

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.

Validation d'un avis économique — Avis économique — LIVTENCITY dans le traitement de l'infection ou la maladie à cytomégalo virus (CMV) post greffe (SHIRE FRANCE SA) – ECO-EFFI 612

M. GRALL.- OK. On passe au deuxième point : validation d'un avis économique sur le LIVTENCITY dans le traitement de l'infection ou de la maladie à cytomégalo virus post-greffe. Ce sont deux chefs de projet qui présentent avec Sébastien Lazzarotto, Lionel Perrier au rapport devant cet avis. On y va.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Effectivement, nous allons vous présenter l'avis d'efficience de LIVTENCITY, maribavir dans le traitement des adultes atteints d'une infection et/ou d'une maladie à cytomégalo virus, le CMV post-greffe, réfractaires, avec ou sans résistance identifiée, à un ou plusieurs traitements antérieurs, dont le ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, ou foscarnet.

Avant de rentrer dans l'avis, je souhaite remercier nos rapporteurs, Sébastien Lazzarotto et Lionel Perrier, ainsi que [REDACTED], pour son soutien et son aide précieuse pour ce dossier.

Pour rappel, il s'agit d'une primo-inscription de demandes d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. Cette indication a eu une AMM en procédure centralisée le 9 novembre 2022.

Pour parler un peu du contexte clinique, l'infection au cytomégalo virus chez les patients transplantés, soit par primo-infection ou réactivation, présente un risque plus important que dans la population générale de se développer en maladie à CMV, avec une atteinte tissulaire invasive.

Il y a également des conséquences indirectes, avec une augmentation du risque de survenue des infections opportunistes, de la maladie du greffon contre l'hôte, de coronaropathie pour les transplantations cardiaques et de bronchiolite oblitérante pour les transplantations pulmonaires. Tout cela amène à une augmentation du risque de dysfonctionnement du greffon et une altération de la survie.

La prise en charge actuelle est axée sur trois phases. Les deux premières sont préventives. La première est un traitement prophylactique quand la charge virale est indétectable. Lorsque cette charge virale dépasse un certain seuil, on passe sur un traitement préemptif pour prévenir la maladie à CMV. Enfin, le troisième axe est un traitement curatif.

Ici, ce qui nous intéresse, c'est le traitement préemptif et curatif. Que ce soit pour le traitement préemptif et curatif du CMV après, une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou après une greffe d'organes solides, il s'appuie sur l'administration de ganciclovir, valganciclovir, ou foscarnet. A savoir, le cidofovir a une autorisation d'accès compassionnel en cas d'infection à CMV en situation d'échec, résistances ou d'intolérance aux trois molécules citées chez les patients

immunodéprimés. Le LIVTENCITY appartient à la classe des dérivés benzimidazolés ribosides et l'industriel le place comme une nouvelle option thérapeutique en cas d'infection et/ou de maladies à CMV réfractaires à un ou plusieurs traitements anti-CMV antérieurs.

L'industriel revendique un SMR important et une ASMR III modérée dans la stratégie actuelle, à savoir la commission de transparence a donné une ASMR IV. Il revendique également un impact sur l'organisation des soins, des pratiques professionnelles et des conditions de prise en charge des malades.

Le prix revendiqué est de [REDACTED] euros pour une boîte de 56 comprimés. La population cible est d'à peu près 650 patients annuels. Le chiffre d'affaires prévisionnel dans l'indication est de [REDACTED] d'euros, toutes charges comprises, en deuxième année pleine de commercialisation.

Dans ce dossier, on a eu une contribution de patients.

Pour cet avis d'efficience, l'industriel nous a présenté l'essai pilote SOLSTICE, qui a comme objectif de démontrer la supériorité du maribavir par rapport à un des traitements de référence anti-CMV en termes de clairance de la virémie à CMV, au bout de huit semaines, chez les receveurs de greffes réfractaires ou résistants à un traitement anti-CMV antérieur. Il s'agit d'un essai clinique de phase III, de supériorité, multicentrique, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance de maribavir par rapport à un traitement de référence, à savoir, je vais me répéter encore une fois, le valganciclovir, ganciclovir, foscarnet et cidofovir. Le choix du traitement dans ce bras comparateur était à la discrétion de l'investigateur.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients obtenant une clairance confirmée de la virémie plasmatique à CMV à la fin de la semaine 8. Dans les critères de jugement secondaires, on retrouve la proportion de patients répondeurs avec maintien de la réponse à la semaine 16, le taux de récurrence et le taux de mortalité.

Pour information, dans le critère de jugement exploratoire, on avait également l'évènement lié à la greffe et la qualité de vie.

Comme vous pouvez le voir dans le schéma à droite de la diapositive, il y avait 234 patients inclus dans le groupe maribavir et 117 dans le groupe contrôle. Juste pour parler du résultat sur le critère de jugement principal, on voit que celui-ci était significatif, avec une proportion de patients tenant une clairance confirmée à la virémie plasmatique à CMV à la semaine 8, de 55,7 % dans le bras maribavir et de seulement 23,9 % dans le bras contrôle.

Pour passer à l'avis d'efficience, l'objectif de cet avis, c'était d'estimer l'efficience du maribavir dans le traitement des adultes atteint d'une infection et/ou d'une maladie à cytomégalovirus post-greffe, réfractaires, avec ou sans résistance identifiée à un ou plusieurs traitements

antérieurs. Takeda a présenté une analyse coûts-utilité et une analyse coûts-efficacité dans la perspective restreinte au système de santé, avec un horizon temporel déterminé à 10 ans. Le taux d'actualisation était de 2,5 %. On voit que la population d'analyse était la même que l'indication revendiquée au remboursement. Sachant que cette population d'analyse comprend deux profils de patients : les patients post-greffe d'organes solides et les patients post-greffes de cellules souches hématopoïétiques.

Dans les comparateurs à maribavir, on retrouve le bras mixte, composé de ganciclovir, valganciclovir, foscarnet et cidofovir qui, d'après une étude de marché présentée par l'industriel, représente 82 % de la prise en charge actuelle. On exclut évidemment le maribavir.

Pour information, 10 % des traitements non pris en compte représentent les immunoglobines hyper-immunes anti-CMV qui sont surtout utilisées en association, mais par manque de données et d'efficacité, on considère que c'est acceptable de ne pas le prendre en compte.

La population simulée inclut les patients inclus dans l'essai SOLSTICE. L'analyse de représentativité compare les patients de cette étude aux caractéristiques d'un certain nombre de patients d'autres études qui sont présentés à gauche de la diapositive. Cette analyse de la représentativité montre tout de même un certain nombre d'incertitudes quant à la répartition, des patients de GOS et GCSH. On remarque aussi une sous-représentativité des patients atteints d'une maladie CMV dans l'essai SOLSTICE. Et chez les patients GOS, on remarque aussi une différence dans la répartition des types d'organes greffés.

Tout cela nous amène sur une incertitude sur la transposabilité de la population simulée à la population française. Nous vous proposons de mettre une réserve importante sur ce point.

Pour la structure du modèle, l'industriel a présenté un modèle de type markovien, qui est divisé en deux sous-modèles, avec puis sans suivi du statut infectieux. Ce choix de structure repose sur l'histoire naturelle de la maladie et notamment sur l'hypothèse de recouvrement de l'immunité naturelle.

Dans le sous-modèle 1, on a un modèle semi-markovien à trois états, avec un état qui représente les infections à cytomégalovirus cliniquement significatives, sachant que c'est la porte d'entrée dans le modèle des patients ; un état représentant les infections au cytomégalovirus non cliniquement significatif ; et classiquement un état représentant les décès.

Dans le sous-modèle 1 que nous avons repris à gauche, il y a, à chaque cycle, des événements transitionnels qui peuvent intervenir. Il y a la clairance de l'état de l'infection à cytomégalovirus cliniquement significatif vers l'état de l'infection au cytomégalovirus non cliniquement significatif. Il y a également représentées les récives cliniquement significatives. Ces récives sont

dépendantes du temps depuis la clairance, ce qui nous paraît acceptable au vu des données d'OTUS.

Petit aparté, OTUS est une étude rétrospective non interventionnelle, étudiant le fardeau des traitements dans l'infection à cytomégalovirus. Elle montre effectivement une dépendance au temps du risque de survenue d'une récurrence. De plus, ces récurrences sont proposées dépendant du traitement reçu jusqu'à la semaine 20.

Or dans l'essai SOLSTICE, un critère de jugement exploratoire étudie cet effet, et il y a une tendance défavorable au maribavir. L'industriel a choisi de ne pas prendre en compte ce résultat pour l'estimation des probabilités de transition, mais de s'appuyer sur une analyse post-hoc des données. De plus, cette analyse post-hoc des données montre des résultats non significatifs sur ce critère.

Tout cela montre tout de même une incertitude sur la survenue des récurrences cliniquement significatives, dépendantes du traitement reçu. On propose de mettre une réserve importante.

Concernant les événements intercurrents, ils ont lieu uniquement dans le sous-modèle 1. Pour l'ensemble des effets indésirables de grade 3 et 4 liés au traitement observé dans l'essai SOLSTICE sont représentés. Il y a un impact sur l'utilité et les coûts modélisés en une fois. Pour l'arrêt de traitement, il y a une modélisation des arrêts de traitement pour l'ensemble des traitements.

Le rejet de greffe et transplantation est en fonction du statut infectieux pour les patients post-GOS. Il y a un impact sur l'utilité et sur les coûts.

Pour les hospitalisations, elles sont modélisées que pour les patients non répondeurs et uniquement en fonction du type de greffe, avec un impact sur les coûts. Or l'essai SOLSTICE montre qu'il y a aussi des hospitalisations chez les patients répondeurs, et la justification de la non-prise en compte d'un impact sur les utilités de l'industriel nous paraît peu pertinente, puisqu'il nous parle d'une notion de rareté de ces hospitalisations.

C'est pour cela qu'on vous propose une réserve mineure pour ce point.

Enfin, les traitements ultérieurs sont uniquement modélisés dans l'état des infections à cytomégalovirus cliniquement significatifs à partir de la semaine 8. Ils sont modélisés à partir du bras GVCF. Il n'y a pas de retraitement possible par maribavir et il y a un impact sur l'utilité et sur les coûts.

Pour la durée de simulation du sous-modèle 1, l'industriel nous propose une durée de 78 semaines avant la bascule dans le sous-modèle 2, sans suivi du statut infectieux.

Pour autant, l'industriel s'appuie sur les données d'OTUS et émet l'hypothèse qu'aucune récurrence n'apparaît environ un an après l'épisode CMV initial. De plus, il nous dit que d'après les experts, la majorité des patients de l'indication arrête leur traitement environ un an après le début de l'infection.

Dans notre analyse, on trouve que la simulation du sous-modèle 1 paraît longue au regard des arguments avancés par l'industriel, d'autant plus que l'impact sur les résultats, comme le montre l'analyse de sensibilité, est tout de même important. On vous propose une réserve importante sur la durée et la simulation de sous-modèle 1.

Les probabilités de transition liées à la clairance sont cohérentes avec la définition du critère de jugement principal de l'essai.

Pour les probabilités liées aux récurrences cliniquement significatives, le recours aux données de SOLSTICE pour l'estimation de la récurrence jusqu'à la douzième semaine depuis la première clairance est cohérent avec la disponibilité des données. Je ne reviendrai pas ici sur la réserve liée à l'estimation des probabilités à partir d'une analyse post-hoc. Au-delà de la douzième semaine, compte tenu de la durée de suivi de l'essai SOLSTICE, du choix de la durée de la simulation du sous-modèle 1 et de la volonté de tenir compte de la durée depuis la clairance, il est fait recours aux données des études OTUS pour estimer la probabilité de récurrence. Le recours aux données d'OTUS génère une incertitude liée notamment aux caractéristiques des données OTUS, qui ne sont pas complètement comparables à celles de SOLSTICE. Ce point a été vu lors de l'analyse de représentativité. On considère que ce point aurait pu être davantage discuté par l'industriel et fait l'objet d'une réserve mineure.

Enfin, pour les probabilités de transition liées au décès, dans le sous-modèle 1, il y a une application de la mortalité observée dans SOLSTICE selon le type de greffe à la semaine 8 et selon le statut infectieux entre la huitième et la (*inaudible 0.33.07*) semaines.

Dans le sous-modèle 2, la probabilité de transition est estimée à partir des données de l'Agence de biomédecine. Un recueil des données sur l'utilité a eu lieu au cours de l'essai pivot via le questionnaire EQ-5D-5L, à l'inclusion puis toutes les quatre semaines jusqu'à la semaine 20.

Il y a une imputation des données manquantes selon un processus statistique supposant que les données sont manquantes de façon aléatoire à partir d'une méthode d'imputation multiple. La méthode d'estimation a utilisé un modèle mixte à mesures répétées. Cinq spécifications ont été envisagées et celle incluant les coûts variables présentés dans le tableau en bas à gauche, à savoir le statut de réponse, le type de transplantation et l'interaction des deux variables précitées, a été retenue. L'identification des coûts variables a reposé sur la pertinence clinique.

D'une manière générale, le choix d'un modèle linéaire mixte à mesures répétées permet de tenir compte de l'aspect longitudinal et de mesures sur les accords d'utilité. Le choix de la co-variable statut de réponse permet de refléter les états de santé du sous-modèle 1 et le choix de la co-variable type de transplantation est cohérente avec les deux sous-populations GOS et GCSH.

Toutefois le choix du modèle retenu dans l'analyse de référence présente deux limites. L'absence de documentation technique de la régression retenue en analyse de référence rend incertaines la validité méthodologique et la plausibilité de l'intégration de cette intervention. L'argumentaire développé par l'industriel pour retenir le choix du modèle avec interactions en analyse de référence, préféré au modèle sans la variable d'interaction alors qu'il n'y avait pas de significativité statistique de cette interaction est faible. On vous propose une réserve importante sur ce point.

Les coûts pris en compte dans l'analyse sont : le coût d'acquisition des médicaments, le coût d'administration des traitements, le coût de suivi des patients greffés et du CMV médical, le coût de prise en charge des événements indésirables, le coût des transports sanitaires et le coût des soins de fin de vie. L'ensemble des coûts a été correctement présenté et, la valorisation en accord avec les recommandations de la HAS.

Concernant la validation. Pour la validation interne, il y a eu une comparaison des résultats du modèle avec les résultats de l'essai SOLSTICE. Pour la validation externe, l'industriel nous a proposé deux sources de données. Une source est l'Agence de biomédecine, mais sur des périodes ultérieures et ayant une durée de suivi plus longue, et également les données issues de l'étude OTUS. Cependant, cette source n'est pas pertinente, car ces données sont utilisées pour alimenter le modèle par ailleurs. On vous propose une réserve mineure pour la validation externe.

Concernant les résultats de cet avis, sur un horizon temporel de 10 ans, la comparaison du maribavir au bras mixte aboutit à un RDCR de 135 570 euros par QALY gagné et de 194 608 euros par année de vie gagnée.

Toutes choses égales par ailleurs, on voit que les analyses de sensibilité déterministe en scénario montrent qu'un certain nombre de choix et d'hypothèses faits par l'industriel sont sources d'un impact sur le RDCR, comme la durée de simulation du sous-modèle 1 et la modélisation de la survie non dépendante du statut de réponse.

Par ailleurs, les analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres bornes inférieures et bornes supérieures montrent également une variation du RDCR, notamment pour trois paramètres principaux : la probabilité de la clairance pour les patients GOS traités par le bras mixte, le coût d'administration du foscarnet et le risque de retransplantation pour les patients infectés par cytomégalovirus non cliniquement significative. Et pour information, la probabilité

de 80 % pour maribavir d'être coûts-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 273 000 euros par QALY gagnés. Avant de vous proposer la conclusion de cet avis, je reste disponible. Si vous avez des questions ou si certains d'entre vous ont des remarques.

M. GRALL.- OK, on continue. C'est bon pour la présentation ? On fera les questions à la fin. Je préfère qu'on fasse tout d'emblée. Vous faites la fin et on passe aux questions-réponses avec les rapporteurs.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- OK. Dans cette conclusion sur l'analyse de l'efficience, nous avons rappelé que cet avis soulève quatre réserves importantes et quatre réserves mineures. Nous avons repris les principaux résultats de l'avis d'efficience et nous avons présenté également les analyses de sensibilité qui ont permis d'explorer une partie de l'incertitude.

Il n'y a pas eu d'analyse d'impact budgétaire pour cet avis. La conclusion de la commission qu'on vous propose est la suivante : compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut qu'au prix revendiqué et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la comparaison de LIVTENCITY au bras mixte composé du ganciclovir, valganciclovir, foscarnet et cidofovir aboutit à un RDCR de 135 570 euros par QALY gagné ou de 194 608 euros par année de vie gagnée sur 10 ans. Le choix visant à faire dépendre du traitement reçu jusqu'à la semaine 20 la survenue des récurrences cliniquement significatives pourrait sous-estimer le RDCR. Les choix et hypothèses de modélisation s'appuyant sur des données de faible niveau de preuve scientifique, comme les avis d'experts et les études rétrospectives, des incertitudes demeurent concernant : la durée à partir de laquelle l'immunité naturelle est retrouvée chez les patients, le risque de retransplantation chez les patients post-greffes d'organes solides, l'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé.

De plus, une incertitude demeure quant à la transposabilité des résultats chez les patients atteints de la maladie à CMV. C'est pour cela que, dans les données complémentaires, on a listé un certain nombre de données.

M. GRALL.- D'accord. Je passe la parole aux rapporteurs, à Sébastien Lazzarotto, à Lionel Perrier pour nous donner leur avis sur cet avis.

M. LAZZAROTTO.- Merci Lionel. Tu commences ?

M. PERRIER.- Oui, bien volontiers. L'industriel propose un dossier d'efficience sur le produit LIVTENCITY, le maribavir, dans la population des patients adultes atteints de l'infection et/ou de la maladie à cytomégalo virus, réfractaires à un ou plusieurs traitements antérieurs. Les choses structurantes sont conformes aux recommandations en ce sens que l'industriel propose une analyse coûts-utilité complétée d'une analyse coûts-efficacité. La perspective retenue est celle du

système de santé. Les comparateurs choisis, ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarnet, GVCF, représentent 82 % de la prise en charge actuelle. Les discussions au cours de l’instruction du dossier ont porté principalement sur les points qui généraient de l’incertitude et ceux dont les hypothèses ne nous semblaient pas suffisamment conservatrices, en particulier l’horizon temporel, comme cela a été exposé.

Les analyses de sensibilité montrent un impact majeur de l’horizon temporel sur le ratio différentiel coûts-résultat. Une réduction de l’horizon temporel de 10 ans, c’est l’analyse de référence, suite à l’échange technique à 5 ans, augmente le RDCR de plus 54 %, donc un impact très important. Inversement, une extension de l’horizon temporel de 10 ans à 20 ans, 20 ans étant l’horizon temporel qui avait été retenu en pré-échange technique, diminue le RDCR de 30 %.

La structure du modèle et la durée de simulation du modèle, notamment le sous-modèle 1 à 78 semaines apparaissent longues au regard des données disponibles. La question de la transposabilité à la population française, la validation partielle du modèle ou encore la fragilité de certaines données sur lesquelles repose l’évaluation de l’efficience.

Au final, un ratio différentiel coûts-résultat de 194 608 euros par année de vie gagnée et de 135 570 euros par année de vie gagnée en bonne santé de maribavir *versus* GVCF en RDCR possiblement sous-estimée du fait de certaines hypothèses.

Je partage les réserves qui sont proposées dans le cadre de ce dossier, ainsi, bien sûr que l’avis et la conclusion. Je remercie les chefs de projet pour leur implication et pour l’instruction de ce dossier et la présentation très complète a été effectuée. Je vous remercie.

M. GRALL.- Merci beaucoup Lionel, donc vous êtes OK sur la conclusion qui a été présentée. Sébastien.

M. LAZZAROTTO.- Bonjour, je vous remercie, Monsieur le Président. Merci Lionel, pour ce travail commun. Je me joins à toi pour remercier aussi les chefs de projets et l’expertise affûtée de [REDACTED]. Je voudrais rajouter quelque chose. Bien sûr. Je suis d’accord, pour aller vite, avec les conclusions présentées.

Je voudrais rajouter quelque chose, c’est qu’on a reçu une contribution de patients. Là, il faut le souligner. Il faut encourager les associations de patients à essayer de témoigner leur vécu. On n’arrive pas trop en Corse à s’en emparer.

Beaucoup d’incertitudes sur ce dossier, mais on a tout dit, et je suis favorable à l’ensemble des réserves qui ont été mises sur ce dossier. Merci.

M. GRALL.- Merci beaucoup Sébastien. Je propose à ceux qui souhaitent poser des questions ou obtenir des précisions de le faire. Quelqu'un veut-il prendre la parole à la suite de cette présentation et de l'avis de Sébastien et de Lionel ? Oui, Hassan.

M. SERRIER.- Si personne n'y va, je vais prendre la parole deux secondes pour rebondir sur ce que disait tout à l'heure Sophie. Je suis d'accord avec elle. C'est vrai que moins il y a de coquilles, plus le travail paraît sérieux, même si on sait très bien que c'est plus lié au temps et au délai qu'il y a un véritable problème de fond. Pour ma part, j'ai l'habitude de relire tous les dossiers, mais j'avoue me concentrer, pour la relecture, je parle vraiment pour les formulations et l'orthographe, sur la partie synthèse du document et pas sur l'analyse qui est très longue derrière.

Justement, j'essaye, quand je le peux, de transmettre mes remarques avant la CEESP. Aujourd'hui, je n'ai pas pu, donc si je peux me permettre, Sophie, tu me désinhibes, je vais le faire tout de suite. J'ai quelques petites remarques de forme sur l'avis, mais pas beaucoup. Dans la conclusion, on dit que « le choix pourrait sous-estimer le RDCR. » C'est peut-être de la formulation, mais je préfère la formulation : « pourrait conduire à sous-estimer le RDCR » « pourrait entraîner une sous-estimation du RDCR » plutôt que « pourrait sous-estimer ». C'est une proposition de forme.

Il manquait un « de » dans les données complémentaires, les résultats « de » l'analyse de l'efficience, sur la première phrase des données complémentaires.

Et toujours point de forme, dans le tableau des réserves, pour la réserve sur « le choix de modélisation supposant jusqu'à la semaine 20 », je ferai une phrase également sur le deuxième point. Par exemple, l'exploration de la certitude liée à ce choix est insuffisante plutôt que de mettre... Parce qu'on fait une phrase sur le premier. On en a discuté plusieurs fois, on a dit qu'on faisait des phrases, allons jusqu'au bout.

Un peu plus sur le fond, je trouve le « 80 % » informatif, il est quasiment toujours, mais parfois il n'y a pas beaucoup de différences avec les 80 %. Là, il est annoncé dans le texte. Le produit est efficient à 80 % pour une valeur du RDCR de tant, et j'aimerais bien qu'il apparaisse dans la conclusion, il est informatif. Soit l'enlever du corps du texte et le mettre dans la conclusion, soit faire doublon. Mais je trouve que le 80 % est informatif puisqu'il augmente beaucoup le RDCR. 80 % c'est environ 273 000 euros, alors que le ratio de base se trouve plus à 100 et quelques. Voilà pour mes quelques remarques, essentiellement de forme.

M. GRALL.- Merci beaucoup Hassan. Y a-t-il d'autres prises de parole ? Non.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est vrai pour les modifications, Hassan, on les prend en compte et dans l'avis définitif, on prend les modifications en compte dans l'avis.

M. GRALL.- Bon, la concordance, moyennant quelques modifications mineures, de forme est globales, donc je propose que l'on passe au vote. Samantha, je vous laisse diriger le vote sur l'avis avec les modifications proposées par Hassan qui vont être reprises.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

M^{me} FERNANDES.- J'ai 20 pour et 1 abstention.

M. GRALL.- Merci beaucoup. Merci aux équipes également sur cette présentation bien sûr, qui était très claire.