



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 en phase contradictoire – Avis économique EVUSHELD (ASTRAZENECA) - ECO-EFFI 551

M^{me} PARIS.- Nous pouvons passer à EVUSHELD, pour lequel nous avons reçu beaucoup de commentaires. Les chefs de projets sont là à deux pour nous expliquer tout cela. Allez-y.

Un chef de projet du SEESP.- Bonjour à tous. On va vous présenter les éléments qu'on a reçus de la phase contradictoire EVUSHELD, que l'on a revus. On les avait vus en juillet. C'est un traitement en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents âgés de douze ans et plus et pesant au moins 40 kilos.

Effectivement, comme le disait Valérie, on a reçu beaucoup de commentaires. On vous propose un rapide rappel sur le contexte de ce dossier. Ensuite, on vous présentera les demandes de requalification ou de suppression et de reformulation des réserves.

Tout d'abord, sur le contexte administratif, juste pour rappel, il y avait eu un accès précoce en décembre 2021. En mars 2022, il a été élargi. La demande de remboursement est dans la même indication que l'accès précoce, à savoir en prophylaxie pré-exposition chez les adultes et les adolescents, ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et insuffisamment ou non-répondeurs après un schéma vaccinal complet, conformément aux recommandations en vigueur, ou non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

La CT a accordé un SMR important et l'ASMR III dans la stratégie thérapeutique, sous réserve de souches sensibles.

Rapidement, pour rappel, quelques revendications de l'industriel : une population cible revendiquée pour ce dossier de 100 000 à 350 000 patients, un chiffre d'affaires de [REDACTED] d'euros TTC à deux ans, en prix retenu dans la modélisation, pour une dose de 300 milligrammes de [REDACTED] euros, pour une posologie doublée à 600 milligrammes de [REDACTED] euros TTC. Pour ce dossier, il n'y a pas eu de contribution d'association de patients dans le cadre du droit commun, mais dans le cadre de l'accès précoce.

Rapidement, par rapport contexte clinique, c'est bien un traitement qui est donné en prophylaxie de la COVID-19. L'administration se fait en intra-musculaire. C'est une posologie de 300 milligrammes qui est à administrer, mais il est précisé qu'une dose plus élevée à 600 milligrammes ou une réadministration plus rapprochée pour y restaurer l'efficacité sur les sous-variants Omicron.

En termes d'options thérapeutiques, il est bien rappelé que ce n'est pas un substitut de la vaccination. En termes d'alternatives thérapeutiques, le RONAPREVE n'est pas retenu comme comparateur puisqu'il n'est plus recommandé en raison de la prépondérance d'Omicron. Ensuite, on a les options non médicamenteuses, notamment les gestes barrières et l'isolement.

Très rapidement, sur les choix structurants, c'était une modélisation qui a été faite sur cinq ans. La population d'analyse est celle qui est visée au remboursement, mais la population simulée est celle de l'essai clinique PROVENT. Le comparateur que l'on avait dans ce dossier, c'est la prise en charge standard. Si vous vous rappelez la structure du modèle, on avait un arbre de décision suivi d'un Markov.

Sans plus attendre la phase contradictoire. Un chef de projet va vous présenter deux diapositives de résumé sur les demandes, ensuite, on vous présentera le détail avec les propositions associées.

Un chef de projet du SEESP.- Effectivement, on a reçu plus de 50 pages de commentaires. Pour synthétiser, en termes de conclusion, dans l'analyse coûts-efficacité, le laboratoire a demandé de modifier la conclusion et la levée de l'incertitude globale majeure. Il a également demandé une fusion de deux réserves importantes portant sur l'efficacité en une réserve importante, une demande de requalification de trois réserves importantes en mineures, et une demande de suppression de deux réserves importantes. Il a également demandé la suppression d'une réserve mineure.

Pour l'analyse d'impact budgétaire, les mêmes demandes faites pour l'analyse coûts-efficacité lorsqu'elles étaient applicables ont été faites, c'est-à-dire la demande de fusion de deux réserves importantes et une demande de requalification d'une réserve importante en mineure.

Nous allons commencer par la demande qui porte sur la suppression de la réserve mineure au sujet de la validation externe. A gauche, vous avez le libellé de la réserve initiale qui était : « l'absence de validité externe du taux d'infection recalculé pour le bras EVUSHELD à partir des données disponibles dans la littérature ». L'argument principal du laboratoire est de dire qu'au moment du dépôt en avril 2022, il n'y avait pas la possibilité de réaliser une validation externe. Certes, ce n'était pas le cas au moment du dépôt, mais lors de l'échange technique, il y a bien eu une publication publiée, la publication de Bertrand et al, en mai 2022, qui était disponible lors de l'échange technique. C'est d'ailleurs une publication que l'industriel a lui-même utilisée pour défendre un argumentaire selon lequel le taux d'infection observé pour le bras *standard of care* dans l'essai PROVENT ne serait pas représentatif.

A cela, l'industriel exprime le fait qu'à l'occasion des échanges techniques, il y avait une priorité qui a été donnée aux questions posées. En réalité, on avait tout de même posé une question sur

la validité externe en demandant à l'industriel de pousser un peu plus l'exercice de validation. Sur le principe, il aurait dû le faire.

Le troisième argument est que le taux d'infection estimé est attendu conservateur. Pour nous, ce n'est pas tout à fait vrai, puisque dans le modèle, le taux d'infection est de 1,31 %, alors que dans l'étude de Bertrand et al qui était disponible, elle est de 5,3 %. C'est un taux d'infection pour des patients qui ont reçu et **EVUSHELD** en vie réelle. Ce n'est donc pas conservateur.

Le dernier argument est un peu plus problématique puisqu'il dit : « l'effet du produit en vie réelle est proche de celui estimé dans les conditions de l'essai ». Cet argument est assez dérangeant puisque cela remet un peu en cause tout l'argumentaire de base de l'industriel de dire que l'essai ne serait pas réalisé dans des conditions proches de la vie réelle.

Pour toutes ces raisons, on ne souhaite pas accepter la demande de suppression de la réserve mineure. Toute l'analyse critique sera identique. Néanmoins, on va juste rajouter une phrase dans l'avis en disant que la publication Bertrand et al n'était certes pas disponibles lors du dépôt, mais l'était lors de l'échange technique.

M^{me} PARIS.- J'ai juste une petite question de processus. Ne devrions-nous pas ouvrir les questions et les commentaires à chaque réserve, peut-être ? Sinon, cela va être un peu compliqué de tout assimiler.

Un intervenant.- C'est peut-être mieux, réserve par réserve.

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

M^{me} POLTON.- J'ai deux questions sur le deuxième et le troisième argument. Je suis désolée si parfois je n'ai plus tout à fait en tête le détail du dossier, mais pour le deuxième argument, « ils disent que la publication a été prise en compte à l'occasion de l'échange technique ». Vous avez l'air de dire qu'elle était disponible, on avait demandé d'explorer, ils ne l'ont pas fait. A-t-elle été prise en compte finalement ou pas ? C'était juste une incompréhension entre ce qui était écrit et ce que vous avez dit.

La deuxième, c'est sur le taux d'infection. Si dans le modèle, c'est 1,31 %, ce n'est pas conservateur. J'ai un doute parce que si le taux d'infection est plus faible, ce n'est pas conservateur ?

M^{me} PARIS.- Peut-être que même , la question préalable, peut-être que j'aurais, c'est l'étude de Bertrand et al, mai 2022, elle porte sur quoi exactement ?

Un chef de projet du SEESP.- C'est une étude en vie réelle. Je n'aurai plus exactement tous les détails en tête, mais dans cette étude, des patients qui étaient ou non vaccinés, et qui étaient

suivis au cours de la pandémie avec Omicron, étaient également traités ou non en prophylaxie par des traitements spécifiques dont **EVUSHELD**, on avait la possibilité d'avoir des taux d'infection par la COVID.

M^{me} PARIS.- D'accord, donc c'est **EVUSHELD** en vie réelle.

Un chef de projet du SEESP.- Oui, c'est ça.

M^{me} PARIS.- Maintenant, pour les questions de Dominique.

Un chef de projet du SEESP.- Le premier point, dans l'échange technique, on avait posé une question demandant plus de détails et de pourquoi ils considéraient que dans l'essai, le taux d'infection du bras *standard of care* n'était pas représentatif. Ils ont utilisé plein de sources chez des patients avec des comorbidités, etc., dont cette étude de Bertrand et al, pour dire qu'en vraie vie, pour des patients qui sont vaccinés et qui ne reçoivent pas de traitement, ils avaient utilisé un autre taux, voici le taux d'infection qui est extrêmement supérieur par rapport au taux observé dans l'essai PROVENT. Ils l'avaient utilisé à ce moment-là. Par contre, ils n'ont pas utilisé cette source pour faire un exercice de validation externe de leur taux d'infection recalculé pour le bras **EVUSHELD**. C'est ce qu'on a reproché et pourquoi on a attiré une réserve mineure sur ce point.

Pour le taux d'infection, c'est le taux d'infection de **EVUSHELD**. Plus il est élevé, plus il est défavorable au produit évalué. Dans ce cas, effectivement, quand ils utilisent 1,31 par rapport à 5,3 %, pour nous, ce n'est pas conservateur.

Un chef de projet du SEESP.- Peut-être pour compléter, pour la publication de Bertrand et al, l'objectif était de comparer l'efficacité de **EVUSHELD** en prophylaxie et de la vaccination sur le variant Omicron du COVID-19 chez les patients Français transplantés rénaux et vaccinés. Cela inclut 860 patients entre décembre 2021 et mars 2022, avec trois cohortes qui ont été évaluées.

M^{me} PARIS.- Insuffisants rénaux, donc.

Un chef de projet du SEESP.- Transplantés rénaux, oui.

Un chef de projet du SEESP.- C'était en plus une population qui se rapprochait de leur essai.

On peut passer à la slide suivante ?

M^{me} PARIS.- Juste un détail, dans la phrase que vous proposez d'ajouter, on dirait qu'elle répond un peu aux commentaires qu'ils ont faits.

Un chef de projet du SEESP.- Ce n'est pas nécessaire d'ajouter une phrase.

Un chef de projet du SEESP.- On le dit tel quel.

M^{me} PARIS.- C'est la réponse à l'industriel, mais on n'est pas obligé de l'ajouter. Enfin, réponse à l'industriel que nous n'envoyons pas d'ailleurs, mais c'est notre réponse.

Un chef de projet du SEESP.- Il était proposé de l'ajouter dans l'analyse critique, mais pas dans le libellé de la réserve.

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

Un chef de projet du SEESP.- Mais c'est pareil, on n'est pas obligé de l'ajouter dans l'analyse critique.

Un chef de projet du SEESP.- On peut la supprimer de l'analyse critique.

Un chef de projet du SEESP.- Passant maintenant aux réserves qui portent sur l'intégration des données d'efficacité dans le modèle. Pour rappel, on avait proposé deux réserves importantes pour l'intégration des données d'efficacité. Le premier point, c'était sur la source de données, puisqu'ils utilisaient pour le bras *standard of care*, le taux d'infection issu d'une source externe en population générale, une source de l'ECDC.

La deuxième réserve importante, portait sur la méthode appliquée pour recalculer le taux d'infection du groupe EVUSHELD. Si vous vous souvenez, ils avaient appliqué la réduction du risque relatif estimé dans l'essai à la source externe en population générale, pour recalculer un peu artificiellement un taux d'infection dans le groupe EVUSHELD.

L'industriel souhaite fusionner ces deux réserves en une réserve importante. Je vais déjà commencer par les arguments de l'industriel. Il ne remet pas tellement en cause la première réserve sur la source de données, mais plus la deuxième sur la méthode appliquée, puisque pour lui, ces deux réserves concerneraient un seul paramètre qui est finalement le choix de base d'avoir utilisé une source externe. Ils considèrent que la deuxième critique est une conséquence unique du premier choix et qu'ils n'avaient pas la possibilité de faire autrement. Ils proposent donc de réécrire une réserve qui met en relation ces deux critiques.

Pour vous donner nos arguments : selon nous, il s'agit de deux thématiques différentes. Une réserve qui s'applique à une source de données et une autre qui s'applique à une méthode de calcul qui a été utilisée par l'industriel. Au sens de la doctrine, un élément ou critique doit soulever une réserve.

Par rapport à l'argument selon lequel c'est une conséquence du premier choix, pour nous, ce n'est pas tout à fait recevable puisque d'une part ils avaient la possibilité d'utiliser toutes leurs données de base issue de leur essai clinique, ce qui n'a pas été fait ni en analyse de référence ni en scénario. D'autre part, pourquoi ne pas avoir utilisé, pour les deux groupes comparés, des données de la

littérature ? Par exemple, ils auraient pu utiliser leurs sources externes pour le bras *standard of care* et la publication de Bertrand et al pour informer le taux d'infection du groupe EVUSHELD. On est d'accord toutefois que ce scénario, s'ils l'avaient fait, ne se baserait que sur des données de la littérature. Mais on ne peut pas considérer que c'était une conséquence irrémédiable, et qu'il n'y avait pas de possibilité de tester autre chose.

Par rapport à cet aspect, on propose de refuser la fusion des deux réserves importantes.

Dans notre analyse critique, ce qui n'était pas clairement mis en évidence avant, mais on propose de rajouter une phrase disant qu'un scénario utilisant une méthode alternative pour informer le taux d'infection d'EVUSHELD aurait pu être discuté *a minima*, à partir notamment de l'étude de Bertrand et al 2022 disponible lors de l'échange technique.

Dans le projet d'avis qu'on vous a envoyé quelques jours avant, on a légèrement modifié la première réserve sur la source de données, plus pour la simplifier et pas tellement pour modifier le sens de cette réserve. Voilà pour le refus des fusions. Je ne sais pas si vous avez des commentaires sur cela.

M^{me} PARIS.- J'ai une petite question par rapport à la première réserve. Si je comprends bien, on garde les deux commentaires qui sont dans la partie jaune et on ajoute une phrase.

Un chef de projet du SEESP.- Oui.

M^{me} PARIS.- OK. Tout d'un coup, je ne situe plus très bien, c'est la première réserve. On dit : « le recours à une source externe », et cela conduit à une forte incertitude où « l'effet observé dans l'effet clinique PROVENT n'est ni intégré dans l'analyse de référence ni testé en analyse de scénarios ». Dans quelle mesure ce petit 1 correspond à la réserve qui concerne la source externe plutôt qu'à la réserve sur la méthode de calcul ? Je ne sais pas si vous voyez ce que je veux dire. Parce que nous avons validé la dernière fois un problème sur une source et un problème sur une méthode de recalcul, et tout d'un coup, on reproche de ne pas avoir intégré l'effet observé dans l'essai clinique PROVENT dans cette histoire de source externe de données.

Un chef de projet du SEESP.- Peut-être qu'il faut juste remonter un peu plus haut dans la phrase. En fait, la première réserve porte sur le recours à une source externe plutôt que celui de l'essai clinique. Cela résume tout. Ils ont fait le choix d'utiliser une source de données externes en population générale et vaccinée plutôt que leurs données de base de l'essai clinique auprès d'une population vulnérable et non vaccinée. Effectivement, tout cet encadré premier intervient dans la source de données, puisque c'est l'élément premier de la critique. Les faits observés dans l'essai clinique PROVENT...

M^{me} PARIS.- D'accord, je comprends l'effet. L'effet tel qu'il est observé. OK.

Un chef de projet du SEESP.- Pour résumer, ce sont les résultats.

M^{me} PARIS.- Dominique, je ne sais pas si ta main est restée levée ou si tu as une question, et Marc aussi. Dominique ? Marc ?

M. BARDOU.- Oui, c'est pour revenir aussi, c'est peut-être un tout petit peu trop technique pour moi, mais je ne suis pas certain de ne pas être d'accord avec eux de dire qu'on aborde un peu les mêmes choses dans les deux remarques, qui sont de dire qu'ils se sont basés sur une source externe et pas les données de l'essai PROVENT, et que derrière, c'est la deuxième remarque, leur méthode de calcul n'est pas valable parce que ce n'est pas indépendant du taux de risque basal de faire une infection. Pour moi, c'est la même chose, c'est la source des données par rapport aux données de l'essai. Je ne suis pas sûr de bien comprendre en quoi, on est vraiment sur deux réserves qui sont totalement séparées l'une de l'autre.

Un chef de projet du SEESP.- Pour le premier point, la deuxième critique ne découle pas forcément de la première. J'ai essayé d'expliquer tout à l'heure qu'ils auraient pu tester ou discuter d'autres approches, notamment de l'utilisation des données de la littérature dans les deux bras, ou utiliser les données de leur essai clinique et cela aurait été encore mieux.

Par rapport à la deuxième réserve sur la méthode de calcul, on l'a un peu retravaillée pour vraiment centrer la problématique sur la transposabilité des populations. Si on lit la doctrine, il faut vraiment appliquer deux réserves distinctes sur deux aspects différents. Là, on y est vraiment. Sur le premier point, la source de données n'était pas celle que l'on aurait souhaité avoir en analyse de référence. Le deuxième aspect, leur approche méthodologique entraîne un problème de transposabilité des populations et n'est pas recevable telle quelle.

M. BARDOU.- Je n'étais pas du tout en train de remettre en question la pertinence de la réserve, je me rappelle très bien de nos discussions. C'était juste vraiment uniquement sur la fusion des deux. La réponse me satisfait.

Un chef de projet du SEESP.- Après, on est ouvert à la discussion. C'est vrai qu'on avait plutôt l'impression que c'était vraiment d'un côté la source de données et de l'autre la méthode de recalcul, mais c'est ouvert à discussion. Peut-être que l'on peut vous montrer la réserve.

Un chef de projet du SEESP.- On passe à la deuxième partie, parce qu'effectivement, ils ne remettent pas tellement en cause la première réserve sur la source de données, mais ils reviennent sur la méthode appliquée pour leur méthode de calcul. On va peut-être passer sur cela et avoir vos impressions ensuite, pour voir si on fusionne ou pas.

Là, c'est toujours la réserve sur les données d'efficacité, mais sur la deuxième réserve qui s'applique à la méthode de recalcul. Nous allons vous présenter les arguments du laboratoire, puisqu'il considère que sa méthode serait acceptable. Il nous réexplique la définition du risque relatif, et que selon lui, on peut appliquer le risque relatif issu de l'essai clinique PROVENT à une source externe, puisque le résultat et la réduction du risque relatif seraient indépendants du nombre d'événements observés.

Le deuxième argument est de dire que les modifications tiennent surtout des facteurs externes et caractéristiques de la population, notamment le confinement, le port du masque et le couvre-feu.

Pour nous, ce raisonnement statistique ne paraît pas totalement acceptable sous le prisme du défaut de transposabilité des populations. Dans PROVENT, on était dans une population vulnérable avec des comorbidités importantes et non vaccinée, alors que la source externe qu'ils utilisent, c'est auprès d'une population générale en bonne santé et vaccinée, etc. Quand ils disent qu'il n'y a que des facteurs externes, ce n'est pas tout à fait vrai puisqu'on peut supposer qu'un patient vulnérable a des comorbidités particulières qui vont augmenter ou diminuer certains risques d'être exposés ou non à la COVID.

M^{me} PARIS.- Ces particularités, ces comorbidités, ça joue moins, pas tellement sur le risque d'infection, sauf à considérer que ces personnes se maintiennent dans un cocon et prennent des précautions qui sont supérieures à celles de la moyenne. Mais cela joue sur la gravité plus que sur le taux d'infection. Dans PROVENT, si je me souviens bien, personne n'est vacciné, c'est ça ?

Un chef de projet du SEESP.- Non, ils ne sont pas vaccinés dans PROVENT.

M^{me} PARIS.- Personne n'est vacciné, donc, si l'on regarde la population générale aujourd'hui, elle a tout de même un taux d'infection qui est inférieur. Pardon, la population générale est tout de même un peu protégée contre l'infection, ce qui pourrait la rapprocher des immunodéprimés, la cible, qui ne sont pas protégés du tout par le vaccin, mais qui peut-être s'imposent des conditions de vie qui les exposent moins que la population générale.

Marc.

M. BARDOU.- Des petites remarques. La première, sur leur discussion sur le risque relatif. Oui, dans l'absolu, un risque relatif est indépendant du risque absolu, mais c'est ininterprétable sans le risque absolu, et notamment quand on veut derrière discuter éventuellement un impact médico-économique, bien évidemment, c'est hautement dépendant du risque absolu, donc cela n'a pas de sens.

Ensuite, pour rebondir sur la remarque de Valérie, de mémoire, et je peux me tromper, dans EVUSHELD, c'était des affections symptomatiques. Là, on peut imaginer que l'on veut avoir un impact plus important sur les affections symptomatiques que sur les non-symptomatiques et que l'on en laisse passer un certain nombre, puisque l'on ne dépiste que celles qui sont symptomatiques par définition. Il y a cette limite.

Après, c'est tout ce que nous avons déjà discuté, c'est-à-dire que le contexte, à la fois de type du virus qui circule, de couverture de la population générale qui a un impact, c'est le principe de l'immunité collective, sur la circulation du virus, y compris pour les personnes à risque, font que toutes les hypothèses qui ne sont plus utilisées sont pour le moins discutables, incertaines.

M^{me} PARIS.- Qu'aurait-on aimé avoir comme risque d'infection pour le bras placebo ? Disons-nous que celui de PROVENT n'est peut-être pas idéal ?

Un chef de projet du SEESP.- On aurait pu de toute façon avoir au moins un scénario avec leur essai clinique.

M^{me} PARIS.- Oui.

Un chef de projet du SEESP.- Pour le coup, ce sont leurs données d'essai clinique. Après, quelle est, en solution, la meilleure source ? [REDACTED] mais a minima, au moins un scénario avec les datas qu'ils avaient de PROVENT.

Un chef de projet du SEESP.- Juste pour peut-être continuer la discussion sur cette slide, il y a un dernier point argument du laboratoire qui pose aussi une réelle question sur la validité de cette méthode. Ils nous disent que quand ils appliquent ce taux d'infection de 7,72 % pour le bras placebo qui est issu de l'essai externe, et qu'ils appliquent la réduction du risque relatif, le RRR est maintenu, il reste à 83 %. Cette méthode de calcul permet d'augmenter le nombre d'infections, également pour EVUSHELD.

On vous a présenté une petite image pour simplifier la compréhension. Dans PROVENT, voilà les résultats, c'est la première ligne. Nous avons bien les données de l'essai : 0,3 % d'infection pour EVUSHELD, 1,8 % pour le *standard of care*, le RRR 83 %. Sauf que là, le delta est de 1,5 %. Dans leurs méthodes qu'ils ont utilisées et qu'ils ont intégrées dans le modèle, ils utilisent le 7,72 % du *standard of care* issu de la (inaudible 1.06.40) externe. Le RRR est le même, c'est ce qu'ils disent, mais on n'en doutait pas. Effectivement, le taux d'infection dans EVUSHELD est augmenté, mais le différentiel entre les deux groupes augmente. Dans la mesure où ce taux d'infection, est le seul paramètre clinique qui est intégré dans le modèle et qui permet, dans l'arbre de décision, de savoir si un patient est infecté ou non, tout le différentiel entre les deux bras de traitement est augmenté par rapport à ce que l'on observe dans l'essai PROVENT.

On l'a mis en avant dans l'analyse critique, mais c'est simplement pour dire qu'effectivement, le RRR est maintenu dans les deux méthodes, mais le différentiel augmente par rapport à l'essai.

Ce qu'on a proposé, c'est de maintenir les deux réserves puisque pour nous, ce sont deux sujets différents. Les méthodes qu'ils ont pu faire pourraient être acceptables dans d'autres situations, mais on souhaite souligner l'incertitude entourant la transposabilité des populations. On a essayé de reformuler la réserve pour qu'elle soit peut-être plus claire en disant : « au regard du défaut de transposabilité des caractéristiques des populations, la méthode de recalcul du taux d'infection dans le bras EVUSHELD, fondée sur la réduction du risque relatif de l'essai, mesurée auprès d'une population vulnérable appliquée sur une source externe en population générale n'est pas recevable. »

Mais nous sommes tout à fait ouverts à fusionner les deux réserves, si vous considérez que c'est peut-être le mieux.

M^{me} PARIS.- La proposition est de rester sur ces deux réserves, et de reformuler la réserve sur la méthode de calcul.

Un chef de projet du SEESP.- Désolé, cette reformulation n'apparaissait pas dans l'avis qu'on vous a envoyé.

M^{me} PARIS.- Oui, il faut plutôt se fier au diaporama qu'à l'avis, puisque les choses ont pu évoluer un peu entre les deux.

M. BARDOU.- Juste un petit commentaire. Je reviens sur leur discussion du risque relatif. Pour moi, c'est [REDACTED] que d'avoir cette argumentation. Quand on fait un calcul de nombre de patients à traiter pour éviter un événement, bien évidemment, s'il y a la définition du risque absolu et pas la définition du risque relatif qui est prise en compte.

[REDACTED]

M^{me} PARIS.- D'accord. On passe à la suivante.

Un chef de projet du SEESP.- OK, je vais être plus rapide. C'était sur les analyses de sensibilité déterministe où on avait dit initialement qu'elles n'étaient pas adaptées. Pour résumer leurs arguments, on les entend très bien. Effectivement, quand on regarde la DSA, c'est de prendre les bornes arbitraires ou l'intervalle de confiance du paramètre testé.

Pour le premier point, on reprochait que les bornes testées ne permettaient pas d'inclure la valeur observée dans PROVENT. La formulation initiale était peu claire, donc on vous propose la reformulation suivante : « le taux d'infection associé à la stratégie « prise en charge standard

seul » issu de l'essai PROVENT, n'a pas été testé dans le cadre d'une analyse de sensibilité en scénario ».

Pour le deuxième point. L'essai clinique mesurait la réduction du risque relatif des infections symptomatiques, mais aussi des formes graves. Comme dans l'essai, il n'y avait pas assez d'événements pour les formes graves, le laboratoire a émis l'hypothèse que le même RRR s'appliquait identiquement pour les formes symptomatiques et pour les formes graves. C'est ce qu'il dit lui-même : « il faut mettre le même RRR partout pour ne pas modéliser d'impact sur les formes graves ». Classiquement, quand il a fait tourner la DSA, il a fait varier les bornes inférieures et supérieures que de la RRR des formes symptomatiques.

Sauf que pour nous, cette analyse de sensibilité déterministe n'a pas réellement de sens puisque l'hypothèse de base du modèle était de ne pas modéliser d'impact sur les formes graves puisque l'essai n'a pas permis de le mettre en évidence. Mais conceptuellement, ce qu'il a fait répond au guide méthodologique, donc on a considéré qu'on pouvait retirer cet élément de la réserve.

Au final, on accepte de requalifier la réserve en mineure, en clarifiant cette réserve et en critiquant uniquement le fait que les données de l'essai n'ont pas été testées en analyse de sensibilité de scénario.

M^{me} PARIS.- D'accord. Y a-t-il des commentaires sur cette requalification d'importante en mineure ?

Un chef de projet du SEESP.- Merci Valérie. C'était juste une précision pour compléter l'argument des chefs de projet. Si les éléments d'analyse critique touchent l'analyse probabiliste, on aurait pu penser à autre chose, donc la justification de requalification reste au stade déterministe, toutes choses égales par ailleurs, et n'affecte pas l'analyse probabiliste. C'est un autre raisonnement qui nous a poussés à privilégier la voie mineure, tout en proposant clairement les analyses critiques.

M^{me} PARIS.- D'accord. Merci pour cette précision.

Un chef de projet du SEESP.- Pour la suite, dans les hypothèses de la modélisation, on avait une hypothèse qui avait été retenue de ne pas considérer de réinfection ou de primo-infections après une période de six mois. A cela, on avait émis une réserve importante dont l'intitulé était : « l'absence de prise en compte d'une possible réinfection ou d'une primo-infection après six mois, et ce jusqu'à la fin de l'horizon temporel de cinq ans, n'est pas cohérente avec l'histoire naturelle de la pathologie et introduit une forte incertitude sur le devenir des patients dans le modèle de Markov. »

Concernant cette réserve, l'industriel demande une requalification de cette réserve importante en mineure, en émettant plusieurs arguments. Le premier, c'est que cette hypothèse est liée et cohérente avec la structure du modèle. Or la CEESP n'a pas remis en cause cette structure de modèle. Il ne serait pas justifié de revenir sur cette hypothèse. De plus, cette hypothèse serait en ligne avec le fait que c'est simplificateur, mais qu'il est mentionné qu'on ne modélise la COVID 19 que sur une courte période et pas au-delà de six mois.

Ensuite, un deuxième argument, c'est que s'ils avaient pris en compte les réinfections et les infections ensuite, cela aurait entraîné davantage d'incertitudes. Or, l'analyse principale se limite sur la prise en compte de l'infection et ses conséquences sur un temps court. Par ailleurs, ils mentionnent qu'il n'aurait pas pu faire des hypothèses crédibles sur ce point en raison de la disponibilité des données.

Dernièrement, il fait un parallèle en disant que les hypothèses qu'il a retenues sont cohérentes avec le projet d'avis, puisqu'on a mentionné que le contexte épidémiologique génère une incertitude liée à son évolution rapide. Du coup, son hypothèse simplificatrice est légitime. L'industriel propose un parallèle avec l'analyse d'impact budgétaire en disant qu'on a proposé de retenir les résultats à un an, sur une période courte, et que, c'est cohérent d'avoir pas de réinfection prise en compte après six mois.

Néanmoins, peut-être que l'on est pas revenu sur la structure du modèle, mais là, c'est vraiment une réserve importante qui porte sur la modélisation. A plusieurs reprises, on a débattu de ce sujet, mais il y a un rapprochement qui est souvent fait avec la grippe, or ce n'est pas forcément évident à faire. Sur l'objectif de l'évaluation de se restreindre à quelque chose, de ne pas vouloir modéliser au-delà de six mois, on tient juste à rappeler que ce n'est pas un objectif d'évaluation qui avait été réellement explicité d'entrée de jeu par l'industriel. Nous l'avons plutôt soulevé au cours de l'instruction en disant qu'au vu de toutes les hypothèses simplificatrices qui étaient faites dans le modèle, cela revenait à un objectif finalement très simplifié.

Ensuite, bien que cela pourrait entraîner de l'incertitude, ils se posent tout de même la question entre eux de faire une modélisation plus plausible plutôt que les hypothèses simplificatrices ne présagent pas que ce soit acceptable dans la modélisation. Ils auraient pu avoir d'autres scénarios envisagés pour explorer l'incertitude.

Juste par rapport au parallèle avec l'analyse d'impact budgétaire, il nous a semblé que c'était deux exercices qui sont différents, et que l'objectif entre l'analyse d'efficience et l'analyse d'impact budgétaire n'est pas le même. On ne peut donc pas dire que dans l'analyse d'impact budgétaire, on a retenu un an, donc dans l'efficience, on devrait faire pareil.

Concernant cette demande, on vous propose de ne pas accepter la requalification en réserve mineure, au vu de l'impact de cette hypothèse simplificatrice sur les résultats et l'incertitude. Néanmoins on propose de reformuler un peu la réserve, avec la proposition qui suit, qui est de dire : « l'absence de modélisation d'une possible primo-infection ou réinfection après six mois limite le recours à des hypothèses sur la dynamique d'infection, le maintien de l'efficacité et l'apparition de nouveaux variants ou de traitement. Toutefois, cette approche n'est pas cohérente avec l'histoire naturelle de la pathologie et introduit une forte incertitude sur la simulation du devenir des patients sur l'horizon temporel de cinq ans. » Voilà la proposition concernant cette demande.

M^{me} PARIS.- Y a-t-il des commentaires ?

Un chef de projet du SEESP.- Ce n'est pas forcément très évident à suivre.

M^{me} PARIS.- Non, ce n'est pas évident et je vais vous poser une question que je vous ai déjà posée par mail, à laquelle vous avez répondu, comme cela, ça permet de faire le point avec tout le monde. Dans les modélisations grippe, quand on a un horizon temporel qui est supérieur à un an, qu'est-il supposé en général ? C'est-à-dire qu'on modélise un effet du vaccin sur un an, et les années suivantes, on remet la population, comme si elle n'avait pas été vaccinée ? Ou comment fait-on ? Accepte-t-on d'habitude comme modélisation ?

Un chef de projet du SEESP.- ce qu'on accepte d'habitude, c'est difficile de répondre parce qu'on n'a pas eu beaucoup de dossiers vaccins.

Un chef de projet du SEESP.- On a un peu regardé et ce qu'on a vu, c'est qu'effectivement, on a plutôt une logique de modéliser une période grippale et de suivre une saison grippale, et de ne pas dire : si on suit sur cinq ans, d'aller dire potentiellement qu'il y a cinq saisons grippales de suite, et à chaque fois que l'on va modéliser cette saison grippale.

Par contre, on trouvait cela aujourd'hui un peu difficile de totalement faire le parallèle entre la COVID et la grippe, parce qu'on a beaucoup moins de recul sur la saisonnalité de la COVID par rapport à la grippe, beaucoup moins de recul sur notre connaissance de la COVID, même si elle a fortement évolué en quelques années. Donc, faire ce parallèle aussi simplifié entre « puisqu'on le fait pour la grippe » et de sous-entendre que « la COVID, il faut faire la même chose ne nous semblait pas forcément si pertinent que cela.

M^{me} PARIS.- Ma question, et là où je cherchais à comprendre le parallèle, c'est : après la saison grippale, quand on a un horizon temporel qui est plus long, les personnes qui ont été vaccinées en saison 1, on considère qu'elles peuvent être réinfectées, ou on considère qu'elles ne sont jamais réinfectées comme ce qui est fait ici ?

Un chef de projet du SEESP.- C'est une saison grippale.

Un chef de projet du SEESP.- C'est ce que tu dis, Valérie. Ils considèrent, il me semble, de ce que l'on avait vu, que c'est comme ce qu'ils font ici. C'est l'hypothèse simplificatrice de dire : « après, ils ne sont pas réinfectés ».

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

Un chef de projet du SEESP.- Je confirme, je suis devant l'avis EFLUELDA pour la grippe. Ils mettent bien qu'après six mois, aucun événement n'est modélisé et seule l'espérance de vie est prise en compte sur la vie entière.

M^{me} PARIS.- OK. Ceci dit, ce qu'on sait pour le vaccin grippal, il protège un peu les années suivantes, mais pas complètement. Enfin, cela dépend des virus. Il est censé protéger une seule saison. Pourtant, dans les modèles, on ne rattrape pas la grippe. Je comprends bien qu'on en sait encore moins sur la saisonnalité de la COVID que de la grippe, mais malgré tout, ce qu'on accepte d'habitude ne me paraît pas beaucoup plus plausible que ce qu'on refuse dans ce cas.

Un chef de projet du SEESP.- Après, pour la grippe, ils disent bien que c'est quelque chose qui est recommandé par l'OMS puisque la grippe n'a aucun impact en termes de morbidité au-delà de six mois, contrairement à la COVID. C'est pour cela que ce n'est pas tout à fait transposable.

M^{me} PARIS.- Oui, mais là, je parlais de la probabilité de réinfection. C'est de cela dont on parle, parce qu'effectivement, les effets de la grippe ou de la COVID au-delà de 6 mois... D'ailleurs, dans cette modélisation, les effets de la COVID elle-même sont pris jusqu'à un an pour les patients qui sont malades ?

Un chef de projet du SEESP.- Oui, il y a les symptômes du COVID long jusqu'à un an.

M^{me} PARIS.- Marc.

M. BARDOU.- Je suis désolé, si j'ai manqué à vos discussions parce que j'ai eu un appel. J'ai peut-être été distrait, mais sur ce point de la modélisation prenant en compte au-delà de six mois, c'est dans l'hypothèse d'une administration unique ou de réadministration ? Parce qu'on est sur un médicament dont on sait d'un point de vue pharmacologique qu'on n'attend pas d'effet au-delà de la durée de vie du médicament. Donc de ne pas modéliser au-delà de la durée de vie du médicament, ce n'est pas dénué de sens. Cela n'a de sens que si l'on se met dans une logique de réadministration où là, il faut que l'on modélise parce qu'éventuellement il y a la perte d'efficacité liée au variant, il y a plein de facteurs.

M^{me} PARIS.- Ce que je comprends, Marc, c'est que sur l'horizon temporel de cinq ans, six mois après l'administration du produit, ils considèrent que pour les quatre ans et demi qui suivent, il

n'y a pas de réinfection, il n'y a pas de primo-infection. A partir du moment où il n'y a pas de réadministration, je ne vois pas pourquoi les gens ne s'infecteraient pas.

M. BARDOU.- Si c'est ça, cela n'a aucun sens. Si c'est effectivement cela, si leur hypothèse n'est pas de dire on ne modélise pas au-delà de six mois, mais au-delà de six mois, on considère que plus aucun événement de nature infectieuse peut arriver... Je le conçois comme une façon de censurer les résultats à six mois, mais sinon, effectivement, cela n'a pas de sens.

M^{me} PARIS.- C'est bien ce qu'ils font.

Un chef de projet du SEESP.- Ce qui n'était pas évident avec ce dossier, c'est que l'objectif formulé par l'industriel, n'était pas si transparent que cela et cohérent avec leurs hypothèses de base dans la modélisation et ce qu'ils voulaient modéliser. C'est ce qui fait qu'avec nos rapporteurs, au cours de l'instruction, on a fini par comprendre et reformuler l'objectif. Néanmoins, cet objectif, et ce qu'ils en font, apporte-t-il suffisamment d'informations pour le décideur de par ces hypothèses simplificatrices ? Cela nous suffit-il d'avoir l'évaluation de l'efficacité d'EVUSHELD pour une injection sans réinfection, sans retraitement ? Toutes leurs hypothèses sont cohérentes les unes par rapport aux autres, mais cela ne répond qu'à une partie de la question, sachant que l'horizon temporel sélectionné est de cinq ans.

Un chef de projet du SEESP.- Effectivement, pour reprendre, on est bien en train d'évaluer un traitement, qui évalue un produit et les infections pendant six mois et pas après, et donc l'efficacité d'une injection du produit sur cette période de six mois et pas plus. C'est effectivement l'objectif. A-t-on des réserves par rapport à cela et notamment de la connaissance que l'on a de cette infection ?

M^{me} PARIS.- Dominique.

M^{me} POLTON.- Juste pour être sûre de bien comprendre, pour que ce soit complètement cohérent et complètement, à la limite, peut-être plus comparable à la grippe en termes de cohérence d'ensemble, il aurait fallu qu'ils prennent un horizon temporel extrêmement court et correspondant à l'impact du médicament dans les six mois ? C'est ce qu'il aurait fallu faire ? Cela aurait-il été considéré comme cohérent ou pas ?

Parce que si je comprends bien, on dit : on est sur cinq ans, au bout de six mois, on considère qu'il ne se passera plus rien, et on sait que c'est faux. Mais que faudrait-il pour que l'on soit à la fois prudent, c'est-à-dire qu'on n'extrapole pas de façon, parce qu'il n'y a pas beaucoup de données, etc., mais qu'en même temps, on puisse dire quelque chose sur le médicament ? Faudrait-il dans ce cas restreindre encore beaucoup plus l'horizon temporel ? C'est ma question.

Un chef de projet du SEESP.- En fait, c'est difficile de répondre formellement à la question, et de trancher. Parce que dans le dossier, on avait l'impression que c'était vraiment un cumul de plusieurs hypothèses qui ont conduit finalement à la conclusion d'une incertitude globale. Mais juste de changer un paramètre, cela aurait-il vraiment changé toute la conclusion du dossier ? [REDACTED]

Un chef de projet du SEESP.- Peut-être pour répondre à la question, et je vois qu'un autre chef de projet a aussi levé la main, c'est vrai qu'on était face à une difficulté dans ce dossier parce que généralement, on essaye de prendre des horizons temporels un peu plus longs qui sont cohérents. Là, sur des infections, c'est-à-dire à un moment donné, on pourrait se poser la question d'avoir des horizons temporels plus courts. Mais j'ai tout de même l'impression que l'horizon temporel qu'on a choisi est tout de même assez cohérent par rapport à cette infection. On aurait pu le raccourcir, mais ce n'est pas trop la problématique qu'on a mise en avant. L'horizon temporel ne portait pas à conséquence. Pour nous, cinq ans, on aurait pu raccourcir, mais ce n'est pas le fond du problème.

M^{me} POLTON.- Si je comprends bien tout de même, pour la grippe, on prend bien un horizon très court, ou pas ?

M^{me} PARIS.- Non, c'est l'inverse.

Un chef de projet du SEESP.- C'est un horizon temporel très long.

Un chef de projet du SEESP.- C'est un épisode d'infection, c'est une soudaineté d'infection.

M^{me} POLTON.- C'est un épisode d'infection, mais après un horizon très long, d'accord.

Un chef de projet du SEESP.- Exactement, c'est pour cela que ce n'est pas forcément logique...

M^{me} PARIS.- D'accord, mais je trouve qu'on est vraiment dans la même situation, mis à part qu'on en sait un peu plus sur la grippe, mais on est vraiment dans la même logique. C'est-à-dire qu'on vaccine une fois et après la personne vaccinée, il ne lui arrive plus rien jusqu'à la fin de sa vie, enfin plus de grippe, plus exactement, parce que le reste c'est pris en compte. Je ne sais pas.

Un chef de projet du SEESP.- Mais la physiopathologie entre ces deux pathologies n'est pas si comparable, ni les traitements. Dans la grippe il d'agit d'un vaccin. C'est un produit qui existe et qui va devoir... ce n'est pas comme un vaccin qui est créé pour répondre à une souche en circulation. Là, c'est un produit existant dont la posologie va plus ou moins augmenter pour garder le même effet par rapport aux variants en circulation.

M^{me} PARIS.- C'est tout de même un traitement prophylactique. Cela ne s'appelle pas vaccin, mais c'est bien le même.

Un chef de projet du SEESP.- Après, on est censé pouvoir avoir des retraitements, puisqu'avec une possible perte d'efficacité à six mois, ce qu'on n'a pas dans la grippe, puisqu'on vaccine une fois, au sein d'une même vague, d'une saison, on vaccine une seule fois.

Un chef de projet du SEESP.- On vaccine une fois par an.

M^{me} POLTON.- Une fois par saison.

Un chef de projet du SEESP.- Oui. Alors que là, potentiellement, au bout des six mois, on pourrait retraiter.

M^{me} PARIS.- Pourquoi ils n'ont pas retraité ? Parce que c'est la modélisation sans doute la plus intéressante, mais peut-être que j'ai oublié pourquoi ils n'ont pas fait cela.

Un chef de projet du SEESP.- Ils n'ont pas pris de retraitement. Dans l'analyse principale, on n'a pas de retraitement qui est considéré.

M^{me} PARIS.- Parce que ce serait pour moi, la modélisation la plus logique, c'est-à-dire que cette population cible, on la retraite et comme cela, au moins, on peut affecter une protection.

Un chef de projet du SEESP.- Pour le retraitement, c'est la réserve d'après qui en parle. Globalement, effectivement, les deux seront à la suite, parce que les questions sur l'une amènent la question sur l'autre.

Pareil, ils ont demandé la suppression de la réserve importante du retraitement, en mentionnant deux choses, en disant que c'était identique avec l'hypothèse de modélisation. Mais nous avons mis cette réserve dans les coûts. Ils ont dit qu'il y avait un double comptage.

Le deuxième point, ils nous ont dit qu'il était noté que le retraitement ne serait remis en place que si le produit reste pertinent au-delà de six mois. Dans le cadre de l'évolution rapide du contexte clinique, ils ne se sont pas projeté l'utilisation du traitement au-delà de six mois. Il est cohérent de ne pas avoir pris en compte le retraitement.

M^{me} PARIS.- Oui, je comprends qu'effectivement, on ne sait pas dans six mois quelle souche on aura, et si la souche sera sensible à ce traitement.

La question, c'est : devrait-on demander des horizons temporels plus au retraitement.

Un chef de projet du SEESP.- Je ne sais pas si on a fait le tour, mais on peut très bien suivre la revendication du laboratoire et passer de réserve importante à réserve mineure sur ce point.

M^{me} PARIS.- Sur ce point de la réinfection, ou le retraitement ?

Un chef de projet du SEESP.- Le retraitement Pour la réinfection de passer en mineure, en revanche le retraitement dans les coûts, la garder en importante. Je ne sais pas si c'est une proposition qui peut...

M^{me} POLTON.- Pour le retraitement, pouvez-vous juste préciser « c'est dans les coûts », mais cela veut dire quoi ?

Un chef de projet du SEESP.- L'intitulé de la réserve sur le retraitement, c'est « l'absence de prise en compte des retraitements par EVUSHELD après six mois n'est pas cohérente avec les modalités de traitement prévues dans son RCP ». Eux demandent la suppression de cette réserve importante en disant que c'est un double compte avec les hypothèses de modélisation, et que ce choix est intrinsèquement lié au choix du modèle. Après, le deuxième point, ils disent que « dans le cadre d'évolutions rapides, ils ne souhaitent pas projeter l'utilisation du traitement au-delà de six mois. »

M^{me} POLTON.- A priori, mais vous allez peut-être m'expliquer pourquoi j'ai tort, mais cela me paraît effectivement... Si on dit « on fait un épisode, on traite pour six mois, après, il n'y a pas de réinfection, il n'y a pas de retraitement », cela me paraît un peu la même façon de faire globale. Ce sont deux choses différentes : on considère d'une part qu'il n'y a pas de réinfection, c'est ce qui arrive dans l'histoire naturelle de la maladie, et deuxièmement, le retraitement. Mais c'est un peu la même façon de procéder, c'est-à-dire de dire : je prends une séquence de six mois. Mais c'est très différent les deux réserves ? Elles ne sont pas complètement liées, tout de même ?

Un chef de projet du SEESP.- Le retraitement et les réinfections?

M^{me} POLTON.- Oui.

Un chef de projet du SEESP.- Pour le coup, il nous a semblé que c'était deux points différents, l'un dans les coûts, et l'autre vraiment une hypothèse de modélisation simplificatrice.

M^{me} POLTON.- Ce qu'ils disent, leur argument, c'est qu'on fait tout, sur six mois, de toute façon, donc il ne se passe rien après : on ne retraite pas, on ne s'infecte pas. C'est un peu leur argumentaire, c'est cela ?

Un chef de projet du SEESP.- Oui.

Un chef de projet du SEESP.- Exactement.

Un chef de projet du SEESP.- Oui, c'était la façon la plus simple de faire les choses, et on ne conteste pas que ce soit simple de le faire. Après, on conteste le fait que ce ne soit pas cohérent pour évaluer l'efficacité du produit.

M^{me} POLTON.- Parce que, qu'on s'infecte ou qu'on ne s'infecte pas, le principe du retraitement au bout de six mois, en admettant que la souche reste sensible, mais il est logique. C'est-à-dire que l'on doit à nouveau avoir un deuxième vaccin au-delà de six mois.

Un chef de projet du SEESP.- Ce qu'on a lu, c'est qu'a priori, au bout de six mois, il y aurait une perte d'efficacité qui entraînerait la nécessité d'un retraitement.

M^{me} POLTON.- D'accord. Indépendamment du fait des questions de réinfection ensuite.

Un chef de projet du SEESP.- Oui.

Un chef de projet du SEESP.- Exactement.

Un chef de projet du SEESP.- Au-delà de cela, on n'avait aucune donnée de vie réelle de registre ou du laboratoire pour nous dire en moyenne, finalement, ces patients qui sont traités et suivis reçoivent de traitement ou de retraitement ? Et donc quelle est en moyenne le nombre d'injections qu'ils reçoivent sur une année ? Il n'y a aucune analyse en scénario de sensibilité par rapport à ça.

Un chef de projet du SEESP.- Concernant le retraitement, ils avaient présenté un scénario dans lequel ils multipliaient le taux d'infection et le coût de traitement par deux partout et, effectivement, cela ne montrait pas d'impact sur le RDCR.

M. BARDOU.- Mais ce n'était pas possible. Il n'est pas possible qu'ils aient ces données, entre le moment où l'essai PROVENT a été conduit ensuite, là où il y a eu l'accès précoce, on n'a été que dans des primo-traitements. Des patients qui ont reçu des administrations répétées sur le temps, il n'y en a pas. On commence peut-être à en avoir quelques-uns, mais il n'y en a quasiment pas. C'est impossible à avoir ces données. Elles n'existent pas.

M^{me} PARIS.- Mais c'est le RCP qui dit cela tout de même, non ? Oui, c'est la modalité de traitement prévue dans le RCP.

Un chef de projet du SEESP.- C'est un DGS urgent, mais qui est non publié.

M^{me} PARIS.- D'accord, donc on ne peut pas écrire RCP, d'ailleurs. D'accord. Un chef de projet voulait dire quelque chose.

Un chef de projet du SEESP.- Il y avait plusieurs échanges, donc je ne vais pas répéter certains éléments qui ont été dits sur le retraitement par rapport au modèle choisi. Ta question, Valérie, par rapport à la grippe, je pense que le raisonnement de l'industriel, un peu comme pour le risque relatif indépendant, est, non pas populiste, mais trop simpliste. Il dit que c'est un peu la même chose. Or même dans la grippe, il y a des modèles de transmission dynamique et des modèles de

transmission qu'on suppose constants. Même dans un modèle où on n'utilise pas les réinfections après six mois, dans la grippe, on suppose tout de même qu'il y a un certain taux naturel constant fixe de réinfection.

La comparaison, sémantiquement parlant, en termes de modélisation, entre la modélisation de la grippe et la modélisation actuelle, à mon avis, je peux me tromper, n'a aucun sens, parce que l'on n'a pas les mêmes hypothèses. Il y a des hypothèses qui sont intrinsèques au vaccin, même si l'on suppose que l'on n'a pas de modèle dynamique qui est le modèle plus compliqué. Par rapport à la grippe, le rapprochement n'est pas convaincant, ne serait-ce qu'en termes de modélisation, d'un point de vue quantitatif. D'un point de vue histoire de la maladie, comme il nous manque plusieurs informations, et c'est la difficulté de toutes les études économiques maintenant de la COVID, on ne peut pas dire beaucoup de choses. On ne peut pas spéculer, après six mois, sur l'histoire de la maladie pour dire que cela va rester constant ou non. C'est le premier élément.

Un deuxième élément par rapport à la réserve importante sur les coûts. Il y a une chose qui peut-être peut expliquer clairement, par rapport à la doctrine de la CEESP, les différents échanges de la CEESP dans les derniers dossiers. L'absence de la prise de retraitement pourrait-elle être explorée par une analyse de scénario qui est censé induire une variation importante du RDCR ? Dans ce cas, on peut proposer une réserve importante. Je pense que c'est le seul argument qui permet de clarifier si on attribue ou non une réserve importante. C'est la plausibilité de cette année de scénario. Est-elle plausible ou non, a-t-on un sentiment qu'elle va induire une variation très importante ? Pour moi, c'est l'élément qui peut trancher pour dire mineure ou importante. Merci.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. On n'avait pas cette analyse en scénario avec retraitement ? Je ne me souviens plus.

Un chef de projet du SEESP.- Avec retraitement, on a eu un scénario, mais où il double tout simplement les coûts et l'efficacité. On a juste fois deux, ce qui amène à « pas de variation du RDCR ».

Un chef de projet du SEESP.- C'était la question, Valérie, que tu as posée hier, sur le doublement.

Un chef de projet du SEESP.- Dans la mesure où a priori, en pratique, si le produit est toujours efficace, il devra être réadministré tous les six mois, on aurait aimé avoir un peu plus d'exploration de ce coût de retraitement, par exemple en intégrant tous les six mois un coût de réinjection. On est d'accord que cela aurait été un scénario, défavorable pour l'industriel, puisque on maintient l'efficacité sur six mois, avec des coûts tous les six mois. Mais cela aurait permis d'explorer un peu

plus. Lors de l'échange technique, on a tout de même posé un certain nombre de questions pour demander d'explorer davantage la limite sur la modélisation des réinfections, et des retraitements. Ce n'est pas une réserve majeure, ce n'est qu'une réserve importante.

M^{me} PARIS.- Je vous laisse délibérer hors micro. Fanny.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Je voulais juste revenir sur les échanges qu'on avait eus entre nous quatre. On a eu ce débat déjà à la base, sur : accepte-t-on ce type de modèle ou le rejette-t-on ? Au fil des discussions entre nous et l'ANSES, on a considéré qu'on acceptait le principe de ce modèle qui est d'estimer les impacts à long terme, d'éviter des infections sur une période de six mois. On maintenait ces réserves importantes, parce que, même si on peut entendre que ces hypothèses sont recevables du fait du type du modèle, on veut tout de même les mettre en avant comme réserve importante parce que ce n'est pas plausible au regard de l'histoire de la maladie, au regard des modalités de traitement. On avait cette ambiguïté depuis le début : est-ce qu'on rejetait directement le modèle ou est-ce qu'on l'acceptait ? Si on l'acceptait, que faisait-on de ces hypothèses ? Les considérait-on comme acceptables, du fait du modèle, ou mettait-on l'accent sur ces hypothèses en leur en disant que c'étaient des réserves importantes parce qu'on n'y croyait pas au regard de l'histoire de la maladie et au regard des modalités de traitement ? On avait fait ce choix.

J'ai du mal avec l'idée de revenir sur ce choix. Je maintiendrai ces réserves.

M^{me} PARIS.- Les deux, alors, parce que là, on a une réserve importante. Sur la précédente, par contre, le service proposait, si je ne m'abuse, d'éventuellement accepter une requalification en mineure.

Un chef de projet du SEESP.- Non, c'est juste une sensibilité. Sur la non-prise en compte des réinfections ou primo-infections après six mois, on proposait de ne pas accepter la requalification en réserve mineure, mais d'apporter une reformulation. Mais justement, juste avant, on discutait de savoir s'il fallait l'accepter en mineure ou pas. Pour le retraitement, on proposait de ne pas supprimer cette réserve.

Après, est-ce qu'on en met une sur deux en mineure et une en importante ? C'est ce que l'on discutait juste avant. Garde-t-on en important le retraitement et en mineure la réinfection, ou pas ?

M^{me} PARIS.- Je n'ai plus en tête ce doublement. Quand vous dites qu'ils doublent le coût et aussi l'efficacité, j'avoue que je n'ai plus en tête exactement ce qu'ils ont fait. Parce que sur cinq ans, le retraitement est plus que doublé. Il faut dix traitements sur cinq ans.

M^{me} POLTON.- Oui, mais ce qu'ils ont fait, c'est deux fois plus, ou dix fois plus à la limite, de coûts de traitement, mais deux fois plus ou dix fois plus d'efficacité. C'est comme cela qu'ils ont fait cette variante. Je m'en souviens, effectivement, c'était assez frappant parce que cela ne changeait rien.

M^{me} PARIS.- Oui, OK, je comprends.

Un chef de projet du SEESP.- C'est ce qu'ils nous avaient présenté de mémoire, en GT Eco. On avait un taux d'infection qui était à 7,7 %, qu'ils avaient doublé en 15,44 %, et en mettant deux retraitements. En fait, le risque d'infection, au lieu qu'il soit regardé à six mois, il est regardé à un an en considérant avant deux injections. Ce n'est pas une injection, puis il se passe quelque chose, ensuite, on retraite. C'est deux injections, l'une à la suite de l'autre, avec le risque d'infection à un an. C'est le schéma ici.

M^{me} PARIS.- D'accord. OK. Le service se proposait donc de garder les réserves importantes. Fanny, je comprends que tu es aussi sur cette longueur d'onde.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Tout à fait.

M^{me} PARIS.- Y a-t-il d'autres avis ? On reste sur les réserves importantes.

Un chef de projet du SEESP.- OK. C'est noté. Il reste encore des réserves à voir.

Ensuite, on passe sur la qualité de vie. Il y avait une réserve sur l'hétérogénéité des sources mobilisées pour informer les différents états du modèle en termes de questionnaires utilisés, de populations étudiées et de périodes de collecte des données de qualité de vie. A cette réserve importante, il a été demandé de la requalifier en réserve mineure, et d'ajouter les analyses de sensibilité qu'ils ont menées dans le libellé de la réserve.

On vous propose de requalifier cette réserve en mineure, mais de ne pas changer l'intitulé de la réserve. On vous propose de basculer en mineure puisqu'en regardant les analyses de sensibilité qu'ils ont fournies, effectivement l'impact sur les résultats est faible, entre -2,85 % et +0,2 %. Pour l'hétérogénéité dans le cadre de cette pathologie émergente, c'est vrai que la littérature économique disponible est assez hétérogène. Toutefois, on n'a pas forcément de discussion dans le dossier sur l'hétérogénéité de ces sources et la transposabilité à la population d'analyse.

La proposition est de la basculer en mineure, mais sans modifier le libellé.

M^{me} PARIS.- Cela paraît assez raisonnable, effectivement. Y a-t-il des commentaires ? Non ? OK, on continue.

Un chef de projet du SEESP.- Ensuite, il y avait une réserve importante sur la plausibilité des scores d'utilité, mentionnant le manque de plausibilité clinique dans l'estimation de la désutilité associée aux symptômes longs de la COVID-19 après hospitalisation, avec passage en soins critiques inférieur aux diverses désutilités appliquées dans la modélisation.

L'industriel demande une suppression de cette réserve importante, en mentionnant deux arguments. Tout d'abord, l'incertitude liée à cette utilité a été analysée dans trois analyses de sensibilité, avec un impact très faible. Par ailleurs il y a la prise en compte d'une proportion de patients qui va développer les symptômes du COVID long dans les utilités, ce qui ferait que l'on obtient des désutilités pas forcément moins hautes. Voilà sur cette désutilité liée aux symptômes du COVID long.

A cette demande, il nous a semblé que ce n'était pas forcément justifié. On proposait toutefois une reformulation de la réserve en expliquant un peu mieux la réserve proposée. Il y a plusieurs éléments sur cette publication de Demoule et al qui a été utilisée. C'est une étude française, et il y a plusieurs limites à cette étude. D'une part, l'industriel ne l'utilise que pour alimenter une des utilités, mais pas pour d'autres à savoir deux mois après la sortie de la réanimation, et également douze mois après la sortie de la réanimation. On n'a qu'une donnée sur les deux qui est utilisée. Il n'y a pas d'exploration complète de l'incertitude qui est faite en analyse en scénario avec cette étude Demoule et al qui disposait de données plus complètes dans l'étude, qui ne sont pas mobilisées en sensibilité.

On propose donc de garder cette réserve importante.

M^{me} PARIS.- Y a-t-il des commentaires sur cette proposition ?

M^{me} POLTON.- Oui, j'ai juste une demande. Quand ils disent, mais finalement, cela a été testé et cela a peu d'impact, vous le confirmez ou pas ?

Un chef de projet du SEESP.- C'est avec d'autres études, effectivement. Il y a eu trois analyses en scénario qui ont été menées avec une autre source de la littérature.

M^{me} POLTON.- Et ?

Un chef de projet du SEESP.- En fait, c'est parce que dans Demoule et al, il y avait d'autres données d'utilité qui étaient disponibles. Ils n'ont pris qu'une seule donnée pour alimenter les symptômes du COVID long, et on se serait attendu à avoir un scénario avec plus de données mobilisées, de Demoule et al, sachant que c'est une étude française.

M^{me} PARIS.- Mais en termes de variation des valeurs, si on avait utilisé...

Un chef de projet du SEESP.- L'impact sur les résultats, effectivement, est faible dans les trois analyses en scénario qu'ils nous ont fournies avec d'autres sources de la littérature.

M^{me} PARIS.- Mais s'ils avaient utilisé les autres valeurs disponibles dans Demoule et al, on aurait eu une variation plus élevée ?

Un chef de projet du SEESP.- On n'a pas l'information.

M^{me} PARIS.- On ne sait pas. Parce que, si on continue à suivre la règle du : oui, ce n'est pas bien, on n'a pas pris les données qu'il fallait, mais l'incertitude est testée et elle est faible, ne peut-on pas requalifier ici en mineure ? Ce n'est pas la variation qui est faible, c'est l'incertitude.

M^{me} POLTON.- C'est un peu ce que je me disais aussi. Si on pense qu'à partir des données qu'ils ont utilisées, peut-être que ce n'est pas les bonnes, mais cela donne-t-il tout de même une idée de la marge de variation, de la marge d'incertitude, ou pour vous, pas du tout ? Je pense que c'est un sujet tout de même assez important de notre doctrine générale, malgré tout.

Un chef de projet du SEESP.- Ce qui est compliqué, c'est que les autres sources qu'ils vont tester en scénario ne sont pas non plus forcément les plus adéquates, mais en faveur de l'industriel. C'est vrai qu'ils ont testé un certain nombre de sources alternatives.

Par contre, dans la réserve qu'on a proposée par rapport à la source de Demoule et al, c'est qu'il y avait d'autres problèmes. Déjà, on a rajouté une limite méthodologique. Ils ont utilisé cette source, mais ils ne l'ont pas forcément utilisé de la bonne méthode puisqu'ils ont pris des médianes au lieu de moyennes, et ils ont utilisé comme dit précédemment une seule donnée et ont omis d'autres.

Par ailleurs, il y a un problème de plausibilité parce que le score qu'ils obtiennent de cette publication se retrouve inférieur à d'autres états, ce qui ne paraît pas vraisemblable. Leur argument qu'ils présentent en disant que de toute manière, même si ce taux est plus faible que les autres états, ce n'est pas très grave puisqu'on l'applique à une proportion plus grande, pour nous, ce n'est pas un argument convaincant.

Voilà ce qu'on peut dire pour défendre cette réserve importante. Mais on peut tout à fait ouvrir le débat pour la basculer en mineure.

Un autre chef de projet peut intervenir.

Un chef de projet du SEESP.- Oui, il connaît bien la publication et je vois qu'il a la main levée.

Un chef de projet du SEESP.- Pour simplifier un peu mon intervention, le chef de projet a déjà cité les différents éléments qui touchent la plausibilité clinique. D'ailleurs, si vous vous souvenez

de la question posée lors du GT Eco, quand on a dit l'écart flagrant de la valeur par rapport aux autres. Il y a donc la question de la plausibilité clinique.

Il y a la question des limites méthodologiques très importantes de l'article qui ne propose pas des moyennes et méthodologiquement, cela a été même critiqué dans un autre avis. C'est le deuxième élément.

Le troisième élément, c'est que comme il y a deux mesures et d'ailleurs même Demoule ne parle pas de COVID long, déjà. Cela me rappelle toujours la remarque de Marc sur le risque indépendant. Déjà, ils ne parlent pas de COVID long dans Demoule, ils parlent de gens qui étaient dans un état très grave et qui sont sortis. Il y a donc deux mesures, un à deux mois et un de onze à douze mois. Les analyses de sensibilité, les autres mesures ne sont pas en ligne avec ces mesures. Elles ne sont pas en ligne avec ces caractéristiques, du coup, elles ne sont pas aussi pertinentes. Il y a plusieurs aspects à cohérence clinique, les limites méthodologiques qui rendent la robustesse très fragile, voire même non robuste. Troisièmement, les analyses de sensibilité ne sont pas adaptées par rapport à la structure des observations de Demoule et al. Si on ajoute une quatrième, pourquoi ils ont fait un biais de sélection et ils ont choisi la valeur qui, *in fine*, est en faveur de l'industriel, comme le montre l'observation des différentes pertes d'utilité.

Il y a plusieurs arguments, au-delà des analyses de sensibilité qui nous poussent à dire que comme nous sommes au début d'un process où nous recevons des évaluations économiques, si on donne un message pour plusieurs limites par rapport à des limites qui sont très importantes, cela minimise peut-être un peu leur ampleur et la prochaine fois, nous dissuadera peut-être.

Mais nous sommes ouverts à toute discussion, bien sûr.

M^{me} PARIS.- Jennifer finalement, tu levais la main.

M^{me} MARGIER.- Non, parce qu'en fait, sur le début de l'explication, je n'étais pas convaincue sur le niveau des valeurs. Mais la deuxième partie de l'explication sur le fait que ce ne soit pas pertinent, et la réserve porte sur cela, finalement, pas tellement sur la valeur, sur la pertinence. Il n'y a rien à redire, c'est une réserve importante.

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

Un chef de projet du SEESP.- Si on priorise, Jennifer, on met la pertinence avant, et on met l'autre argument tout à fait ici. C'est peut-être dans l'avis, qu'on priorise, si on l'a fait dans ce sens.

M^{me} PARIS.- D'accord. Entendu, donc on considère que les analyses de sensibilité qui montrent que l'impact est faible ne sont pas vraiment appropriées pour mesurer l'impact de ces limites méthodologiques. Sinon dans notre doctrine, on dit : s'il y a une réserve méthodologique, mais

que finalement, l'impact est très faible, ce n'est pas important, c'est plutôt mineur. Mais là, on n'est pas dans ce cas, parce que les analyses de sensibilité ne permettent pas de dire ce manquement, cette limite méthodologique et ce manque de plausibilité, etc. n'ont qu'un impact faible.

Un chef de projet du SEESP.- Oui, en même temps, on est vraiment à la frontière.

Un chef de projet du SEESP.- C'est vrai que c'est discutable.

Un chef de projet du SEESP.- Il faut aussi que l'analyse qui est proposée puisse vraiment permettre de tester l'incertitude de ce qui est fait en référence. Comme l'a dit le chef de projet, ce n'était pas tellement adapté.

M^{me} POLTON.- Ce que je viens de dire, Valérie, et la façon dont le formule Valérie, qui est aussi comme cela que je la formulerais, c'est : vous dites, oui, c'est bien cela. C'est-à-dire que cela ne permet pas d'explorer réellement. Cela a l'air faible, mais il n'est pas certain que ce soit faible. C'est bien ce que vous dites ?

Un chef de projet du SEESP.- *In fine*, par rapport à la précision de Jennifer, et ce qu'a dit le chef de projet, oui. Ce défaut de plausibilité ne permet pas des analyses de sensibilité adaptées. Je suis fidèle à tes phrases, Valérie.

M^{me} PARIS.- OK, donc on reste sur cette réserve importante. On continue.

Un chef de projet du SEESP.- C'est terminé.

M^{me} PARIS.- C'est terminé, mais il y avait deux remarques sur l'impact budgétaire, mais qui étaient exactement les mêmes.

Un chef de projet du SEESP.- Oui, effectivement, l'impact budgétaire, c'était les réserves que j'avais énoncées au début. Sur l'efficacité, pour résumer, on refuse de fusionner les deux réserves sur l'absence de données et la méthode. Il y avait aussi la demande de requalification de la réserve importante sur les analyses de sensibilités déterministes en mineure. Dans ce cas, on souhaiterait accepter, et requalifier la réserve en mineure.

M^{me} PARIS.- D'accord. Et dans les deux cas, aussi bien la réserve que la proposition que l'on propose pour en tenir compte ou non a été réétudiée dans le cadre de l'AIB. Parce que l'on pourrait très bien imaginer quelque chose qui est très embêtant pour l'efficacité et qui ne l'est pas pour l'AIB ou le contraire d'ailleurs.

Un chef de projet du SEESP.- Oui.

Un chef de projet du SEESP.- Après, je vous disais que c'était terminé, mais d'un point de vue général, pour la conclusion, l'industriel demandait une levée de l'incertitude globale majeure sur l'analyse d'efficience, en termes de conclusion générale de l'avis économique.

M^{me} PARIS.- Dominique, tu voulais dire quelque chose ?

M^{me} POLTON.- Oui, excuse-moi, si on en a fini avec les réserves, j'avais un tout petit point dans le tableau des remarques, des demandes de l'industriel, mais qui n'était pas du pas du niveau d'une réserve, mais qui m'avait un peu troublé tout de même. On peut considérer que c'est un détail. C'était sur les contributions d'associations de patients. On a dit : on n'a pas eu de contribution, et l'industriel dit : il y en a eu tout de même dans le cadre de l'accès précoce. On répond : mais non, accès précoce, c'est une chose, mais nous n'en avons pas eu dans le dossier.

Sur le fond, d'abord, cela ne me paraît pas forcément gênant de dire qu'il y a eu des contributions dans le cadre de l'accès précoce, mais pas dans le cadre de ce dossier.

Puis, s'agissant de contributions de patients, je me suis demandé, de toute façon elle ne serait sans doute pas si différente que cela. Ce n'est pas pour les prendre en compte, mais c'est pour dire je trouve que, mais peut-être que vous avez raison, c'est un peu administratif comme réponse.

M^{me} PARIS.- Je suis d'accord.

M^{me} POLTON.- C'est-à-dire, ce n'est pas dans mon dossier, je n'en tiens pas compte. Cela me gêne. Les patients ont peut-être fait des contributions avant, ils n'en ont pas fait là, mais au fond, tout de même, globalement, ils ont contribué. On pourrait au moins le mentionner. Qu'est-ce que cela nous coûte, honnêtement ? Ce qu'ils nous demandent juste, c'est de mentionner qu'il y en a eu dans l'accès précoce. Ils le commandent dans un sens positif, etc., c'est normal, ils sont dans leur rôle. Mais le fait de dire : non, de toute façon, ce n'est pas le même dossier... Cela m'a un peu gênée. Ce n'est pas grand-chose, mais c'est un peu surprenant sur le principe.

M^{me} PARIS.- D'ailleurs, c'est une question que je me suis posée exactement aussi en relisant le dossier. En général, les patients font-ils des contributions pour l'accès précoce, puis pour le droit commun en général ? Garde-t-on les mêmes ? Contribuent-ils une fois ? Pour la CT par exemple, cela se passe comment ?

Un chef de projet du SEESP.- Cela dépend. Il n'y a pas de règle, on peut avoir des contributions dans les deux cas, on peut avoir des contributions qui ne sont pas équivalentes, c'est-à-dire une association de patients pour l'un ou une autre, pour l'autre. Il n'y a pas forcément de règles. Effectivement, souvent, quand il y a eu une contribution d'une association de patients pour un

accès précoce et que ce n'est pas remis pour un droit commun, on ne les détaille pas plus que cela.

Là, ce qu'on proposerait bien, c'est peut-être de faire référence au fait qu'il y avait eu des contributions de patients dans le cadre des accès précoces, mais si vous en êtes d'accord, de ne pas forcément redétailler celui-ci. On pourrait faire ça.

M^{me} POLTON.- Oui, d'accord.

Un chef de projet du SEESP.- Là, je suis sur l'avis en direct. Pour l'instant, on n'a mis « aucune contribution d'association de patients n'a été transmise dans le cadre de l'évaluation de ce dossier en droit commun ». On rajouterait une phrase : « Néanmoins, des contributions ont été fournies dans le cadre de l'accès précoce. »

M^{me} POLTON.- Tout à fait.

M^{me} PARIS.- Christophe, tu voulais dire quelque chose ?

M. DUGUET.- C'était juste pour faire une remarque, c'est que du fait des délais, il y a de plus en plus un certain nombre de cas où finalement l'accès précoce par la CT est examiné quasiment en même temps que l'évaluation. Du coup, une double contribution du côté association de patients devient un peu délicate dans ce cadre. C'est juste ma remarque.

M^{me} PARIS.- S'il y en avait une double, elle serait la même.

M. DUGUET.- Tout à fait. C'était pour répondre sur l'aspect plus général, parce que les contributions n'ont pas vocation à être les mêmes dans les deux cas.

M^{me} PARIS.- Absolument. Si vraiment il y a un délai significatif entre les deux, et une expérience qui se fonde un peu sur l'accès précoce, on peut avoir même des opinions différentes, ou des contributions différentes. Mais c'est vrai que ce n'est pas tout le temps le cas. On peut le mentionner, cela paraît bien.

Driss.

M. BERDAÏ.- Merci, en écoutant attentivement les débats, je voulais revenir à la question de la qualification de l'incertitude au regard de l'évaluation de l'efficacité économique et en tenant compte de la discussion du dossier [REDACTED]. Il m'apparaît, pour répondre à la question de XX, qu'il s'agit là d'une incertitude globale majeure.

M^{me} PARIS.- C'est vrai qu'on n'a pas répondu à la dernière question, mais oui, c'est ce qu'on avait conclu, et il n'y a pas vraiment de raison de conclure autrement, sauf opposition de votre part. On enlève donc le « très forte » que l'on avait dû mettre entre parenthèses.

Un chef de projet du SEESP.- Oui, c'est fait.

M^{me} PARIS.- D'accord. Je regarde parce que je vois un commentaire.

On peut passer au vote. Il faut peut-être que l'on relise très attentivement ces conclusions.
Entendu, on passe au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 20 voix

Abstention : 1 voix

(L'avis est adopté.)