'on fait là, c'est presque qu'au mieux, on va remonter son évaluation, alors que lui dit qu'il n'est pas efficient. Cela nous ferait gagner du temps à tous et peut-être qu'on pourrait évaluer plus de dossiers.

Un dernier point qui me chagrine beaucoup, qui n'était pas dans votre présentation, mais qui était dans le document. C'est cette histoire de nombre de patients incidents annuels qui diminue. Ça me perturbait énormément.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Cela nous a beaucoup occupés.

Un chef de projet, pour la HAS.- On s'est dit qu'en première lecture, on n'allait peut-être pas entrer dans ces détails. Pour résumer, en gros, c'est un traitement qui a vocation à être pris par les patients longtemps. On tient compte des arrêts traitements, mais globalement, sur un horizon plutôt court, on ne s'attend pas à ce qu'une majorité des patients arrête le traitement. Au bout de trois ans, on a un stock de patients prévalents traités par le traitement qui s'accumule plutôt que de nouveaux patients qui viennent être traités. C'est notre interprétation des hypothèses qui nous sont données.

Cela s'ajoute au fait qu'à partir de la troisième année, la part de marché grandissante du produit sur le produit challengé, les cartes deviennent de plus en plus faibles. On gagne ■■■ par an, alors qu'avant, on en gagnait ■■■ par an. Le fait qu'on cumule des patients prévalents et que le produit gagne moins de part de marché fait que le nombre de nouveaux patients qui se voient traités par le produit est de plus en plus limité. Là où cela a son importance, et la cheffe de projet l'a introduit dès le début de notre présentation, c'est qu'en fait le produit est plus coûteux dans son traitement en année 1 parce qu'il y a quatre perfusions, dont dix doses.

M. SERRIER.- Je suis désolé, mais je ne comprends pas. Normalement, c'est une cohorte ouverte. Ça veut dire qu'au départ, il y a des patients, éventuellement qui étaient déjà là, et il y a un nombre incident qui est autour de 1 000, si je me souviens bien. Admettons qu'il y ait 1 000 nouveaux patients qui sont identifiés et qui sont là. Potentiellement, s'il y a des décès, il y a des patients qui sortent. S'il n'y a pas de décès ça simplifie. Mais l'année d'après, si l'incidence est de 1 000 par an, il y a de nouveau...

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

M. SERRIER.- Il y aurait toujours 1 000. Après que tu me dises que sur les 1 000, ils ne sont pas tous traités c'est autre chose. Mais l'incidence est de 1 000 tous les ans.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Au départ, ils nous disent qu'il n'y a pas d'incident. Quand on regarde le modèle Excel, on comprend qu'il y a tout de même des patients qui entrent, mais qui entrent non pas parce qu'on dit qu'il y a tous les ans une incidence de nouveaux patients, mais plutôt qu'ils fixent un nombre de patients qu'ils veulent traiter. Le fait d'avoir un nombre de patients fixes traités, en année 5, j'ai tous mes patients qui ont déjà été traités jusqu'à l'année 5. Ça me laisse très peu de « place » pour de nouveaux patients, puisque j'ai déjà beaucoup de patients traités et j'ai un nombre fixe que je veux traiter.

M. SERRIER.- Donc ce n'est pas le nombre de cas incidents de la maladie.

Une cheffe de projet, pour la HAS.-C'est ça.

M^{me} CHEVREUL.- Pour le coup, maintenant, il va falloir qu'on se décide. Si on résume la situation, c'est un produit qui a une ASMR qui ne montre pas justement que ce soit une innovation, qui est largement dominé dans certains cas. On pourrait se dire qu'on n'aurait même pas à regarder un avis sur l'efficacité. On l'a regardé, on lui a trouvé beaucoup de défauts, justement sur tout ce qu'on a regardé.

On a pas mal de réserves importantes sur l'efficacité. Il y a déjà quatre réserves importantes, deux réserves mineures. On se demande si on la globale on la laisse globale ou pas. De toute façon, on sait que pour l'ASMR V, ça ne va pas beaucoup se servir. C'est intéressant d'en discuter, parce que méthodologiquement, ça nous pose question. On peut aussi se demander s'ils n'ont pas demandé une ASMR III pour, au bout du compte, présenter cette évaluation médico-économique où on peut faire baisser la frontière d'efficacité. Et hop, si on était à 10 % du prix qu'ils avaient proposé d'un seul coup, ils arrivaient à se l'efficacité et pourraient négocier là. On peut tout imaginer. Même si c'était leur prêter de mauvaises intentions, ce qui compte, c'est que c'est de mauvaise qualité, c'est largement dominé. Qu'on mette une réserve importante ou une réserve majeure, ira-t-on sur une incertitude globale majeure ? Ça peut aussi se poser comme question.

Là tout de suite, il faut qu'on fasse une proposition par rapport à ce qu'on voit et ce qu'on aurait décidé, c'est-à-dire effectivement cette réserve est-elle majeure méthodologiquement ou pas ? Ce n'est pas quelle en est la conséquence. Ensuite, quelle est la conséquence d'avoir cinq réserves importantes et deux mineures sur un nombre de critères qui doit être égal à huit.

Votre proposition, c'était quoi, initialement ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'était que cette réserve méthodologique majeure invalide les résultats de l'efficacité. Toutefois, on pourrait essayer de trouver une manière, dans la conclusion, d'introduire que malgré tout, dans ce qui est déposé, le produit est toujours dominé. Et, dans l'analyse d'impact budgétaire, on présenterait les résultats : ils sont disponibles à cinq ans, en disant finalement, on peut aussi regarder à trois ans où on a peut-être un peu moins d'incertitude au regard de la structure des modèles et l'histoire de l'efficacité. Globalement, cela fait une efficacité invalidée et un AIB présenté.

Sur la question de l'incertitude globale majeure, je ne suis pas sûre qu'on rentre vraiment dans ce cadre. Accepte-t-on l'histoire de l'efficacité ?

M^{me} CHEVREUL.- Pas de souci. Pour le coup, ce que je retiens, et j'aimerais bien que ce soit la dessus qu'on discute, c'est-à-dire la proposition qui est faite : que ce soit plutôt une réserve majeure, et qu'on arrive à souligner le fait qu'on aurait aimé une réserve majeure, mais qu'il apparaît que c'est un produit dominé, et qu'on retienne l'impact budgétaire en disant que le seul qui présente vraiment un intérêt serait celui à trois ans.

Un chef de projet, pour la HAS.- À l'aune de cette proposition, voulez-vous qu'on vous lise, c'est plutôt concis, la synthèse de cette proposition.

M^{me} CHEVREUL.- Ça ressemble à ce que vous aviez écrit. Formidable.

Un chef de projet, pour la HAS.- On a fait en sorte de pouvoir vous emmener à ça. Sans entériner la chose, ça illustrera au mieux ce qu'on a à l'esprit.

M^{me} CHEVREUL.- D'abord, cela convient-il si on part dans ce sens ou voulez-vous faire une contre-proposition ? Bon, on écoute le chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Sur l'efficacité, on rappelle en premier lieu l'objectif. En ce qui concerne la conformité méthodologique, la méthode sur laquelle l'analyse coût-utilité du produit dans la population analysée soulève une réserve méthodologique majeure portant sur l'intégration d'un effet de BRIUMVI sur l'évolution du handicap, alors qu'un tel effet n'a pas été démontré dans les essais cliniques pivots sur le délai d'apparition d'une progression du handicap. Il est attendu que ce choix engendre un fort impact sur les résultats de l'analyse, car la structure du modèle repose principalement sur la modélisation de l'évolution du handicap, sur laquelle l'effet des traitements est appliqué.

En ce qui concerne l'efficacité, la réserve méthodologique majeure portant sur l'intégration d'un effet non démontré du traitement évalué sur la progression du handicap, invalide l'analyse coût-utilité et ses résultats. Au-delà de cette réserve méthodologique majeure, il est souligné qu'au prix revendiqué et selon les choix et hypothèses formulés par l'industriel, le traitement par Solituximab suivi de traitements ultérieurs est dominé en analyse de référence et le demeure dans la quasi-totalité des analyses de sensibilité menées par l'industriel.

Là, on essaye de faire passer ce message.

M. SERRIER.- Au moment où tu annonces la réserve, par rapport à ce que dit Antoine, il faudrait préciser qu'il n'y a pas eu d'analyse en plu, que ce n'est pas testé. Parce que là, c'est très factuel sur le fait que l'effet n'est pas prouvé, c'est tout.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'entends, mais j'ai toujours un peu peur quand on rajoute quelque chose comme ça, parce que s'ils viennent en audition et disent : « Regardez, on sait ce que ça fait maintenant, on vous avait donné l'analyse et d'ailleurs, vous l'avez faite vous-même. Maintenant que vous avez cette information, que fait-on pour la réserve ? »

M. SERRIER.- Ce n'est pas faux. Pour qu'on soit d'accord. S'il y a ce genre de truc, dans un cas de figure, on l'accepte ou on ne l'accepte pas ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Sachant que ça reste dominé.

M. SERRIER.- **M. SERRIER.**- Non, mais de manière générale, parce que c'est un cas de figure qui revient. L'acceptera-t-on ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Ensuite, sur l'analyse d'impact budgétaire, on commence par la conformité méthodologique et on explique le sous-jacent des deux réserves méthodologiques importantes. Sur ces résultats, au prix modélisé d'environ [REDACTED] euros TTC par flacon, selon les choix et hypothèses de l'industriel retenus dans la modélisation, l'introduction de BRIUMVI génère une augmentation des dépenses d'environ 67 millions d'euros cumulés sur cinq ans, soit une augmentation de 1,8 % des dépenses de l'assurance-maladie, portée à [REDACTED] % par l'acquisition des traitements. En année 5, la population rejointe par BRIUMVI s'élève à [REDACTED] patients, pour une population cible de 31 000 patients. Les coûts totaux cumulés dans le scénario sans ublituximab s'élèvent environ à 3,8 milliards d'euros.

Par ailleurs, à trois ans, année à partir de laquelle un infléchissement du rythme de prise de marché du produit serait observé, [REDACTED] % des patients traités en année 3 puis [REDACTED] et [REDACTED] en années 4 et 5, ce que je vous ai expliqué tout à l'heure, l'introduction de BRIUMVI générerait une augmentation des dépenses d'environ 57 millions d'euros cumulés. En année 3, la population rejointe par BRIUMVI s'élève à environ [REDACTED] patients, pour une population cible de toujours 31 000 patients. Cette estimation d'impact budgétaire repose sur une hypothèse de substitution avec ocrelizumab formulée par l'industriel, étant donné leurs mécanismes d'action et de leur mode d'administration similaire.

Pour un traitement donné, l'analyse distingue chaque année les patients nouvellement traités, patients incidents, des patients dont le traitement a été précédemment initié, patients

prévalents. Au fur et à mesure de l'horizon temporel, la population rejointe annuelle par ublituximab devient majoritairement constituée de patients prévalents, dont le nombre de perfusions annuelles est de deux en comparaison aux quatre perfusions annuelles pour les patients qui initient le traitement.

Étant donné l'incertitude relative à la dynamique de prise de marché du produit, part de marché et évolution des patients prévalents versus incidents, et de l'incertitude générée par l'intégration d'un effet non démontré d'ublituximab, les résultats de l'analyse d'impact budgétaire à cinq ans sont à interpréter avec précaution. Considérer les résultats à trois ans permet de réduire cette incertitude par rapport à ceux rapportés à cinq ans.

De manière très synthétique, la conclusion de la commission est que l'analyse de l'efficacité est invalidée par la réserve majeure portant sur l'intégration d'un effet non démontré de BRIUMVI sur la progression du handicap. Par conséquent, l'efficacité du produit n'est pas connue.

Nous avons une proposition de phrase à ajouter en lien avec ce que l'on s'est dit avec la teneur de vos échanges. Au prix modélisé de [REDACTED] euros, selon les choix et hypothèses de l'industriel retenus dans la modélisation, l'introduction de BRIUMVI génère une augmentation des dépenses d'environ 67 millions d'euros cumulés sur cinq ans. Cette estimation concerne le traitement en année 5 de [REDACTED] patients, dont [REDACTED] patients incidents. Ces résultats sont emprunts d'une forte incertitude. À trois ans, année à partir de laquelle un infléchissement du rythme de prise de marché du produit serait observé, l'incertitude globale entourant les résultats est réduite. L'introduction de BRIUMVI génère alors une augmentation des dépenses d'environ [REDACTED] millions d'euros cumulés pour le traitement en année 3 de [REDACTED] patients.

Désolé, j'ai fait un mauvais arrondi tout à l'heure pour le prix du produit.

La phrase que l'on peut ajouter est dans l'esprit du message qui est porté plus haut. L'efficacité du produit n'est pas connue. Néanmoins, au prix revendiqué et en l'absence de démonstration d'un effet de BRIUMVI sur la progression du handicap, il est vraisemblable que le traitement par BRIUMVI soit une stratégie dominée en comparaison au traitement disponible.

Cette proposition repose sur le fait de se dire qu'on prend des distances avec l'analyse que l'on vient d'invalider précédemment, mais pour autant, on fait appel au bon sens avec le prix revendiqué et l'absence de démonstration de l'effet sur la progression du handicap.

M^{me} CHEVREUL. - On est obligé de rajouter « vraisemblable » ? On a une incertitude sur ce sujet ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Ça, c'est à vous de voir.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On a mis la réserve majeure.

M^{me} CHEVREUL.- Oui, mais la réserve majeure n'est pas liée.

M^{me} THEBAUT.- La seule chose, c'est qu'on dit qu'on invalide les résultats, et après on nous dit oui, on va regarder.

M^{me} CHEVREUL.- Parce que le « vraisemblable » est trop faible. Il est apparié.

M. SERRIER.- Ou dans ce cas, allez jusqu'au bout pour être factuel. Dire selon l'étude menée...

Un chef de projet, pour la HAS.- On peut repartir des éléments tels que c'est formulé plus haut : il est souligné qu'au prix revendiqué, selon les choix et les hypothèses de l'industriel les traitements dans les analyses. C'est juste pour conclure, on vous propose de la conditionner, en prenant des distances avec les analyses.

M. SERRIER.- C'est pour être cohérent avec le fait qu'on a invalidé le reste.

M^{me} CHEVREUL.- Antoine.

M. BENARD.- Juste pour être au clair, ASMR V, ça veut dire quoi dans la négociation ?

M^{me} CHEVREUL.- Ça veut dire qu'ils ne prennent pas en compte l'évaluation médico-économique. Il n'y a pas d'innovation.

M. SERRIER.- Normalement, s'ils avaient revendiqué une ASMR V, ils ne déposaient pas de dossier.

M^{me} CHEVREUL.- De façon générale, de temps en temps, ils regardent les IV, mais ils ne regardent pas les V.

Un intervenant.- Ça ne change rien.

M^{me} CHEVREUL.- Ils ne prennent pas en compte l'évaluation médico-économique. Peut-être qu'ils veulent essayer de diminuer cet effet, d'amortir cet effet par cette recherche.

Un chef de projet, pour la HAS.- Sachant que cette ASMR V est formulée dans la stratégie thérapeutique, dont les traitements CD20, donc il y a aussi un mix de traitements.

M^{me} CHEVREUL.- Cela me va, du moment qu'on ne dit pas, il est vraisemblable.

Un chef de projet, pour la HAS.- On reprend la formule.

M^{me} CHEVREUL.- Je ne suis pas la seule à décider, mais pour le coup, il faut qu'on soit très clair sur la situation.

M. SERRIER.- Quelle formule ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce serait plutôt celle-ci.

M^{me} CHEVREUL.- Il est souligné qu'au prix revendiqué selon les choix et hypothèses fournis par le site, le traitement est... C'est factuel.

Un chef de projet, pour la HAS.- On intégrerait ça dans l'avis derrière.

M^{me} CHEVREUL.- On retient les réserves majeures. On retient la proposition que tu as faite. On intègre ça pour ne pas se tortiller. Ça vous convient ? Si ça convient à tous, on te laisse l'intégrer dans l'avis pendant qu'on procède au vote. Samantha, je vous laisse procéder au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- 22 votes favorables.

M^{me} CHEVREUL.- Merci beaucoup, Samantha.

M. BENARD.- Juste une chose, parce que je réagissais tout à l'heure encore un peu de façon désabusée au fait que les laboratoires n'avaient encore pas mesuré l'utilité par le questionnaire EQ-5D dans les essais cliniques qu'il avait conduits. J'ai eu une réponse. J'ai une connaissance qui occupe un poste important dans l'évaluation médico-économique dans un laboratoire, qui m'a dit que le questionnaire EQ-5D étant très peu discriminant, s'ils l'utilisent dans les essais cliniques d'efficacité, on va ensuite leur demander de les utiliser dans les modèles de décision. Ce ne sera pas du tout à leur avantage, donc ils préfèrent utiliser les données de la littérature pour alimenter leurs modèles. Il ne faut pas s'attendre à en avoir avant longtemps.

M. SERRIER.- Si tout le monde fait ça, il n'y a pas de données dans la littérature.

M. BENARD.- Ce sont des données de *mapping*, généralement.

Une intervenante.- C'est santé spécifique ou générique.

M^{me} CHEVREUL.- Ils choisissent, bien sûr.

M. BENARD.- Il ne faut pas s'attendre à avoir des données d'utilité dans les essais cliniques.

M^{me} CHEVREUL.- Jean-Pierre voulait rajouter quelque chose.

M. THIERRY.-Comme novice. Quand vous faites des projections sur le marché et sur les parts de marché, vous regardez ce que disent les analystes financiers ? Parce que souvent, ils ont énormément d'informations. Par exemple, OCREVUS va sortir une formule sous-cutanée injectable en dix minutes dans le cabinet du neurologue qui permettra aux patients de ne pas se déplacer dans un centre pour la perfusion de deux heures. Les analystes disent que OCREVUS va augmenter sa part de marché. Il peut avoir un créneau, mais assez court potentiellement. C'est pour cela que je dis que le modèle, je le comprends très bien, mais la projection sur les parts de marché, il y a vraiment d'autres éléments à prendre en compte.

M^{me} CHEVREUL.- On est à l'heure.

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