

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

12 janvier 2021

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.

Avis économique ECO-EFFI 420 : KAFTRIO

Un chef de projet du SEESP.- Je vais vous projeter la présentation.

Nous allons vous présenter l'évaluation de KAFTRIO, une trithérapie en association à l'ivacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose, âgés de 12 ans et plus, homozygote pour la mutation F508del, ou hétérozygote à fonction minimale. Nous remercions les rapporteurs, Emmanuelle Fourneyron et Hassan Serrier pour leur implication tout au long de l'instruction de ce dossier.

Nous commençons par le contexte de la demande. Le laboratoire Vertex a reçu son autorisation de mise sur le marché le 21 août 2020, et c'est dans ce même périmètre que le laboratoire demande le remboursement, pour rappel, chez des patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes et hétérozygotes à fonction minimale.

C'est dans le cadre d'une primoinscription que le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR de niveau II. Il revendique le prix de [REDACTED] euros par boîte pour un mois de traitement. À cela, il faut ajouter le prix de KALYDECO, de [REDACTED] euros pour un mois de traitement également, car c'est en association que KAFTRIO est indiqué. Pour rappel, KALYDECO est également commercialisé par le laboratoire Vertex. Le chiffre d'affaires en deuxième année pleine de commercialisation est d'environ [REDACTED] d'euros TTC.

Dans l'instruction de ce dossier, le laboratoire s'est appuyé sur trois études. Les deux premières études, l'étude 103 et l'étude 102, sont toutes les deux des phases 3 multicentriques randomisées contrôlées. L'étude 103 se concentre sur l'indication concernant la population homozygote. Elle a pris pour comparateur le produit SYMKEVI, également commercialisé par le laboratoire Vertex. La durée de l'essai est de quatre semaines. Il a été effectué sur 107 patients, avec pour critère principal le volume expiratoire maximum par seconde, le VEMS.

Pour l'étude 102, nous avons cette fois-ci pour comparateur les meilleurs soins de support, sur une durée de 24 semaines et avec 403 patients, avec pour critère principal également cette variation absolue du VEMS. Le laboratoire a également mis en place une étude d'extension en ouvert, l'étude 105, qui comprend 507 patients, les patients de l'étude 102 et 103. Cette étude dure 96 semaines et permet de mettre en avant notamment la tolérance à long terme.

Concernant l'analyse critique de l'efficacité, je vous rappelle les choix structurants que le laboratoire a faits. Le laboratoire nous a présenté un modèle avec pour horizon temporel une durée de 40 ans et quatre scénarios, à 10 ans, à 20 ans, à 30 ans et à vie entière.

Tout au long du dossier, la population d'analyse a été divisée en deux populations distinctes et les résultats ont été présentés distinctement. Nous avons cette première partie de l'indication

qui concerne la population homozygote, avec pour options comparées les meilleurs soins de support seuls, ORKAMBI et les meilleurs soins de support, SYMKEVI et les meilleurs soins de support. Pour la population hétérozygote, une seule option est comparée, les meilleurs soins de support seuls, car pour rappel cette population hétérozygote n'a pas d'alternative thérapeutique pour le moment.

Le laboratoire a présenté un modèle de microsimulation associé à un modèle de survie. Dans ce modèle de microsimulation, une cohorte de 2 000 patients est générée pour chaque traitement et pour chacune des deux populations, et ensuite est modélisée pour chaque patient l'évolution des paramètres en fonction du traitement et de l'histoire naturelle de la maladie. Ce processus de microsimulation va ensuite alimenter un modèle de survie qui, lui, va déterminer à chaque cycle la probabilité de décès.

Finalement, dans cette microsimulation, 9 paramètres sont actualisés à chaque cycle. Ce sont les suivants : l'âge des patients, le niveau de VEMS, le Z-score du poids pour l'âge, la survenue d'une exacerbation pulmonaire, l'éligibilité à une transplantation pulmonaire et sa réalisation, le développement d'un diabète, la survenue d'évènements indésirables, et l'arrêt du traitement. Ces 9 paramètres sont actualisés à chaque cycle et vont avoir un impact sur la modélisation, bien évidemment, et sur le résultat in fine.

Concernant les hypothèses de modélisation et les cinq réserves importantes que nous vous proposons, il y a d'abord trois premières réserves importantes qui concernent notamment le niveau de VEMS. Je le disais, c'est l'un des 9 paramètres actualisés dans la microsimulation. L'effet de traitement appliqué sur ce niveau de VEMS est considéré sur deux périodes distinctes dans le modèle.

Nous avons une première période, la période d'observation des essais, qui dure 24 semaines. Pendant cette période, pour la population hétérozygote, les résultats proviennent de l'essai 102, donc là il n'y a pas de problème, mais pour la population homozygote, là, les résultats proviennent d'une comparaison indirecte, avec deux méthodes qui sont appliquées, une méta-analyse et une méthode de Bucher. C'est cette méthode de Bucher qui nous pose problème, car elle soulève finalement de nombreuses limites.

On a d'abord une hypothèse de stricte comparabilité des essais qui est faite sans aucun ajustement derrière, et puis on a des résultats de comparaison KAFTRIO versus ORKAMBI qui ne sont pas significatifs. C'est donc cette méthode de Bucher, et plus globalement cette comparaison indirecte, qui nous pose problème. En plus, nous n'avons pas de discussion des limites ni d'analyse des résultats présentés par le laboratoire. Nous vous proposons donc une première réserve importante sur ce point.

Je vous le disais tout à l'heure, concernant ce niveau de VEMS et son évolution, nous avons deux périodes, la première période d'observation des essais et la période post-observation des essais où l'on est à partir de la 25^{ème} semaine. À partir de cette 25^e semaine, le niveau de VEMS de tous les patients se dégrade. C'est en lien avec l'évolution naturelle de la maladie.

Nous vous proposons donc une deuxième réserve importante sur cette dégradation du niveau du VEMS, qui est équivalente pour les deux populations, homozygote et hétérozygote. Finalement, il y a donc une hypothèse d'équivalence entre les populations qui ne peut pas être vérifiée, qui n'a pas été justifiée par le laboratoire, et dont l'impact sur le résultat est inconnu car nous n'avons pas eu d'analyse de sensibilité sur cette hypothèse. Voilà concernant cette deuxième réserve importante.

La troisième réserve importante s'applique durant la deuxième période, donc post-observation des essais. Je vous l'ai dit, il y a une dégradation du niveau de VEMS, et le laboratoire a décidé d'appliquer un taux de diminution de cette dégradation uniquement pour les patients sous traitement modulateur du CFTR. Ils appliquent finalement un effet relatif à cette diminution déjà appliquée à tous les patients. En fait, cet effet relatif a été observé sur une étude à deux ans, mais il est appliqué dans le modèle sur tout l'horizon temporel. Là, finalement, on a un effet traitement relatif constant, appliqué sur un horizon temporel de quarante ans pour l'analyse de référence. C'est pourquoi nous souhaitons vous proposer une réserve importante sur ce point, car là non plus, nous n'avons pas d'analyse de sensibilité permettant de mesurer l'impact de cette hypothèse.

La quatrième réserve, cette fois-ci, concerne le paramètre des exacerbations pulmonaires. Pour les patients sous meilleurs soins de support, le laboratoire a appliqué une équation de Whiting qui permet de mesurer la fréquence des exacerbations pulmonaires, calculée en fonction de l'âge et du niveau du VEMS. Pour les patients recevant un traitement modulateur du CFTR, le laboratoire décide d'appliquer un risque relatif de survenue d'exacerbations pulmonaires. Ils appliquent ce risque relatif à cette équation. Or, ce risque relatif, encore une fois, est appliqué sur tout l'horizon temporel. Nous regrettons donc de ne pas avoir d'analyse de sensibilité sur ce point, donc nous vous proposons une réserve importante sur ce risque relatif appliqué sur tout l'horizon temporel.

Le dernier point sur ces hypothèses de modélisation concerne l'observance. En effet, il y a une diminution de l'observance après la période d'observation des essais qui est appliquée. Cette diminution de l'observance a un impact sur les coûts, donc elle réduit bien les coûts, mais elle ne touche pas à l'efficacité. Là encore, nous vous proposons cette cinquième réserve importante.

C'était donc concernant les hypothèses de modélisation. Maintenant, nous vous proposons une réserve importante concernant la validation. En effet, nous avons demandé plusieurs validations externes que le laboratoire n'a pas su nous fournir. Voilà la réserve que nous vous proposons.

« Validation externe des résultats du modèle insuffisante, aucune comparaison des sorties du modèle pour le bras meilleurs soins de support aux données de la littérature n'est discutée ni présenté. »

Voilà sur ce point.

Ensuite, concernant la valorisation des données et plus particulièrement l'estimation de l'utilité, nous vous proposons une réserve majeure, parce que dans le calcul de l'utilité liée aux bénéfices respiratoires, le laboratoire décide d'appliquer une valeur d'utilité EQ-5D par niveau de sévérité VEMS. Pour cela, il se base sur une étude faite au Royaume-Uni chez 401 patients de 18 ans et plus souffrant de mucoviscidose. Jusque-là tout va bien, sauf que le laboratoire suppose ensuite que parce qu'une utilité en fonction du VEMS est appliquée, cette utilité EQ-5D ne prend pas en compte les autres bénéfices non liés à l'amélioration de la fonction respiratoire. Il cite la perception de la santé, la vitalité, les interactions sociales, etc.

En partant de cette supposition, le laboratoire décide finalement d'ajouter à cette valeur d'utilité EQ-5D d'autres utilités calculées à partir d'un questionnaire spécifique. Finalement, ils appliquent un incrément d'utilité calculé à partir d'un questionnaire spécifique. Nous avons donc une méthode hybride mélangeant des données EQ-5D à des données d'un questionnaire spécifique. Si nous nous basons sur notre guide méthodologique, la méthode est non recommandée. C'est le premier point qui est dérangeant, à savoir cette méthode hybride.

Le deuxième point, c'est que nous avons une analyse en scénario concernant cette suppression d'incrément d'utilité appliquée à KAFTRIO uniquement. Nous avons donc une analyse en scénario avec cet incrément d'utilité qui n'est pas appliqué et là, nous avons une augmentation du RDCR de 30 %. Par rapport à ces deux points, nous vous proposons une réserve majeure intitulée de la façon suivante.

« Application d'une utilité supplémentaire mentionnée dans le dossier comme non liée aux bénéfices respiratoires, issue d'un questionnaire spécifique. »

L'autre point, concernant la valorisation des données, c'est sur l'estimation des coûts. Là, nous avons un coût de prise en charge de la maladie qui est calculé à partir d'une étude française de Chevreul. Nous avons un coût global, donc des coûts qui sont agrégés, et le laboratoire pondère ensuite ces coûts à de multiples reprises. Il y a une première pondération qui se fait, avec ces coûts agrégés qui sont pondérés par la proportion de chaque poste de coût, et cette proportion

Concernant les réserves de l'impact budgétaire, nous vous proposons une première réserve importante, car le laboratoire nous a fourni un modèle avec des données brutes sans aucune présentation des détails du calcul, avec une difficulté de variation des paramètres. Nous proposons donc une réserve importante là-dessus, « *absence de présentation du détail des calculs des coûts annuels par patient* ».

Nous proposons une deuxième réserve importante, mais qui est la même que celle que nous vous proposons pour l'analyse de l'efficacité, avec une utilisation de coûts agrégés issus de la littérature et repondérés à plusieurs reprises, et une dernière réserve importante concernant l'absence d'analyse de sensibilité déterministe, notamment en faisant varier les hypothèses de prix de KAFTRIO et la taille de la population cible.

Maintenant, concernant les résultats de l'impact budgétaire, nous avons un impact budgétaire sur trois ans pour la population hétérozygote s'élevant à environ [REDACTED] d'euros. Pour la population homozygote, nous avons un impact budgétaire sur trois ans de [REDACTED] d'euros environ. Cela nous fait un total sur trois ans d'un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros pour la population de l'indication, homozygote et hétérozygote, concernant le traitement de [REDACTED] patients.

Nous avons également voulu vous présenter les données suivantes. Le coût d'acquisition de KAFTRIO cumulé sur trois ans s'élève à [REDACTED] d'euros, soit 81 % de la dépense totale pour la population concernée, qui est de [REDACTED] d'euros. Il est à noter également que l'impact budgétaire sur les coûts d'acquisition correspond à 104 % de l'impact budgétaire total, soit [REDACTED] d'euros.

Voilà pour les résultats de l'impact budgétaire.

Un chef de projet du SEESP.- Merci pour cette présentation. Très brièvement, je passe sur le tableau de synthèse des réserves. Nous n'allons pas nous étendre dessus puisque tout vous a bien été présenté. Les premières réserves concernent la modélisation, avec les cinq réserves importantes.

Je signale simplement qu'à ces réserves importantes, nous avons ajouté trois réserves mineures, mais qui n'ont pas de gros impact sur le résultat. Nous avons ensuite une réserve importante sur la validation, qui est insuffisante, et sur les utilités. Nous vous proposons donc cette réserve majeure associée à deux réserves mineures sur l'absence de données d'utilité françaises et sur l'absence de justification quant à la non-prise en compte des utilités associées aux événements indésirables. Enfin, nous proposons une dernière réserve importante sur la mesure et la valorisation des coûts.

En ce qui concerne les réserves sur l'étude d'impact budgétaire, il y a trois réserves importantes sur lesquelles je ne reviens pas puisqu'elles viennent de vous être présentées.

Nous pouvons tout de suite passer à la proposition d'avis de la commission. Je reviens d'abord brièvement sur le contexte, puisque ce sont toutes les choses qui vous ont été présentées début sur la présentation de l'indication, la définition des populations et la présentation de la population cible. Nous présentons dans ce contexte aussi les revendications de l'industriel, avec le SMR important et l'ASMR II. Nous précisons dans ce contexte que les RDCR de l'analyse de référence sont invalidés par la commission. Toujours dans ce contexte, nous avons remis les conclusions de la contribution d'une association de patients que nous avons reçue, l'association Vaincre la mucoviscidose.

Si nous nous intéressons maintenant à l'analyse de l'efficacité, en ce qui concerne dans un premier temps sa conformité méthodologique, la méthode soulève une réserve majeure qui porte sur l'estimation non conforme de l'utilité en analyse de référence. Cette hypothèse n'est pas recevable, d'autant plus qu'il était possible de n'utiliser que des données EQ-5D en analyse de référence, comme le montre une analyse de scénario présentée par le laboratoire. L'analyse soulève également cette réserve importante que je ne vais pas redétailler ici.

En ce qui concerne l'efficacité, compte tenu de la réserve majeure qui porte sur l'estimation de l'utilité, les RDCR qui sont présentés en analyse de référence ne sont pas retenus. En revanche, l'industriel a présenté une analyse de sensibilité qui permet de s'affranchir de cette réserve majeure, puisqu'elle n'applique que les données EQ-5D pour les utilités. Ces résultats sont donc conformes et peuvent être interprétés, en sachant que tous les autres paramètres du modèle restent inchangés par rapport à l'analyse de référence.

Nous vous proposons donc de présenter ces résultats. D'après cette analyse de sensibilité qui est conforme, au prix revendiqué et sous les hypothèses et choix méthodologiques de l'industriel, les RDCR à quarante ans retenus par la CEESP sont estimés à 845 902 euros par QALY versus les meilleurs soins de support pour les patients hétérozygotes, et à 853 705 euros par QALY versus les meilleurs soins de support pour les patients homozygotes, en sachant que les traitements ORKAMBI et SYMKEVI ne sont pas sur la frontière d'efficacité selon le principe de la dominance étendue.

Nous précisons que ces résultats sont fondés sur des hypothèses optimistes quant à la durée de l'effet protecteur de KAFTRIO, notamment sur la vitesse de la dégradation du VEMS, mais aussi sur la diminution des exacerbations, puisque l'efficacité relative versus les meilleurs soins de support est supposée constante sur tout l'horizon temporel. Nous avons un recul très limité dans les essais de KAFTRIO, et nous avons seulement quelques données disponibles sur le long terme,

notamment pour l'un des comparateurs, ORKAMBI, avec un suivi de cinq ans, mais ces données ne permettent pas de venir conforter cette hypothèse d'effet relatif constant sur un horizon temporel de quarante ans. Dans le cas où nous aurions une efficacité relative de KAFTRIO qui diminuerait dans le temps, avec donc une dégradation du VEMS qui serait plus rapide ou un risque d'exacerbation qui augmenterait, nous aurions des RDCR qui augmenteraient par rapport à ceux qui sont présentés juste au-dessus.

L'étendue de la variation des résultats n'est pas connue, puisque nous n'avons pas d'analyse de sensibilité sur la variation de ces paramètres. De plus, nous avons une hypothèse sur le taux d'observance appliqué après la période d'observation des essais cliniques qui n'est pas suffisamment justifiée et qui ne génère en fait qu'une baisse du coût d'acquisition sans que l'efficacité des traitements ne soit impactée. Nous précisons que toutes ces hypothèses sont très largement en faveur de KAFTRIO et reflètent un scénario optimiste qui renforce l'idée que les RDCR présentés sont sous-estimés.

À tous ces éléments, nous ajoutons une remarque sur l'incertitude non quantifiable qui est générée par l'estimation des coûts de suivi de la maladie, qui sont obtenus via une étude publiée qui ne décrit pas de façon détaillée les résultats pour chaque poste de coût. Il est à noter qu'il s'agit du quatrième projet pour lequel Vertex demande un remboursement et que le laboratoire n'a toujours pas conduit d'étude sur les bases de données françaises, qui pourraient permettre de décrire convenablement la prise en charge des patients en France. Il est à noter aussi que cette méthode de valorisation des coûts a déjà été critiquée et a déjà fait l'objet de réserves dans l'évaluation précédente, déposée par le laboratoire Vertex, d'un autre produit.

Maintenant, sur l'analyse d'impact budgétaire et sur la conformité méthodologique, la méthode est acceptable bien qu'elle soulève trois réserves importantes. Bien sûr, nous présentons les résultats. Pour le traitement [REDACTED] patients, nous aurions un impact budgétaire à trois ans de [REDACTED] d'euros à l'arrivée de KAFTRIO sur le marché, avec un coût d'acquisition de KAFTRIO cumulé sur trois ans qui serait estimé à [REDACTED] d'euros. Nous précisons l'impact budgétaire sur les coûts d'acquisition, supérieur à l'impact budgétaire total, puisqu'il est estimé à [REDACTED] d'euros.

Nous précisons que l'arrivée de KAFTRIO représente une augmentation du budget de l'assurance maladie de 107 % et que le coût des traitements modulateurs du CFTR, donc tous les traitements qui appartiennent à Vertex, ORKAMBI, SYMKEVI et KAFTRIO, sont estimés à [REDACTED] d'euros sur trois ans et qu'ils représentent 87 % de la dépense.

Nous vous présentons maintenant la proposition de conclusion de la commission. La CEESP conclut que les résultats de l'analyse de référence ne peuvent pas être retenus. En revanche, les

résultats de l'analyse de sensibilité qui s'affranchit de la réserve majeure peuvent être présentés et interprétés. Selon cette analyse qui est conforme et qui s'affranchit de la réserve majeure, KAFTRIO est associé à un RDCR sur un horizon temporel de quarante ans de 845 000 euros par QALY versus les meilleurs soins de support pour la population hétérozygote et de 853 000 euros par QALY gagné versus les meilleurs soins de support pour les patients homozygotes.

Ce niveau de RDCR est extrêmement élevé, et ces résultats sont conditionnés à des hypothèses optimistes sur le maintien d'un effet protecteur de KAFTRIO par rapport aux meilleurs soins de support pendant quarante ans, sur la dégradation de la maladie et sur le risque d'exacerbation.

Si l'efficacité relative de KAFTRIO versus les meilleurs soins de support venait à s'estomper dans le temps, alors les RDCR seraient sous-estimés, mais l'incertitude générée par ces choix n'est pas quantifiable.

Pour la population homozygote, la CEESP déplore la non-utilisation des prix réels dans l'analyse de l'efficience, dans une situation où l'industriel détient tous les comparateurs. Enfin, sur l'analyse de l'efficience, ces résultats reflètent la nécessité d'une baisse de prix significative de KAFTRIO, mais aussi de ses comparateurs, ORKAMBI et SYMKEVI.

Je passe à la deuxième partie de la conclusion, sur l'analyse d'impact budgétaire. Nous reprenons les résultats que je viens de vous présenter et nous précisons que d'après les études en cours, et comme mentionné dans le dernier rapport du registre français de la mucoviscidose, il est attendu que KAFTRIO soit utilisé à court terme chez près de 80 % des patients atteints de mucoviscidose, soit environ 6 000 patients d'après les données épidémiologiques du registre, en sachant que la présente évaluation ne concerne aujourd'hui que 50 % de cette population. Nous aurions donc un montant de la dépense associée à l'utilisation de KAFTRIO pour le traitement de la mucoviscidose qui pourrait être doublé à court terme.

Enfin, nous terminons sur l'estimation de l'impact financier de l'utilisation de KAFTRIO, qui interroge sur la soutenabilité de la dépense au niveau de prix revendiqué.

À la suite de cette conclusion, nous vous proposons un paragraphe sur les données complémentaires, puisque nous avons des incertitudes sur le maintien de l'efficacité à long terme. Du coup, nous proposons un suivi au long cours des patients traités en vie réelle par KAFTRIO, avec un recueil notamment des données suivantes :

- l'évolution du niveau de VEMS,
- la survenue d'exacerbations,
- la durée de traitement,

- l'observance,
- la mesure de la qualité de vie,
- enfin, un recueil des coûts associés à la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose.

Nous proposons que ce recueil puisse s'inscrire dans le registre déjà existant, ou s'il ne le permet pas, la CEESP recommande qu'une ou des études soient mises en place. Enfin, ces études pourraient faire partie des engagements du laboratoire fixés dans la convention avec le CEPS. Voilà ce que nous avons à vous proposer concernant KAFTRIO.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Nous avons deux rapporteurs pour ce dossier et à moins qu'il n'y ait une question brûlante immédiate, je propose de leur passer la parole.

M. SERRIER.- D'abord, merci pour les échanges, pour les présentations qui étaient très claires. Je vais compléter, mais tout ce que je vais dire a déjà été dit ou présenté. Je vais peut-être rappeler d'abord qu'il y a une contribution de patients et que cette contribution souligne vraiment explicitement l'attente forte des patients vis-à-vis du traitement.

Cela n'empêche que cette évaluation et cet avis relèvent un grand nombre de réserves, comme cela a été dit, 5 mineures, 7 importantes et 1 majeure pour l'évaluation de l'efficacité, et 3 réserves importantes pour l'analyse d'impact budgétaire, avec une réserve importante qui porte sur l'utilité, je ne reviendrai pas dessus. Ce qui est regrettable, c'est que les données étaient disponibles pour éviter cette réserve majeure.

Ce qui est intéressant dans ce dossier c'est que malgré sa grande incertitude, nous pouvons tirer des informations. Nous avons une analyse de sensibilité qui nous permet de nous affranchir de la réserve majeure, qui nous indique un RDCR qui est autour de 850 000 euros, et nous avons des choix dans l'évaluation qui sont globalement en faveur du produit. Nous pouvons donc en conclure que tout porte à croire que le RDCR réel se situe au-delà des 850 000 euros, ce qui est déjà une information importante.

Vous l'avez compris et vous l'avez entendu, mais j'insiste là-dessus, nous parlons de montants qui sont assez importants, exceptionnels, extrêmement élevés, je ne sais pas comment les qualifier, et nous parlons du coup d'un RDCR qui pourrait approcher le million d'euros et d'un impact budgétaire sur trois ans qui s'approche [REDACTED] d'euros.

Ce sont les points importants de ce dossier à relever, surtout que comme je l'ai dit, les montants qui sont affichés, 850 000 euros et [REDACTED] d'euros, sont des montants qui sont sans doute en deçà de la réalité.

Pour conclure, c'est clairement un traitement qui ne démontre pas son efficience et qui interroge vraiment la soutenabilité de la dépense avec, comme cela a été dit, la nécessité d'une baisse de prix significative à la fois de KAFTRIO et des comparateurs. Pour conclure, je suis totalement en accord avec les réserves soulevées et avec les conclusions de l'avis. Merci.

M^{me} PARIS.- Merci. Emmanuelle souhaite-t-elle ajouter quelque chose ?

M^{me} FOURNEYRON.- À mon tour, j'exprime mes remerciements pour la qualité du travail préparatoire et la qualité de la présentation qu'elles viennent de nous faire. Je voudrais aussi remercier Hassan pour son rapport, qui est extrêmement clair et précis et que je partage en tous points. Je n'ai pas grand-chose à ajouter, si ce n'est abonder dans son sens. D'une part, au niveau de l'analyse technique, j'abonde dans le sens des différentes réserves qui vous sont proposées et qui me semblent adéquates et justifiées.

J'abonde aussi dans le sens des données complémentaires qui sont mentionnées, et qui nous seraient effectivement utiles pour pouvoir approfondir ce dossier à l'avenir, et je vais abonder dans le sens, cette fois, des conclusions. Clairement, malgré les incertitudes et les hypothèses favorables, nous voyons que nous sommes de toute façon à nouveau face à un dossier où le RDCR et l'impact budgétaire sont extrêmement élevés, du fait essentiellement d'une revendication de prix extrêmement élevée.

En fait, nous sommes un peu dans le même schéma que le dossier SYMKEVI que nous avons étudié ensemble il n'y a pas très longtemps et pour lequel j'étais déjà corapporteuse, qui appartient au même laboratoire Vertex. Nous sommes un peu dans une logique de « gamme » sur le traitement de la mucoviscidose de la part de ce laboratoire. Il s'agit donc d'un dossier qui présente un peu les mêmes types de problématiques, tant au niveau méthodologique que sur le niveau de revendication de prix, et ce dans un contexte où le traitement suscite beaucoup d'espoirs et d'attente pour les patients, parce qu'il s'agit d'une maladie qui impacte très fortement la qualité de vie.

Sur ce dossier-là, peut-être a fortiori parce que nous sommes dans une logique de suite d'innovations et de traitements de la mucoviscidose qui a été finalement démarrée par ORKAMBI, puis par SYMKEVI puis maintenant pas KAFTRIO, je ne peux qu'appuyer la position qui vous est proposée dans la conclusion du projet d'avis, de demander une baisse significative du prix de KAFTRIO. Voilà ce que je voulais apporter de manière complémentaire au rapport d'Hassan. Je vous remercie.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. J'ouvre donc la possibilité de faire des commentaires complémentaires. Quelqu'un souhaite-t-il poser des questions ou faire des commentaires sur ce dossier ?

M^{me} BUNGENER.- Je voulais juste rebondir sur ce qui vient d'être dit, qui visait à expliquer je crois que finalement, un certain nombre des réserves et un certain nombre d'insatisfactions ont déjà été observées par rapport à ce laboratoire pour d'autres produits et si j'ai bien compris, pour d'autres produits qui concernent aussi la mucoviscidose. De toute façon le laboratoire n'utilise pas les données françaises, alors que nous savons qu'il y a un registre. Est-ce que ça veut dire qu'ils ne tiennent jamais aucun compte et qu'ils ont reproduit ici exactement ce qu'ils ont déjà fait dans d'autres dossiers ? Est-ce que cela veut dire qu'ils se sentent en position de force et en position dominante, ou est-ce que cela veut dire qu'ils considèrent que le marché français suivra de toute façon un jour ou l'autre ? Je m'interrogeais sur la position du laboratoire.

Qu'en pensez-vous sur le fond ? Je suis d'accord pour ce que j'ai vu du dossier que toutes les réserves que vous énoncez sont extrêmement pertinentes et judicieuses, mais cela fait quand même un stock de réserves majeures que nous avons quand même rarement l'habitude de voir à ce point-là dans des dossiers, et en même temps, vous dites qu'il y a beaucoup de réserves mais nous n'avons pas l'impression que le dossier est fondamentalement mal construit. On a l'impression qu'ils font les choses et qu'ils ne vont jamais jusqu'au bout, jusqu'à l'analyse de sensibilité, comme si finalement il n'y avait pas un grand enjeu pour eux. C'est ça qui me trouble un peu. Merci.

M^{me} PARIS.- Jean-Claude a une question. Je ne sais pas si vous voulez répondre tout de suite ou si nous prenons d'abord toutes les questions.

Un chef de projet du SEESP.- Comme vous voulez. Nous pouvons déjà apporter quelques éléments.

M^{me} PARIS.- Vas-y.

Un chef de projet du SEESP.- Je précise que le laboratoire a quand même utilisé autant que possible les données du registre quand il s'agit des données de suivi. La problématique qui ressort surtout entre les différents dossiers qu'il a pu déposer porte sur la valorisation des coûts. C'est ce que nous avons vraiment pointé, et il y a une demande forte, de toute façon, de mener une étude sur la prise en charge et donc sur la consommation de ressources des patients atteints de la mucoviscidose.

Ensuite, c'est vrai qu'il y a une accumulation de réserves importantes qui sont dues aux hypothèses de l'industriel, mais sinon, effectivement, le dossier n'est pas mal construit. Le modèle a déjà été utilisé, il est tout à fait adapté. Après, ce sont les hypothèses au long terme. C'est le choix de l'industriel, et c'est vrai que cela manque d'analyses de sensibilité.

Y a-t-il aussi une part de difficultés techniques ? Nous sommes sur un modèle de micro-simulation. Ce sont des modèles qui sont assez conséquents, donc faire ces hypothèses de diminution d'efficacité, ce n'est pas quelque chose qui est forcément facile. Ce sont des demandes qu'il faudrait prendre en compte sur de futurs dépôts, mais il est vrai qu'aujourd'hui, nous n'avons pas de réponse claire sur le refus, ou en tout cas la non-présentation d'analyses de sensibilité sur ces points-là.

M^{me} BUNGENER.- Merci beaucoup, c'est plus précis.

M^{me} PARIS.- On peut aussi remarquer, à ce sujet, que l'avis que nous avons rendu sur SYMKEVI date de juin 2020. C'est effectivement extrêmement récent. Je ne connais pas le temps qui s'est écoulé entre les deux autorisations de mise sur le marché pour SYMKEVI et KAFTRIO, mais il n'y a pas eu énormément de temps non plus entre les deux. Peut-être que six mois suffisent pour mettre en place une étude où l'on tiendrait des coûts français de manière plus adéquate. Il faudrait peut-être regarder le premier dossier, le dossier ORKAMBI, pour voir si nous avons déjà ces reproches et ces remarques, et voir si le laboratoire en tient compte.

Je vois que Jean-Claude a levé la main.

Monsieur DUPONT.- Oui, bonjour. Merci pour cette présentation. Merci aussi aux rapporteurs. J'aimerais revenir sur une phrase de la conclusion avec laquelle je suis totalement en accord, mais qui me semble ensuite manquer d'étapes. C'est la phrase « pour la population homozygote, la CEESP déplore l'absence d'utilisation des prix réels dans l'analyse de l'efficacité dans une situation où l'industriel détient tous les comparateurs ».

Si je ne me trompe pas, en fait, derrière cette phrase, il y a trois étapes de raisonnement. La première est que l'utilisation du prix public dans ce dossier conduit à exclure les comparateurs de la frontière d'efficacité. La deuxième étape est que cette exclusion est potentiellement artificielle au regard du prix réel consenti en France pour ces comparateurs, avec comme élément de conclusion que dans ce dossier, nous avons une comparaison contre les meilleurs soins de support qui non seulement ne reflète pas nécessairement la pratique clinique en France, mais aussi est favorable à KAFTRIO en termes d'efficacité.

Il me semble que ces trois éléments de raisonnement pourraient être articulés à la suite de cette phrase, et renforceraient d'ailleurs la phrase suivante, à savoir que ces résultats reflètent la nécessité d'une baisse de prix significative de KAFTRIO.

Ma proposition serait d'explicitier un peu plus les raisons sous-jacentes pour lesquelles il apparaît important pour la CEESP de déplorer l'absence d'utilisation des prix réels dans cette situation tout à fait particulière où l'industriel détient tous les comparateurs.

M^{me} PARIS.- Souhaitez-vous répondre ?

Un chef de projet du SEESP.- Oui, du coup il faudrait essayer de compléter ce tiret avec ce que vous précisez.

Monsieur DUPONT.- Oui, je peux vous envoyer une proposition qui reprend ces trois étapes que j'ai énoncées à l'oral.

Un chef de projet du SEESP.- Volontiers.

Monsieur DUPONT.- Je propose de le faire dans le tchat dans un premier temps, ce qui permettra à tout le monde de l'avoir sous les yeux.

M^{me} PARIS.- Y a-t-il d'autres commentaires ? Je veux bien en faire un en attendant.

Je m'interrogeais sur la réserve majeure concernant l'estimation d'utilité. Je la comprends, bien sûr, je suis d'accord. Néanmoins, comme nous avons une analyse en scénario qui nous permet de retenir des RDCR, je me demandais si nous avons un autre moyen d'exprimer notre insatisfaction, mais en disant qu'en même temps nous avons un RDCR qui nous convient de manière à ce que le dossier ne soit pas écarté par le CEPS en raison du fait qu'il y a une réserve majeure.

Est-ce que je me trompe, et est-ce qu'il n'y a pas de raison qu'il soit écarté à cause de cette réserve majeure et de l'invalidation du RDCR présenté par l'industriel ? Je me demande comment nous pouvons nous assurer que finalement les 850 000 euros soient quand même considérés et pris en compte. Avons-nous une solution pour contourner cet obstacle ? Je ne sais pas si quelqu'un peut répondre.

Un chef de projet du SEESP.- Il est très difficile de savoir si le dossier va être écarté tout de suite ou pas à cause de la réserve majeure, mais nous avons souhaité marquer dans la conclusion, et nous espérons que c'est suffisamment lisible, que l'analyse de référence est écartée mais que nous avons un résultat qui tient la route et que nous présentons, et nous avons deux RDCR qui sont présentés. Nous espérons que la formulation est suffisamment claire pour comprendre que la CEESP retient ce résultat et que donc le CEPS peut s'en servir.

M^{me} PARIS.- D'accord. Y a-t-il d'autres commentaires ? Jean-Claude, je vois que tu as écrit ta proposition. Je laisse à tout le monde le temps de la lire.

Sommes-nous bien sûrs que la comparaison aux meilleurs soins de support favorise KAFTRIO ? J'imagine que par rapport à SYMKEVI, disons, qui serait le traitement standard que nous aimerions avoir normalement, nous allons évidemment avoir moins d'incrément d'utilité, mais aussi beaucoup moins d'incrément de coût. J'imagine. Je projette. Pour vous, est-ce une évidence que c'est favorable ?

Je trouve la comparaison à meilleurs soins de support frustrante, parce que ce n'est pas le standard de soin pour cette population. Le seul avantage que j'y vois, c'est que du coup nous avons une estimation autour de 850 000 euros par QALY pour les deux populations, hétérozygote et monozygote. Cela nous permet de comparer un peu ce que l'on consent pour les deux populations par rapport aux soins de support.

Par rapport à ma question, est-il sûr que ce soit favorable à KAFTRIO ? Peut-être que nous avons les données dans le dossier, non ? Non, nous avons les données par rapport au prix public, c'est tout.

Monsieur DUPONT.- Pour soumettre le raisonnement, et non pour justifier ma proposition, à la page 27 nous avons la frontière d'efficacité, et si nous partons du principe que les prix réels sont inférieurs au prix public, cela ne va rien changer en termes de QALY.

Là, il faut que je fasse attention parce que les axes sont inversés par rapport à d'habitude, mais du coup on va se déplacer horizontalement. Par conséquent, si ORKAMBI ou SYMKEVI revenait sur la frontière d'efficacité, nous aurions nécessairement une droite plus aplatie, donc un RDCR qui serait plus élevé. J'essaie de ne pas me mélanger, parce que je suis un peu perdu.

M^{me} PARIS.- Nous ne savons pas. Je n'ai pas le schéma sous les yeux, mais si tu le laisses au même niveau d'incrément de QALY mais que tu le mets sur la frontière d'efficacité pour les coûts, après on recalcule cela comme ça. Non, cela ne me paraît pas si évident.

En tout cas, je ne sais pas si la comparaison à SYMKEVI serait moins favorable, mais ce qui est sûr c'est qu'elle serait plus pertinente puisque c'est ce que l'on fait aujourd'hui. Peut-être que nous devrions nous en tenir à cela ? Je ne sais pas. Normalement, idéalement, nous aimerions quand même avoir une comparaison par rapport à ce qu'on fait. Je ne sais pas. Qu'en pensez-vous ?

Ma proposition serait peut-être de ne pas trop s'avancer sur la comparaison qui serait favorable, mais de dire plutôt qu'elle serait moins pertinente ou moins intéressante que la comparaison au standard de soin actuel pour cette population. C'est juste cela ma proposition.

Un chef de projet du SEESP.- C'est peut-être plus sécurisant, parce que du coup nous n'avons aucun résultat avec une baisse des prix des comparateurs. Même si nous pourrions imaginer que nous aurions un RDCR sensiblement identique ou peut-être un peu plus élevé, il est peut-être plus sécurisant de conclure comme Valérie le propose.

Monsieur DUPONT.- D'accord, très bien. Oui, je comprends parfaitement.

M^{me} PARIS.- D'accord. Y a-t-il d'autres commentaires ? Je vois une main levée. Catherine ?

M^{me} LE GALES.- D'abord, excusez-moi pour mon retard mais j'ai eu des problèmes de connexion, ce qui ne m'a pas empêché de suivre les deux présentations, la présentation et les commentaires depuis le début.

Nous avons eu une longue discussion, y compris en GT Éco sur la question de savoir comment se positionneraient les deux comparateurs qui sont aujourd'hui exclus si on connaissait les prix réels, et il me semblait que nos deux chefs de projet avaient effectivement dit que nous avons beaucoup de difficultés à pouvoir les positionner, mais je pense que nous pourrions quand même être assez précis là-dessus.

C'est vraiment la comparaison qui nous intéresse. Ce dont nous avons besoin aujourd'hui, c'est vraiment de savoir comment l'on positionne ce nouveau produit par rapport au produit existant pour la population homozygote. La comparaison avec les soins de support est artificielle, parce que de toute façon ce n'est pas la réalité clinique. Ce n'est pas la pratique médicale, et aujourd'hui, ce qui se pose en termes d'allocation de ressources, c'est la question de savoir si l'on est prêt et combien on est prêt à payer pour une amélioration de l'efficacité, sur la base des informations dont nous disposons, qui serait permise par ce nouveau produit comparativement à ORKAMBI, à SYMKEVI et aux différentes associations.

Autant, je serais assez favorable à ce que l'on n'induisse pas quelque chose que nous ne savons pas, c'est-à-dire ce vers quoi nous conduirait le calcul du RDCR versus les comparateurs qui ont été exclus si nous avions les prix réels, autant il me semble que nous devons absolument insister, peut-être plus fermement que cela n'est fait actuellement, sur le fait que pour la population homozygote, la question importante pour le décideur public est de savoir combien il paie en plus pour cette amélioration d'efficacité par rapport à des comparateurs qui existent et qui sont utilisés.

Si je me souviens bien, nous avons longuement discuté sur le fait qu'aujourd'hui, les patients qui ne peuvent pas être traités avec les produits existants ne pourront probablement pas non plus être traités par KAFTRIO, donc nous ne sommes pas sur des besoins médicaux qui seraient totalement non couverts et qui permettraient de l'être, mais nous sommes vraiment sur une amélioration d'efficacité.

Je trouve que c'est dit, mais que ce n'est pas obligatoirement dit d'une manière aussi directe que cela pourrait l'être aujourd'hui, y compris avec le développement que propose Jean-Claude en termes d'arguments et tel que cela est en train d'être corrigé. Je serais favorable à une phrase assez simple pour dire que cette information qui est apportée sur le niveau d'efficience comparativement aux meilleurs soins de support n'est pas l'information dont nous avons besoin pour prendre la décision sur le prix de KAFTRIO. Ce dont nous avons besoin, c'est vraiment sa

comparaison RDCR par rapport aux pratiques habituelles et par rapport aux comparateurs qui sont effectivement utilisés pour ces populations, et que cela, on ne le fait pas.

M^{me} PARIS.- Oui, effectivement. Je vais laisser Pauline s'exprimer. Pauline, ton intervention est-elle en rapport avec cette question ?

M^{me} CHAUVIN.- Non, donc je pense qu'il faut que vous continuiez.

M^{me} PARIS.- Nous terminons sur cet aspect et je vous donne la parole juste après.

Au lieu de commencer le paragraphe par l'absence d'utilisation des prix réels, peut-être que nous pourrions commencer par dire « pour la population homozygote, l'information pertinente serait le RDCR par rapport au standard de soin utilisé », c'est-à-dire SYMKEVI, si je ne m'abuse. Nous avons cela dans les parts de marché à la fin. C'est SYMKEVI ou ORKAMBI.

Nous devrions donc pouvoir avoir cette comparaison. Nous ne l'avons pas, très probablement parce qu'on n'a pas les prix réels et qu'on peut espérer que cela les ferait revenir sur la frontière d'efficacité. La première phrase serait plutôt la dernière. C'est-à-dire qu'en plus, comme le laboratoire est tout seul, il a toutes les informations pour pouvoir faire des analyses de sensibilité ou des choses qui seraient plus informatives pour le CEPS et pour nous.

Nous devons donc pouvoir formuler cela de cette façon-là, c'est-à-dire en disant que nous n'avons pas l'information la plus pertinente, or, comme c'est le laboratoire qui détient toutes les données du problème nous pourrions l'avoir, ne serait-ce que par des analyses de sensibilité s'il ne veut pas dévoiler son prix confidentiel, et donc que nous regrettons de ne pas l'avoir.

Il y a juste une incidence. Cela pourrait éventuellement conduire, en fonction du résultat que l'on aurait, à avoir à imaginer un prix par indication qui pourrait être différent pour les populations homozygotes et hétérozygotes si vraiment les RDCR étaient différents.

Comment pourrions-nous conclure sur cette affaire ? Peut-être qu'il faudrait que vous reformuliez quelque chose et que nous voyions plus tard dans la matinée ou cet après-midi. Préférez-vous que nous essayions de conclure maintenant ?

Un chef de projet du SEESP.- Je ne sais pas ce que tu en penses, nous pouvons essayer de rédiger quelque chose, peut-être.

Un chef de projet du SEESP.- Si vous avez une proposition de phrase écrite maintenant, nous pouvons la présenter dans la conclusion. Autrement, il faut que nous rédigeons quelque chose.

M^{me} LE GALES.- Cela peut valoir la peine de prendre deux petites minutes de votre côté pour rédiger la phrase, parce qu'il y a aussi cette idée que vient d'introduire Valérie qui me paraît extrêmement importante, qui est la question du prix par indication. C'est vrai que nous pourrions

nous dire que là, nous sommes sur une disposition à payer qui est plus ou moins la même pour les deux populations, si je me souviens bien. Or, si maintenant on se dit que le bon comparateur est ORKAMBI et SYMKEVI, nous ne sommes plus du tout dans cette situation-là avec le prix tel qu'il est revendiqué.

M^{me} PARIS.- Nous ne savons pas ce que cela peut donner.

M^{me} LE GALES.- En tout cas nous ne savons pas si nous sommes dans cette situation-là, et ce n'est certainement pas un argument. Or, nous savons que la question de la façon dont on tient compte des disparités de dispositions à payer par indication peut être prise en compte par le CEPS. En tout cas nous ne le savons pas, et cela peut nous amener à faire des conclusions biaisées si nous ne tenons pas compte du fait que c'est vraiment la comparaison à ORKAMBI et SYMKEVI qui nous intéresse pour la population homozygote.

M^{me} PARIS.- Nous vous laissons cogiter et nous y revenons un peu plus tard dans la CEESP. Est-ce que cela vous va ?

Un chef de projet du SEESP.- Si vous avez des idées, n'hésitez pas à nous les transmettre.

M^{me} PARIS.- Pauline ?

M^{me} CHAUVIN.- Oui, merci. J'ai une question qui n'a rien à voir mais qui fait suite à la remarque de Valérie sur la réserve majeure due à l'utilité, à la façon dont elle est calculée.

Dans la conclusion, la façon dont vous avez fait les choses me paraissait claire. Par contre, dans le dossier, le problème est qu'il me semble que dans les compléments, l'analyse probabiliste qui est donnée est l'analyse probabiliste de l'analyse de référence de l'industriel. Est-ce que je me trompe ?

Du coup, j'ai l'impression que dans les RDCR que l'on donne, qui sont les RDCR que nous trouvons correctement calculés, nous n'avons pas du tout d'information sur l'incertitude autour de ces RDCR parce que l'industriel n'a pas du tout fourni tous ces éléments. Il n'y a aucune analyse de sensibilité sur l'analyse que vous reprenez comme étant la bonne.

Un chef de projet du SEESP.- Oui, parce que nous avons les RDCR de l'analyse en scénario, mais du coup, forcément, nous n'avons pas d'analyse de sensibilité sur ces RDCR retenus.

M^{me} CHAUVIN.- Du coup, je ne sais pas si cela vaudrait le coup d'ajouter une petite phrase dans la conclusion pour préciser que ce sont des chiffres pour lesquels l'incertitude n'est pas du tout documentée, parce que l'industriel n'a fourni aucun élément.

Je trouve que quand on lit l'avis, tout ce qui est en complément, en annexe, par exemple l'analyse probabiliste, c'est l'analyse probabiliste d'une analyse de référence que nous avons invalidée au

travers d'une réserve majeure. Du coup, je ne trouve pas cela très clair, ou alors peut-être faut-il bien préciser dans les compléments que nous ne validons pas cette analyse.

Je ne sais plus comment nous faisons d'habitude, mais il me semble que d'habitude nous ne faisons pas exactement comme vous avez décidé de le faire, et c'est un problème de lisibilité de notre avis entre la conclusion et les compléments, où j'ai peur que le CEPS ait du mal à s'y retrouver et à comprendre ce que nous avons validé de ce que nous n'avons pas validé.

Un chef de projet du SEESP.- Oui, c'est vrai que nous avons remis les analyses déterministes et probabilistes de l'analyse de référence, mais si cela pose des problèmes de lecture, nous pouvons tout à fait les enlever parce que dans le cas de réserves majeures, nous ne sommes pas forcément tenus de présenter l'intégralité des résultats.

Je pense que ce qui est intéressant, c'est de montrer les tableaux que vous voyez ici, où nous avons l'analyse principale avec les différents scénarios, dont celui qui nous intéresse, pour montrer un peu d'où vient ce résultat. Après, nous ne sommes pas obligés de laisser les autres analyses de sensibilité, les tornado et les probabilistes, parce que c'est vrai qu'elles n'apportent rien sur le résultat étant donné que nous ne le gardons pas.

M^{me} CHAUVIN.- Oui, je crains que cela prête à confusion. Je ne sais pas quel est l'usage, parce que cette situation nous arrive quand même souvent et je ne sais pas pourquoi ici cela retient plus mon attention. Peut-être qu'il vaut mieux les enlever si c'est une analyse que nous n'avons pas validée.

Un chef de projet du SEESP.- Oui, il n'y a pas de souci, nous pourrions les enlever.

M^{me} CHAUVIN.- Peut-être faut-il ajouter quelque chose dans la conclusion sur le fait que l'incertitude n'est pas du tout documentée avec l'analyse que nous gardons, non ?

Un chef de projet du SEESP.- Oui, nous pouvons aussi préciser cela à côté des résultats, en disant juste que nous ne disposons pas des analyses de sensibilité pour discuter de la variation.

M^{me} CHAUVIN.- Oui. C'était tout, merci.

M^{me} PARIS.- C'est entendu. Je suis en train d'essayer de rédiger quelque chose que je vais mettre dans le fil pour la fameuse phrase. Y a-t-il d'autres demandes de prise de parole ? Non ?

(La commission n'exprime pas d'observation.)

M^{me} PARIS.- Du coup, je pense que nous allons passer au dossier suivant. J'envoie le début de ce que je propose puis nous vous laissons réfléchir, et nous y reviendrons en fin de matinée ou début d'après-midi. Avez-vous une préférence ?

Un chef de projet du SEESP.- je crois qu'Emmanuelle Fourneyron va devoir partir.

M^{me} PARIS.- À quelle heure ?

M^{me} FOURNEYRON.- Ne changez pas tout l'ordre du jour pour moi, mais je vais partir vers 11 heures 15 au plus tard. Je ne serai pas présente cet après-midi, malheureusement.

M^{me} PARIS.- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

M^{me} FERRETTI, pour la HAS.- Il me semble qu'à partir du moment où nous sommes d'accord sur ce que doit contenir cette phrase, nous allons nous accorder sur la forme mais nous pouvons peut-être procéder au vote maintenant.

M^{me} PARIS.- Oui, nous pouvons aussi voter maintenant en disant cela.

M^{me} FERRETTI, pour la HAS.- C'est comme vous le souhaitez. C'est assez classique et cela permet à Emmanuelle de participer au vote.

M^{me} PARIS.- Nous pouvons faire cela. Je pense que si cela convient à tout le monde, nous pouvons faire comme cela. Nous sommes tous d'accord sur le fait que nous arrangeons un peu cette phrase pour dire que l'industriel aurait pu nous donner l'information qui nous intéresse, au moins en analyse de sensibilité s'il l'avait souhaité, puisqu'il a tous les produits qui sont en cause, et nous votons l'avis avec cette proposition de révision à venir. Ça marche ?

(La commission n'exprime pas d'objection.)

M^{me} PARIS.- Je te laisse appeler pour le vote, Carine.

M^{me} FERRETTI, pour la HAS.- Comme à l'accoutumée, si j'ai oublié quelqu'un vous me le direz après. J'appelle chacun.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERRETTI, pour la HAS.- Nous avons donc 19 voix pour.

(L'avis est adopté à l'unanimité.)

M^{me} PARIS.- Catherine a fait une proposition dans le fil qui me paraît bien. Je ne sais pas si tout le monde est d'accord. J'espère que vous avez eu le temps de la prendre.

Un chef de projet du SEESP.- Oui, j'ai vu la proposition. Je trouve que c'est très clair. Je pense qu'il n'y a aucun souci. Nous pourrions ajouter cette phrase.

M^{me} PARIS.- D'accord. Très bien, merci beaucoup.