



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

- **Audition - Avis économique - CASGEVY Traitement de la β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) chez les patients âgés de 12 ans et plus, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), et pour lesquels un donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) - compatible n'est pas disponible. (VERTEX PHARMACEUTICALS) - ECO-EFFI 742**

M^{me} CHEVREUL.- Si vous en êtes d'accord, nous allons refaire une courte présentation du dossier qui va être entendu ensuite. Je vous laisse la parole.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Je partage mon écran. Nous commençons aujourd'hui par une phase contradictoire. Avant d'écouter les industriels qui vont venir en présentiel, je vous propose de revenir sur leur demande et sur les principaux éléments qui avaient été émis dans le projet d'avis initial.

Cette phase contradictoire concerne CASGEVY, dans le traitement de la bêta-thalassémie dépendante des transfusions chez les patients âgés de 12 ans et plus, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques et pour lesquels un donneur apparenté HLA-compatible n'est pas disponible. C'est le laboratoire Vertex.

Pour rappel, le rapporteur de ce dossier est Maria-Laura et je remercie encore et surtout pour cette phase contradictoire, un chef de projet, pour son appui méthodologique.

Un peu de contexte. Le laboratoire a revendiqué un SMR important et une ASMR II dans l'indication de l'AMM. Pour votre information, la commission de la transparence a voté un SMR important et une ASMR IV dans une population restreinte aux 12-35 ans. Je ne reviendrai pas sur les autres éléments de contexte sauf si vous avez des questions.

Pour rappel, voici le modèle. Ici, ce qui nous intéresse, ce sont les états de transfusion. On a un état de transfusion indépendant et un état de transfusion dépendant. Dans le dossier déposé en France, l'état transfusion réduit n'a pas été utilisé, donc je n'en parlerai pas. Bien évidemment, il y a un état de santé mort.

Le laboratoire vient aujourd'hui en audition pour une demande de requalification de la réserve majeure qui avait été émise initialement par la CEESP et souhaite une réserve importante avec le même libellé sur l'estimation des utilités.

Je vous propose de revenir rapidement sur les différents éléments qui étaient dans le projet d'avis. Pour rappel, le laboratoire n'a pas utilisé sa source de données pour estimer les utilités, mais a utilisé l'étude de Shah et al. C'est une étude observationnelle menée auprès des patients TDT en Angleterre. L'utilité avait été collectée via le EQ-5D-3L chez les patients de plus de 16 ans.

Le laboratoire s'appuie principalement sur l'avis de la CEESP relatif à la spécialité ZYNTEGLO dans la bêta-thalassémie qui avait été fait en 2020.

Pour l'état TI, indépendant, le laboratoire utilise Szende et al., c'est l'utilité de la population générale à laquelle il applique un décrétement d'utilité.

Pour rappel, les éléments apportés par le laboratoire nous avaient semblé insuffisants pour justifier l'absence de mobilisation des données de l'essai, non seulement parce que la méthode de la revue de la littérature n'avait pas été présentée pour la sélection de la source, mais il y a également une contradiction entre le raisonnement de l'industriel pour utiliser la source Shah et al. par rapport à ses propres données. De plus, le fait d'utiliser Shah et al., ne permet pas d'assurer la transposabilité puisque quand on regarde en détail, il n'y a aucun patient de moins de 16 ans chez qui le questionnaire EQ-5D-3L a été recueilli. En plus, on est dans une population restreinte aux 12-35 ans, et là, on a une majorité de patients qui a plus de 35 ans dans cette source.

Au-delà du problème de la source, dans la méthode d'estimation, on avait également émis quelques limites. Par rapport à l'avis ZYNTEGLO, la mobilisation était différente de Shah et al., et principalement une indépendance des scores d'utilité à l'âge, qui n'avait pas été discutée par l'industriel, ce qui n'était pas le cas dans l'avis ZYNTEGLO.

Voilà pour les principaux points du projet d'avis qui avait été émis par la CEESP en octobre.

Rapidement, voici les arguments avancés par l'industriel dans cette phase contradictoire, et pourquoi nous vous proposons pour l'instant de ne pas requalifier le niveau de réserve. Bien évidemment ce sera après discussion avec vous et après avoir écouté l'industriel.

L'industriel revient sur le non-recours aux données de l'essai CLIMB-111 et annonce que ces données ont une pertinence discutable du fait du faible effectif de la population de l'essai, que l'utilité de l'état de santé chez les patients TD repose uniquement sur l'utilité mesurée à l'inclusion, et qu'il y a un manque de cohérence des données issues de cet essai par rapport aux données de la population générale.

On pourrait avancer comme argument que dans le cadre d'une maladie rare, avoir un faible effectif est fréquemment observé, que ces arguments sont contraires aux méthodes proposées par le laboratoire dans l'analyse d'efficience de CASGEVY dans la drépanocytose, et qu'on avait moins de patients dans le dossier de la drépanocytose. De plus, la CEESP n'avait pas invalidé cette méthode dans le cadre de la drépanocytose.

Concernant la référence à des avis précédents émis par la CEESP, nous tenons à rappeler que la gradation des réserves est nécessairement dépendante du produit évalué et du contexte de l'analyse. L'industriel fait appel à un avis où une réserve majeure avait été émise sur les données

de l'efficacité. Effectivement, il n'y avait pas de réserve majeure sur l'estimation de l'utilité puisqu'une réserve avait déjà été émise sur un autre point de l'avis.

Sur l'utilisation des données de Shah et al., l'industriel avance que ces données montrent une qualité de vie réduite par rapport à la population générale, puisque ce sont des patients plus âgés et qu'il y a une prise en compte des conséquences de la TDT sur les défaillances d'organes. Effectivement, il n'y a pas de prise en compte de la qualité de vie des patients âgés de 12 à 16 ans, mais dans l'essai CLIMB-111, la mesure de la qualité de vie des patients par l'EQ-5D a été collectée par d'autres questionnaires. Il aurait fallu des manipulations statistiques pour estimer une seule et même estimation d'utilité d'après les données de l'essai.

Enfin, par rapport à l'avis économique de ZYNTEGLO, l'utilisation de ces données est différente, mais l'industriel avance que le différentiel d'utilité entre les deux états reste applicable, même si les utilités sont modélisées comme âge-dépendantes dans le modèle déposé par ZYNTEGLO.

Ces arguments avancés par l'industriel justifient plutôt l'application d'un décrétement d'utilité au score d'utilité de la population générale. Pour nous, ces éléments ne soutiennent pas la proposition de l'industriel et renforcent l'idée que les données mobilisées manquent de cohérence du fait que les patients soient plus âgés et présentent plus de complications. Ce point n'est pas abordé par l'industriel.

Sur le dernier point avancé concernant la méthode d'estimation par l'industriel, nous avons une incompréhension puisqu'entre les états TD et TI, la différence d'utilité s'élève à 0,28, alors que dans le dossier ZYNTEGLO, la différence entre les deux décrétements appliqués selon le statut transfusionnel s'élève à 0,2. Pour nous, le différentiel n'est pas applicable, même si la différence reste minime.

En conclusion, nous vous proposons de ne pas accepter la demande, car au-delà de l'absence de recours aux données de l'essai CLIMB-111, la source de données alternatives mobilisées ne pallie pas les limites soulevées par l'industriel pour justifier l'absence de recours aux données issues de l'essai CLIMB-111. De plus, la méthode d'estimation des scores d'utilité intégrés ne permet pas d'assurer leur cohérence et leur robustesse. Enfin, il n'y a pas d'exploration de l'incertitude de cette source utilisée.

C'est pourquoi nous vous proposons de maintenir une réserve majeure.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Avez-vous des commentaires avant que l'on fasse entrer l'industriel et qu'on l'écoute ? Je déduis de ce silence que non. Merci à la cheffe de projet. On va pouvoir procéder à l'audition.

C'est la première fois que nous faisons un contradictoire en présentiel. Nous en avons déjà fait un par Teams, mais peut-être que vous voulez réexpliquer comment cela se passe avant que l'on accueille les personnes.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Généralement, le laboratoire va s'installer. Il nous a envoyé à l'avance ses diapositives, qui n'abordent généralement que des éléments déjà présentés dans le dossier, ce qui est important. On leur demande de ne pas ajouter de nouveaux éléments qui n'auraient pas pu être expertisés à l'avance. Ils ont 15 minutes maximum de présentation, puis 15 ou 20 minutes d'échanges avec vous, en fonction du temps qui reste. Vous pouvez leur poser toutes les questions que vous souhaitez. Ensuite, on les fait sortir et on rediscute entre nous avant de voter. Soit on va dans le sens de l'industriel, soit on reste sur le projet d'avis initial.

M^{me} CHEVREUL.- Merci, Alexandre. Merci, Samantha de les faire rentrer.

Un intervenant.- Ceux de la commission de la transparence ne votent pas.

M^{me} CHEVREUL.- Oui.

(Jérémie Westerloppe, Lucile Marié, Abida Allaf, Matthieu Chau rejoignent la séance)

M^{me} CHEVREUL.- Bonjour. Merci à vous. Nous allons vous laisser 15 minutes pour nous faire vos commentaires et remarques. C'est votre PowerPoint qui est affiché ici. Nous vous laissons le présenter, puis ce sera suivi d'un échange avec la commission. Nous vous écoutons. Vous pouvez peut-être vous présenter brièvement en commençant. Allez-y.

M. WESTERLOPPE.- Nous vous remercions de nous accueillir aujourd'hui. Nous sommes avec vous pour solliciter une requalification de la réserve majeure relative à l'évaluation de CASGEVY dans son indication bêta-thalassémie majeure. Pour ce faire, nous sommes venus à quatre, avec Madame Allaf, qui aura le plaisir de se présenter tout à l'heure et qui représente une association de malades ; pour l'expertise HEOR, Madame Marié et Monsieur Chau et moi-même, pour les laboratoires Vertex.

Nous sommes là aujourd'hui pour parler d'une requalification de réserve majeure en réserve importante qui concerne l'utilisation de l'utilité dans la modélisation.

Le point central de notre argumentation va être celui de l'atteinte de la qualité de vie dans la bêta-thalassémie. Cette atteinte s'exprime en deux temps : le premier temps est celui de la détérioration de la qualité de vie, principalement liée à l'anémie, aux besoins de transfusions sanguines répétées et à l'utilisation de chélateurs. Le deuxième temps est lié à la survenue de complications, temps de détérioration complémentaire dans la maladie. Ces complications sont liées à l'avancée de la maladie ou aux surcharges en fer secondaires aux transfusions sanguines.

Je vais maintenant laisser la parole à Madame Allaf pour qu'elle puisse vous présenter cette évolution de la qualité de vie chez les patients souffrant de bêta-thalassémie majeure.

M^{me} ALLAF.- Bonjour à tous. Je suis coordinatrice au sein de la fédération SOS Globi, qui regroupe plus d'une vingtaine d'associations de patients atteints de bêta-thalassémie majeure et de drépanocytose. Je suis également aidante d'une enfant atteinte de bêta-thalassémie majeure.

Je vais commencer par vous partager une définition de la maladie établie par les patients eux-mêmes et leurs aidants. À ce jour, la bêta-thalassémie est une maladie chronique dont l'évolution se traduit par une dégradation progressive de l'état général du patient. Les organes vitaux se fragilisent et s'abîment au point de ne plus remplir leurs fonctions, entraînant de nombreuses complications et, inévitablement, une mort précoce.

Je vais vous présenter l'impact de la maladie tout au long du parcours de vie de cinq patients. Je vous souhaite la bienvenue au pays de la thalassémie et je vous emmène chez Monsieur et Madame Abadi. Pendant la grossesse de Madame, le diagnostic tombe. Leur bébé est atteint de bêta-thalassémie majeure dans sa forme la plus sévère. On leur explique que c'est une maladie très grave et qu'elle va se déclarer dans les deux premières années de vie de l'enfant. Ils sont dévastés, mais n'ont aucune idée à ce moment-là que la maladie va rythmer leur vie.

Un matin, au réveil, Madame Abadi remarque que sa fille, âgée de trois mois seulement, est apathique, telle une poupée de chiffon. Son teint est blafard et elle a des difficultés à respirer. Aux urgences, elle découvre que son bébé a 6 d'hémoglobine et une transfusion va être programmée de toute urgence. Le bébé va être transfusé dans une veine de la tête, qui est un endroit très vascularisé. Au premier choc s'ajoute le choc de la violence du traitement et ce n'est que le début.

Rimas, dix ans, a de nombreuses transfusions à son actif. Elle est absente très régulièrement de l'école et cumule un retard scolaire à cause des transfusions, des rendez-vous médicaux à l'hôpital, des examens, IRM, écho-cardiaque, des allers-retours aux urgences, car il est impératif qu'elle s'y rende lorsqu'elle a de la fièvre ou lorsqu'elle est prise de vomissements.

Rimas est inscrite au fichier national et un jour, on lui propose une greffe de moelle osseuse. On lui a trouvé un donneur compatible, elle est aux anges. On la prépare psychologiquement et physiquement à sa guérison. Elle décide de couper ses cheveux longs pour se préparer à la chimiothérapie, mais l'état de Rimas se dégrade subitement à cause de la maladie et, après examen, on lui découvre à dix ans des marqueurs de cirrhose du foie. La greffe n'est plus possible et Rimas va avoir des pensées suicidaires.

Nathan, douze ans, a une puberté et une croissance retardées par les traitements dus aux complications endocriniennes. Nathan ne se sent pas comme les autres adolescents de son âge. Il commence à rejeter la maladie. Il a de nombreux traitements, dont un chélateur, administré en perfusion sous-cutanée toutes les nuits pendant dix heures. C'est un traitement très douloureux au point d'injection qui impacte très fortement sa vie quotidienne et intime. Il ne peut pas aller en soirée avec ses amis et ne peut tout simplement pas vivre sa vie d'adolescent.

Anaël, 24 ans, anémie sévère, excès de fer sur ses organes vitaux. Elle perd peu à peu l'audition et la vue à cause de ses traitements. Elle a de grosses douleurs articulaires et a subi une ablation de la rate. Elle a des phlébites à répétition et risque l'embolie pulmonaire à tout moment. Mais elle vient de se marier et elle a un projet de grossesse qui s'annonce très complexe et qui met sa vie en danger.

Nadia, 40 ans. Cette femme a fait un trait sur la possibilité d'avoir une vie de famille. Les effets secondaires des traitements ont endommagé ses reins, son système gastrique et surtout son système immunitaire. À force d'être transfusée, elle a développé une anémie hémolytique auto-immune et fait des rejets transfusionnels. Elle est constamment à 6 ou 7 d'hémoglobine et est atteinte d'une extrême fatigabilité. Les répercussions sur sa vie sociale et sa vie professionnelle sont énormes. Elle est incapable de travailler à plein temps, ce qui entraîne évidemment une perte financière et lui interdit toute évolution de carrière. Ses absences répétées impactent l'activité au travail ainsi que la charge de travail de ses collègues. Elle est au placard.

Vous l'aurez compris, dès le plus jeune âge, la maladie organise le quotidien du patient et de ses aidants avec un rythme de transfusion très soutenu, toutes les deux à trois semaines, nécessitant une journée complète d'hospitalisation, sans oublier les prises de sang régulières de contrôle entre chaque transfusion. Il faut aussi gérer les allers-retours aux urgences lorsque l'enfant a de la fièvre, car elle accélère l'hémolyse.

La maladie affecte la qualité de vie au quotidien, impactant la vie professionnelle, sociale et familiale des familles, des malades et des aidants, empêchant le plus souvent de trouver sa place dans la société. Car au quotidien, il faut gérer les insomnies, la fatigue chronique, la baisse de moral, les changements d'humeur, les complications et symptômes jugés difficilement supportables par les patients. Cela se traduit par la dégradation significative de leur état de santé, due à la maladie, mais également à la surcharge en fer sur les organes vitaux, entraînant un risque élevé de diabète, d'ostéoporose, de cirrhose hépatique, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale, des dialyses quand les reins lâchent, des phlébites également, pouvant aller jusqu'à l'embolie pulmonaire.

La particularité de la bêta-thalassémie majeure est que les traitements par chélateurs engendrent de nouvelles pathologies, détruisent les organes vitaux et, au fur et à mesure des transfusions, elles-mêmes indispensables à la survie du patient. Leur qualité de vie est dégradée par la maladie et se dégrade progressivement tout au long de leur vie. Mais ces patients n'ont pas le choix. Dans l'attente du traitement curatif, les patients ainsi que leurs familles vivent au jour le jour dans l'angoisse après chaque complication, car ils savent qu'ils sont en sursis.

Je vous remercie pour votre attention.

M. WESTERLOPPE.- Merci Madame Allaf pour cette présentation des effets de la maladie sur la qualité de vie des patients.

Les mesures que nous avons pratiquées dans l'essai clinique nous donnent une bonne appréhension de l'atteinte de la qualité de vie liée à la problématique des transfusions sanguines répétées et à l'utilisation de chélateurs, ce premier temps de l'atteinte de la qualité de vie.

Ce que l'on voit là avec des questionnaires de qualité de vie spécifiques, que ce soit pour le PedsQL pour les mesures pédiatriques ou pour le FACT-BMT, c'est que l'on a une détérioration de la qualité de vie de la population étudiée dans CLIMB-111 par rapport à la population générale. On a aussi une mesure de l'amélioration du score total observé après le traitement par CASGEVY.

Pour ce qui concerne l'EQ-5D, je vais laisser la parole à Madame Marié.

M^{me} MARIE.- Merci Jérémie. Effectivement, dans l'essai clinique, la qualité de vie a également été mesurée à travers l'EQ-5D-5L auprès des patients adultes de l'essai. Les résultats de ce questionnaire ont montré un niveau d'utilité très élevé et notamment supérieur à la population générale française du même âge. Ce niveau très haut d'utilité s'améliore au cours du suivi de l'essai, mais il ne permet pas de refléter la dégradation de la qualité de vie attendue comme cela a été décrit par Madame Allaf, ou comme cela a été démontré dans les autres questionnaires de qualité de vie.

Ce très haut niveau d'utilité s'explique par deux éléments qui sont dépendants. D'une part, la population qui est incluse dans l'essai, ou plutôt le moment de la maladie où ces patients sont inclus dans l'essai. C'est-à-dire que les patients éligibles à CASGEVY sont certes bêta-thalassémiques dépendants des transfusions, mais ils sont éligibles au traitement par CASGEVY, avec une surcharge en fer modérée, en l'absence de complications ou avec très peu de complications et surtout aucune atteinte d'organes.

De fait, les conséquences de la maladie, à ce stade, ne sont que peu captées par le questionnaire EQ-5D, comme cela a été démontré dans une étude d'impact qui a été versée au dossier.

Cependant, et comme cela a été présenté par Madame Allaf, on sait que l'état de santé des patients bêta-thalassémiques dépendants aux transfusions va se dégrader au cours de leur histoire naturelle. Cette dégradation et son impact sur la qualité de vie ne sont pas observables dans l'essai clinique. En effet, dans l'essai, l'ensemble des patients qui sont traités par CASGEVY atteint une indépendance transfusionnelle ce qui ne permet pas de montrer l'impact de la dégradation de l'état de santé sur l'utilité.

En conclusion, l'essai CLIMB permet de montrer une amélioration de l'utilité liée à l'indépendance transfusionnelle, mais cela ne permet pas d'observer la dégradation de l'utilité qui serait attendue dans la maladie.

En termes de modélisation, nous avons suivi les recommandations du guide méthodologique en essayant de trouver les utilités provenant de sources qui permettent de représenter au mieux l'état de santé des patients.

Pour cela, d'après la structure validée lors de l'évaluation, on a deux états de santé à documenter. L'état de santé transfusion dépendant, pour lequel les utilités à l'inclusion dans CLIMB pourraient être une source, mais nous avons également identifié deux sources supplémentaires. Nous reviendrons en particulier sur la publication de Shah et al., aujourd'hui. Et pour l'état transfusion indépendant, les données de suivi de l'essai CLIMB sont à ce jour les seules données disponibles pour documenter l'utilité de patients de l'indication ayant atteint une indépendance transfusionnelle et traités par CASGEVY.

Concernant l'état de santé transfusion dépendance, nous avons dans le dossier comparé les deux sources de données disponibles, les données de CLIMB et les données de Shah et al. On peut s'apercevoir que l'utilité de CLIMB est largement supérieure à celle rapportée dans l'étude de Shah et al., et ce, quelle que soit la matrice de pondération utilisée. Ceci s'explique quand on regarde les différences de caractéristiques entre les populations. Effectivement, dans l'étude de Shah et al., les patients sont plus âgés en moyenne, surtout, on a une certaine proportion de patients âgés de plus de 35 ans. Ce sont des patients qui ont une surcharge en fer un peu plus sévère, puisqu'ils ont pu progresser dans la maladie, et on a un fort taux de patients avec au moins une complication.

En résumé, l'utilité qui est rapportée dans l'étude de Shah et al., permet de prendre en compte la dégradation de l'état de santé liée à la maladie. Elle est plus représentative de l'utilité d'un patient de l'indication sur l'ensemble de l'histoire naturelle de la maladie.

En termes de modélisation, sur la gauche, vous avez une modélisation par l'utilité d'après l'inclusion dans CLIMB. Dans ce cas, on n'aurait effectivement aucune dégradation de l'utilité liée

à l'état de transfusion dépendance au cours de la vie des patients. On aurait une valeur supérieure à celle de la population générale.

Sur la droite, vous avez la modélisation par l'utilité d'après Shah et al., en utilisant une valeur constante tout au long de l'horizon temporel, mais qui serait représentative de l'ensemble de l'histoire naturelle de la maladie. D'ailleurs, il faut noter que pour la population simulée, après dix ans de simulation dans le modèle, les caractéristiques de cette population simulée deviennent complètement comparables à celles de Shah et al., en termes de complications et d'âge. On peut considérer qu'après dix ans de simulation, cette utilité devient représentative de l'état de santé.

D'après ces éléments, et d'après la méthodologie de l'étude de Shah et al., et la robustesse statistique associée à l'effectif important dans cette étude, pour nous c'est ce choix qui a été fait dans la modélisation de représenter l'utilité par une valeur unique. Il faut également noter que ce choix a été utilisé et validé lors d'un précédent avis économique dans la même pathologie.

Pour l'indépendance transfusionnelle, l'état de santé, l'utilisation des données de CLIMB au cours du suivi donnerait des utilités supérieures à celles de la population générale. Afin d'avoir une approche cohérente, approche qui a déjà été validée dans un avis économique, et qui serait conservatrice, on a préféré utiliser l'utilité de la population générale, à laquelle un décrement est appliqué tout au long de l'horizon temporel.

En synthèse, sur le graphique de gauche, on a ce qu'on peut attendre de l'utilité mesurée par l'EQ-5D pour un patient éligible à CASGEVY. On aurait un niveau à l'inclusion qui serait assez élevé, mais une dégradation importante de l'utilité, même mesurée par l'EQ-5D, serait attendue du fait de la dégradation de l'état de santé liée à l'intensification des transfusions, les complications liées à la surcharge en fer, à l'utilisation des chélateurs jusqu'à l'atteinte des organes.

Dans la modélisation, une approche simple a été utilisée avec, pour l'état de santé transfusion-dépendant, une valeur unique représentative de l'histoire naturelle de la maladie et un incrément constant, une utilité liée à l'état de transfusion indépendance, qui est aussi constante, ce qui a été montré dans l'essai clinique.

En termes de bras de traitement, les patients traités par prise en charge standard vont avoir une utilité constante au cours de l'horizon temporel, alors que les patients traités par CASGEVY vont avoir une utilité extrêmement dégradée suite au traitement pour prendre en compte les conséquences potentielles liées à l'administration du traitement, puis elles vont avoir un niveau représentatif de l'indépendance transfusionnelle et de l'arrêt des transfusions, du traitement par chélateur, etc.

Il faut également prendre en compte que ces choix ont été faits au regard d'autres choix conservateurs de l'analyse, notamment la constance de la surcharge en fer pour les patients traités par prise en charge standard et, d'autre part, l'impact de l'infertilité sur la qualité de vie qui a été pris en compte uniquement pour les patients traités par CASGEVY, alors qu'on n'a pas pris ce composant pour les patients traités par prise en charge standard, bien que ce soient des problèmes identifiés chez les patients, comme l'a présenté Madame Allaf.

M. WESTERLOPPE.- Merci Madame Marié. Nous espérons vous avoir convaincus, au travers de cette présentation, qu'il y a bien un différentiel de qualité de vie entre les états de santé transfusion-dépendant et transfusion-indépendant, et que la méthode utilisée dans la modélisation peut induire une réserve importante et non une réserve majeure.

Je vous remercie de votre attention.

M^{me} CHEVREUL.- Je vous remercie également d'avoir tenu les délais. Je vais maintenant laisser la parole aux membres de la commission pour leur demander s'ils ont des questions ou des remarques par rapport à l'exposé que vous venez de faire, ainsi qu'aux membres des services s'ils le souhaitent. Quelqu'un a-t-il une question ou une remarque ? Maria-Laura Silva, si vous voulez.

M^{me} SILVA.- Bonjour à tous et toutes. Je souhaiterais remercier pour votre présentation, notamment Madame Allaf, qui nous a fait part des contraintes, tant physiques que psychologiques, qui atteignent Rimas, Nathan, Nadia, Anaël et le bébé. Il est vraiment important de nous montrer cette situation qui est très pénible pour tous ceux qui sont concernés.

Nous sommes aussi concernés par ce nouveau traitement proposé, qui a déjà reçu un avis, comme cela a été précisé, pour la drépanocytose. Ce traitement demande un prix pour la solidarité, le droit commun, de [REDACTED] euros. Cela a un impact très important, comme vous pouvez l'imaginer, avec toutes les analyses qui ont été proposées.

Je voudrais juste rappeler que le traitement a été développé par Vertex, une entreprise américaine, qui est cotée en bourse. J'ai bien vérifié, il est coté sur le NASDAQ. La filiale française a demandé à Steve de représenter le dossier, notamment pour la drépanocytose et la bêta-thalassémie. Le dossier qui a été évalué par la commission de la transparence pour la drépanocytose ont reçu une ASMR bien inférieure à ce qui a été demandé. Pour la bêta-thalassémie, vous avez reçu une ASMR IV.

J'aimerais revenir sur les questions méthodologiques sans trop m'attarder, car cela a déjà été discuté. J'aimerais comprendre pourquoi, Steve, sachant que pour la bêta-thalassémie et comme cela a été annoncé pour ZYNTEGLO, vous avez bien utilisé les justifications qui ont été déposées par ZYNTEGLO, vous insistez sur le fait du manque. Car il a été dit que vous ne pouvez pas observer

la dégradation d'utilité, et c'est pour cela que vous n'avez pas utilisé les données de l'essai pivot. La justification n'est pas forcément acceptable. J'aimerais que vous reveniez là-dessus, s'il vous plaît.

M^{me} MARIE.- Merci pour votre question. Effectivement, nous n'avons pas utilisé les données de l'essai pivot. Comme nous l'avons dit, l'utilité des patients, contrairement... Si je peux élargir un peu la réponse, car vous avez parlé de l'autre indication, nous sommes effectivement dans un contexte différent. Ici, nous sommes sur la bêta-thalassémie. Nous avons une qualité de vie des patients qui n'est pas dégradée par l'EQ-5D. Nous n'avons pas d'impact sur l'EQ-5D au début. Si l'ensemble des patients atteint l'indépendance transfusionnelle, les données de l'essai vont montrer effectivement une amélioration ou, dans le pire des cas, une constance de l'EQ-5D au cours de l'essai, et nous ne pourrions jamais représenter l'utilité réelle d'un patient traité par prise en charge standard.

C'est pour cela que pour nous, les données de CLIMB ne permettent pas de documenter réellement, en termes de modélisation médico-économique, l'état de santé d'un patient transfusion-dépendant traité par prise en charge standard. Dans l'essai clinique, nous sommes vraiment dans le cas où l'on va éviter des événements. Si l'ensemble des événements n'arrivent pas, on ne peut pas mesurer la dégradation de la qualité de vie liée à ces événements grâce à l'essai clinique.

Dans un contexte de vaccin, ce serait le même cas : avec un vaccin 100 % efficace, on ne pourrait pas mesurer l'utilité d'un événement qui n'arrive pas avec le vaccin.

M^{me} SILVA.- Nous ne sommes pas sur un vaccin.

M^{me} CHEVREUL.- Un chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Tout d'abord, merci beaucoup de cette présentation et de vos éléments. J'ai quelques éléments, non pas pour poser des questions, mais pour que vous puissiez réagir. J'essaye de les énumérer rapidement.

Tout d'abord, comme tout le monde ici, je suis touché par votre présentation. C'est humain, c'est une maladie rare, et ça fait toujours plaisir d'entendre cela, car, au-delà du côté économique, c'est toujours intéressant. Merci de nous permettre d'élargir le champ de notre évaluation aujourd'hui.

Après cet éloge, lorsque vous parlez de la qualité de vie de manière générale, nous ne sommes pas ici dans la qualité de vie telle qu'étudiée à la CT. En économie, on s'intéresse à la qualité de vie qui est valorisée pour tous les états de santé. Dire que la qualité s'est dégradée ou pas, c'est

toujours intéressant, mais cela ne fait pas partie le scope de la valorisation des états de santé. Mais ce n'est pas grave de l'entendre.

La troisième chose, c'est qu'avec toutes les critiques que vous adressez à l'EQ-5D, qu'il soit 3L ou 5L, finalement, dans Shah et al., où on utilise l'EQ-5D, qui est la version 3L. Dans la version 5L que vous avez utilisée dans votre essai clinique, vous dites qu'elle n'est pas bonne par rapport à la population française. Sauf que la référence que vous avez utilisée pour la population française est elle-même fondée sur le 5L. On peut discuter du 5L en termes de plausibilité, c'est un discours qui se posera dans le contexte français un jour, mais ce n'est pas audible de dire : par rapport à la population générale. Parce qu'avec l'EQ-5D, vous avez 5 dimensions x 5 catégories, forcément, vous augmentez l'utilité en termes absolus. On le sait, on travaille là-dessus depuis 2019. Votre critique dans les dossiers que vous avez donnés sur l'incapacité et les limites, on les connaît.

Troisièmement, si vous comparez avec Shah et al., qui est une étude observationnelle, vous avez utilisé un sous-groupe qui présente des caractéristiques différentes par rapport à la population d'essais cliniques au niveau de la sévérité. Non seulement il y a ces biais pour utiliser ces données de Shah et al. que nous avons vues avec vous à la loupe, avec les sous-groupes, les patients qui ne sont pas inclus, etc.

Quatrièmement, en plus, vous avez donné les données de 5L. Pourquoi n'avez-vous pas fait un *mapping* sur ces données ? On sait ce que vous avez dit sur l'histoire de l'inclusion, mais ça demeure tout de même votre essai expérimental. L'étude Shah et al., c'est une étude observationnelle. Même s'il n'y avait pas ce sous-groupe, elle ne se substituera jamais à un essai clinique mobilisé pour l'évaluation économique. En revanche, vous auriez pu mobiliser, anticiper une autre étude observationnelle, comme on le propose dans les recommandations sur les utilités, et l'utiliser. Sauf que l'étude Shah et al., ce n'est pas le cas.

Il y a pas mal de choses dites sur l'EQ-5D qui sont contradictoires. Qu'est-ce qui ne vous a pas poussé à donner des analyses de sensibilité sur vos données de l'essai clinique ? Chez Shah et al., il y a aussi beaucoup de biais. Il y a des biais de ce côté et il y a des biais de l'autre côté. Si on ne donne pas une analyse de sensibilité à partir de votre essai clinique en faisant un *mapping* sur le 3L, ainsi vous auriez pu avoir la facilité, l'aisance de montrer : j'ai d'un côté le *mapping* de 3L sur les données de notre essai clinique et j'ai de l'autre côté Shah et al., qui est sur le 3L.

Il y a donc des soucis au niveau des sources de données. Vous avez utilisé un sous-groupe. On préfère que vous utilisiez l'essai clinique expérimental, même s'il présente des limites. C'est comme ça, c'est votre essai clinique avec lequel vous avez revendiqué vos bénéfices. Malheureusement, ce n'était pas le cas, mais c'est votre essai expérimental.

Il y a des biais de transposabilité de la source de données, il y a des problèmes au niveau des méthodes d'estimation qui ne sont pas convaincantes. À la limite, vous auriez pu avoir des données pour dire que vos données ont été mal collectées parce que, par exemple, vous avez fait le *mapping* et comme ça, on a comparé le *mapping* du 3L, etc.

Il y a pas mal de choses qui ne sont pas convaincantes et qui ne sont pas versées dans votre dossier pour nous permettre d'imaginer tout et de plaider pour la cause qui est présentée par Madame au début, qui est une cause entendable et louable.

Merci beaucoup.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Y a-t-il une autre...

M^{me} MARIE.- Je peux vous permettre de rebondir sur deux ou trois petits éléments ?

M^{me} CHEVREUL.- Allez-y.

M^{me} MARIE.- Merci. Je voulais juste revenir sur la comparaison à la population française. Nous avons réellement comparé le EQ-5D-5L de l'essai aux données de la population française EQ-5D-5L. Nous utilisons la même méthode des deux côtés.

D'autre part, je souhaitais revenir sur l'élément du *mapping*. Effectivement, le *mapping* du 5L vers le 3L de l'essai, puis pondéré par une matrice française 3L, n'a pas été réalisé. Toutefois, nous avons tout de même regardé les données pondérées par la matrice UK, qui ont d'abord été mappées du 5L vers le 3L de l'essai, versus les données originelles de Shah et al., qui sont publiées et qui sont également celles du UK aussi. Là encore, nous observons cette différence. Pour nous, il y avait vraiment, à la base, cette différence entre les deux. Ce sont juste deux petits éléments de discussion que je voulais apporter.

Un chef de projet, pour la HAS.- Le fait que vous utilisiez l'étude Shah et al., au-delà des biais de sélection, au-delà du fait que c'est un sous-groupe de l'étude Shah et al., pour le dire devant l'audience, et vous le savez, pourquoi ne pas faire l'étude Shah et al. et faire la matrice de Chevalier de 2011, mais pourquoi ne pas faire l'étude de l'essai clinique avec la matrice de Chevalier, puisque la CEESP n'a jamais donné une réserve majeure quand on a fait un *mapping*, même si on ne revendique pas le *mapping* dans ces recommandations actuelles. Vous auriez pu faire ça, et vous ne seriez peut-être pas là pour poser la revendication.

Pour nous, ce sont des éléments épineux qui ne nous permettent pas de saisir l'incertitude et qui montrent un faisceau de problèmes sur les sources de données, sur la méthode d'estimation et l'absence d'analyse de sensibilité. C'est pour cette raison que nous n'avons pas pu aller plus loin dans notre investigation, pour apprécier l'impact sur la certitude et la robustesse utilisées.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Nous avons épuisé le temps des questions et remarques. J'aimerais juste conclure par rapport à ce qui s'est dit. Je vous remercie Madame de nous avoir rappelé les conditions difficiles et l'altération de la qualité de vie, car la commission en a tout à fait conscience. Tout comme cela a d'ailleurs été pris en compte par la commission de la transparence.

L'unique objet de la commission est de donner un avis sur la qualité du résultat proposé pour mesurer l'efficacité, l'apport par rapport au coût de ce nouveau produit. Aujourd'hui, la réserve qui a été faite était surtout d'ordre méthodologique : la façon dont on a pris en compte la qualité de vie nous permet-elle d'avoir une mesure qui ressemble à la réalité ? C'est la question qui se pose. Ce n'est pas du tout une question de savoir si nous sommes sensibles ou non à cette altération, j'aimerais que ce soit très clair.

De même, la question n'est pas de savoir si l'on considère que le prix est trop élevé, quel est le type d'industrie. Tout cela n'entre pas du tout en compte dans nos considérations. J'aimerais le rappeler par rapport à ce que nous nous sommes tous dit.

La seule question que nous nous sommes posée et pour laquelle nous avons fait une réserve majeure, c'est celle qui vient d'être expliquée : est-ce la bonne source de données ? Quand on est d'accord que la bonne source de données n'est peut-être pas disponible, on explique celle qu'on a prise. Quand on en a une autre qui est disponible, on essaye de le faire avec les deux pour qu'on comprenne dans quel spectre cela va se situer.

C'est pour cela qu'on vous a mis une réserve majeure à l'origine. On va prendre en compte ce que vous nous avez dit pour en rediscuter tous ensemble et savoir si on a bien compris dans quelle perspective vous l'avez fait.

Ce qui a été rappelé par notre chef de projet, c'est que cela ne correspond pas à la méthode qu'on s'est tous définie pour se dire : quand on pense que les données disponibles ne sont pas le reflet exact de la vie réelle, comment peut-on procéder ?

J'espère que l'ensemble d'entre vous a compris que c'était le sujet de la discussion. On vous remercie des éclairages que vous nous avez apportés sur les choix que vous avez faits et comment vous avez procédé à ces choix, puisque c'était moins clair dans votre dossier. On va les prendre en compte pour en discuter dans la commission et vous redonner un avis sur la modification ou non de la réserve.

Je vous remercie d'être venus jusqu'à nous et de nous avoir expliqué.

(Jérémie Westerloppe, Lucile Marié, Abida Allaf, Matthieu Chau quittent la séance)

M^{me} CHEVREUL.- J'ai une première question, maintenant qu'on est à huis clos. C'est fréquent qu'ils amènent un représentant d'association de patients pour nous raconter à quel point on est des méchants, non ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Non, c'est la première fois.

M^{me} CHEVREUL.-Pour le coup, voulez-vous qu'on en rediscute ? Gaëtan.

M. DUPORT.- Je voulais juste dire que c'était la première fois, je n'ai pas une mémoire incroyable, mais pour moi qu'une association de patients vienne en phase contradictoire. Il faut savoir que des associations de patients sont sollicitées pour venir dans des phases contradictoires par les industriels, puisqu'il est écrit dans le règlement intérieur de la CEESP, que je relisais pendant la discussion, qu'ils peuvent venir avec tout expert de leur choix. Il y a un sujet à mener sur la question de cet encadrement par rapport à l'expertise, pour savoir quelle est la véritable place des associations de patients. Ce n'est pas le débat ici, mais il faut qu'on retravaille là-dessus.

M^{me} CHEVREUL.- Vous avez raison, Gaëtan. J'attirais l'attention sur le fait que dans nos discussions, cela peut introduire une mécompréhension du rôle de la CEESP et une mauvaise image de la CEESP par rapport à la façon dont on répond concernant la qualité de vie et la perception qu'on en a. Ce n'est pas le sujet, ce n'est pas quelque chose que l'on regarde. C'est pour cela que je tenais à m'adresser à cette dame en disant que ce n'est pas notre sujet.

C'est aussi important parce qu'on a vu que, dernièrement, il y a eu des associations de patients sur certains médicaments qui avaient été peut-être jugés en amélioration de service médical rendu insuffisant dans des pathologies importantes. On a eu des réactions extérieures, principalement politiques, sur la décision qui a été portée par les commissions de la HAS. C'est la première fois qu'on pourrait se retrouver dans cette situation, alors qu'elle n'est pas forcément adaptée.

Par rapport à ce que tu viens de dire Gaëtan, quelle explication fait-on auprès des associations d'utilisateurs du rôle de la CEESP et de son avis et de sa prise en compte. Pour le coup, il va falloir qu'on y réfléchisse tous ensemble. Ce n'est pas le sujet du jour.

Je voulais juste savoir si certains d'entre vous avaient des remarques ou si on pouvait procéder au vote par rapport à la proposition qui nous était faite de ne pas modifier la réserve. Certains d'entre vous avaient-ils des arguments pour une éventuelle modification ? Clémence.

M^{me} THEBAUT.- En termes de procédure, je continue d'être très gênée de ne pas avoir une présentation du *design* de l'essai, parce qu'il n'est pas dans l'avis CEESP, il n'est pas dans la présentation PowerPoint. Nous, qui avons vu plusieurs dossiers, on n'arrive plus à comprendre, et c'était l'essentiel de la discussion : quel est le *design* de l'essai CLIMB ? Le fait de dire que l'essai

CLIMB, étant donné son *design*, ne permettait pas de mesurer l'utilité pour les phases dégradées. C'est un peu anxiogène de devoir rendre un avis à nouveau sans avoir l'épine dorsale du dossier qui est l'essai CLIMB. Il y a juste marqué dans l'avis de déficience « non comparatif ». On devine qu'il n'y a pas de groupe de contrôle.

M^{me} CHEVREUL.- Je te remercie parce que je n'ai pas arrêté de me demander s'ils ont un groupe de contrôle.

M^{me} THEBAUT.- On a besoin de les écouter et de regarder une description synthétique de l'essai CLIMB.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Il me semblait que je l'avais mis dans les compléments, mais j'irai vérifier. Dans ce cas, j'irai le rajouter.

M^{me} THEBAUT.- Disons que nous sommes un peu perdus. Nous n'avons plus accès au dossier de la première CEESP où le dossier est passé. Nous n'avons plus accès à votre présentation.

M^{me} CHEVREUL.- Pourquoi ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Pour le coup, je me souviens très bien que quand on avait présenté en CEESP le dossier, on avait présenté le *design*. Là, je ne suis pas revenue au cours de la phase contradictoire, je ne savais pas. Mais j'irai tout de même vérifier si ce n'est pas dans le complément, parce que si ce n'est pas dans le complément, il faudra l'ajouter.

M^{me} THEBAUT.- Il n'y avait donc pas de groupe de contrôle. Ils sont effectivement incapables de...

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui. Ce qu'ils ont fait dans la drépanocytose, c'est qu'ils ont pris, si on fait un parallèle des états, ce serait à l'inclusion. Ce sont des patients à l'inclusion qui leur ont servi. Là, ils ne l'ont pas fait. Leur explication, à titre personnel, ne m'a pas tellement convaincue, parce que dans la drépanocytose, il y a aussi des crises vaso-occlusives qui sont des événements aigus, ponctuels, qui pourraient ou pas être pris en compte. Cela n'a pas été une justification suffisante pour ne pas utiliser leurs données.

M^{me} THEBAUT.- Encore un mot et je m'arrête là. C'est le véritable problème, plus que la question d'EQ-5D, 3L, 5L, etc. Le problème c'est que l'essai n'a pas été conçu pour répondre à cette question.

M^{me} CHEVREUL.- Pour le coup, ça pose aussi la question de l'accès aux documents. J'avais compris que dans la nouvelle arborescence, on classait par CEESP et qu'on pouvait aller rechercher par produit les avis antérieurs. Il doit y avoir un bug dans le système, c'est ça ? Samantha, si vous en êtes d'accord, on refait un petit point avec Elisabeth pour savoir comment ça fonctionne, parce qu'on a un vrai besoin de pouvoir retrouver les dossiers antérieurs. C'est une vieille CEESP. C'était

du temps de l'autre CEESP. Il faut peut-être qu'on voie justement comment on retrouve les documents d'avant pour pouvoir faire des comparaisons, surtout quand c'est passé. D'accord ? C'est entendu.

Après, ce qu'on peut aussi se dire, c'est que si vous considérez que c'est un souci pour reprendre l'avis de ne pas avoir cette antériorité, on peut remettre à disposition justement l'argumentaire. C'est bon ? OK. Tout va bien.

Il y avait une remarque de Jean-Christophe et Antoine.

M. MERCIER.- Pour répondre aux remarques judicieuses de Clémence, on pourrait peut-être fournir finalement les rapports qui ont été faits pour la commission de transparence, où ceci apparaît de façon très claire qu'il s'agissait bien d'un essai mono-bras, sans comparaison, etc. Ce qui permet d'éclairer en quelque sorte sur le jugement global du dossier.

Il faut que ces deux commissions qui interviennent de façon successive, la commission de transparence, avec des avis en termes de SMR, ASMR et ISP, puissent ensuite décliner de façon médico-économique. La HAS fonctionne sur deux jambes, voire même d'autres jambes.

M^{me} CHEVREUL.- Je le note. Nous n'avons pas beaucoup de temps pour en discuter aujourd'hui. Je vous propose qu'on en discute en bureau. Parce que ce que nous voulions voir justement la réarticulation entre la CT et la CEESP et les informations qui pourraient être données entre l'évaluation de la qualité des apports d'efficacité qui vont forcément avoir un impact sur la mesure de l'efficacité, et comment on pourrait faire un résumé de ce qui a été considéré en CT, les points forts et faibles ou autres, avant de commencer la CEESP. Sachant que normalement, à l'origine, les commissions sont indépendantes et qu'il est assez difficile de juger de l'efficacité sans avoir forcément un avis sur la qualité de la mesure de l'efficacité ?

Je vous propose qu'on en reparle en bureau. De toute façon, c'est une réflexion qui est en cours et sur laquelle on pourra voir quel est le minimum d'informations qu'on puisse transmettre d'une commission à l'autre, sur les mesures d'efficacité.

M. MERCIER.- Indépendantes certes, mais complémentaires, c'est tout à fait important. Je vous ferai aussi remarquer que nos amis américains réfléchissent, puisqu'il y a tout un éditorial dans *The JAMA Pediatrics* sur les limites de toutes ces thérapies géniques dans ces maladies, en termes d'impact budgétaire. C'est même valable aux États-Unis.

M^{me} CHEVREUL.- Si tu veux le transmettre aux membres de la CEESP, qui pourront lire cela dans les transports, parce qu'il y en a qui viennent de très loin pour venir chez nous. Créons un petit réseau d'animation pour que tout le monde évite de s'ennuyer.

Antoine, tu avais une remarque également ?

M. BENARD.- J'allais dans le même sens que Clémence. D'ailleurs, je la remercie vraiment, car elle semble avoir la faculté à chaque fois de mettre le doigt sur les éléments importants du dossier. Merci beaucoup. Pour bien comprendre, il n'y a donc pas de groupe contrôle dans l'essai CLIMB. L'utilité a été mesurée à l'inclusion et cela correspond à un stade de transfusion indépendant, si j'ai bien compris.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- À l'inclusion, ils sont dépendants et, suite au traitement, ils sont censés être guéris. Le laboratoire revendique une guérison et, dans ce cas, ils passent dans l'état de transfusion indépendant.

M. BENARD.- C'est important, car cela justifie très bien, selon moi, la réserve majeure de la CEESP.

M^{me} THEBAUT.- Ils auraient donc pu prendre cette valeur.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Effectivement, oui, et c'est dommage parce qu'on leur a demandé en échange technique. On a vraiment fait l'exercice de leur demander, au moins en analyse de sensibilité. Pour le coup, on peut vous montrer l'échange technique, on n'aurait pas pu faire plus clair. C'est vraiment cela qui est dommage.

M^{me} CHEVREUL.- C'est un des soucis majeurs. C'est-à-dire que quand on voit les chiffres et quand on voit qu'ils ont refusé de le faire, on peut s'interroger sur la sincérité de l'explication.

Si vous en êtes d'accord, on va procéder au vote. Mais dans quel sens ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- On peut voter pour ou contre le maintien de l'avis. Oui, on maintient les conclusions précédentes, donc la réserve majeure. Ou non, et on va dans le sens du laboratoire, c'est-à-dire une réserve importante à la place de la réserve majeure.

M^{me} CHEVREUL.- Je vous propose qu'on vote pour le maintien de la réserve majeure et que vous vous prononciez afin qu'il n'y ait pas de confusion là-dessus.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- J'ai 22 votes, c'est bon.

M. DUPORT.- J'ai une question. Les représentants qui étaient à la CT sur ce dossier, ne prennent pas part au vote ou sont-ils pas obligés de voter abstention ?

M^{me} CHEVREUL.- On leur a demandé de voter abstention. C'est peut-être pour cela qu'ils sont sortis. C'est une façon de s'abstenir, de sortir.

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- J'ai 18 pour et 3 abstentions.

M^{me} CHEVREUL.- Nous maintenons donc la réserve majeure. Merci à la cheffe de projet. Merci également aux personnes qui étaient dans le fond. Cela a duré un peu plus longtemps que prévu.