



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 décembre 2019

seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

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.

1. **MABTHERA – Extension d'indication**

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent assister aux débats et au vote.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- MABTHERA dans le pemphigus. [REDACTED] présente et Bernard Guillot est notre expert interne.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste collective pour les spécialités MABTHERA 100 mg/ml et MABTHERA 500 mg/50 ml, solution à diluer pour perfusion. C'est une inscription dans une nouvelle indication dans le traitement des patients atteints de pemphigus vulgaris modéré à sévère.

À noter qu'il existe d'autres spécialités de rituximab qui sont biosimilaires (RIXATHON et TRUXIMA). MABTHERA est le premier à demander l'inscription dans cette extension d'indication.

Pour les comparateurs, il a été considéré qu'ils correspondaient à deux cas de figure différents en fonction de la stratégie thérapeutique. Actuellement, le rituximab est considéré comme le traitement de première intention en association à la prednisone. Dans le cas où le rituximab ne peut pas être donné aux patients, à ce moment-là, le comparateur que l'on peut considérer est la corticothérapie générale en association avec des immunosuppresseurs conventionnels : le mycophénolate mofétil, l'azathioprine ou le méthotrexate. Seule l'azathioprine a une indication AMM dans le traitement du pemphigus.

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande une étude de phase III, randomisée, ouverte, comparant le rituximab, en association avec une faible dose de prednisone à court terme à la prednisone seule utilisée à dose standard et à long terme.

Dans cette étude, il y avait une stratification en fonction de la sévérité du pemphigus. Les pemphigus inclus étaient soit des pemphigus vulgaris, soit des pemphigus foliacés, des patients qui correspondaient à une indication plus large que celle retenue par l'AMM. C'étaient des adultes âgés de 18 ans à 80 ans.

Les patients ont été inclus dans deux groupes. Le premier groupe était rituximab + prednisone. Le rituximab a été administré lors d'une phase d'induction à la dose de 1000 mg, à J0 et J15, suivi d'une phase traitement d'entretien à 500 mg à M12 et M18. Dans ce groupe, la prednisone a été administrée en fonction de la sévérité du pemphigus, à la dose de 1,5 mg/kg/jour pendant 3 mois pour les pemphigus modérés et à la dose de 1 mg/kg/jour pendant 6 mois pour les pemphigus sévères.

Dans le groupe prednisone seule, la dose a été de 1 mg/kg/jour pendant 12 mois si le pemphigus était modéré et 1,5 mg/kg/jour pendant 18 mois si le pemphigus était sévère.

Conformément à l'AMM, les patients avaient reçu une prémédication à base d'antihistaminique, de paracétamol et de méthylprednisolone en IV.

Les patients étaient suivis jusqu'à 24 mois dans un premier temps où le critère de jugement principal a été évalué.

Le critère de jugement principal était la rémission complète qui a été définie par une épithélialisation complète, une absence de lésion nouvelle et/ou établie à 24 mois, sans traitement par prednisone pendant deux mois ou plus. Il y avait plusieurs critères de jugement secondaires prévus au protocole, mais sans hiérarchisation de ces derniers.

Dans l'étude, il a été inclus un total de 90 patients, dont 74 avec pemphigus vulgaris, ce qui représentait 82 % de l'effectif, et 16 avec pemphigus foliacé.

Dans le groupe des pemphigus vulgaris, il y avait 38 patients randomisés dans le groupe rituximab-prednisone et 36 dans le groupe prednisone.

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude prématurément était de 2,6 % dans le groupe rituximab-prednisone versus 33,3 % dans le groupe prednisone seule.

Les patients étaient âgés en moyenne de 53 ans. Le pemphigus était modéré pour 10,9 % des patients et sévère pour 89,2 %.

Concernant les résultats sur le critère de jugement principal, le pourcentage de rémission complète a été plus important dans le groupe rituximab-prednisone avec un pourcentage de 89,5 % versus 27,8 % dans le groupe prednisone seule.

Pour ce qui est de la tolérance, les réactions liées à la perfusion ont été importantes, malgré les précautions de prémédication, avec un pourcentage de 57,9 %. Les événements indésirables étaient du même ordre pour ce qui était de l'insomnie, du syndrome de Cushing, des arthralgies et des troubles dépressifs persistants et de l'asthénie. L'alopécie était plus importante avec 13,2 % dans le groupe rituximab versus aucun patient dans le groupe prednisone. À noter également une augmentation de poids plus importante dans le groupe prednisone, 5,6 % versus aucun dans le groupe rituximab-prednisone. Les infections bactériennes virales ou fongiques sont rapportées chez 36,6 % dans le groupe rituximab-prednisone versus 41,7 % dans le groupe prednisone.

Pour les événements indésirables graves liés au traitement, nous notons une myopathie chez 2,6 % des patients du groupe rituximab-prednisone versus 5,6 % dans le groupe prednisone.

À noter dans le plan de gestion des risques, les risques importants identifiés dont la leucoencéphalopathie multifocale progressive, l'activation d'hépatite B et l'hypogammaglobulinémie.

Enfin, concernant les données demandées en post-AMM, il y a une étude d'efficacité et de tolérance ayant pour objectif d'approfondir l'évaluation de l'efficacité dans le sous-groupe des patients ayant un pemphigus vulgaire et d'apporter des données d'efficacité et de tolérance à long terme.

Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR de niveau V dans le traitement des patients atteints de pemphigus vulgaris modéré à sévère.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Bernard, tu vas d'abord nous expliquer ce qu'est un pemphigus vulgaris et foliacé et les définitions de sévère ou non sévère.

M. Le P^r GUILLOT.- C'est un dossier intéressant et une maladie intéressante.

Le pemphigus, c'est une maladie auto-immune spécifique d'organe assez propédeutique dans l'explication de l'auto-immunité, car il y a des anticorps spécifiques de la desmoglérine. La desmoglérine participe aux filaments d'ancrage des desmosomes. Ces anticorps sont directement pathogènes. Si vous supprimez ces anticorps, vous supprimez la maladie. C'est très intéressant dans le concept et c'est très intéressant sur le rationnel thérapeutique. Son médicament peut supprimer la production d'anticorps (et on l'a avec le rituximab), on peut supprimer la maladie. C'est binaire. C'est assez rare d'avoir de ce type de maladies auto-immunes.

Après, c'est une maladie rare. C'est une maladie très sévère. Il y a des décès, soit par l'importance des décollements, des dénutritions si les décollements muqueux sont importants, des septicémies et beaucoup de décès iatrogène à cause de la corticothérapie qui est forte et longue. Les gens décèdent de cela.

C'est une maladie très invalidante. La première chose que l'on apprend à l'externe quand un pemphigus entre dans le service, c'est surtout de ne pas prendre sous les épaules pour le relever parce qu'il va garder la peau dans les mains et elle ne sera plus sur le patient. Ce n'est pas une maladie très intéressante pour le malade. Enfin, il y a peu de maladies intéressantes pour le malade...

Jusqu'à présent, on la soignait comme toutes les maladies inflammatoires auto-immunes avec une corticothérapie. Normalement, c'est 1,2 ou 2 mg par jour pendant six semaines. Nous regardons s'il n'y a plus de bulle. S'il n'y en a plus, on diminue progressivement. En général, on a énormément de mal à s'arrêter. Ce sont des gens cortisonés à petite dose pendant deux, trois, quatre, cinq ou six ans.

Si on est corticorésistant (cela existe) ou corticodépendant, avant le rituximab, on faisait des immunosuppresseurs. Un seul a l'AMM, l'azathioprine, avec les problèmes que l'on connaît. On utilise hors AMM, le méthotrexate ou du mycophénolate mofétil avec plus ou moins de bonheur. On augmente la toxicité avec l'immunosuppression, mais nous sommes habitués dans beaucoup de maladies auto-immunes à faire cela.

Le rituximab a changé le profil. Nous avons trouvé un traitement. Je pense qu'il ne faut pas le mettre symptomatique mais le mettre curatif. Vraiment, on supprime la capacité de production de l'auto-anticorps pathogène. Je mettrais plus symptomatique que curatif, contrairement à la corticothérapie ou aux immunosuppresseurs.

Vulgaire ou foliacé ? Cela dépend du niveau du décollement. Est-ce un décollement superficiel ? C'est une forme foliacée. Là, c'est la desmoglérine non pas 1 mais 3. Le décollement est plus superficiel. Il y a des formes de passage entre superficiel et vulgaire avec des gens qui ont les deux types d'anticorps, 1 et 3. Nous pouvons faire des cases, mais cela n'a pas beaucoup d'intérêt.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- C'est artificiel.

M. Le P^r GUILLOT.- On a vu des pemphigus superficiels devenir des pemphigus vulgaires par la suite. Donc, c'est une maladie grave. Ce qui est compliqué dans le dossier est que cela été fait en regroupant ces deux types de pemphigus sur des critères cliniques. Dans les critères d'inclusion, nous n'avons pas d'identification de la desmogléine en cause. Je ne suis pas certain que tous les foliacés en soient vraiment ou des superficiels (c'est synonyme). La FDA a demandé l'analyse principale non plus sur l'ITT complète mais sur l'ITT PV en sortant de manière un peu artificielle ces pemphigus foliacés. Dont acte, c'est bizarre de demander d'avoir du sous-groupe alors que l'essai est bâti sur le groupe.

Ce n'est pas gênant, puisque les résultats sont tellement massifs à la fois sur le plan des résultats factuels et le plan de l'expérience clinique que nous trouvons exactement la même chose dans l'ITT complète ou l'ITT PV, qui est l'objectif principal. Il y a un objectif principal assez stringent, rémission complète à 24 mois et une rémission complète off, c'est-à-dire sans aucune zone de prednisone prise par les patients.

■ a donné les résultats, les taux de réponse entre le bras rituximab + prednisone versus prednisone seule. Nous passons de plus de 85 % à autour de 35 %. C'est quand même très différent.

Deuxièmement, il est intéressant de voir que la rémission complète off, de plus de deux ou trois mois, ne bouge pas dans le bras rituximab. Elle continue à se prolonger alors que cette rémission complète off diminue avec le groupe prednisone. C'est ce que nous constatons en clinique.

Les objectifs secondaires ne sont pas hiérarchisés. C'est critiquable. Mais quand les chiffres sont massifs, on est obligé d'y prêter attention. La dose cumulée de cortisone est 3 fois moindre dans le groupe rituximab que dans le groupe prednisone pour obtenir un effet de rémission complète plus de 1,5 fois supérieur. Nous avons donc un produit hautement actif.

L'étude rituximab est une étude institutionnelle. C'est un collègue de Rouen qui l'a menée dans le cadre d'un groupe coopératif en dermatologie. Cela donnait lieu à une publication dans le *Lancet*. C'est de la recherche académique mais qui est propre et qui permet de faire avancer le dossier.

Évidemment, il faut prendre ce produit. Aujourd'hui, le standard de traitement, écrit dans le PNDS (mais le PNDS est français et l'étude est française, donc on peut se dire qu'il y a peut-être des biais), c'est clairement la première ligne : petite dose de prednisone + rituximab avec un schéma d'entretien vu dans le dossier. C'est ce que nous faisons aujourd'hui avec des résultats tout à fait spectaculaires. Ce médicament a transformé la vie et la prise en charge de cette maladie.

À tel point que je suis surpris que le laboratoire soit aussi modeste dans ses revendications : SMR important, bien entendu. Pour l'ASMR, il demande un V, c'est-à-dire pas de modification par rapport au traitement standard qui est la corticothérapie avec ses inconvénients. Le rituximab a aussi des inconvénients. Je trouve que le V, mais c'est très très

peu payé par rapport au changement de prise en charge de ces malades depuis l'introduction de cette molécule.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- À distance, après les 24 mois, pour un patient qui a été sous rituximab, on voit des rechutes ou ils sont guéris à très long terme ?

M. Le P^r GUILLOT.- Nous avons des patients guéris à long terme et d'autres qui rechutent. Selon l'importance de la rechute, soit nous reprenons une dose de rituximab que l'on fait à M0, M6 et M12, soit, si c'est une rechute spectaculaire, on reprend comme un traitement initial.

M. le P^r CLANET.- Pour ma culture personnelle, pour cette maladie, qui maladie par auto-anticorps, est-ce qu'il y a une place pour les échanges plasmatiques ?

M. Le P^r GUILLOT.- Oui, il y a eu des études faites avec les échanges plasmatiques, avec des résultats qui sont plutôt modestes. J'avais participé avec Loïc Guillevin aux essais ouverts faits avec cela. On augmentait beaucoup la susceptibilité aux infections chez des gens qui s'infectent déjà rapidement, car ils ont un épiderme très abîmé. Donc nous en faisons exceptionnellement aujourd'hui.

M. le P^r NIAUDET.- Y a-t-il eu des études où on associe d'emblée corticothérapie-azathioprine pour essayer de baisser plus rapidement la corticothérapie ? Serait-il indiqué ou logique d'avoir un essai comparant l'association rituximab-corticothérapie à azathioprine-corticothérapie ?

M. Le P^r GUILLOT.- Je n'ai pas notion qu'il y ait des essais corticothérapie générale versus corticothérapie et azathioprine d'emblée en première ligne. L'azathioprine, c'est un médicament qui n'est pas spectaculaire dans cette maladie. Sur l'hypothèse rituximab-prednisone versus rituximab-azathioprine, sur le plan théorique, il faudrait. Une étude est sortie, mais elle n'était pas dans le dossier : rituximab-corticothérapie versus mycophénolate mofétil-corticothérapie.

Aujourd'hui, le rationnel pathogénique et l'expérience clinique font qu'il n'y a pas grand monde qui va faire de l'IMUREL à la place du rituximab.

M. le P^r DUFOUR.- Je partage l'avis de Bernard sur le caractère spectaculaire de l'efficacité de ce traitement qui change l'histoire et sur la modestie de la demande en termes d'ASMR. Mais dans la tolérance, nous sommes surpris par le taux d'alopécie qui n'est pas habituel avec le MABTHERA. A-t-on des explications ? Est-ce que ce sont des alopecies très modérées et réversibles ? Ce n'est pas ce que l'on observe actuellement avec le MABTHERA.

M. Le P^r GUILLOT.- Non, j'étais surpris. Je ne sais pas. Si le pemphigus touche le cuir chevelu, ce qui arrive extrêmement fréquemment, cela peut donner des alopecies, mais ce serait dans les deux bras. Il n'y a pas de raison. Nous avons tous dans nos centres des expériences de patients traités par ce schéma thérapeutique, on ne les rend pas chauves. Je ne sais pas. Je ne sais pas pourquoi ce surplus d'alopécie dans le bras rituximab. La corticothérapie en elle-même donne des alopecies. Vous le savez tous.

Sur la tolérance, je n'en ai pas parlé, car tout le monde la connaît. Il ne vaut pas faire n'importe quoi. Il faut regarder le statut hépatite B, donner de la prévention sur les infections opportunistes, faire des vaccinations, etc. Nous connaissons le produit depuis tellement longtemps que ce n'est pas spécifique au pemphigus.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Nous avons vu se développer des anticorps anti-CD20 humanisés ou un peu différents du MABTHERA dans des indications plus larges que le pemphigus. Est-ce qu'il y a quelque chose dans le cadre du pemphigus dans le pipeline ? Est-ce que, du fait des effets secondaires, nous pouvons jouer dessus et avoir un médicament un peu mieux toléré ou la partie est-elle jouée ?

M. Le P^r GUILLOT.- À ma connaissance, il n'y a rien dans le pipeline. Mais c'est « à ma connaissance », et elle a des limites. Le problème, c'est que c'est une maladie rare. Pour monter des essais de bonne qualité avec cette maladie, ce n'est pas si simple. Nous avons franchi une étape qualitative évidente dans la stratégie thérapeutique de cette maladie. Pour le groupe français, nous sommes plutôt dans la valorisation de ce qui est obtenu et l'approfondissement des choses en vie non expérimentale que de repartir sur quelque chose qui est assez voisin. Les anti-CD20 se ressemblent beaucoup.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Un peu trop, justement.

M^{me} le D^r GARNIER.- J'aurais voulu savoir... Si cette étude doit pécher, n'est-ce pas par son caractère ouvert ? Elle aurait pu être faite en double aveugle. Avec ce côté un peu péjoratif des corticoïdes, voilà ! D'autre part, dans la population ITT sélectionnée, il y a peu de patients. Est-ce que cela peut suggérer que cette ASMR était demandée avec un niveau V ?

M. Le P^r GUILLOT.- Je pense que tu as tout à fait raison. Il y a plusieurs facteurs. C'est le laboratoire Roche qui est détenteur du rituximab. Maintenant, le rituximab est générique. Ce n'est pas là qu'il va faire son développement commercial.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Ce n'est pas le souci principal.

M. Le P^r GUILLOT.- En fait, la raison que tu donnes avec une analyse ITT PV alors qu'initialement, le fait que ce soit en ouvert, etc., ce sont des faiblesses méthodologiques, mais nous voyons régulièrement des dossiers avec ces faiblesses méthodologiques qui demandent des essais supérieurs. Nous venons d'en voir un.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Nous allons pouvoir en parler. La firme demande un V, mais nous avons la latitude de donner autre chose qu'un ASMR V. Nous allons voter le SMR et puis l'ASMR.

Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité (18 voix).

En ce qui concerne l'ASMR, ils demandent un V. Nous allons commencer à III et descendre. Il vaut mieux monter ? Qui est pour un ASMR V ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : 1 voix

ASMR IV : 16 voix

ASMR III : 1 voix

La Commission sait valoriser les travaux institutionnels qui constituent une amélioration clinique évidente pour les patients.

M. Le P^r GUILLOT.- Aymeric n'ose pas le dire, mais l'idée vient de lui. Je trouve pédagogique ce que nous venons de faire, notamment à un moment où la Commission est critiquée sur sa sévérité, sur le fait que nous ne sommes pas capables d'analyser les dossiers comme il faut et donner des ASMR. Quand un dossier montre des résultats probants sur le plan clinique, nous sommes capables de faire plus que ce que demande le laboratoire. Je vous ai dit que je trouvais revendication modeste, mais je ne me suis pas permis de faire cette proposition de passer à IV. Je remercie la Commission de l'avoir fait sans que je l'aie suggéré. Mais je crois que c'est très pédagogique y compris vis-à-vis de nos collègues.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- C'est une application de la doctrine. Je suis très contente de me rendre compte que lorsqu'un dossier est cliniquement extrêmement pertinent, malgré quelques petites faiblesses méthodologiques, nous savons le reconnaître.

Nous votons l'Intérêt de Santé Publique. Le laboratoire n'en demande pas. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

Contre l'ISP : 17 voix

Abstention : 1

M. le P^r GUEYFFIER.- Je trouve que nous sommes allés un peu vite. Pourrions-nous rappeler pourquoi il n'y a pas d'ISP ?

M. le P^r CLANET. Si nous regardons les critères, nous y sommes : gravité importante, prévalence faible, impact supplémentaire sur la morbi-mortalité, amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Bernard ?

M. Le P^r GUILLOT.- Parcours de soin, on remplace une corticothérapie long cours avec ce que cela nécessite en termes de surveillance, le traitement adjuvant, etc. à des hospitalisations de jour. Nous sommes limités sur l'intérêt de santé publique. Pour le coup, ce n'est pas revendiqué par le laboratoire. Nous sommes limités. Il y a les limites méthodologiques.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- L'ASMR IV est parfaitement justifié. L'Intérêt de Santé Publique, c'est plus borderline.

M. Le P^r GUILLOT.- Nous pouvons le dire comme cela.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous sommes dans la case : besoin partiellement couvert, prévalence faible, puisque la doctrine n'exclut pas des petites populations pour reconnaître une ISP. Dans cette case, c'est un impact supplémentaire et une amélioration importante. L'amélioration doit être importante. C'est une question d'où cela se place.

M. Le P^r GUILLOT.- Le rituximab, c'est deux perfusions tous les six mois, on peut dire que c'est light, mais c'est la vaccination obligatoire, la prévention pneumocystose, la sérologie hépatique B et s'il y a une sérologie, il faut rediscuter le rapport bénéfice/risque, traitement antiviral, etc. Ce n'est pas un comprimé de paracétamol.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Nous allons voter pour que ce soit clair. Qui est pour le maintien de l'absence d'ISP ?

(Il est procédé au vote.)

Absence d'ISP : 17 voix

Abstention : 1

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Pourquoi nous votons l'ISP alors qu'il n'est pas demandé ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il est demandé.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Il n'est pas demandé, il n'est pas voté. Mais cela fait partie des prérogatives de la Commission, puisqu'il demandait un ASMR V et nous avons voté IV. La commission est souveraine dans ses appréciations.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Compte tenu de la difficulté, la Commission a voté qu'il n'y a pas d'ISP. Imaginons, compte tenu des actualités, alors qu'ils n'ont pas demandé que, dans leur avis, on leur mette qu'il n'y a pas d'ISP. C'est un bâton pour se faire battre.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous sommes réglementairement obligés de nous prononcer sur l'ISP qui est un critère du SMR. Dans tous les cas, les critères du SMR, c'est la gravité de la maladie, la visée du traitement, la place dans la stratégie thérapeutique.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- C'est dans le SMR, il n'est pas obligé de le sortir.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faut l'apprécier. Il faut dire s'il y en a ou pas. Il faut que le service rédige. Nous sommes plus éclairés quand la Commission a formellement voté qu'il n'y avait pas d'ISP avec un argumentaire clair qui pourra être retranscrit dans l'avis. On est formellement obligé de se prononcer. Comme on doit dire si la maladie est grave ou pas et trouver une place à ce produit, nous devons également nous prononcer sur l'ISP.

Nous proposons une rédaction pour le 11. Vous l'adopterez la semaine prochaine. C'est une proposition du service.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Pas de problème.