



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 – SYSTEME MINIMED 780 G ASSOCIE A GUARDIAN Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 7 ans éligibles à la mise sous pompe à insuline, dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c = 8 %), en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite (dose quotidienne totale d'insuline = 8 unités par jour) par multi-injections sous-cutanées d'insuline et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (= 4/j). (MEDTRONIC FRANCE SAS) – ECO-EFFI 706**

M^{me} CHEVREUL.- Je vous avais promis qu'on finirait par un avis économique. La différence, c'est que pour la première fois vous voyez un avis économique sur un dispositif médical MINIMED. Ce sont les chefs de projet qui vont vous présenter le dispositif, l'évaluation médico-économique et les propositions d'avis.

Je vais devoir me déporter, car j'ai fait une étude financée par Medtronic que nous n'avons toujours pas publiée. Je vais passer la parole à Hassan, qui est le vice-président évaluation écologique de la Commission et qui va animer la suite des discussions. Comme Morgane travaille sur la même étude, nous allons sortir toutes les deu

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, nous allons vous présenter l'évaluation de l'analyse de l'efficacité et de l'analyse d'impact budgétaire proposée par le laboratoire Medtronic pour le système MINIMED 780G.

Avant de débiter, nous souhaitons remercier chaleureusement nos rapporteurs, Sandrine Loubière et Michael Schwarzingier, pour nos échanges, ainsi que notre référent méthodologique, Salah Gabri, pour son support tout au long de l'instruction de ce dossier.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous allons tout d'abord aborder quelques éléments de contexte. Le système MINIMED 780G est évalué aujourd'hui dans le cadre d'une demande d'extension d'indication inscrite sur la liste des produits et prestations remboursés par l'assurance maladie, ou LPPR. Ce dispositif médical a obtenu un marquage CE le 6 mai 2021.

L'indication sollicitée au remboursement est la prise en charge des patients diabétiques de type I, adultes et enfants âgés d'au moins deux ans, dont l'objectif glycémique n'est pas atteint en dépit d'une insulinothérapie intensive, sans exigence de durée de traitement préalable.

Concernant les revendications de l'industriel, celui-ci revendique une amélioration du service attendu de niveau III, c'est-à-dire une amélioration modérée par rapport au comparateur, qui est MDI plus surveillance, qui représente les injections sous-cutanées journalières et multiples d'insuline. L'industriel revendique un tarif annuel de [REDACTED] euros.

Concernant les impacts attendus, la population cible est estimée de l'ordre de 76 000 patients et le chiffre d'affaires est estimé à [REDACTED] d'euros dans la deuxième année de pleine commercialisation. Un impact sur l'organisation des soins est revendiqué par l'industriel, consistant en la réduction du nombre de séjours hospitaliers et la possibilité pour les équipes médicales de pouvoir s'appuyer sur le télésuivi pour accompagner les patients. Aucune contribution d'associations de patients n'a été apportée au dossier.

Concernant le contexte clinique, la pathologie d'intérêt est le diabète de type I, qui est dû à une carence d'insuline résultante de la destruction des cellules bêta du pancréas, entraînant une augmentation chronique de la concentration du glucose dans le sang. La prévalence du diabète de type I en France a été estimée en 2019 à environ 316 000 patients. La stratégie de prise en charge de cette pathologie repose sur une insulinothérapie reproduisant la sécrétion d'insuline par le pancréas, l'objectif étant d'approcher la normoglycémie afin de prévenir les complications du diabète.

Le système MINIMED 780G permet de prendre en charge le diabète de type I par des injections de doses d'insuline adaptées en continu à la glycémie du patient.

Passons à présent à une présentation du dispositif. Le système MINIMED 780G est constitué d'un système de mesure en continu du glucose qui permet de recueillir en temps réel la glycémie du patient. Par la suite, le système de mesure communique à une pompe à insuline la dose adéquate d'insuline à injecter au patient, et la pompe administre ainsi la dose d'insuline nécessaire afin de normaliser la glycémie du patient.

Concernant les données cliniques, dans le présent dossier, l'industriel s'est appuyé sur les données de l'essai ADAPT, qui est une étude contrôlée en ouvert, randomisée, menée dans 14 centres européens, dont 6 centres français. L'objectif était d'évaluer la supériorité sur le contrôle glycémique de MINIMED 670G par rapport aux multi-injections quotidiennes d'insuline puis surveillance glycémique. 82 patients âgés de 18 ans ou plus ont été randomisés. Le critère de jugement principal était la différence moyenne d'hémoglobine glyquée entre les deux groupes, entre le début de l'étude et à six mois, ensuite entre six mois et douze mois.

À six mois, la différence moyenne d'hémoglobine glyquée depuis le point de départ était de -1,54 % dans le groupe MINIMED et de -0,2 % dans le groupe MDI. À douze mois, la différence moyenne d'hémoglobine glyquée était de -1,36 % dans le groupe MINIMED et de 0,1 % dans le groupe MDI.

Passons à présent à l'analyse de l'efficacité. Concernant les choix structurants de l'évaluation de MINIMED 780G, l'objectif formulé par l'industriel était d'évaluer l'efficacité du système, spécifiquement par rapport au MDI, c'est-à-dire les injections multiples d'insuline plus

surveillance, et ce chez les patients adultes concernés par le champ de l'indication demandée au remboursement. Ce choix a soulevé une réserve mineure que nous allons aborder par la suite.

La population d'analyse était celle des patients diabétiques de type I, éligibles à la mise sous pompe à insuline, dont l'équilibre glycémique préalable était insuffisant, et ce en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite, principalement par multi-injections sous-cutanées et d'une surveillance glycémique. La population d'analyse nous a semblé en accord avec l'objectif.

Concernant les types d'analyse, l'industriel a réalisé une analyse coût-utilité complétée par une analyse coût-efficacité qui comparait le système MINIMED 780G aux multi-injections quotidiennes. La perspective était celle du système de santé. L'horizon temporel était fixé à 40 ans. Ces choix n'ont pas soulevé de réserve.

Le taux d'actualisation, quant à lui, a soulevé une réserve qui sera détaillée dans les diapositives suivantes.

Concernant l'objectif de l'évaluation, celui-ci était d'évaluer l'efficacité de MINIMED 780G, spécifiquement par rapport à une prise en charge basée sur les injections multiples et journalières d'insuline plus surveillance, appelée MDI dans les diapositives. Cet objectif concerne une population plus restreinte que celle faisant l'objet de la demande d'extension d'indication, pour deux raisons. D'une part il s'agit de la transposabilité limitée de la population similaire à la population d'analyse, qui se matérialisait principalement par l'absence de la population pédiatrique, cette dernière étant exclue de l'analyse soumise. D'autre part, du fait que les comparateurs soient limités au MDI plus surveillance. Les autres dispositifs actuellement disponibles sur le marché, tels que les pompes à insuline et les autres systèmes de boucles semi-fermées, n'ont pas été inclus dans l'analyse.

C'est pour ces deux raisons qu'une réserve mineure est proposée, dont l'intitulé est : « L'objectif ne permet pas de documenter l'efficacité sur toute la population des indications demandées au remboursement. »

Concernant le taux d'actualisation appliqué dans l'analyse de l'efficacité, il était de 2,5 % tout au long de l'horizon temporel de 40 ans. Pour rappel, le guide méthodologique de la Haute autorité de santé recommande d'appliquer un taux de 2,5 % pour les trente premières années de l'horizon temporel, et par la suite une diminution progressive est recommandée jusqu'à atteindre un taux de 1,5 %.

L'industriel a justifié l'application d'un taux constant par l'impossibilité technique liée au modèle économique retenu, c'est-à-dire que le modèle ne permettait pas d'appliquer un taux d'actualisation variable au cours de l'horizon temporel. Ce choix demeure cependant non

conforme aux recommandations, bien que l'impact de ce choix soit attendu faible, notamment du fait que le taux d'actualisation de 2,5 % est conforme aux recommandations pour les trente premières années de l'horizon temporel.

C'est pour cela qu'une réserve mineure est proposée dont le libellé est : « L'application d'un taux d'actualisation constant de 2,5 %, bien que justifiée par des contraintes de modélisation sur un horizon temporel de 40 ans, n'est pas conforme aux recommandations de la Haute autorité de santé. »

Concernant les options comparées, celle intégrée par l'industriel dans l'évaluation consistait en l'intervention évaluée qui est MINIMED 780G et les multi-injections quotidiennes journalières par voie sous-cutanée. Cependant, d'autres alternatives disponibles actuellement n'ont pas été intégrées comme comparateur, telles que les pompes à insuline et les autres boucles semi-fermées déjà disponibles sur le marché.

L'industriel a justifié la non-prise en compte de ces comparateurs par l'absence de données robustes permettant l'inclusion des pompes externes et des autres systèmes de boucles semi-fermées. Il a par ailleurs fourni une analyse en scénario, prenant en compte les pompes externes qui avaient donné lieu à la dominance du MINIMED 780G.

Au vu de ces éléments ainsi que du périmètre de l'objectif de l'analyse de l'efficience qui était spécifiquement restreint aux multi-injections journalières, il n'est pas proposé de réserve sur les options comparées.

Concernant le modèle utilisé dans l'évaluation, l'industriel a opté pour la version 9.5 de l'IQVIA *Core Diabetes Model*, qui est un modèle de simulation permettant de réaliser des modélisations sur le diabète de type I et le diabète de type II. Ce modèle comporte 17 sous-modèles de Markov, permettant de simuler l'évolution de 16 complications du diabète, un état de décès spécifique au diabète ainsi qu'un état de décès non spécifique aux complications.

Je passe la parole pour la suite.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci. Concernant l'analyse de la transposabilité de la population simulée, celle-ci est issue de l'essai clinique Adapt. L'analyse de transposabilité a été réalisée à l'aide de l'étude française ENTRED, qui comporte 412 patients. Dans l'ensemble, les caractéristiques des patients de l'essai ADAPT sont transposables à celles de la population qui serait attendue d'être traitée en pratique courante française. On notera que le taux d'hémoglobine glyquée n'est pas renseigné dans l'étude ENTRED, mais on sait que l'indication sera de toute façon restreinte aux patients avec un taux d'hémoglobine glyquée supérieur ou égal à 8 %.

Concernant la gestion de la dimension temporelle, en analyse de référence, l'industriel a modélisé un maintien de l'effet traitement sur les 40 ans de la simulation, notamment en s'appuyant sur l'étude de Choudhary qui documenterait ce maintien. Or, cette étude ne documente qu'un maintien de l'effet traitement sur 12 mois. En l'absence de justification suffisante soutenant ce choix, il existe une possibilité de perte de performance de MINIMED qui n'a pas été testée en analyse et en scénario.

C'est pourquoi nous vous proposons une réserve importante avec le libellé : « L'hypothèse d'un effet traitement constant sur 40 ans est insuffisamment justifiée, reposant sur une étude limitée à 12 mois, sans données à long terme ni analyse de sensibilité, ce qui conduit à une incertitude non explorée quant à la durabilité de cet effet.

Concernant la méthode d'estimation des probabilités de transition, les données à l'inclusion sont issues des caractéristiques des patients de l'essai ADAPT. L'industriel a simulé une cohorte de 1 000 patients à partir du patient moyen de l'essai ADAPT par la méthode de *bootstrap*. Il est à noter que certains paramètres comme la dépression, les événements hypoglycémiques, l'acidocétose, l'acidose lactique, l'œdème pulmonaire et la mortalité non spécifique sont par défaut dans le corps du modèle. Ils ne sont pas renseignés dans le rapport. Cela renvoie au premier point d'analyse critique présenté dans l'encadré d'analyse de la HAS à droite de la diapositive.

Concernant l'estimation de l'efficacité, les probabilités de transition vers les 16 sous-modèles, qui correspondent aux complications, sont modélisées à partir de huit équations de risques. Ces équations sont définies à partir des études DCCT et EDDIC. Elles intègrent plusieurs paramètres et leurs coefficients dépendent des données cliniques, mais la seule variable modifiée par l'effet traitement est le taux d'hémoglobine glyquée. L'industriel a appliqué une réduction de ce taux de 1,54 % est appliquée dans le bras traité par MINIMED et de 0,20 % dans le bras traité par les multi-injections quotidiennes.

Concernant la mortalité, un risque de décès spécifique est appliqué pour les complications entraînant un surrisque. Sinon, un risque de décès non spécifique basé sur les données de l'INSEE est appliqué.

Pour notre analyse, on commence par l'estimation de l'efficacité. Nous vous proposons trois réserves importantes et une réserve mineure.

La première réserve importante concerne la transposabilité de l'évolution de la glycémie et des complications associées des patients issus des études DCCT et EDDIC qui est incertaines. L'industriel a proposé une analyse de la transposabilité comparant les caractéristiques des patients de cette étude continue, EDDIC et DCCT, à celle des patients de l'essai ADAPT. Elle

montre une tendance similaire sur la répartition du genre, de l'IMC et de la durée de la maladie. Sauf qu'au regard de l'évolution de la prise en charge de certaines comorbidités liées au diabète, notamment le surpoids avec l'introduction des statines, la cinétique d'évolution de certaines caractéristiques des patients peut être différente aujourd'hui de celle modélisée dans les études EDDIC et DCCT menées respectivement dans les années 80 et 90.

Ensuite concernant le sous-modèle des maladies vasculaires périphériques, il n'y a pas d'ajustement sur les facteurs de risque utilisés pour l'estimation des probabilités de transition, à l'exception du taux d'hémoglobine glyquée. La deuxième réserve importante porte donc sur l'absence de discussion sur la transposabilité de la population issue de l'étude d'Agostino de 2000, mobilisée pour la modélisation de certains facteurs de risque servant à l'estimation des probabilités de transition.

Enfin, concernant la troisième réserve importante, nous avons remarqué que la réduction de 0,20 % du taux d'hémoglobine glyquée correspondait au résultat de l'analyse principale de l'essai ADAPT, qui compare le groupe de patients équipés de MINIMED aux patients sous MDI plus système de mesure flash. La comparaison de MINIMED à MDI plus système de mesure continue, CGM, repose sur une analyse exploratoire. La troisième réserve importante porte sur l'hypothèse d'équivalence entre MDI, FGM et MDI plus CGM que l'industriel semble formuler sans discuter de sa plausibilité. Comme en plus la proportion de patients équipés de l'un ou l'autre système de mesure n'est pas connue, l'impact de ce choix sur les résultats est aussi inconnu.

Concernant la mortalité, l'application d'un surrisque spécifique à certaines complications est plausible cliniquement, mais l'industriel n'a pas discuté de la transposabilité des sources retenues pour documenter ce risque et la prise en charge des complications peut varier d'un pays à l'autre. C'est pourquoi nous vous proposons une réserve mineure à ce sujet.

Concernant l'estimation des événements intercurrents, aucun événement indésirable de grade 3 et 4 lié à MINIMED n'a été observé dans l'essai ADAPT. Les effets indésirables de grade 1 et 2 n'ont pas été pris en compte dans la modélisation, car ils ne nécessitent aucune prise en charge particulière. Cependant, aucun arrêt de traitement n'a été modélisé, et comme cela n'a pas été justifié, cela fait l'objet d'une réserve mineure.

Concernant la mesure et la valorisation des états de santé, l'industriel a modélisé l'utilité avec deux méthodes différentes. La première concerne l'impact lié au traitement. L'estimation est fondée sur un questionnaire spécifique dit d'inquiétude complété au cours de l'essai ADAPT à 6 et 12 mois. L'industriel affirme avoir réalisé un *mapping* en données EQ-5D via l'algorithme de la publication de Currie de 2006. Il justifie ce choix par le fait que les complications relatives au

diabète de type I apparaissent à distance et ne peuvent être observées au cours de l'essai ADAPT. Il argue aussi que le risque de double comptage est limité par la temporalité de l'essai.

L'argument de la courte durée de l'essai est recevable, mais l'absence de collecte de données de qualité de vie à travers un questionnaire EQ-5D dans l'essai clinique ADAPT n'a pas été justifiée.

Concernant la méthode retenue pour traduire le score spécifique en utilité EQ-5D. Dans la publication de Currie, il s'agit d'une régression linéaire multiple, qui n'est pas une méthode de *mapping* robuste et ne représente pas une méthode conforme aux recommandations du guide méthodologique. D'autres limites mentionnées dans la publication, telles que la difficulté à caractériser l'hypoglycémie, n'ont pas été discutées.

Concernant le risque de double comptage, la justification est acceptable à court terme, mais l'absence de discussion sur une plausibilité de maintien de ce gain sur tout l'horizon temporel, ainsi que sur l'absence d'ajustement sur l'âge et sur la survenue des complications, font subsister un risque de double comptage à moyen et long terme.

La deuxième méthode consiste à estimer l'utilité en fonction des états de santé correspondant aux événements et aux complications. La principale source mobilisée a été l'étude de Sullivan de 2016, car elle permet la valorisation avec une matrice française. Un ajustement sur l'âge a été appliqué pour tenir compte des différences entre l'étude de Sullivan et l'essai ADAPT. Une hypothèse d'équivalence entre MDI et MINIMED était appliquée lorsque les données n'étaient pas disponibles dans l'étude de Sullivan et que cette hypothèse était plausible cliniquement.

La revue systématique de la littérature de Smith-Palmer de 2016 était ensuite mobilisée pour estimer l'utilité relative aux complications non documentées dans l'étude de Sullivan, et lorsque l'équivalence entre MINIMED et MDI n'était pas plausible cliniquement.

Ensuite nous avons l'étude d'Evans de 2013 qui a été utilisée pour l'estimation des désutilités relatives aux hypoglycémies, et enfin l'étude de Søltoft mobilisée pour l'estimation de l'impact de l'IMC sur l'utilité.

Au regard de l'évolution à long terme de la maladie, le recours à des sources de données externes pour l'estimation des scores d'utilité est acceptable, mais cette méthode présente plusieurs limites critiques.

Le premier point de notre analyse critique concerne l'étude de Sullivan, la transposabilité des caractéristiques des patients de cet essai à celles de l'essai ADAPT est incertaine, notamment sur l'âge et le type de diabète. L'étude de Sullivan intègre à la fois des patients diabétiques de type I et de type II. Ensuite dans le rapport il est indiqué que les résultats ont été traduits selon des algorithmes de différents pays, dont celui de la France. Cela suggère qu'il existe une

hétérogénéité dans les méthodes des algorithmes employés. Or, les préférences des populations peuvent être différentes en fonction des pays, en raison notamment de la prise en charge du diabète.

Il y a donc une incertitude sur la transférabilité des matrices de préférence utilisées dans l'étude de Sullivan au contexte français.

D'autres limites évoquées dans l'étude, comme la capacité de différenciation des comorbidités, n'ont pas été discutées par l'industriel.

Ensuite, le deuxième point principal concerne l'approche d'éllicitations directe des préférences de l'étude d'Evans, qui n'est pas conforme aux recommandations méthodologiques.

Le troisième point concernant l'utilité relative aux complications estimées à partir de la revue systématique de la littérature de Smith-Palmer, l'industriel n'a pas décrit les matrices de pondération utilisées.

Enfin concernant l'impact de l'IMC sur l'utilité, la transposabilité de la population de l'étude de Søltoft n'a pas été vérifiée. Il existe un risque de double comptage, notamment en raison de la corrélation entre l'IMC et la survenue de certaines complications.

Une réserve majeure sur la valorisation de l'utilité est proposée, reprenant tous ces éléments concernant la méthode d'estimation de la qualité de vie. Je ne vais pas relire tous les éléments, mais vous retrouvez la réserve détaillée dans le projet d'avis.

Un chef de projet, pour la HAS. - La validation interne a principalement suscité des interrogations. La validation interne proposée par l'industriel s'est appuyée sur les travaux de McEwan et al., de 2014, qui comparaient les résultats de la version 8.5 du modèle aux données observées dans l'étude DCCT/EDDIC. Cet exercice s'apparente davantage à une validation technique de la version 8.5, qui n'est pas celle utilisée ici. Aucune comparaison n'a été effectuée entre les résultats obtenus avec la version 9.5 et les données d'efficacité de l'étude ADAPT.

Une réserve importante est formulée à ce sujet, dont le libellé va dans ce sens.

Concernant les coûts, l'analyse d'efficience a pris en compte les coûts d'acquisition des traitements et ceux des complications, les coûts d'acquisition des dispositifs médicaux et des prestations associées ont été valorisés à partir des tarifs de la LPPR. Les coûts de l'insuline provenaient des bases de données de l'assurance maladie, et le nombre d'unités utilisées était renseigné à partir de l'essai pivot ADAPT. Les coûts des complications ont été documentés à partir de l'étude de Rose et al., de 2021.

Cependant, certains postes de coûts n'ont pas été intégrés, notamment ceux liés à la fin de vie et au transport, ce qui soulève une réserve importante dont le libellé est que « L'analyse des coûts n'intègre pas les coûts de fin de vie et de transport, ce qui limite la portée des résultats. »

Concernant les résultats de l'analyse de l'efficience, au tarif annuel de [REDACTED] euros, l'analyse de référence de l'efficience du système MINIMED 780G dans l'indication visée conduit à un RDCR de 34 732 euros par QALY et de 90 459 euros par année de vie gagnée par rapport aux multi-injections quotidiennes plus surveillance. La probabilité d'efficience de 80 % pour le MINIMED 780G est atteinte pour une disposition à payer d'environ 54 000 euros par QALY.

La partie relative aux analyses de sensibilité déterministes a soulevé une réserve importante, car le modèle ne permettait pas de les réaliser automatiquement ces analyses, nécessitant des analyses manuelles. Bien que l'industriel ait exploré certaines variables, une analyse plus étendue aurait été préférable. Notamment l'exploration par les analyses de sensibilité déterministes de l'incertitude liée aux probabilités de transition des patients entre les différents états du modèle aurait permis une meilleure appréciation de l'incertitude entourant les valeurs de ces probabilités de transition.

L'analyse d'impact budgétaire avait une structure similaire à celle de l'analyse d'efficience, avec une problématique relative à l'objectif qui sera détaillée ultérieurement. Les autres choix structurants n'ont pas suscité de réserve. La population d'analyse était cohérente avec l'objectif retenu, c'est-à-dire qu'elle était limitée aux patients diabétiques adultes dont le diabète n'était pas contrôlé. La perspective était celle de l'assurance maladie obligatoire sur un horizon temporel de cinq ans.

Deux scénarios ont été comparés. Le premier sans l'indication complémentaire de MINIMED, qui fait l'objet de la présente demande. Cela correspond à la prise en charge des patients après six mois d'utilisation d'un traitement différent des boucles semi-fermées. Le second scénario correspondait où MINIMED 780G était disponible sans contrainte de temps, c'est-à-dire qu'il pouvait être initié dès le départ. Les stratégies thérapeutiques des deux scénarios incluaient les pompes externes, le système MINIMED 780G ou un autre système de boucles semi-fermées. A noter que les multi-injections journalières n'étaient pas incluses dans ces scénarios, car l'industriel n'attendait pas de modification de leur part de marché.

L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire, défini par l'industriel, était d'étudier les conséquences financières de l'introduction de MINIMED 780G sur les dépenses de l'assurance maladie dans sa nouvelle indication : chez les patients de 7 ans ou plus avec un taux d'HbA1c supérieur ou égal à 8 % sans délai de prise en charge préalable. Cependant, cet objectif ne correspondait pas à la modélisation réalisée, qui n'incluait pas la population pédiatrique.

C'est pour cela qu'une réserve mineure, similaire à celle de l'analyse de l'efficience, est proposée ici, dont le libellé est : « L'objectif ne permet pas de documenter l'analyse d'impact budgétaire sur toute la population des indications demandées au remboursement. »

Concernant les parts de marché, l'industriel les a établies pour le système MINIMED 780G en se basant sur des hypothèses internes, des données confidentielles [REDACTED]

[REDACTED] Ces parts de marché sont déterminées par l'analyse des données disponibles sur les différentes alternatives et les projections des demandes des patients.

Toutefois, la méthodologie précise suivie par l'industriel pour estimer ces parts de marché soulève des questionnements et des interrogations, car elles ont été établies à partir de données internes qui n'ont pas été détaillées par le laboratoire. Cela pose un problème de robustesse et de transparence vis-à-vis de ces estimations. Il était attendu une présentation détaillée des données et des hypothèses utilisées pour estimer ces parts de marché.

Une réserve importante est ici aussi proposée dans le libellé est : « La méthodologie pour estimer les parts de marché présente une insuffisance de détails sur les données internes ainsi que le rationnel suivi et les hypothèses considérées, compromettant la robustesse et la validité des estimations. »

Concernant les données cliniques intégrées dans le modèle d'impact budgétaire, l'industriel a utilisé les données de l'essai ADAPT, ainsi que les données de l'étude de Christensen et al., qui a comparé MINIMED aux pompes externes à insuline. Ces données n'étant pas suffisantes pour documenter l'efficacité de toutes les alternatives disponibles, l'industriel a fait des hypothèses d'équivalence entre les traitements. Ainsi, une hypothèse d'équivalence a été faite entre l'efficacité de MINIMED 780G et les autres systèmes de boucles semi-fermées. Une autre hypothèse d'équivalence a été faite entre les pompes externes et les multi-injections sous-cutanées. Comme les multi-injections sous-cutanées n'ont pas été intégrées, l'industriel a mobilisé les données d'efficacité de ce comparateur pour documenter l'efficacité des pompes externes. Par ailleurs, aucun arrêt de traitement n'a été modélisé.

Ces éléments nous ont conduits à proposer une réserve majeure dans le libellé affiché. On pourra y revenir si cela suscite des questions.

Concernant la méthode de valorisation des coûts pris en compte dans l'analyse d'impact budgétaire, celle-ci était similaire à celle de l'analyse de l'efficience. Ici aussi, la méthode de valorisation des coûts n'a pas intégré les coûts inhérents à la fin de vie et au transport. Cela nous amène à proposer la même réserve importante que celle de l'analyse de l'efficience, c'est-à-dire

une réserve importante dans le libellé est : « L'analyse des coûts n'intègre pas les coûts de transport et de fin de vie, ce qui limite la portée des résultats. »

Concernant les résultats de l'analyse d'impact budgétaire, la prise en charge de MINIMED 780G sur sa nouvelle indication induirait sur l'horizon temporel de cinq ans la prise en charge d'un peu plus de ■■■■■ patients. Il est aussi attendu un coût total estimé à 424,7 millions d'euros dans le scénario sans MINIMED 780G versus 424,6 millions d'euros dans le scénario avec l'indication complémentaire de MINIMED 780G, soit un impact budgétaire négatif d'à peu près 62 000 euros qui équivaut à une baisse des dépenses de l'ordre de 0,014 %.

Il est par ailleurs ici aussi proposé une réserve importante sur la partie de l'exploration de l'incertitude, car les analyses de sensibilité n'ont pas inclus certaines caractéristiques des patients et variables cliniques, tels que le taux de croissance annuel du nombre de patients sous pompe à insuline, ce qui a limité l'exploration de l'incertitude des résultats.

Je passe la parole pour la suite.

Un chef de projet, pour la HAS.- Concernant la synthèse des réserves, le tableau vous est affiché ici. En résumé, sur l'analyse d'efficience, nous avons une réserve majeure portant sur la méthode d'estimation de la qualité de vie, sept réserves importantes, dont trois qui portent sur l'estimation de l'efficacité, et quatre réserves mineures.

Concernant l'analyse d'impact budgétaire, nous avons une réserve majeure portant sur les données cliniques, trois réserves importantes et une réserve mineure.

Nous allons vous présenter la conclusion de l'avis.

M. SERRIER.- Merci aux chefs de projet. Nous allons maintenant écouter les rapporteurs, puis voir s'il y a des questions dans la salle. Les rapporteurs sont Sandrine Loubière et Michael Schwarzingger. Je vous laisse intervenir dans l'ordre que vous souhaitez.

M. SCHWARZINGER.- Je fais partie des nouveaux dans la Commission et des anciens de l'analyse coût-efficacité. D'abord, bravo pour le travail qui a été conduit, c'est vraiment assez remarquable, cette analyse critique et la façon dont vous travaillez. Je partage complètement ce qui a été présenté en termes de réserve et j'irai même beaucoup plus loin.

C'est peut-être parce que je suis un ancien du domaine, mais ce qui est relativement incompréhensible dans ce dossier. La demande d'indication porte sur la population éligible à la mise sous pompe à insuline, vous avez une analyse d'impact budgétaire qui inclut les pompes externes classiques plus les nouvelles, les boucles semi-fermées, avec des parts de marché qui viennent de vous être montrées. De l'autre côté, dans l'étude d'efficience, c'est comme si les pompes externes n'existaient pas.

Ma conclusion, pour ceux qui se souviennent de la pub, MINIMED mini-prix, mais il fait un maximum forcément, puisqu'il manque 90 % du marché existant. J'irai donc beaucoup plus loin en termes de réserve, puisque de mon point de vue, si je n'ai pas encore intégré la doctrine de la HAS, il manque tout de même une énorme part de la réalité dans ce qui est présenté au moins dans l'étude d'efficience.

Bravo pour le travail qui a été fait. Je n'ai pas tout compris de la doctrine de la HAS par rapport aux alternatives qui étaient comparées, notamment dans l'étude d'efficience. Voilà pour moi.

M. SERRIER.- Merci. Sandrine.

M^{me} LOUBIERE.- Effectivement, c'est une discussion que nous avons eue avec les chefs de projet, car Michael, tu as soulevé ce point. Nous sommes arrivés après l'échange technique suite au changement de la CEESP. Dans le cadre de l'échange technique, nous avons compris que vous aviez demandé à l'industriel de s'expliquer sur les choix des comparateurs, et que s'il maintenait comme comparateur les MDM plus surveillance, il fallait que ce soit dans l'objectif même du dossier.

C'est vrai que cela peut nous surprendre, moi aussi qui suis pourtant là depuis trois ans. On s'attend méthodologiquement à ce que l'ensemble des comparateurs fasse l'objet de l'évaluation d'efficience. Mais à défaut d'avoir des données robustes permettant de comparer leurs dispositifs aux pompes d'insuline externe, l'industriel fait le choix dans l'analyse d'efficience de ne se comparer qu'aux MDI. Cela s'affiche ainsi au niveau de l'objectif de l'analyse d'efficience.

Dans leur réponse à l'échange technique, ils précisent que ce dossier n'est pas pour évaluer l'efficience de MINIMED, mais bien l'efficience de MINIMED par rapport aux multi-injections. C'est un choix. La question était de savoir si c'était un choix que la HAS était amenée à accepter. Ce qu'on comprend, c'est que si l'objectif est bien annoncé de faire une comparaison par rapport à un comparateur, on peut analyser le dossier tel quel, mais mettre en conclusion que c'est peut-être une des limites de ce dossier.

Après, en dehors de toutes les limites présentées et des réserves majeures qui invalident le ratio coût-utilité, on maintient tout de même un avis sur le ratio coût-efficacité. Sur ce point, j'ai un questionnement : pour pouvoir valider un ratio, on s'attend à avoir des analyses de sensibilité en rapport avec le ratio évalué. Or, la plupart des analyses de sensibilité, comme c'était une ACU envisagée en première intention, sont faites sur le ratio coût-utilité. Finalement, on invalide le ratio coût-utilité, on accepte le ratio coût-efficacité, mais on n'a pas l'ampleur attendue des analyses de sensibilité sur ce ratio. On accepte, mais sans avoir l'intégralité des analyses de sensibilité.

C'est une limite qui est annoncée, mais ce n'est pas la première fois que l'on voit cela. Cela arrive souvent qu'on invalide le ratio coût-utilité et qu'on garde l'autre ratio. Je me demande si on ne devrait pas exiger, en dehors de l'avis qu'on va donner ici sur ce dossier, comme on ne sait pas au moment de l'échange technique si on va mettre une réserve majeure ou pas sur l'analyse coût-utilité, l'intégralité des analyses de sensibilité menées sur le ratio coût-efficacité. Ce serait en plus pour pouvoir se positionner sur l'analyse de sensibilité qui est faite sur le ratio coût-efficacité. C'est un point qu'on devrait peut-être discuter.

L'autre élément, qu'on a déjà vu notamment dans le dossier précédent, c'est toute l'incertitude sur le maintien de l'effet traitement. On a mis une réserve importante. La question est de savoir, quand on a un horizon temporel à 40 ans, si c'est pertinent. On est les premiers à critiquer s'il faut un horizon plus court ou plus long. Mais quand on fait une hypothèse et qu'on n'analyse pas en analyse de sensibilité l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement, on a une incertitude très importante qu'on emmène tout au long de l'horizon temporel.

Si on reprend l'analyse proposée, on a un dispositif avec une AMM qui arrive six mois après une insulinothérapie qu'on n'arrive pas à contrôler. Ce que veut l'industriel, c'est que son dispositif soit mis d'emblée à disposition, sans cette période de six mois où normalement les pompes à insuline externe devraient être proposées. L'effet de traitement arriverait dès maintenant et ils le garderont pendant 40 ans.

Cette incertitude n'est pas investiguée dans l'analyse de sensibilité. Aujourd'hui, on ne sait pas si c'est recevable. On met une réserve importante et cette réserve pourrait être encore plus qu'importante. Mais on a déjà une réserve majeure, donc on invalide. Si cette réserve était majeure, elle invaliderait aussi le ratio coût-efficacité.

Je rejoins donc Mikaël sur la difficulté de comprendre les comparateurs, et tout cela se jouait sur les comparateurs pour l'efficacité et pour l'analyse d'impact budgétaire. Je suis revenue sur ces deux limites. Sinon, je suis en accord avec l'ensemble des remarques et des réserves. Merci encore aux chefs de projet pour le gros travail que vous avez fait sur ce dossier.

M. SERRIER. - Merci. Deux petites précisions par rapport à ce que tu viens de dire. La première quand on dit qu'il y a déjà une réserve majeure ou deux réserves majeures, cela ne doit pas nous interdire d'en mettre encore une, surtout quand ce sont des dossiers qui peuvent revenir. Les industriels essayent de lever les réserves majeures. Si on ne l'a pas mise à ce moment-là, on ne peut plus la mettre après parce que ce n'est pas cohérent. Ça ne doit pas nous interdire, il faut qu'on en discute et s'il doit y avoir une réserve majeure, il y en aura.

Le deuxième point, c'est celui que tu as annoncé. C'est vrai que par le passé, on a eu des dossiers comme ça et ça peut être surprenant quand on a un objectif qui n'est pas tout à fait en cohérence

avec ce que l'on veut. C'est un choix stratégique de la HAS, on en a déjà discuté plein de fois, mais on analyse le dossier par rapport à l'objectif. Les choix sont-ils cohérents par rapport à l'objectif ? On indique bien que cet objectif est très limité. Ça peut être perturbant au début de se dire que quelque part, tout est faux puisque l'objectif ne convient pas, on fait comme ça.

J'ai quelques points, mais peut-être qu'il y a des questions dans la salle avant.

M^{me} TUBEUF.- Je ne comprends vraiment pas pourquoi il y a une demande de remboursement concernant les enfants. Au final, les enfants n'apparaissent ni dans l'impact budgétaire ni dans l'analyse coût-efficacité. Leur avez-vous demandé pour quelles raisons la demande inclut les enfants ? Y a-t-il un élément particulier ?

M. BARNA.- Il semblerait que ce soit une limite qui porte principalement sur les données cliniques disponibles. L'étude ADAPT a intégré des patients à partir de 18 ans. Après, effectivement, pourquoi ne se sont-ils pas limités dans l'indication demandée au remboursement aux patients adultes ? Il me semble que c'est plus du ressort de la CNEDiMTS que de la CEESP, sachant que la CNEDiMTS a octroyé l'indication à partir de la population pédiatrique.

M^{me} TUBEUF.- Il n'y a aucune donnée, mais ils demandent tout de même.

M. BARNA.- Puisque la CNEDiMTS a été mentionnée, je voudrais apporter une précision concernant le comparateur. Je suis un peu dans le flou, car en parcourant l'avis de la CNEDiMTS, on voit bien l'indication revendiquée. Je ne vais pas tout lire, mais il est indiqué : « Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants de 7 ans et plus, éligibles, etc., en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par multi-injections sous-cutanées d'insuline. » Cela se trouve à la page 6 de l'avis de la CNEDiMTS, c'est l'indication revendiquée.

Selon ma lecture, mais peut-être que je me trompe, alors que j'ai parcouru l'avis à plusieurs reprises, que ce soit à la page 33 dans la partie service attendu, ou à la première page où figure la synthèse des conclusions de la CNEDiMTS. Il est dit que l'indication retenue est justement, je passe le début « insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous-cutanée continue d'insuline, pompe externe. »

Ou, je n'ai pas le bon avis de la CNEDiMTS ?

M. SCHWARZINGER.- C'était exactement le point de départ. Comme je suis nouveau, j'avais commencé par lire l'avis de la CNEDiMTS et je me suis dit que ce qui est demandé comme extension d'indication ne correspond pas à l'indication retenue dans le dernier avis. La référence reste toujours la pompe externe traditionnelle telle qu'elle existe depuis 20 ans. Pour moi, le dossier n'était même pas recevable, mais si j'ai bien compris, dans la doctrine, on relit tout de même le dossier.

Parce qu'on n'est pas censé avoir les deux. Je crois que les dossiers sont déposés simultanément pour un avis d'un côté CNEDiMTS et pour un avis CEESP. On n'est pas censé faire ce que tu fais et ce que j'ai fait aussi, on n'est pas censé lire ce qui se passe à côté. Mais de principe, c'est relativement incompréhensible de faire comme si la pompe externe n'existait pas et de revendiquer une population éligible à la pompe externe, donc il existe de facto.

M. BARNA.- En fait, pour la pompe externe, il faut regarder l'avis de la CNEDiMTS de 2024, mais aussi le comparer à l'avis de 2022, où il y a eu une ASA de niveau V, mais je ne veux pas mélanger les choses.

Je ne vais pas critiquer l'avis de la CNEDiMTS, cependant, j'aimerais bien comprendre comment il se fait que l'indication retenue, pour laquelle on donne un SA et une ASA, n'est pas celle du revendiqué, qui est considérée comme une extension d'indication. Pourtant, on lui attribue une ASA III par rapport à cette extension d'indication revendiquée, mais finalement non retenue dans l'indication. C'est tout de même un peu étrange, à mon avis.

Un chef de projet, pour la HAS.- Si j'ai bien compris, vous souhaitez avoir plus d'éléments sur comment les revendications côté CNEDiMTS et côté CEESP s'articulent ?

M. BARNA.- Pour l'instant, je ne sais pas si c'est le lieu d'en discuter, mais j'aimerais bien comprendre le niveau de SA et d'ASA. Encore une fois, l'indication revendiquée par l'industriel, par rapport à laquelle il revendique un SA et une ASA de niveau II, qui a été III, c'était justement par rapport au comparateur qui est le multi-injection. Cependant, dans le même avis de la CNEDiMTS, et ce à deux endroits, l'indication retenue et proposée au remboursement, sur laquelle la CNEDiMTS se prononce en termes de SA et d'ASA, c'est par rapport à la perfusion sous-cutanée continue d'insuline, et non par rapport au comparateur retenu dans ce qui est revendiqué par l'industriel.

Pour moi, désolé de prononcer le mot, mais ça apparaît comme une incohérence de la CNEDiMTS. Après, peut-être que c'est nous qui...

Un intervenant.- Ce n'est pas une incohérence, ils ne retournent pas l'extension d'indication en première intention...

M. BARNA.- Alors, comment se fait-il qu'ils donnent une ASA III, par rapport à quoi ?

M. SERRIER.- Si je peux me permettre de recentrer les débats, je suis tout à fait d'accord, c'est surprenant. Cependant, comme cela a été dit, ce sont deux commissions indépendantes qui mènent leurs évaluations en parallèle. Surtout, nous n'avons pas la réponse sur la façon dont cela a été traité à la CNEDiMTS. Nous ne pourrions malheureusement pas expliquer pourquoi la CNEDiMTS a fait ce choix.

Antoine.

M. BENARD.- J'avais une question très naïve. J'étais resté à l'image du diabète où on se pique le bout du doigt pour mesurer la glycémie, et où on s'injecte de l'insuline. C'est juste pour qu'on soit d'accord sur le vocabulaire utilisé. MDI, ce sont les auto-injections d'insuline sous-cutanées en fonction de la glycémie, qui est mesurée comment ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est soit mesuré par un système de mesure flash, soit par un système de mesure continue. Mais en fait, on appelle ça une boucle ouverte parce que les deux ne communiquent pas.

M. BENARD.- Après, il y a les boucles semi-fermées. C'est quoi ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Les boucles semi-fermées comprennent toujours un dispositif qui mesure la glycémie en continu, ainsi qu'une pompe chargée de déterminer la dose adéquate d'insuline à administrer. Le terme semi-fermé signifie que le patient a la possibilité de définir lui-même la dose d'insuline à injecter. Cette appellation « semi-fermée » indique qu'une certaine souplesse est accordée au patient.

M. BENARD.- Il existe ensuite la boucle fermée, et c'est le dispositif qui est évalué ici ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Ici, il s'agit d'une boucle semi-fermée.

M. BENARD.- Le dispositif comprend une pompe à insuline et une mesure continue du glucose interstitiel, les deux communiquent. On appelle cela pourtant une boucle fermée, parce que le patient à la main dessus.

Un chef de projet, pour la HAS.- Le patient garde la possibilité de déterminer lui-même la dose.

M. BENARD.- OK. Merci.

M^{me} THEBAUT.- J'ai deux questions. La première question, je sais que ce n'est pas propre à ce dossier, mais comme je suis nouvelle dans la commission, je ressens le besoin d'avoir plus d'explications de la HAS sur les raisons pour lesquelles on n'accepte pas les méthodes d'élucidation directe des utilités ? Ne serait-ce qu'un rappel des discussions qui ont conduit à ce choix. J'ai compris la dernière fois que c'étaient les vignettes qui posaient problème, mais quand il n'y a pas de vignette, je ne suis pas tout à fait sûre, sur le plan théorique, de comprendre pourquoi. C'est juste un besoin que j'exprime. D'autres collègues peuvent aussi être intéressés d'en savoir plus là-dessus, surtout quand on n'a pas les données qu'il faut, génériques, avec le EQ-5D. Ces résultats serviraient tout de même à documenter quelque chose sur lequel on n'a rien par ailleurs. C'est juste un besoin d'information et de discussion.

Ensuite, ma question naïve, c'est : votre analyse sur la mesure des utilités est extrêmement précise et je suis très impressionnée par cette rigueur dans l'analyse. Quand on vous lit, on se demande tout de même, finalement, qu'auriez-vous recommandé comme choix conservateur dans le modèle pour les auteurs, en dehors du fait qu'ils n'ont pas fait passer le EQ-5D dans l'essai pivot ? Votre avis, c'est qu'à partir de là, rien ne pouvait être fait ? Ou avec les données disponibles, y avait-il des choses qui vous semblaient plus honnêtes que ce qui a été fait ? C'est juste pour avoir une vision un peu plus claire de ce point.

Un chef de projet, pour la HAS.- Concernant la deuxième question, l'industriel a malheureusement fait le maximum. Il arrive souvent qu'on n'ait pas de questionnaires EQ-5D administrés durant l'essai clinique, mais que l'industriel parvienne à retrouver dans la littérature des données adéquates avec une méthode d'élicitation sur matrice française.

M^{me} THEBAUT.- Est-ce le mieux qu'ils pouvaient faire ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Aujourd'hui, ce que l'industriel a fait est le mieux qu'il pouvait faire. Il avait utilisé une autre source initialement, une revue de la littérature, je crois que c'était justement celle de Smith-Palmer, avant l'échange technique. Après l'échange technique, il a pris celle de Sullivan parce qu'il y avait une matrice de pondération française. Malheureusement, c'était toujours insuffisant au regard de toutes les limites que l'on peut présenter.

M^{me} THEBAUT.- C'est pour ça que j'interroge juste le fait que le guide HAS dit que les méthodes d'élicitation directe, c'est qu'en analyse complémentaire. S'il n'y a rien d'autre, considère-t-on que dans ces cas, c'est totalement invalidé et on met une réserve majeure ? C'est vraiment une question de jurisprudence que je vous pose.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci Clémence, par rapport aux références de la version du guide ancien. Tu as posé une bonne question. Tout d'abord, dans le guide, on dit de manière générale que l'on utilise un questionnaire générique avec une méthode indirecte TTO ou Standard Gamble. Même aujourd'hui, on a le DCE plus le TTO pour la version 5. Après, si on n'a pas ça, faute de mieux parce que pour X raisons, on peut utiliser un *mapping*. Si le *mapping* est validé, on peut l'utiliser. S'il n'y a pas de *mapping*, il y a peut-être d'autres données de méthode directe, sauf les vignettes, parce qu'elles ne sont pas reproductibles jusqu'à aujourd'hui, mais ça peut se discuter lors d'une prochaine mise à jour du guide, bien sûr.

Ici, il y a beaucoup de limites dès le début. Si c'était vraiment l'élicitation directe de Sullivan, on aurait pu...

M^{me} THEBAUT.- Non, mais c'est intéressant d'avoir ce retour.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est pour cette raison que ta question est très intéressante. Mais voilà, c'était pour répondre à ta question.

Deuxième chose, ça nous paraît aujourd'hui en fin de journée par rapport à la matinée, on avait une réserve majeure. C'est dur, les réserves majeures, parce que ça invalide. Et maintenant on a une réserve majeure l'après-midi sur le diabète. Le diabète, c'est un domaine depuis 20 ans où on a des analyses sur la qualité de vie, il y a du recul, il y a de la littérature, même sur les comorbidités. Au mois d'avril, j'ai fait un travail méthodologique avec Mike Drummond sur les complications, sur les événements indésirables. Dans le diabète, on a beaucoup de choses à dire, parce qu'on a du recul.

C'est pour cette raison, ici, l'ensemble de toutes ces limites, dès le début de l'absence de l'EQ-5D, du *mapping* qui n'est même pas un *mapping*, c'est une succession, comme le matin. C'est la deuxième chose qui explique pourquoi l'analyse était très claire. Les chefs de projet ont bien expliqué les choses en collaboration avec les rapporteurs.

Je termine par une dernière remarque concernant les années de vie gagnées. Ce n'est pas si facile parfois de se prononcer, de dire « tout d'abord dans notre guide aujourd'hui ». Vous savez qu'un guide, ce sont des lignes directrices. Elles peuvent changer et heureusement qu'elles changent parce que le savoir, la connaissance est relative. Au fil des années, avec la littérature et avec notre apprentissage, qu'on soit industriel, qu'on soit autorité, qu'on soit chercheur, on est amené à mettre à jour. On le fera, comme on le disait avec Karine ce matin, s'il y a des éléments, dans une perspective d'amélioration des recommandations.

Le problème des années de vie gagnées, c'est que là, par coïncidence, on est sur le diabète. En 2014, on a eu un avis sur les pilules contraceptives. On avait un souci avec la qualité de vie qu'on ne peut pas donner sur les années de vie gagnées. Quel est le lien de donner les années de vie gagnées et les pilules contraceptives ? Dans les essais cliniques, il n'y a rien qui dit qu'il y a des liens. Le problème, c'est que pour les années de vie gagnées, ça dépend. On les donne, comme ça a été exprimé le matin, à titre indicatif. Mais on aurait pu être dans d'autres pathologies. Je ne cite pas les produits il y a quelques mois, mais c'est kif-kif. Le différentiel est égal à zéro parce qu'il n'y a pas de différentiel.

Je donne l'exemple de la polyarthrite. Sauf si on est dans des polyarthrites sévères, très sévères, en dernière ligne et encore, il faut montrer dans des essais cliniques qu'il y a un lien entre la mortalité et le DAS ou les rémissions selon la définition de l'art, ou la définition de l'école américaine. C'est ça le problème, on le donne à titre indicatif parce qu'il faut qu'on soit clair aujourd'hui dans notre guide. L'analyse principale porte sur le bénéfice de santé quand il touche la qualité de vie. Quand il ne touche pas la qualité de vie, ce sont les années de vie gagnées. Ici

pour le décideur, et on espère que le décideur l'utilise dans le bon sens, c'est à titre informatif. On n'aurait même pas dû le donner parce que l'*outcome* principal touche la qualité de vie. Quand il touche la qualité de vie, c'est le QALY. Quand il ne touche pas, et c'est rare de trouver une pathologie, bien sûr qui ne touche pas la qualité de vie. En France, parfois, on cherche un peu certains détails dans nos guides. On a fait ça, mais on aurait pu et on devrait améliorer les choses. Un bénéfice de santé, on doit le définir clairement.

C'est pour cette raison que les chefs de projets, généralement, donnent cette information à titre indicatif. Mais parfois, ça nous arrive, vous allez voir un produit au mois de novembre où dès le départ, la messe a été éditée. Dès le départ, on sait que la qualité de vie, il n'y a pas grand-chose sur la population pédiatrique.

M. SERRIER.- Ne nous *spoile* pas la suite. Je me permets de t'interrompre, car c'est une transition vers un point sur lequel je voulais revenir. Concernant le coût-efficacité, par rapport aux analyses de sensibilité, c'est une vraie question que je souhaitais aborder sur ce dossier. Quand Sandrine, tu dis qu'on le donne à titre indicatif, je suis d'accord, mais en même temps, on fournit une information au décideur sans vraiment savoir comment il va l'utiliser. Ce que je retiens, c'est qu'on donne une information. La question que je me pose c'est : veut-on vraiment donner cette information ?

Dans ce dossier en particulier, on invalide le coût-utilité. Je suis totalement d'accord. Il y a tout de même beaucoup de réserves qui impactent fortement le résultat. Il n'y a pas de mention à une incertitude forte ? C'est une question. Croit-on beaucoup plus au coût-efficacité qu'on présente sans alerte ? Parfois, on indique le ratio coût-efficacité qui est à lire avec précaution. Y a-t-il une forte incertitude autour de ce ratio ? Faut-il au moins mettre une précaution ? Doit-on le présenter dans la conclusion ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans la conclusion, nous exprimons principalement deux limites majeures concernant l'exclusion des patients pédiatriques de l'analyse et l'exclusion des pompes externes et des boucles semi-fermées. Il est vrai que nous ne mentionnons peut-être pas suffisamment la limite concernant les réserves affectant l'analyse coût-efficacité. Cependant, nous pouvons l'ajouter si c'est souhaité.

M. SERRIER.- Je ne suis pas le seul à décider, je ne sais pas ce qu'en pensent les gens de la commission. Vous n'avez peut-être pas tous l'expérience des messages que nous faisons passer. Lorsqu'on inclut un RDCR, qu'il s'agisse d'un résultat coût-utilité ou coût-efficacité dans la conclusion, on fournit une information qui sera lue par le décideur. C'est pour cette raison que vous l'avez vu dans les dossiers précédents. On met une alerte lorsqu'il n'y a pas de réserve majeure, par exemple, mais qu'il existe un doute ou une forte incertitude ou qu'il y a des réserves

dont on ne connaît pas vraiment l'impact. Le fait de l'avoir présenté ainsi, alors qu'il y a tout de même une incertitude importante, c'est simplement une proposition de modification.

M. SCHWARZINGER.- Je reviens sur le point du comparateur. C'est pour cela que j'insistais sur le fait qu'il n'y a pas d'autre pompe externe, donc vous donnez forcément un ratio favorable, quel que soit le résultat. Je trouve cela assez problématique.

M. SERRIER.- C'est là où c'est un peu compliqué, c'est que ce sont deux choses malgré tout différentes. Encore une fois, cela m'a beaucoup perturbé au début. On prend l'évaluation telle qu'elle a été définie au départ. Elle a été définie sans le comparateur, donc on critique méthodologiquement. Mais croyons-nous dans le résultat de cette évaluation versus ce comparateur ? C'est le premier point. On dit oui ou non. Après, on alerte sur le fait qu'en plus, ce résultat n'est valable que par rapport à ce comparateur. On n'a carrément aucune information par rapport aux autres comparateurs. Ce sont deux choses imbriquées.

M. SCHWARZINGER.- On sait comment cela va être utilisé ?

M. SERRIER.- Non, mais on est d'accord. Dans le document, on n'a aucune info.

Jennifer.

M^{me} MARGIER.- Du coup le comparateur qui a été exclu représente quel pourcentage de la population ? Ce qui me chagrine, c'est que d'habitude on dit que l'objectif n'est pas complètement en accord avec ce qu'ils demandent, parce qu'il y a une toute petite partie de la population qu'ils ont exclue faute de données. Mais c'est rarement, de mémoire je ne me souviens pas, qu'ils disent on exclut un comparateur. À quel moment ?

Ça me chagrine beaucoup. Leur évaluation est carrément fautive, en fait. C'est un peu le B.A.-BA de l'évaluation économique de comparer à tous les comparateurs possibles. À quel moment un industriel nous dit : moi, j'exclus ça ? Ce n'est pas acceptable. Franchement, je ne comprends pas.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vous projette la réponse de l'industriel à l'échange technique. C'est un tableau qu'il nous a fourni, il est présent également en annexe dans le projet d'avis. Ce tableau représente les parts de marché des boucles semi-fermées et des pompes à insuline. Les MDI ne sont pas incluses ici, sans qu'on en connaisse la raison, car si vous additionnez les deux pourcentages en gras, cela fait 100 %.

Un peu plus bas, il indique que dans l'étude ENTRED 3, 36,2 % des personnes atteintes de diabète auraient été remboursées pour une pompe à insuline externe. Nous savons donc qu'au moins 36 % des patients sont traités par une pompe à insuline. Cependant, nous ne connaissons pas les parts de marché exactes dans la population totale, puisque le tableau ne prend pas non plus en compte les MDI.

M. DUPORT.- Ce sont des parts de marché avec le dispositif MINIMED, mais qui n'est disponible qu'après 6 mois, alors qu'il y a d'autres groupes qui sont déjà mis en place, c'est ça ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui.

M. DUPORT.- C'est comme s'il y avait deux marchés différents qui sont fusionnés en un seul ?

M. SERRIER.- Ce tableau n'est pas clair. Je te rejoins, Jennifer. C'est une question qui est revenue plusieurs fois au fur et à mesure des dossiers, pour savoir si on mettait une réserve majeure ou une réserve sur l'objectif ? Je suis totalement d'accord. Sans vouloir trahir ma pensée, au départ, j'étais plutôt dans cette optique. Mais finalement, ce qui est important, c'est le message et la façon de le faire comprendre. Ce que j'entends, là par contre, c'est qu'il faut peut-être plus insister là-dessus.

Parce qu'effectivement, il y a l'évaluation en elle-même avec son objectif qu'on critique. Il y a une réserve majeure, avec la partie coût-efficacité, on va rajouter une phrase, si vous êtes d'accord, sur l'incertitude. Mais il faut être plus fort dans la conclusion à ce moment-là en insistant. Je ne sais pas quel chiffre il faut donner parce que si je comprends bien, on n'a pas d'estimation exacte.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vous propose de projeter la conclusion.

M. SERRIER.- Vas-y. Si vous avez des questions complémentaires sur d'autres points.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Je trouve qu'on est piégés par ce choix d'objectif parce qu'on en arrive à dire, pour l'AIB, que « bien que la portée de l'AIB serait très limitée en l'absence de l'intégration des pompes externes comme comparateur, l'objectif doit être cohérent avec l'analyse de l'efficience. » Alors que dans l'analyse d'impact budgétaire, on veut qu'il y ait tous les comparateurs et dans l'analyse de l'efficience, on s'attendait à la même chose.

M. SCHWARZINGER.- Je voudrais juste ajouter, par rapport à ce qui a été dit, que le diabète n'est tout de même pas une maladie nouvelle et super rare, même s'il s'agit du type I. Le coup de : « il n'y a pas de données », c'est gonflé. Franchement, 82 patients pour une population cible de 76 000 patients. La dernière fois, c'était le demi-milliard, mais cette fois-ci, on fait toujours mieux.

M^{me} LOUBIERE.- Je voulais juste ajouter un élément. Je reprenais la réponse dans le cadre de l'échange technique. La HAS disait : « La non-prise en compte des comparateurs utilisés en pratique courante ne permet pas une estimation exhaustive de la frontière d'efficience de MINIMED. Il est demandé de mettre en cohérence les comparateurs intégrés avec l'objectif. »

Ce que l'industriel a fait, c'est de changer son objectif pour dire finalement : comme je ne peux pas comparer aux autres comparateurs que sont les pompes externes, je vais comparer au seul comparateur où j'ai soi-disant des données, c'est la multi-injection.

Mais tout de même, l'industriel, en réponse à la demande dans le cadre de l'échange technique de la CEESP, continue et répond : « L'analyse produit une information économique pertinente via l'estimation d'un RDCR de MINIMED comparé au MDI, le multi-injection sous-cutané, mais ne permet pas d'estimer à proprement parler l'efficacité de ce système. »

En gros, nous, dans la conclusion, ce sur quoi on devrait vraiment insister, c'est de dire que l'analyse d'efficacité qui est proposée de ce dispositif à ce jour est bien une analyse d'efficacité au regard d'un seul comparateur, et en aucun cas ne permet d'évaluer aujourd'hui pour le système de soins l'efficacité de MINIMED dans la prise en charge des diabètes de type I. Ils le disent eux-mêmes.

Le décideur derrière est-il en mesure de s'en emparer ? On est bien en face des limites de notre système qui est de dire que si cela répond à un objectif et que l'objectif est de donner qu'un comparateur, on accepte, mais dans ce cas, il faut bien dire que ce n'est pas un rapport d'efficacité.

M. SERRIER.- Non, je te rejoins totalement, mais c'est vraiment dans le jeu. J'insiste sur le processus qui est un peu particulier. On est obligé de regarder l'évaluation qui a été proposée en tant que telle et d'émettre des réserves sur l'évaluation. On va dire que là-dessus, c'est assez balisé, c'est cette souplesse qu'on n'a peut-être pas. Si l'objectif a été modifié, oui, c'est en accord avec l'objectif, etc. Après, là où on a plus de liberté, et à mon avis c'est la partie la plus importante, c'est pour cela qu'on différencie souvent les deux, c'est la conclusion. La conclusion, c'est le message qu'on veut faire passer, donc il faut que ce soit très clair.

M^{me} LOUBIERE.- Oui, mais en accord avec ce qui est demandé par l'industriel. Il ne peut pas réinventer un truc. Sinon, ça veut dire demain que si un nouveau CART-T sort, « je ne le compare pas aux autres ». Mais on fait quoi ?

M. SERRIER.- Encore une fois, ce sont deux choses. Je suis tout à fait d'accord avec toi. L'objectif ne colle pas avec ce qui est demandé. On évalue ce qui a été proposé méthodologiquement, si c'est solide par rapport à l'objectif donné ? Oui, non. On critique cela. Cela n'empêche pas de dire que par contre l'objectif est complètement à côté. C'est ce qui vient d'être dit : cela ne répond pas à la question de l'efficacité. On est tous d'accord. C'est une question de comment présenter les choses.

M^{me} MARGIER.- Pour moi, il n'y a rien à présenter. Il y a une commission qui doit évaluer l'efficacité. En fait, l'efficacité n'est pas évaluée, point.

M. SERRIER.- Quand nous avons eu des discussions il y a quelque temps à ce sujet, la question était de savoir si nous devions dire : non, l'objectif ne convient pas, et on jette tout.

M^{me} MARGIER.- Là, on enlève un comparateur qui est majeur.

M. SERRIER.- Je suis d'accord avec toi. Cependant, je ne vais pas m'aventurer sur ce terrain alors que je remplace Karine uniquement pour une proposition. C'est une jurisprudence, comme je les appelle, qui a été établie à un moment donné. Si la commission n'est pas d'accord, on peut la faire évoluer. Faut-il la faire évoluer sur ce dossier précis ? Faut-il en discuter au préalable ?

Encore une fois, il y a deux aspects à considérer. Il y a la manière de formuler les remarques, etc., et le message final, qui doit être le même dans les deux cas.

M^{me} MARGIER.- Comme tu dis, il y a jurisprudence. Si on accepte cela aujourd'hui, qu'acceptera-t-on demain ? Ce n'est tout de même pas un comparateur qui représente 5 ou 10 %.

M^{me} LOUBIERE.- Je vais ajouter à ce que dit Jennifer. Mettons-nous dans l'autre situation où l'industriel aurait, suite à l'échange technique, la crainte de recevoir une réserve majeure parce que le comparateur attendu n'était pas là. Il dirait finalement : je vais faire mon analyse d'efficience avec les pompes externes. Sauf que ce qu'il nous dit, c'est qu'il n'a pas de données. Il aurait donc fait des hypothèses que nous aurions critiquées. Nous aurions sûrement mis tout un lot de limites sur des hypothèses non fondées. Il nous dit qu'il ne peut pas non plus faire de comparaison indirecte. On ne sait pas ce qu'il aurait fait. Il aurait essayé de nous vendre quelque chose avec un comparateur comme étant les pompes externes.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je peux répondre à cette question. C'est ce qu'il nous a été expliqué dans le document de réponse à l'échange technique. Il aurait fait une hypothèse d'équivalence entre les deux. Comme les pompes externes étaient plus chères, MINIMED aurait été dominant face aux pompes externes.

M^{me} LOUBIERE.- Il aurait fait cette hypothèse, qu'on aurait critiquée, et peut-être qu'on aurait dit : a minima, vous auriez dû vous comparer uniquement aux MDI. Ne serait-on pas allé jusqu'à lui dire cela ?

Un chef de projet, pour la HAS.- L'industriel a fourni une analyse de sensibilité dans laquelle il émettait l'hypothèse que MINIMED serait dominant par rapport aux pompes. De manière similaire, il a formulé ces hypothèses dans l'analyse d'impact budgétaire. Il a supposé une équivalence entre les systèmes de boucle semi-fermée et les pompes. Il s'est également appuyé sur les données d'efficacité des MDI pour documenter l'efficacité des pompes. Il a présumé une équivalence entre MINIMED et les autres systèmes de boucle semi-fermée. C'est ce qui a conduit à une réserve majeure sur l'analyse d'impact budgétaire, fondée sur l'absence de justifications ou de données qui justifie ces hypothèses.

M. SERRIER. - On va continuer cette discussion, mais je vous propose qu'on passe à la conclusion et qu'on voie si on arrive à trouver un accord pour modifier la conclusion en l'état et voir de ce qu'on dit, ou si vous voulez aller plus loin. Je ne sais pas s'il faut modifier notre façon de voir les choses là-dessus. À chaque fois qu'on a eu à modifier notre façon de faire habituelle, la question qui se pose est : prend-on le temps de la réflexion et on change notre doctrine pour les prochains dossiers, ou le fait-on là, à chaud, sur un dossier ?

On va déjà lire la conclusion et on va voir si elle vous convient.

Un chef de projet, pour la HAS. - La conclusion c'est : « Etant donné ce qui précède, la Commission CEESP conclut que l'analyse de référence fondée sur des années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie est invalidée par la réserve majeure portant sur la méthode d'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé du modèle.

L'analyse fondée sur les années de vie gagnées ne révèle pas de limite susceptible d'invalider le RDCR, mais est entachée d'une forte incertitude et doit être interprétée avec précaution. Au tarif annuel du système MINIMED 780G de [REDACTED] TTC sur un horizon temporel de 40 ans, elle aboutit à un RDCR de 90 459 euros par année de vie gagnée versus MDI+ FGM ou CGM.

L'analyse économique n'intègre pas la population pédiatrique susceptible d'être traitée par MINIMED 780G dans l'indication demandée au remboursement, en raison de l'absence d'intégration des patients pédiatriques dans l'essai clinique pivot ADAPT.

Le résultat exprimé en euros par année de vie gagnée renseignant sur l'efficacité du système MINIMED 780G versus un comparateur composé uniquement de MDI+ FGM ou CGM ne représente qu'une partie de la prise en charge actuelle, en excluant notamment les pompes externes. L'exclusion des pompes externes en tant que comparateur, bien qu'acceptable compte tenu des limites liées à leur intégration, ne permet pas d'évaluer l'efficacité du système MINIMED 780G par rapport à la totalité de la prise en charge actuelle.

Par ailleurs, la part de marché des pompes externes dans l'indication de MINIMED 780G demandée au remboursement demeure inconnue.

Enfin, l'analyse d'impact budgétaire est invalidée par la réserve majeure portant sur le manque de données cliniques pour soutenir les hypothèses d'équivalence entre le système MINIMED 780G et d'autres dispositifs, ainsi que par l'hypothèse du maintien des traitements.

M. SERRIER. - Si je reprends ce que nous avons dit sur le premier paragraphe, si cela vous convient, une phrase a été ajoutée pour atténuer. S'il y a des compléments à apporter, n'hésitez pas.

Pour la suite, encore une fois, nous sommes libres de faire passer le message le plus clairement possible. Rien ne nous empêche de lister les problèmes et d'ajouter un paragraphe disant : étant

donné tels et tels éléments, nous n'avons pas d'information sur l'efficience du produit. Ou une phrase mieux tournée.

M^{me} MARGIER.- J'enlèverai « le bien qu'acceptable », ce n'est pas vraiment acceptable.

M. SERRIER.- C'est de la formulation.

M^{me} JELOVAC.- Juste sur le titre en dessous concernant les données complémentaires, ne peut-on pas juste exiger plus de données, puisqu'effectivement les pompes à insuline externes, c'est plus qu'utilisé. Il doit y avoir des tonnes de données. C'est trop tard ?

M. SERRIER.- Les données complémentaires, c'est plus quand il n'y a pas suffisamment de données actuellement, de demander pour la suite.

M^{me} THEBAUT.- Pour être sûr de bien comprendre, les comparateurs sont plus chers que celui-ci ? C'est ce que vous nous avez dit ?

Une intervenante.- Non, ils ont à peu près le même prix.

M^{me} THEBAUT.- Non, parce qu'à un moment, vous avez évoqué une analyse de sensibilité où il y aurait une hypothèse d'équivalence qui conduirait à ce que le dispositif soit dominant. Je ne suis pas sûre d'avoir compris.

M^{me} LOUBIERE.- Ils ont une efficacité plus inférieure à MINIMED pour un coût à peu près équivalent.

M^{me} THEBAUT.- C'est tout de même un argument à verser au dossier qui justifierait de ne pas aller vers la réserve majeure, parce qu'on a tout de même des informations sur ce qu'aurait pu donner l'évaluation avec tous ces comparateurs.

M^{me} LOUBIERE.- Non, parce que c'est basé uniquement sur une hypothèse d'efficacité. Ils ont les coûts, mais concernant l'efficacité, ils ne peuvent faire qu'une hypothèse à ce jour.

M^{me} THEBAUT.- Sur le principe et sans parler du débat, je comprends très bien qu'il y ait eu des positions prises et qu'il faille s'inscrire dans l'historique de tout cela, mais c'est vrai que l'objectif de l'évaluation fait partie des choix structurants, et on le valide ou on ne le valide pas.

M. SERRIER.- Encore une fois, je suis tout à fait d'accord. On reviendra sur ce point lors d'une prochaine commission, mais cela ne change rien au fond du message qu'on fait passer. On n'est pas du tout d'accord avec cela, cela ne répond pas à l'efficience. C'est vraiment une façon de voir les choses et de présenter, de choisir de faire l'analyse en fonction de l'objectif ensuite de prendre du recul pour se demander si on a notre réponse : non, pas du tout, cela ne va pas. C'est un choix, mais encore une fois, rien n'est gravé dans le marbre.

M^{me} TUBEUF.- J'ai un dernier commentaire. Concernant l'ordre dans lequel sont présentés les différents éléments, êtes-vous obligé de commencer par les utilités ? Personnellement, j'aimerais bien commencer plutôt par le comparateur parce que c'est vraiment là où est le nerf de la guerre. Je ne sais pas s'il y a une façon spécifique de faire les choses, mais j'aurais envie de commencer par cela parce que c'est là qu'est le plus gros problème.

Un chef de projet, pour la HAS.- Généralement, on commence par les résultats, mais s'il y a une importance, pourquoi pas ?

Un chef de projet, pour la HAS.- D'habitude, on commence par indiquer si l'analyse est validée ou retenue. La première phrase est de dire si on invalide l'analyse coût-utilité et on retient l'analyse coût-efficacité. On peut également séparer la partie sur l'analyse coût-efficacité en deux phrases.

M. SERRIER.- L'idée était de mettre en avant le point le plus important. Par contre, ce que l'on fait, vous l'avez déjà vu dans d'autres dossiers parfois, ce sont des tirets quasi informatifs. Après, rien ne nous empêche de sortir des tirets et de mettre un message qu'on veut garder. On peut très bien, si c'est ce que vous voulez, rajouter une phrase à la fin insistant là-dessus. Je ne sais pas comment il faut la tourner, mais on peut dire quelque chose comme le fait que l'évaluation fournie est peu informative, parce qu'elle est restreinte, parce qu'elle ne concerne pas les pédiatriques, etc. Il y a plusieurs raisons.

Si la commission est d'accord et si vous avez une proposition de phrase, on est preneur. Sinon, on a le message et on l'ajoutera. Si quelqu'un a un message clair maintenant, on peut au moins mettre une première proposition, même si elle est revue en bureau.

M^{me} TUBEUF.- C'est vraiment l'aspect du comparateur qui me paraît essentiel. On est d'accord pour les QALY. C'est un problème qui se pose, mais qui est un peu indépendant de leur volonté. Alors que le choix des comparateurs pour moi invalide l'analyse qu'ils veulent, puisqu'on ne compare pas aux choses qui sont sur le terrain.

M. SERRIER.- On est d'accord. Ce sont deux niveaux différents. L'évaluation qui est proposée, on l'invalide. De plus, elle ne concerne qu'une toute petite partie.

Un chef de projet, pour la HAS.- Juste une précision, c'est pertinent ce que tu disais. Ce qu'a dit Clémence, c'est que finalement, on reste sur notre faim. On n'analyse pas l'efficacité, mais on peut le mentionner à la fin. On note l'absence des comparateurs avec rang. On peut trouver une phrase pour l'exprimer. On le fait parfois et c'est bien si on y parvient.

M^{me} THEBAUT.- Parce qu'en l'état, ça n'apparaît pas du tout. C'est un vrai problème, car effectivement, ce n'est pas visible.

M. SERRIER.- C'est écrit, mais ce n'est pas un point sur lequel on insiste. Pour moi, le fait de le mettre dans les tirets, c'est un point parmi d'autres.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce que vous pourrez proposer, c'est éventuellement de supprimer ce paragraphe et de le mettre en dessous, sous forme de texte, sans tiret, en disant que la CEESP souligne que...

M. SERRIER.- Ça peut être pas mal comme ça. Je ne sais pas ce que vous en pensez, mais l'idée est de montrer que c'est vraiment important et de le mettre plus en exergue. Cela convient à tout le monde ? S'il n'y a pas d'autres remarques sur la conclusion, on va pouvoir voter.

Une intervenante.- Où est la phrase sur les biais ?

M. SERRIER.- Ce n'est pas dans la conclusion, je crois. Il y a effectivement une phrase qui est un peu... Si tu peux remonter sur l'AIB. Oui, la cohérence avec l'efficience, alors qu'en fait, c'est ce qu'on aurait voulu, j'avoue que cette phrase, je la trouve gênante aussi. Le plus simple, c'est peut-être de la supprimer.

M^{me} TUBEUF.- Néanmoins, on peut dire aussi que l'AIB, on ne la considère pas comme valide, puisqu'elle ne prend pas en compte les comparateurs à nouveau. On peut exactement appliquer le même argument que pour l'efficience. Le fait que les comparateurs qui auraient dû être considérés ne le sont pas invalide à la fois l'AIB et l'efficience.

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans l'AIB, les comparateurs sont intégrés. C'est juste que les hypothèses ne sont pas étayées, elles ne sont pas acceptables.

M. SERRIER.- C'est là où c'est gênant, car on leur disait qu'ils auraient dû faire comme l'efficience, alors qu'en fait, c'est ce qu'on veut dans l'AIB. Il faut que tu supprimes tout le paragraphe. Est-ce bon pour tout le monde ? On va pouvoir passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- J'ai 16 voix pour, 1 contre et 4 abstentions.

M. SERRIER.- On a presque terminé. Karine va reprendre le relais.