



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 d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

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

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

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

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

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

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

1. Examen en phase contradictoire Avis économique ASPAVELI (SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM) - ECO-EFFI 520

M^{me} PARIS.- Nous pouvons passer à l'examen du dossier ASPAVELI. J'ai noté que Gaëtan devait se déplacer.

M. DUPORT.- Exactement. Je vous remercie pour la notification.

M^{me} PARIS.- Merci. Il y a toujours, comme vous le savez, une phase contradictoire. Les laboratoires nous envoient des commentaires. Quand il s'agit de modifications tout à fait mineures, nous les validons en bureau, mais les remarques faites par le laboratoire sur ce dossier nécessitent que nous les partagions avec vous et que nous prenions des décisions ensemble.

Ubiquis manifestement a beaucoup de mal à rester en ligne. J'espère qu'on pourra avoir la retranscription. De toute façon tout est enregistré.

Une intervenante.- Oui, et on verra ensuite comment on pourra faire cela.

M^{me} PARIS.- D'accord. Ubiquis, pour les membres de la CEESP, ce sont les gens qui font les comptes rendus, les retranscriptions des commissions, plus exactement.

Un chef de projet du SEESP.- Bonjour à tous. Comme l'a souligné Valérie, aujourd'hui, nous vous présentons le dossier ASPAVELI en phase contradictoire. Ce dossier avait été initialement validé lors de la CEESP du 12 avril. Nos rapporteurs étaient Christophe Duguet et Fanny Monmousseau.

Rapidement, je vous rappelle le contexte de ce dossier. C'est un produit, pegcetacoplan, qui a obtenu son AMM en décembre 2021 dans le traitement de l'hémoglobininurie paroxystique nocturne, que l'on nous appellera HPN par la suite, chez les patients adultes anémiques, après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins trois mois.

L'industriel avait revendiqué un remboursement pour la population de l'AMM avec un SMR important, une ASMR II par rapport à SOLIRIS, l'eculizumab, pour un prix de vente en vigueur de ■■■ euros par flacon. L'industriel revendique un impact sur l'organisation des soins et les modalités de prise en charge des malades pour une population estimée d'environ ■■■ patients par an dans l'indication de l'AMM, avec un chiffre d'affaires attendu de ■■■ d'euros la deuxième année pleine suivant son introduction.

Nous n'avons pas eu de contribution de patients.

Ici, nous allons vous présenter l'analyse critique de l'efficience, en nous focalisant uniquement sur les points qui ont fait l'objet de demandes de l'industriel. Pour comprendre la suite des demandes, vous avez ici le modèle de marqueurs à quatre états qui a été présenté par l'industriel.

- Vous avez ici tout d'abord deux états où le patient n'a pas besoin de recourir à des transfusions. C'est pour des patients qui ont une hémoglobine inférieure 10,5 et pour des patients qui ont une hémoglobine supérieure à 10,5.
- Les patients peuvent ensuite aller dans l'état : recours aux transfusions, quel que soit le niveau d'hémoglobine. Toutes ces probabilités de transition sont estimées à partir de l'essai PEGASUS.

À partir de ces trois états de santé, les patients peuvent décéder à partir de la mortalité de la population générale française. Cela induit qu'il n'y a eu aucun surrisque de décès qui ont été modélisés, et que le risque et type de décès étaient identiques entre les deux bras de traitement. Cela signifie donc que tout le différentiel entre les deux traitements réside dans l'estimation de la qualité de vie, puisqu'aucun différentiel n'est modélisé en termes d'année de vie gagnée.

L'industriel revient tout d'abord sur la réserve portant sur l'intégration des données de mortalité, en demandant la requalification de la réserve importante en réserve mineure. Comme vous venez de le voir, l'industriel a intégré la mortalité de la population générale. Or il y a des données publiées qui ont été identifiées et des avis d'experts lors du comité scientifique ont montré la nécessité de modéliser ce surrisque de décès. Le choix qui a été fait dans le modèle est contraire à ce qui est observé en clinique.

Pour appuyer cette demande de requalification, l'industriel avance trois arguments. Le premier est l'absence de données. Nous soulignons ici qu'une publication a été identifiée, qui est la publication de Kelly et al. L'industriel précise que cette publication est non utilisable puisqu'elle n'est pas chez la même population. En effet, ici, nous sommes chez des patients qui sont non contrôlés. Or la publication de Kelly et al. est chez des patients qui sont contrôlés par eculizumab.

Nous souhaitons ici préciser que l'application d'un surrisque basé sur une publication, bien évidemment, tout en discutant de ces limites de différence entre les deux populations, reste plus juste que d'appliquer un surrisque nul qui n'est basé finalement sur aucune donnée observée ou publiée.

L'industriel nous précise ensuite que ce choix est conservateur. Nous précisons qu'*a priori*, ce choix n'est pas conservateur, puisque les patients qui sont traités par ASPAVELI vont pouvoir bénéficier plus longtemps des bénéfices d'ASPAVELI, puisqu'ils n'ont pas ce surrisque de décès.

Nous vous proposons de refuser la requalification de la réserve importante en réserve mineure, en ajoutant des compléments d'information dans l'avis. Notamment au sein même de la réserve, nous précisons que l'absence d'intégration d'un surrisque de décès est dans les deux bras. Nous précisons également que des données auraient pu être utilisées tout en discutant des limites, comme nous venons de le présenter à l'instant.

L'industriel revient également sur la réserve majeure portant sur les données d'utilité. Pour rappel, l'industriel, à partir de son essai PEGASUS, a recueilli un questionnaire de qualité de vie, qui est le questionnaire QLQ-C30. Il n'a pas recueilli de questionnaires EQ-5D, ce qui ne lui a pas permis d'avoir des scores d'utilité. Il a donc été contraint de réaliser un *mapping* pour obtenir ces scores d'utilité. Le *mapping* réalisé par l'industriel a été fait à partir de l'étude BOI, qui est une étude de fardeau de la maladie portant chez des patients européens, suivis en pratique clinique courante et atteinte d'HPN et traités par eculizumab

Chez ces patients, l'industriel a recueilli les deux questionnaires. Le questionnaire EQ-5D-5L permettant l'estimation des scores d'utilité et le questionnaire QLQ-C30, qui est le même questionnaire recueilli que dans l'essai clinique. A partir de cela, l'industriel a pu estimer un coefficient qui permet l'estimation du score EQ-5D, à partir du score QLQ-C30. Il a par la suite appliqué ce coefficient sur les données directement recueillies dans l'essai clinique PEGASUS.

Nous souhaitons ici souligner que l'utilisation d'un mapping est tout à fait acceptable. Il faut cependant pouvoir évaluer la robustesse de ce mapping qui, qui plus est, n'a pas été publié. Nous soulignons ici que la méthodologie n'est pas conforme puisque la documentation est insuffisante. En effet, pour estimer le coefficient, l'industriel a besoin d'intégrer différentes variables qui n'ont pas été présentées.

Il y a également un manque de transparence puisque l'industriel rejette encore une fois un des modèles permettant l'estimation d'un coefficient en raison de l'obtention de scores incohérents, sans toutefois nous présenter ces scores d'utilité.

Enfin, il a exploré l'incertitude associée à ce choix à partir d'une analyse en scénario utilisant un *mapping* publié chez des patients atteints de myélomes multiples. C'est une pathologie qui est sensiblement différente de l'HPN. Les patients ont complété le questionnaire EQ-5D-3L, quand ici, les patients ont complété le questionnaire EQ-5D-5L.

Pour toutes ces raisons de grandes différences, l'analyse en scénario est difficilement exploitable.

Il est important également ici de remettre ce point dans le contexte de ce dossier où nous sommes dans l'HPN, où il y a une altération considérable de la qualité de vie de ces patients anémiques. Nous avons ici, comme vous l'avez vu précédemment, une modélisation qui est centrée

essentiellement sur le gain en qualité de vie, puisqu'aucun différentiel en année de vie gagnée n'a été modélisé. Il était essentiel de réaliser une estimation robuste de cette qualité de vie.

L'industriel, pour appuyer sa demande de requalification de réserve majeure en réserve importante, présente différents arguments. Le premier est que le guide méthodologique autorise la réalisation d'un *mapping*. Encore une fois, ici, nous souhaitons souligner que la réserve ne porte aucunement sur la réalisation du *mapping*, mais sur la documentation associée, qui ne permet pas l'évaluation de la robustesse de ce dernier.

L'industriel nous précise également que ce *mapping* va faire l'objet d'une publication et qu'il a été réalisé par des statisticiens. Cet argument n'est pas recevable et ne permet pas de juger de la robustesse du *mapping*.

Il nous apporte également de nouvelles informations pour nous permettre d'évaluer la robustesse de ce *mapping*. Nous rappelons ici qu'à ce stade de l'instruction, ces nouvelles informations ne sont pas recevables, surtout dans la mesure où ces informations avaient déjà été demandées lors de l'échange technique.

Il précise également que l'incertitude associée à ce choix a été explorée. Je ne vais pas vous redire les raisons pour lesquelles l'analyse en scénario est difficilement exploitable compte tenu de la population différente et des patients qui ont complété un questionnaire différent.

L'industriel nous précise également qu'ils n'ont aucunement manipulé les données. En effet, ici, nous avons retiré toutes les mentions pouvant laisser suggérer une manipulation des données, puisque ce n'était aucunement la volonté de faire passer ce message dans l'avis et au sein des réserves. Nous avons donc retiré toutes ces mentions.

Pour l'ensemble de ces raisons, nous vous proposons de refuser la requalification de l'industriel en ajoutant des compléments d'information dans l'avis et en retirant, comme je viens de vous le dire, toutes les mentions pouvant laisser suggérer une manipulation des données. En l'état, la réserve en tant que telle ne change pas, puisque les modifications sont dans le cœur de l'avis.

Enfin, l'industriel demande également la requalification de la réserve majeure portant sur les analyses de sensibilité en réserve importante, pour les arguments suivants. Il nous précise que les analyses déterministes ont été correctement conduites par l'industriel. Nous avons à plusieurs reprises réessayé de retrouver ces résultats, qui n'ont pu être retrouvés. Comme vous pouvez le voir sur le tableau de droite, si nous faisons varier les scores d'utilité pour des patients qui n'ont pas besoin de transfusion et avec une hémoglobine inférieure à 10,5, l'industriel voit un impact sur le RDCR de -0,8 % quand on fait varier la valeur basse. Et nous, quand nous faisons retourner l'analyse, nous trouvons une baisse environ de 16 %.

Le deuxième point de l'industriel précise que les variations des scores d'utilité ont été faites de manière simultanée, en nous précisant la méthode technique qui a été réalisée au sein du modèle permettant la réalisation de ce choix. Nous avons initialement avancé que ces variations n'avaient pas été faites de manière simultanée.

Nous précisons ici que nous regrettons de ne pas avoir eu ces informations plus tôt, puisqu'il n'était aucunement intuitif de comprendre cette intégration de ces variations simultanées dans le modèle. Nous souhaitons également souligner que nous n'avons pas pu vérifier ce choix puisque nous n'avons pas réussi à retrouver les résultats du modèle.

Enfin, l'industriel nous présente les raisons pour lesquelles les paramètres d'efficacité n'ont pu être intégrés au sein du modèle, notamment dans l'analyse de sensibilité probabiliste. Nous acceptons cet argument présenté par l'industriel.

Pour l'ensemble de ces raisons, nous vous proposons de refuser la demande de l'industriel, mais en modifiant la réserve et en se focalisant uniquement sur l'incohérence entre les résultats présentés et ceux observés, et non pour les deux autres raisons, qui était également sur une variation non simultanée des scores et une absence d'intégration de données d'efficacité.

Nous vous proposons donc la réserve suivante. Vous pouvez voir ici que l'on se focalise uniquement sur l'analyse de sensibilité déterministe, et que nous avons supprimé le point sur l'analyse probabiliste.

En termes de synthèse des réserves, le résultat reste inchangé, à part certaines modifications de forme. Nous avons donc trois réserves mineures, trois réserves importantes et deux réserves majeures.

En termes de conclusion, je vais vous partager l'avis pour que vous puissiez voir ce qui a évolué. Vous avez reçu l'avis où nous avons laissé en suivi de modifications l'ensemble des demandes. L'industriel avait également fait des demandes de modifications de formulations qui ont pu être acceptées et intégrées dans le projet d'avis.

Le premier point concernant l'analyse de l'efficacité, qui ne concerne qu'une partie de la population de l'AMM, n'a pas été modifié.

Le deuxième point portant sur l'efficacité du produit, qui n'a pas été démontré en raison des deux réserves majeures, a été un petit peu modifié, puisque nous avons reformulé la réserve portant sur les analyses de sensibilité déterministes.

Enfin, nous avons également intégré des modifications de forme proposées par l'industriel sur la dernière partie de ce tiret.

Nous proposons sur le troisième tiret portant également sur les autres sources d'incertitude sur ce dossier, des modifications de formulations proposées par l'industriel.

Enfin, sur le point portant sur une incertitude qui a été difficilement explorable, portant sur la transposabilité de la population simulée à la population française, ainsi que sur le manque de validation externe, à plusieurs reprises, l'industriel nous a avancé qu'il n'y avait aucune donnée disponible. Nous avons donc un peu reformulé ici pour préciser que bien sûr, nous entendons bien l'absence de données dans la population visée. Mais nous souhaitons tout de même souligner que dans la mesure où, selon l'industriel, il estime à environ 80 % des patients qui seront toujours anémiques malgré un traitement par eculizumab, la comparaison aux études chez des patients traités par eculizumab, bien qu'une population qui est sensiblement différente aurait *a minima* permis de discuter davantage des sources d'incertitude.

Sur la suite, nous n'avons pas modifié le dernier point qui demandait de mettre en place des registres pour documenter le profil des patients, ainsi que le recueil de données complémentaires comparatives à long terme, également des données de qualité de vie.

Les réserves, je vous les ai déjà mentionnées, avec quelques modifications de formulations. Voilà pour la présentation de ce dossier. Merci pour votre attention, et je suis disponible si besoin.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Les rapporteurs, Christophe et Fanny, souhaitent-ils intervenir ?

M^{me} MONMOUSSEAU.- Juste quelques mots. Je trouve que c'est très bien reformulé et effectivement, je suis d'accord avec l'idée de maintenir les niveaux de réserve et c'est tout à fait important de bien formuler les libellés de réserves pour ne pas créer des confusions ou des mauvaises interprétations. Je trouve que c'est très bien tel que c'est réécrit, comme cela.

M^{me} PARIS.- Entendu. Merci beaucoup.

M. DUGUET.- Peut-être il peut y avoir un commentaire aussi sur ce dossier. J'ai toujours cette impression de cette grande frustration, sur ce dossier. On voit bien qu'on est vraiment là, sur un traitement sur lequel l'impact sur la qualité de vie des patients est très important, et de voir qu'il est aussi mal exploré... Les conclusions et les conséquences finalement de l'avis, que je partage complètement tel que c'est reformulé, ne permettent pas de bien mesurer cet impact sur la qualité de vie, dont on ressent que très probablement, il est bien réel et bien important. Je trouve qu'il y a un peu de..., si je peux me permettre, dans ce dossier, qu'on soit obligé d'arriver à cette conclusion.

M^{me} PARIS.- Entendu. Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres commentaires ?

M^{me} MARGIER.- J'avais juste une question. Je vois que Dominique aussi a levé la main. Si elle veut prendre la parole, il n'y a pas de souci

M^{me} POLTON.- Non, vas-y.

M^{me} MARGIER.- C'était juste sur le surrisque. Je ne suis pas sûre d'avoir bien compris. Ils ont pris le risque de la population générale, mais dans l'analyse de sensibilité, ont-ils testé l'autre alternative ou à aucun moment ils ont testé ? Vous l'avez peut-être dit, mais je suis peut-être passée à côté.

Un chef de projet du SEESP.- Non, ils n'ont pas testé en analyse de sensibilité ce choix. C'est vrai qu'on avait été plus dans le détail lors de la présentation en GT en CEESP. Là, je suis allée un peu rapidement. Non, il n'y a eu aucune analyse menée puisque l'argument de l'industriel était de dire qu'il n'avait pas de source de données permettant d'estimer de manière stable ce surrisque de décès. C'est la raison pour laquelle ils ne l'ont pas testé en analyse de sensibilité. Ici, nous souhaitons souligner que bien évidemment, il y a des limites dans l'utilisation d'une autre source qui a été identifiée, mais qui aurait été un peu moins fausse que de se baser sur ce surrisque nul, basé sur aucune donnée publiée.

Je ne sais pas si c'était plus clair.

M^{me} MARGIER.- Si, c'est clair, mais c'est une source de données qui était facile à trouver ou est-ce un truc que potentiellement ils n'avaient peut-être pas à disposition.

Un chef de projet du SEESP.- Si, ils avaient cette source de données, mais elle était chez des patients qui étaient traités et contrôlés par eculizumab. Là, nous sommes chez des patients qui sont non contrôlés par eculizumab, donc la population est sensiblement différente.

Toutefois, sur cette publication, il a pu être identifié qu'il y avait un surrisque de décès chez des patients qui étaient contrôlés par eculizumab. On peut potentiellement s'attendre que chez les patients non contrôlés par eculizumab, il y aurait eu *a minima* ce surrisque de décès qui aurait été observé.

M^{me} MARGIER.- Ça marche. Merci.

M^{me} PARIS.- Merci. Dominique.

M^{me} POLTON.- Ce n'était pas une question, mais peut-être plutôt l'expression d'un petit trouble sur le process. A la fois, quand on a effectivement des données complémentaires, il est tout à fait clair qu'on ne peut pas les accepter, sinon, cela ne serait pas équitable une fois que la procédure est terminée. Mais il y a aussi quelque chose qui me trouble, c'est la différence des résultats trouvés par le service et par l'industriel, sans qu'on ait finalement, au bout du compte, le fin mot de l'histoire. C'est clair qu'on ne peut pas faire complètement confiance aux conclusions de l'industriel. Mais enfin, je ne sais pas, cela doit être ma fibre scientifique, on pourrait souhaiter, dans un monde idéal, d'aller jusqu'au bout de la confrontation. Je sais bien que cela n'est pas

possible, encore une fois, pour des raisons d'équité de ces processus entre tous les dossiers qui sont évalués. Mais on pourrait souhaiter d'aller jusqu'au bout, de vider ce débat sur pourquoi on trouve des résultats si différents. On n'y arrive pas. Mais encore une fois, c'est plus l'expression d'un regret, ou d'une petite frustration de ce point de vue.

M^{me} PARIS.- Je ne sais pas si vous souhaitez apporter des réponses. Effectivement, objectivement quand deux résultats divergent en partant de modèles... Ce sont des feuilles de calcul Excel, je crois que vous avez dans ce cas.

Un chef de projet du SEESP.- Oui.

M^{me} PARIS.- Donc, en principe, vous partez des mêmes fichiers, des mêmes formules, etc. Vous devriez aboutir aux mêmes résultats et ce n'est pas le cas. C'est vrai que c'est ennuyeux, mais je comprends qu'on ne puisse pas échanger en direct case par case.

Un chef de projet du SEESP.- Oui, tout à fait. Ce que je voulais dire. Je comprends tout à fait.

M^{me} PARIS.- Alexandre.

M. BEAUFILS.- Je voulais peut-être rebondir parce que c'est vrai qu'on l'avait abordé un peu la dernière fois. Mais au-delà des nouvelles données, là, c'est vraiment sur la modélisation. C'est cela qui a vraiment posé problème. C'est-à-dire qu'on était à un moment donné incapable de retrouver les résultats qu'ils présentaient dans leur dossier. Là, c'est vraiment une erreur du fichier et de structure de leur modèle. On était un petit peu gêné parce qu'incapable de retrouver leurs résultats. Cela veut bien dire que c'est une erreur en interne de leur modélisation. Quelque part, c'est une petite erreur, là pour le coup, dans les données, une erreur de rigueur au niveau du modèle qui a été transmis.

Un chef de projet du SEESP.- Merci beaucoup, Alexandre. Oui, c'est tout à fait. Peut-être, forcément, comme l'a souligné Dominique, nous n'avons pas pu confronter nos deux analyses. On n'ira peut-être pas jusqu'à dire qu'il y a une erreur dans le modèle. En tout cas, il y a un manque de clarté évident dans ce modèle, en faisant juste une analyse simple pour tester un choix et un résultat d'analyse de sensibilité déterministe. Nous n'avons jamais été capables de retrouver ce résultat, ce qui nous met peu en confiance avec le résultat réellement observé.

Enfin, le dernier point sur l'analyse de sensibilité déterministe, comme vous avez pu le voir, ils nous ont apporté encore d'autres modifications techniques lors de la phase contradictoire, en nous précisant des éléments complexes, un petit peu pour l'intégration des paramètres dans ces analyses de sensibilité. Cela confirme la difficulté de mener ces analyses qui auraient pu mener à des erreurs. Ce n'est pas normal de ne pas réussir à retrouver de manière simple les résultats. On s'y est pris à plusieurs et à plusieurs reprises pour essayer de les retrouver.

M^{me} PARIS.- Entendu, merci pour cette réponse complète. Y a-t-il d'autres commentaires ?

M. BERDAÏ.- Oui. Juste une toute petite question justement sur le point qui vient d'être débattu. Cela mériterait-il d'être encore plus explicite sur la façon dont on a abouti à nos résultats, de manière à ce que l'industriel n'ait aucun doute sur la méthode et éviter un risque de contentieux ultérieur. ? Mais je me pose juste la question à l'instant.

Un chef de projet du SEESP.- Si vous voulez je peux répondre concrètement, comment on a fait dans le modèle Excel pour que cela apparaisse dans ces transcriptions.

M^{me} PARIS.- Peut-être que ce qu'il faudrait regarder, c'est le texte un peu développé qui explique ce niveau de réserve, c'est-à-dire le fait qu'on ait essayé de reproduire les analyses et qu'on n'aboutit pas au même résultat. Juste peut-être le reprojeter pour qu'on voie comment c'est formulé, et qu'on voit si on peut faire quelque chose de plus. C'est ce que tu voulais dire, Driss, je suppose ?

M. BERDAÏ.- Oui, tout à fait. C'est pour montrer notre diligence effectivement à explorer les données de manière complète, qui a abouti aux résultats qui ont été exposés.

Un chef de projet du SEESP.- Peut-être pour faire preuve de transparence : le test classique qui est mené pour tester la fiabilité des analyses de sensibilités déterministes. Une analyse de sensibilité déterministe fait varier un par un chacun des paramètres. Ce n'est pas une analyse globale de l'ensemble des paramètres, mais on fait varier des valeurs de ces paramètres. Ils sont réalisés au sein d'une analyse de sensibilité qui est codée dans Excel d'une manière spécifique. Ensuite, pour tester la fiabilité de ces analyses, on peut reproduire en modifiant la valeur de chacun des paramètres indépendamment. C'est ce que nous avons fait. Pour l'ensemble des paramètres de coûts, nous retrouvons les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe présentée par l'industriel. Mais pour les paramètres d'utilité, nous ne retrouvons pas ces paramètres. C'est vraiment la méthode que nous avons adoptée. Nous avons modifié manuellement les valeurs, c'est une technique classique de test de fiabilité de ce modèle, pour essayer de retrouver les résultats. Nous ne les avons pas retrouvés pour les utilités, mais nous les avons retrouvés pour les coûts. Voilà sur des compléments d'information. Je ne sais pas si c'était très clair.

M. BERDAÏ.- Merci, ainsi ce sera retranscrit. C'était juste une question effectivement de formulation plus expansive aussi dans l'avis.

M^{me} PARIS.- Par exemple dans ce tableau : « en l'absence d'analyse de sensibilité déterministe correcte ». On pourrait mettre une formule qui dit plutôt « les résultats des analyses de sensibilité ne sont pas reproductibles ». Je parle sous votre contrôle. Je ne veux pas imposer cette

formulation, mais peut-être une phrase qui dirait : « on ne peut pas reproduire les résultats fournis par le laboratoire à partir des fichiers qu'il nous a communiqués », enfin, une formulation que vous trouvez complètement appropriée.

M. BERDAÏ.- Tout à fait. C'est pour montrer que le calcul qui a été effectué sur la base des données fournies par l'industriel n'a pas permis d'aboutir au même résultat.

Un chef de projet du SEESP.- « ... n'ont pu être reproduits ». Ensuite, on peut mettre : « ainsi... »

M^{me} PARIS.- « ... une incertitude ne peut être... ». Cela marche comme cela. ?

Un chef de projet du SEESP.- Il faut mettre un « s » à reproduit.

M^{me} PARIS.- OK, peut-être qu'il faudra faire une petite modification à la marge dans le tableau un peu plus long ou peut-être d'ailleurs, c'est déjà formulé de cette manière puisqu'en général, on essaie d'être le plus concis possible.

Un chef de projet du SEESP.- Nous n'étions pas rentrés dans ce détail, mais je ferai la modification dans l'avis, dans le tableau.

M^{me} PARIS.- D'accord.

M. BEAUFILS.- Il faut peut-être préciser le champ. Parce que tu as dit que sur les coûts, par contre, tu avais pu retrouver.

M^{me} PARIS.- Oui, sur l'utilité.

M. BEAUFILS.- Ce n'est pas l'ensemble des analyses déterministes, peut-être. Je ne sais pas si c'était bien précisé.

M^{me} PARIS.- Oui, c'est vrai.

Un chef de projet du SEESP.- Vous voulez qu'on précise « important pour les utilités » ?

M. BEAUFILS.- Oui, peut-être.

M^{me} PARIS.- D'accord. Donc tu étais passé dans la partie plus basse du tableau avec les détails, c'est cela ?

Un chef de projet du SEESP.- Oui, je pourrai le faire par la suite.

M^{me} PARIS.- D'accord. Entendu. Avec ces petites modifications et les propositions du service de la HAS, qui sont de maintenir les niveaux de réserve et de reformuler certaines des phrases pour éviter toute mauvaise interprétation et bien préciser quelles sont les réserves, tout est-il accepté ? On doit voter formellement, Carine, je crois.

M^{me} FERRETTI.- Oui, c'est une adoption de l'avis définitif, donc on procède à un vote.

M^{me} PARIS.- Entendu, nous pouvons passer au vote.

Il est procédé au vote.

La CEESP émet un avis favorable à l'unanimité des 19 votants.

M^{me} FERRETTI.- L'avis définitif est adopté.

M^{me} PARIS.- Entendu. Merci beaucoup.

Nous avons épuisé l'ordre du jour de la CEESP d'aujourd'hui. Le prochain rendez-vous est le 24 mai sur site, à la HAS. J'espère que vous serez nombreux à pouvoir venir nous revoir. A très bientôt. Merci beaucoup à tous et bonne fin de journée.

La séance est levée à 10 heures 45.