



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 mars 2021

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. IMFINZI – Extension d’indication

Mme GRANDE, pour la HAS.- On peut faire rentrer le laboratoire.

Mme GATTULLI, pour la HAS.- Il n’y a pas de déport pour ce dossier.

(Heiner HAUG, Dr Maurice PEROL, Marisol URBIETA entrent en séance.)

M. COCHAT, le Président.- Bonjour, Messieurs Dames du laboratoire AstraZeneca. Merci de vous être libérés pour cette rencontre. On va vous laisser la parole pendant 15 minutes. Mais avant, on va positionner le dossier de la part de notre chef de projet. Ensuite, 15 minutes de présentation pour vous, 15 minutes de discussions avec nous, puis on vous demandera de nous laisser pour qu’on puisse rediscuter et voter.

Chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez écouter dans un instant le laboratoire AstraZeneca en audition pour le produit IMFINZI, pour lequel la commission a rendu un avis le 3 février 2021. Pour rappel, il s’agissait de la demande d’inscription de la spécialité sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités dans l’extension d’indication obtenue le 27 août 2020, qui est la suivante : IMFINZI, en association à l’étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d’un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu. »

Pour rappeler les conclusions de l’avis du 3 février 2021, la Commission a octroyé un SMR important. Par ailleurs, compte tenu de la démonstration de la supériorité du durvalumab associé à la chimiothérapie (carboplatine ou cisplatine et étoposide) par rapport à la chimiothérapie seule dans une étude randomisée réalisée en ouvert, en termes de survie globale, de la quantité d’effets jugés modestes mais cliniquement pertinents au regard de la maladie avec un gain en survie globale de 2,7 mois, de l’absence de données robustes sur la survie sans progression considérée comme exploratoire du fait de l’interruption de la séquence hiérarchique d’analyse, et malgré le caractère exploratoire des données de qualité de vie, du profil de tolérance de l’association durvalumab plus carboplatine ou cisplatine et étoposide, acceptable par rapport à la chimiothérapie seule avec une fréquence comparable des effets indésirables de grade supérieur ou égal à trois, et d’effets indésirables graves, mais marqués par des effets indésirables immunomédiés, de l’incertitude concernant l’effet du durvalumab compte tenu de la difficulté à distinguer la part attribuable au traitement d’induction en association avec la chimiothérapie de celle attribuable au traitement d’entretien par durvalumab seul, et de l’impossibilité d’identifier les patients bons réponders qui bénéficient du traitement à long terme, la commission a considéré qu’IMFINZI, en association au carboplatine ou au cisplatine et à l’étoposide apportait une ASMR de niveau IV comme TECENTRIQ par rapport à la chimiothérapie seule. La commission a considéré qu’IMFINZI n’était pas susceptible d’avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Je laisse la parole au laboratoire.

M. COCHAT, le Président.- C’est à vous.

M. HAUG.- Merci beaucoup. Bonjour, Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs. Merci de nous donner cette opportunité de revenir sur l'évaluation d'IMFIZI dans le cancer bronchique à petites cellules. Je suis à Heiner HAUG, Directeur accès à l'innovation chez AstraZeneca. Je suis avec Marisol URBIETA, Directrice médicale en oncologie AstraZeneca. Nous sommes accompagnés du Docteur Maurice PEROL, expert clinicien.

Comme cela a été rappelé à l'instant par les propos introductifs du chef de projet, la commission de la transparence a reconnu un progrès thérapeutique à IMFIZI dans l'indication en question avec un SMR important, une ASMR IV et un positionnement en première intention d'IMFIZI dans cette indication. AstraZeneca est parfaitement en ligne avec ces conclusions qui n'appellent pas d'autres commentaires de notre part.

En revanche, nous souhaiterions revenir sur l'intérêt de santé publique et la qualification des immunothérapies comme traitement indispensable dans la prise en charge du CBPC. Premièrement, en ce qui concerne l'intérêt de santé publique, AstraZeneca considère qu'IMFIZI répond à un besoin de santé publique. Nous considérons aussi que les critères qui justifieraient l'attribution d'un intérêt de santé publique sont satisfaits.

Notamment, IMFIZI a apporté la preuve d'un impact favorable sur la mortalité dans une maladie considérée comme agressive. La transportabilité des résultats de l'étude clinique est assurée et il y a un impact favorable sur le parcours de santé, car il y a une réduction notamment du recours à des séances de chimiothérapie. Pour toutes ces raisons, nous demandons à la commission de reconsidérer l'attribution d'un intérêt de santé publique. Par ailleurs, l'octroi d'un intérêt de santé publique va permettre de rendre le médicament disponible en France de manière équitable sur tout le territoire. En l'état actuel des choses, c'est compliqué car IMFIZI ne remplit pas les critères pour la liste en sus, si vous m'autorisez cette parenthèse, et cela risque de mettre un terme à l'étude qui est en cours et de priver les patients d'une alternative thérapeutique utile.

Enfin, nous sollicitons de la commission une mention particulière, relative au caractère indispensable des immunothérapies dans la prise en charge de cette maladie.

Je vais céder la parole au Docteur PEROL, qui nous apportera son appréciation de clinicien relatif aux facteurs constitutifs de l'intérêt de santé publique. Merci.

M. PEROL. Merci. Bonjour à tous. Je suis Maurice PEROL. Je suis en charge de l'oncologie thoracique au centre Léon Bérard à Lyon. Nous voyons à peu près 400 nouveaux malades atteints de cancer du poumon chaque année, dont environ une cinquantaine de patients ayant un cancer à petites cellules.

Ces cancers à petites cellules, pour revenir sur la pathologie, représentent à peu près de 12 à 15 % des cancers du poumon. C'est une maladie extrêmement grave, agressive, d'évolution rapide. Les métastases sont présentes au diagnostic dans 75 % des cas environ, avec dans cette situation une médiane de survie qui est inférieure à un an et avec seulement 14 % des patients en vie à deux ans. On a une chimiothérapie qui est rapidement efficace, mais de manière très transitoire, car une résistance acquise survient rapidement et inévitablement.

C'est une maladie qui est un peu orpheline de la recherche clinique. Il y a assez peu d'études

qui ont été réalisées. La grande majorité d'entre elles a été négative, notamment un échec de toutes les stratégies de maintenance post chimiothérapie et aucun traitement de seconde ligne de rattrapage n'est réellement efficace après l'échec de la première ligne.

Ceci contraste beaucoup avec les cancers du poumon non à petites cellules, les CBNPC, qui, il y a 30 ans, avaient la même survie au stade métastatique que les cancers à petites cellules aujourd'hui, mais qui eux ont fait l'objet de progrès thérapeutiques majeurs avec des thérapeutiques ciblées d'immunothérapie qui ont notablement amélioré la survie.

De ce fait, on ne peut pas réellement apprécier l'amplitude et la pertinence d'un bénéfice clinique dans les cancers à petites cellules avec la même échelle et le même regard que pour les CBNPC. Et du point de vue d'un clinicien, il est évident que le besoin médical dans cette pathologie de cancer du poumon à petites cellules métastatique n'est que très partiellement couvert.

Jusqu'à récemment, le traitement des cancers du poumon à petites cellules métastatiques était le même que celui du siècle dernier, toujours fondé sur une chimiothérapie associant à l'étoposide soit le cisplatine, soit le carboplatine. Le cisplatine était autrefois privilégié par rapport au carboplatine dans les recommandations. Il reste à peu près un traitement associé à l'étoposide chez un quart à un tiers des patients en France.

Il y a eu de nombreuses tentatives pour essayer d'améliorer le pronostic de ces patients, dont certaines récentes, par exemple le Rova-T, qui est un anticorps conjugué qui cible DLL3, mais toutes ont échoué. Parmi ces tentatives, l'immunothérapie avec les anti-PD1 et les anti-PDL1 a également été développée dans les cancers du poumon à petites cellules, avec la différence importante par rapport au CBNPC de l'absence de biomarqueurs prédictifs d'efficacité, et notamment l'absence de valeur prédictive de l'expression de PDL1, qui est par ailleurs difficile à évaluer dans ce type histologique et globalement assez peu exprimé.

Ainsi, l'introduction de l'immunothérapie en seconde ligne avec le nivolumab ne s'est pas avérée plus efficace que la chimiothérapie en seconde ligne, elle-même assez peu efficace. En maintenance, le nivolumab, comme l'association ipilimumab/nivolumab, ne s'est pas avéré supérieur au placebo après la chimiothérapie pour améliorer la survie. Donc le seul et premier progrès thérapeutique qui est apparu en termes de survie dans cette pathologie est venu de deux études de phase III combinant les anti-PDL1, l'atezolizumab et le durvalumab à la chimiothérapie de référence, ceci dès le début du traitement.

Ceci signifie que l'association de l'immunothérapie à la chimiothérapie est nécessaire pour obtenir un bénéfice thérapeutique de l'immunothérapie dans cette pathologie. Cette association chimiothérapie/immunothérapie est considérée aujourd'hui comme le nouveau standard de traitement des formes métastatiques par les recommandations nationales et internationales. Et d'ailleurs, c'est un standard qui est largement impliqué dans notre pratique clinique en France, comme en témoigne le nombre important de patients qui ont été traités dans le cadre des dispositifs d'ATU et de post-ATU.

L'étude de phase III CASPIAN qui nous intéresse aujourd'hui est l'un de ces deux essais de phase III qui a évalué l'adjonction d'un anti-PDL1, durvalumab, à la chimiothérapie de référence, le durvalumab étant introduit dès le début de la chimiothérapie et poursuivi en

maintenance chez les patients indemnes de progression ou de toxicité.

Plusieurs points sont à souligner dans le design de cet essai. Tout d'abord, contrairement à l'essai, IMpower 133 avec l'atezolizumab, la chimiothérapie utilisée pouvait associer à l'étoposide soit le cisplatine, soit le carboplatine, reflétant donc la pratique courante en France où un quart à un tiers des patients reçoivent un schéma cisplatine/étoposide.

Le deuxième point, c'est que le bras contrôle était calqué sur la pratique clinique courante consistant à administrer jusqu'à six cycles de chimiothérapie. Cette pratique est fondée sur le fait qu'il n'existe pas de traitement de maintenance efficace ni de traitement de rattrapage actif lors de la progression de la maladie et que pour les patients qui répondent à la chimiothérapie, la majorité des cliniciens poursuit celle-ci jusqu'à un total de six cycles pour essayer d'obtenir une réponse maximale et de prolonger la durée du contrôle de la maladie.

Enfin, dernier point, le bras contrôle offrait également la possibilité de proposer une irradiation cérébrale prophylactique aux patients répondeurs à la chimiothérapie, ce qui était la pratique à l'époque de la mise en place de cet essai, ceci dans l'optique de réduire la fréquence des rechutes cérébrale chez ces patients.

La conséquence d'un point de vue méthodologique de ces choix qui concernaient le bras contrôle était la nécessité d'avoir un essai en ouvert, dans la mesure où dans le bras expérimental, le schéma thérapeutique ne comportait que quatre cycles de chimiothérapie, contre un schéma qui allait jusqu'à six cycles dans le bras contrôle.

En résumé, le design permettait à la fois de transposer les résultats à la pratique courante sur laquelle était fondé le bras comparateur, et de s'assurer d'un bras contrôle qui soit le plus optimal possible pour cette comparaison.

L'objectif principal de cet essai, la démonstration d'un bénéfice de survie a été atteint avec un recul de plus de deux ans qui est approprié dans cette pathologie du fait de la survie courte de ces patients. L'examen de la courbe de survie montre un gain de plus de deux mois en médiane de survie, avec Hazard Ratio estimé à 0,75 ce qui, à l'échelle de la survie des cancers du poumon à petites cellules métastatiques, est à la fois statistiquement significatif, mais surtout cliniquement pertinent, et surtout des courbes qui ensuite restent constamment séparées, ce qui reflète un bénéfice de survie qui se maintient au cours du temps avec, à deux ans, 22 % de patients en vie dans le bras expérimental contre 14 % dans le bras contrôle. Ceci est important pour nous, car cela permet d'espérer pour la première fois dans cette pathologie, avec l'introduction de l'immunothérapie associée à la chimiothérapie, une survie prolongée pour certains patients, ce qui n'était pas imaginable auparavant.

Malheureusement, il n'est pas actuellement possible d'identifier a priori ces patients qui vont bénéficier à long terme de l'immunothérapie. On a vu que le niveau d'expression de PDL1 n'est pas prédictif de ce bénéfice. Il y a des travaux en cours qui essaient de démembrer cette pathologie, notamment en se référant au profil transcriptomique pour essayer de repérer ces patients qui bénéficieraient de l'immunothérapie. Mais actuellement, ce n'est pas possible dans le cadre de la pratique courante. Il est important aussi de

souligner que ce bénéfice s'observe malgré l'absence de recours à l'irradiation cérébrale prophylactique et malgré la réduction du nombre de cycles de chimiothérapie à quatre cycles, alors que dans le bras contrôle, la majorité des patients a reçu six cycles de traitement.

Quel est l'impact de cette stratégie en termes de tolérance et de parcours de soins pour le patient ? L'examen de l'étude montre que la réduction du nombre de cures de chimiothérapie à quatre cycles réduit logiquement la toxicité liée à la chimiothérapie, ce qui est important en pratique courante pour les deux dernières cures, ne serait-ce que pour la toxicité hématologique, mais aussi pour certaines toxicités à plus long terme comme la neuropathie ou l'altération de la fonction rénale. Ceci explique probablement la réduction des visites non programmées à l'hôpital.

Le deuxième point important, c'est que malgré l'addition de l'immunothérapie à la chimiothérapie, on n'observe pas de surcroît d'événements indésirables. Les événements indésirables, la médiation auto-immune, surviennent inévitablement avec l'immunothérapie. Ils sont mieux connus des cliniciens, qui savent nettement mieux les détecter et les gérer depuis le début de l'immunothérapie. Ceci explique probablement le faible nombre d'événements indésirables auto-immuns sévères de grade trois ou quatre, moins de 5 % des patients, probablement parce que la détection est plus précoce et le traitement est plus rapidement instauré. L'ensemble de ces données explique également l'absence de dégradation de la qualité de vie, qui a été explorée de manière exploratoire sur cet essai en ouvert.

Sur le plan de la gestion au quotidien, du parcours de soin du patient, elle est facilitée d'une part par le libre choix du sel de platine ce qui n'est pas possible avec l'atezolizumab et deuxièmement, par la réduction du nombre de cycles de chimiothérapie, une dose fixe administrée toutes les quatre semaines en phase de maintenance, et puis l'absence d'irradiation cérébrale prophylactique. Donc, malgré l'adjonction d'un traitement supplémentaire à la chimiothérapie, l'ensemble de ces éléments montrent une non-dégradation du parcours de soins, à mon sens, probablement un impact positif qui n'est jamais bien pris en compte dans les essais, ne serait-ce qu'en réduisant le nombre de rechutes et des traitements de seconde ligne, dont l'impact en termes de parcours de vie des patients est majeur, notamment dans cette pathologie.

Pour conclure ce bref exposé, pour la première fois en plus de 30 ans, l'adjonction des anti-PDL1 à la chimiothérapie a permis d'améliorer la survie des patients ayant un cancer du poumon à petites cellules métastatique, maladie relativement rare, mais d'une gravité redoutable, avec un bénéfice qui est non seulement tangible à l'échelle de la survie de ces patients, mais qui, pour la première fois, offre la possibilité d'espérer une survie prolongée. C'est une première étape dans le progrès thérapeutique de cette pathologie, pour laquelle il est peu probable que l'on aura une révolution thérapeutique dans les années à venir.

Ce bénéfice a été démontré ici pour le durvalumab dans l'essai CASPIAN, par rapport au bras contrôle qui reflète la pratique thérapeutique qui a été jugée optimale à l'époque. On a un profil de tolérance qui nous paraît tout à fait bon, notamment en raison de la réduction de la toxicité cumulative induite par la chimiothérapie et également par l'apprentissage qu'ont les cliniciens de la gestion des effets secondaires immunoinduits et liés aux anti-PDL1. Ce

schéma a défini pour nous un nouveau standard de traitement qui est jugé indispensable dans les recommandations, et notamment pour les cliniciens qui sont relativement inquiets du fait de l'absence aujourd'hui que l'on a de perspectives d'accès pérennes à ce traitement pour nos patients.

Je vous remercie de votre attention et je repasse la parole à Heiner HAUG.

M. HAUG.- Merci beaucoup. Cela me donne l'occasion de conclure et de résumer. Nous avons vu à travers l'exposé du Docteur PEROL sur quels éléments s'appuie l'intérêt de santé publique d'IMFIZI. Il y a un impact cliniquement pertinent sur la mortalité dans une maladie grave. Il y a une bonne transposabilité des résultats aux conditions de prise en charge en France. Il convient aussi de rappeler qu'IMFIZI est la seule immunothérapie qui offre la possibilité de choisir entre les deux sels de platine, cisplatine et carboplatine. Et nous avons vu ensemble un impact favorable d'IMFIZI sur le parcours de santé, avec notamment une diminution du recours à la chimiothérapie et des problématiques de toxicité associées.

C'est pourquoi nous souhaiterions demander à la commission de reconsidérer l'attribution d'un intérêt de santé publique et de permettre ainsi un accès aux immunothérapies dans cette indication en France. Effectivement, c'est l'octroi d'un intérêt de santé publique qui ouvrirait l'accès sur la liste en sus à l'ensemble des immunothérapies, par un principe de réciprocité et par le biais d'un premier comparateur inscrit. Il y aurait donc un accès équitable à ces traitements sur tout le territoire et les cliniciens auraient le choix.

C'est aussi dans cette perspective que nous demandons à la commission de bien vouloir faire état du caractère indispensable des chimiothérapies dans le CBPC, car il ne nous paraît pas envisageable de traiter cette maladie sans disposer des immunothérapies, d'autant plus qu'il existe un certain nombre de patients de type longs répondeurs, comme le Docteur PEROL l'a dit, qui tirent un réel bénéfice du traitement de la durée.

Je vous remercie pour votre attention et nous pouvons répondre à vos questions. Merci.

M. COCHAT, le Président. OK. Merci à tous les deux. On a une première question de Patrick DUFOUR.

M. DUFOUR, membre de la CT. Oui, bonjour. Merci pour votre exposé qui est très clair. Je crois qu'on ne discute pas de l'intérêt de l'immunothérapie dans cette situation-là, on discute de l'ASP. J'avais deux questions. D'une part, vous avez insisté sur la possibilité d'utiliser soit le cisplatine, soit le carboplatine. Comment s'est fait ce choix au niveau de l'étude ? C'est un choix de l'investigateur ou c'est du fait qu'il y avait une contre-indication au cisplatine ?

M. PEROL.- C'était un choix des investigateurs d'utiliser soit le cisplatine, soit le carboplatine, en fonction d'une part de leurs habitudes de prescription. Certains prescripteurs, certains cliniciens sont attachés au cisplatine, qui est historiquement le traitement de référence. En pratique, le choix du traitement dans la pratique clinique – et je pense, comme dans l'étude, puisque la proportion des patients dans l'étude qui recevait l'un ou l'autre est très proche de la proportion que l'on observe dans la vie réelle – était fondé sur le fait que le carboplatine est plus facile à utiliser, qu'il ne nécessite pas d'hyperhydratation, et donc les patients

souvent un peu plus fragiles sont plus volontiers orientés vers le carboplatine que le cisplatine.

M. DUFOUR, membre de la CT.- La deuxième question concernait le parcours de soins. Vous avez insisté sur le fait qu'il y avait moins de cycle de chimiothérapie dans le bras immunothérapie que dans le bras contrôle. Par contre, dans le traitement d'entretien, ils ont des hospitalisations de jour pour avoir l'immunothérapie. Globalement, je ne sais pas s'il y a beaucoup de différences d'hospitalisation, mais ma question, c'est surtout sur les hospitalisations imprévues, c'est-à-dire pour des complications de la chimiothérapie ou de l'immunothérapie éventuellement. Est-ce que vous avez des données sur les hospitalisations « intercytes », si l'on peut s'exprimer ainsi, imprévues ?

M^{me} URBIETA.- Je peux me permettre de répondre à cette question parce que nous avons évalué sur la proportion des patients qui ont été inclus dans le programme d'ATU pour recevoir IMFIZI dans cette indication. Bien sûr, ce sont des données que nous avons pu recueillir après un certain nombre de patients inclus. Le pourcentage des patients qui ont eu au moins une admission imprévue en hospitalisation durant le traitement a été beaucoup plus faible dans les groupes bénéficiant d'immunothérapie plus chimiothérapie, puisqu'en fait, sur 154 patients, cela fait 58 % dans ce groupe-là, alors qu'il y avait 63 % des patients dans le bras recevant la chimiothérapie. Donc en fait, ce sont des données que nous n'avons eues que par ce biais-là, les patients suivis dans le programme d'ATU, mais qui montrent, comme l'avait montré le Docteur PEROL, qu'il y a moins d'hospitalisations imprévues pour ces patients que pour les patients recevant la chimiothérapie.

M. DUFOUR, membre de la CT.- Le chiffre d'hospitalisations imprévues est très élevé dans ce que vous dites.

M^{me} URBIETA.- Il y a 58 % versus 63 % dans le groupe ayant reçu la chimiothérapie. Et il y avait aussi la proportion des patients qui avaient nécessité une visite aux urgences et qui était aussi moins importante dans le groupe IMFIZI plus chimiothérapie, qui était de 17 %, versus 23 % dans l'autre groupe. Voilà ce que nous avons eu sur cette période-là, mais peut-être que le Docteur PEROL peut aussi faire part de son expérience personnelle.

M. PEROL.- En fait, il faut bien voir que dans les hospitalisations non programmées, certaines sont liées aux effets secondaires. Et là, le fait d'augmenter la chimiothérapie, dans la mesure où la majorité des effets secondaires sont liés à la chimiothérapie, la majorité des événements indésirables sévères sont liés à la chimiothérapie, cela explique qu'en réduisant le nombre de cycles, on ait un petit peu moins de visites non programmées parce qu'il y a moins de toxicité pendant l'intercure.

Ensuite, il faut tenir compte aussi du fait qu'il y a une durée d'exposition au durvalumab qui est beaucoup plus longue et, de ce fait, cela augmente bien sûr la période d'exposition pendant laquelle les patients peuvent être réadmis aux urgences de manière non programmée. Dans la pratique clinique, beaucoup de ces visites non programmées sont liées à une progression de la maladie et ne sont pas forcément liées à une toxicité directe des traitements.

M. DUFOUR, membre de la CT.- Merci.

M. COCHAT, le Président.- Serge KOUZAN.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Oui, bonjour, Monsieur PEROL. Je voulais pondérer un petit peu cette présentation des événements indésirables. Je relis le listing de l'étude CASPIAN. D'abord, il y a 2,3 % de décès d'origine iatrogène, contre 0,8 dans le bras chimio. Il y a 41,9 % d'événements indésirables conduisant à l'interruption ou au report du traitement, versus 37. Il y a donc des événements indésirables immunomédiés chez 20 % des patients, bien sûr, sous durvalumab. Je pense que la question de la iatrogénie, elle est très pondérée et je ne pense pas qu'il y ait vraiment un différentiel majeur entre les deux bras. Ceci dit, le traitement, eu égard à la sévérité de la maladie, est globalement « bien toléré ». Mais en tout cas, il n'y a pas vraiment de différentiel majeur et il y a quand même des iatrogénies propres qui contrebalancent un petit peu la iatrogénie de la chimiothérapie.

M. PEROL.- C'est inévitable, pour répondre à votre commentaire. On a une durée d'exposition en médiane qui est de 19 semaines dans le bras contrôle contre 28 dans le bras expérimental. Donc il y a une durée de l'exposition aussi qui joue dans la fréquence des événements indésirables automatiquement. Après, le fait qu'il y ait des événements indésirables auto-immuns est actuellement inévitable, quelle que soit la pathologie traitée par les anti-PDL1.

Moi, je retenais surtout le fait qu'il y avait peu d'événements de grade 3 ou 4, moins de 5 % des patients. Il y a eu deux décès, dont un a été attribué seulement à la toxicité directe de l'immunothérapie, une pneumopathie interstitielle. Mais globalement, le fait qu'il y ait assez peu d'événements indésirables de grade 3 ou 4 liés à l'immunothérapie reflète vraisemblablement le fait qu'on a plus d'habitude maintenant de dépister, détecter précocement ces effets et qu'on les gère mieux. Je pense qu'il y a un effet d'apprentissage tout au long de l'immunothérapie curative et qui a probablement joué dans cette étude.

M. COCHAT, le Président.- OK, merci. Bernard GUILLOT.

M. GUILLOT, membre de la CT.- Merci, Monsieur PEROL, pour votre exposé tout à fait clair. Moi, je suis toujours un peu gêné sur ce type d'essai. Pour vous, quelle est la part du traitement d'entretien, du traitement d'attaque sur la survie globale ? Vous comparez un bras avec un traitement uniquement d'attaque et puis plus rien, et un bras avec un double traitement d'attaque et un traitement d'entretien. On a un peu de mal à se faire une idée sur la part respective de ces deux phases de traitement dans les résultats que l'on observe.

M. PEROL.- C'est une très bonne question, de savoir quelle est la part de la maintenance, la part de l'effet combiné des traitements. Ce que l'on sait, c'est que l'immunothérapie en maintenance ne fonctionne pas. C'est-à-dire que si vous faites suivre les quatre ou six cycles de chimiothérapie par soit du nivolumab, soit nivolumab ipilimumab, vous ne faites pas mieux qu'un placebo en termes de survie. Ce qui veut dire que pour que l'immunothérapie fonctionne dans cette pathologie, il faut qu'elle soit associée à la chimiothérapie.

Pourquoi ? Probablement avec le même rationnel que l'on associe l'immunothérapie à la chimiothérapie dans les cancers du poumon non à petites cellules, c'est que la chimiothérapie provoque une réponse. Elle provoque une destruction des cellules tumorales qui libèrent des néoantigènes, qui libèrent aussi beaucoup de signaux de danger qui sont

capables d'amorcer le cycle de la réponse immunitaire, donc de déclencher une réponse immunitaire.

Ensuite, pourquoi les courbes ne se séparent qu'à la fin de la chimiothérapie ? Probablement parce que les patients qui bénéficient de l'immunothérapie sont tous des répondeurs à la chimiothérapie. Tant que tous les patients sont sous chimiothérapie, évidemment, les courbes sont les mêmes et ensuite, lorsqu'on arrête la chimiothérapie, il y a ces patients pour lesquels il y a une réponse immunitaire qui a été initiée. Cette réponse immunitaire est entretenue et amplifiée par l'utilisation de l'immunothérapie. C'est à ce moment-là que l'on voit les courbes qui se séparent, parce que l'on a cette fraction de patients que malheureusement, on ne sait pas identifier aujourd'hui, mais qui bénéficient de cette réponse immunitaire qui est maintenue par les anti-PD1/PDL1. Le fait que cela ne fonctionne que lorsqu'on utilise les deux modalités en même temps vient vraiment à l'appui de cette stratégie, qui a été utilisée dans d'autres pathologies, de combiner les deux modalités de traitement. Je ne sais pas si j'ai été clair.

M. GUILLOT, membre de la CT.- C'est parfaitement clair.

M. COCHAT, le Président.- Ecoutez, on a terminé le temps. Je vous remercie beaucoup pour vos échanges et la qualité des propos et je vous remercie de vous déconnecter, en vous souhaitant une bonne journée.

(Heiner HAUG, Dr Maurice PEROL, Marisol URBIETA quittent la séance.)

M. COCHAT, le Président.- Est-ce qu'il y a des points de discussion encore ?

M. DUFOUR, membre de la CT.- C'est Patrick. Je crois que le problème qui est discuté, c'est celui de la liste en sus, très clairement. Pour TECENTRIQ, il est dans la liste en sus ? Je n'ai pas trop compris.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Non, a priori Patrick, il n'y est pas. Pardon, Sarah, allez-y.

M. DUFOUR, membre de la CT.- Il n'y a pas tellement de raison de faire une différence.

Mme KONÉ, pour la HAS.- C'est ça, on ne l'a pas aligné. On a mis une ASMR IV comme TECENTRIQ. On ne lui a pas mis d'ISP comme TECENTRIQ. Effectivement, le sujet de l'audition porte spécifiquement la reconnaissance d'un ISP.

M. COCHAT, le Président.- Et notre idée était de ne pas revenir sur cette absence d'ISP, mais en mentionnant la phrase, comme pour TECENTRIQ : « Il n'est pas envisageable en France de traiter ces patients dans cette indication sans IMFIZI ».

Chef de projet, pour la HAS.- Il n'y a pas eu la phrase mise pour TECENTRIQ.

M. COCHAT, le Président.- Oui, mais dans le temps, ce n'était pas la même chose. C'était il y a quelque temps déjà. On s'est dit ça hier.

Mme GRANDE, pour la HAS.- En fait, ce qu'on s'est dit, c'est que TECENTRIQ, on n'avait pas mis la phrase connue sous le terme de « phrase magique » par oubli, je pense. Ce sera

l'occasion, dans ce document, si vous souhaitez ajouter, de dire que ce n'est pas IMFIZI en fait. Ce sont des immunothérapies, qu'il s'agisse de TECENTRIQ ou d'IMFIZI, pour lesquelles il n'est pas envisageable que les patients français puissent ne pas avoir accès à ces traitements.

M. COCHAT, le Président.- Non seulement accès, mais ne puissent pas être traités sans ces traitements. Et nous voulions aussi envoyer un courrier à la DSS pour la nécessité de disposer de ce produit, malgré le fait qu'il ne soit pas sur la liste en sus.

Mme GRANDE, pour la HAS.- C'est la DGOS.

M. COCHAT, le Président.- Ah, la DGOS ? D'accord.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Oui, c'est une compétence DGOS, l'inscription en liste en sus. Enfin, peu importe, ministères.

Sarah KONÉ, pour la HAS.- Pierre, je ne sais pas si tu as vu, tu as des commentaires dans le chat, des personnes qui demandent à prendre la parole.

M. COCHAT, le Président.- Non, excusez-moi, je n'avais pas vu. Serge.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Effectivement, c'est juste un problème de liste en sus. Mais sinon, je me rappelle très bien, quand on avait déjà fait l'expertise de TECENTRIQ, d'ailleurs, des membres de la commission avaient souligné que si ce n'était pas les petites cellules, on aurait éventuellement mis un SMR faible, dans la mesure où ce n'est quand même pas une révolution. C'est vrai que c'est un premier apport après quarante ans de disette, mais le taux de répondeurs est un peu plus élevé. La durée de réponse reste à 5,1 mois dans les deux bras. Il y a très peu de réponses complètes : 2,2 % en durvalumab versus 0,7 %.

M. COCHAT, le Président.- La survie à deux ans, elle double.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Voilà, c'est un progrès, mais ce n'est pas non plus la même importance de progrès que pour les non à petites cellules.

M. COCHAT, le Président.- Oui, on est d'accord, mais on est dans un contexte – ce n'est pas à toi que je vais le dire – qui est tellement épouvantable. Je trouve que ce progrès est quand même...

M. KOUZAN, membre de la CT.- Tout à fait notable, mais après, de dire que c'est quatre ou six cures... C'était déjà quatre cures avant. Enfin, je pense qu'il y a un certain nombre d'arguments spécieux.

M. COCHAT, le Président.- OK. Étienne.

M. LENGLINE, membre de la CT.- Je vous ai remis les critères de la doctrine pour l'inscription sur la liste en sus : dans une maladie avec un besoin partiellement couvert, une prévalence faible, une gravité importante. Théoriquement, il faudrait démontrer une amélioration importante dans le parcours de santé. L'expert a dit, plusieurs fois d'ailleurs, qu'il n'y avait pas de dégradation du parcours de santé, mais il n'y a pas d'amélioration du parcours de

santé. Il n'y a pas vraiment les critères, en tout cas selon notre doctrine. Après, la discussion sur l'inscription sur la liste en sus, on a vu récemment que ces critères allaient probablement être amenés à changer. Ce n'est pas vraiment un débat qui doit avoir lieu, il me semble.

M. COCHAT, le Président.- Hugues.

M. BLONDON, membre de la CT.- Pour aller dans le sens d'Étienne, c'est que finalement, en termes d'utilisation de ressources, elle est plutôt plus importante avec l'immunothérapie puisqu'à la suite de la chimiothérapie qui clôture le traitement classique, il y a des perfusions d'immunothérapie en hôpital de jour, donc une consommation de ressources pas importantes.

M. COCHAT, le Président.- Je ne comprends pas pourquoi.

Mme KONÉ, pour la HAS.- Là pour le coup, pour IMFIZI, c'est en perfusion et c'est en association à la chimiothérapie. Il faut vraiment l'avoir en tête.

M. BLONDON, membre de la CT.- Et en entretien. C'est là où il y a plus de ressources et donc un parcours de soins qui n'est pas amélioré, en tout cas en termes d'utilisation de ressources.

M. COCHAT, le Président.- OK. Clémence.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- C'était juste un commentaire, mais je vois que vous avez dit un peu cela. En pratique, j'ai fait pas mal d'oncologie thoracique. C'est sûr, les petites cellules, c'est une maladie gravissime. L'immunothérapie, on la propose à tous les patients métastatiques parce que certes, cela augmente la survie. Il y a certains longs répondeurs. On ne sait pas les sélectionner, mais c'est vrai que dans la pratique, je trouve que c'est tout de même une vraie avancée. Si j'ai bien compris, si ce n'est pas sur la liste en sus, on n'aura donc plus accès à ces médicaments. J'imagine que cela doit inquiéter les pneumologues. Il y a un besoin médical.

Peut-être un commentaire. C'était l'organisation entre les deux études, l'atezolizumab dans l'essai IMpower dont il a parlé, qui est associé à la chimiothérapie, c'est toutes les trois semaines, la maintenance après l'association chimio/immuno, alors que dans l'essai CASPIAN qu'il nous a proposé ici, le durvalumab, c'est toutes les quatre semaines. C'est un petit peu moins fréquent, donc comme aujourd'hui en France, tout le monde fait chimio/immuno de toute façon, dans le cadre des deux ATU, il y en a un des deux, c'est un petit peu moins fréquent. Je voulais juste préciser cela parce que j'y ai pensé en entendant dans le discours.

M. COCHAT, le Président.- Du coup, j'ai une question pour toi, Clémence, ou pour Serge. Je n'ai pas bien compris pourquoi les autres immunothérapies ne sont pas associées aux deux cisplatine carboplatine. Il y a des raisons ou est-ce que c'est que les essais n'ont pas été construits comme cela ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- En fait, en ce qui concerne le carbo, il peut y avoir des réactions allergiques et donc il y a souvent de la corticothérapie qui était prescrite. Initialement, il y avait des états d'âme sur une coprescription avec carboplatine. Ce qu'il faut

savoir, c'est que carboplatine ou platine, la différence d'efficacité, c'est l'épaisseur d'un trait de crayon. Par contre, la différence, c'est dans la contrainte néphrologique puisque le platine nécessite une hyperhydratation et que donc, par exemple, quand il y a des métastases cérébrales, on est très réticents à faire une hyperhydratation à visée de sauvegarde néphrologique. Donc en fait, ce sont plutôt des questions de praticité que d'efficacité qui différencient.

M. COCHAT, le Président.- D'accord. Catherine ?

M^{me} SIMONIN, membre de la CT.- Je voudrais insister. Le cancer bronchique à petites cellules est un pronostic très sombre. S'il y a une espérance de vie à augmenter, cela me paraît évident qu'il faudrait que ce médicament, on change vraiment le principe de la liste en sus et qu'on se base plutôt sur le SMR que sur l'ASMR. Effectivement, dans le nombre de cures qui est réduit, peut-être que cela pourrait impacter le système de santé mais c'est une vraie question de savoir qu'il y a des ATU aujourd'hui et que derrière, les patients n'auront plus accès à ce médicament.

M. COCHAT, le Président.- C'est vrai. Bernard ?

M. GUILLOT, membre de la CT.- On se heurte toujours à ce problème de liste en sus. On ne prend pas nos décisions en fonction de l'accès ou pas de l'accès de la liste en sus. On a essayé de bricoler cette petite phrase pour insister auprès de la DGOS sur le fait qu'il y a effectivement une nécessité d'avoir ces produits, mais on ne peut pas changer les règles du jeu à cause de cela.

Sur la liste en sus, il y a une expérimentation qui, d'après ce que vous avez présenté, Mathilde et le bureau, sera sans doute de nature – en tout cas, je l'espère prochainement – à rendre plus juste cette attribution des médicaments sur la liste en sus. Mais je ne vois pas pourquoi aujourd'hui on changerait notre méthodologie et notre cotation sur les dossiers en fonction de ce paramètre. INCENTRIQ est dans la même situation. C'est extrêmement malheureux. Moi, j'ai joué en tant que praticien de terrain pendant des années sur ce sujet-là, mais ce n'est pas nous qui changeons cette règle.

M. COCHAT, le Président.- Oui, c'est sûr. C'est vrai que nos commentaires itératifs peuvent peut-être influencer.

M. GUILLOT, membre de la CT.- Le discours de la commission n'a pas été étranger au fait qu'il y ait une expérimentation. Il faut continuer à faire du lobbying là-dessus.

M. COCHAT, le Président.- OK. Je propose qu'on passe au vote. Je ne sais pas ce que l'on va voter. On peut voter le maintien de ce que nous avons dit avec l'ajout de la phrase magique. Finalement, c'est ça. C'est donc le maintien des conclusions. Le chef de projet voulait intervenir ?

Chef de projet, pour la HAS.- Je pense qu'on doit voter avant le vote de l'ISP sur la phrase. Je vous présente la phrase.

M. COCHAT, le Président.- Oui, tout à fait.

Chef de projet, pour la HAS.- Le laboratoire voulait l'ajout d'une phrase qui dit que : « en raison d'alternatives restreintes à ce stade de la maladie, et conformément aux recommandations nationales et internationales en vigueur, il n'est pas envisageable de traiter un patient ayant un CBPC étendu sans disposer des immunothérapies », et donc d'IMFIZI.

Et donc le bureau proposait d'ajouter : « La commission précise qu'il n'est pas envisageable de traiter en première intention les patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules sans disposer des immunothérapies TECENTRIQ et IMFIZI », sachant que, comme nous l'avons dit, TECENTRIQ n'a pas eu cette phrase qui a été mise. Il n'y a pas eu d'ISP. Donc ce serait un rajout pour IMFIZI en précisant les deux immunothérapies.

M. KOUZAN, membre de la CT.- J'ai une question : est-ce qu'il ne faut pas le rajouter rétrospectivement à TECENTRIQ ?

M. COCHAT, le Président.- On ne peut pas, je pense. Mathilde ?

Mme GRANDE, pour la HAS.- Il faudrait se ressaisir de l'avis. Néanmoins, cet avis étant plus récent, il couvrira l'ensemble des recommandations. Il s'appliquera aux deux, forcément.

M. COCHAT, le Président.- Oui. TECENTRIQ peut l'utiliser.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Exactement. C'est pour ça qu'il faut qu'on le mentionne précisément dans la phrase, comme cela a été mentionné d'ailleurs ici.

M. COCHAT, le Président.- Patrick, un dernier commentaire.

M. DUFOUR, membre de la CT.- Oui, juste parce que cette phrase-là, je comprends bien ce qu'elle veut dire, on sous-entend qu'il faut qu'elle soit dans la liste anti-IIa. Mais quand on dit « sans disposer », on en dispose. Il faut simplement que l'hôpital la paie, donc c'est sans disposer des moyens de fournir ce produit. Moi, j'ai ce problème-là dans le pancréas avec ABRAXANE qui n'est pas dans la liste en sus. Donc on le prescrit, mais il faut que l'hôpital paie. En fait, le problème est là. Parce que le médicament a une AMM, et il va avoir un prix. S'il n'est pas sur la liste, il faudra l'acheter. C'est ça le problème. C'est le problème de l'achat. Est-ce qu'on met les pieds dans le plat et on dit « sans qu'il y ait les moyens de le financer » ?

M. COCHAT, le Président.- La proposition de Catherine est pas mal. Je ne sais pas si l'on peut mettre « une équité d'accès » peut-être en plus, « avec équité d'accès » après la virgule ?

Mme SIMONIN, membre de la CT.- Je me permets de prendre la parole. En fonction des établissements dans lesquels les patients se font soigner, soit l'hôpital ou le centre de lutte contre le cancer a les moyens, soit il ne l'a pas et cela provoque une iniquité d'accès sur le territoire.

M. BINARD, membre de la CT.- Et est-ce qu'on ne peut pas mettre les pieds dans le plat en disant qu'il faut que ce soit sur la liste en sus ?

Michel CLANET, le vice-président.- Sans disposer équitablement d'immunothérapie.

M. COCHAT, le Président.- Il ne faut pas employer le terme de « liste en sus » dans notre conclusion, je pense.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Disons que ce n'est pas votre mandat. On ne vous demande pas votre avis là-dessus, ce n'est pas du tout le process. Par contre, on pourrait le réécrire plutôt dans l'autre sens et on prend en compte vos commentaires en disant que l'on rappelle qu'aujourd'hui, tous les patients qui ont besoin d'une immunothérapie doivent pouvoir bénéficier de ce traitement dans les meilleures conditions.

M. COCHAT, le Président.- Et puis il faudra bien le préciser dans le courrier qu'on fera aussi.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Donc ça vous irait de dire : « la commission rappelle que tous les patients qui ont besoin des immunothérapies pour la prise en charge de leur cancer bronchique à petites cellules doivent pouvoir y accéder dans les meilleures conditions » ?

M. COCHAT, le Président.- Oui.

M. BINARD, membre de la CT.- Est-ce que c'est vraiment « qui ont besoin » ? Parce que cela peut être un peu subjectif. Est-ce que tous les patients en première intention sont susceptibles d'avoir un accès équitable ?

M. COCHAT, le Président.- On dit au début qu'il n'est pas envisageable de traiter.

Françoise DEGOS, la vice-présidente.- Non, on a changé la phrase.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Oui, c'était pour la retourner, mais comme vous voulez.

M. BINARD, membre de la CT.- Oui, je suis d'accord pour la retourner. Mais après, quand on dit juste « les patients qui en ont besoin », c'est subjectif.

Françoise DEGOS, la vice-présidente.- « Qui justifient », moi je mettrais. Et « disposer équitablement des immunothérapies ».

M. BINARD, membre de la CT.- « Qui répondent à l'indication », comme Michel le suggérait. Ce n'est pas mal, ça « que tous les patients qui répondent à l'indication soient susceptibles d'avoir un accès équitable à une immunothérapie, que ce soit TECENTRIQ ou IMFINZI ».

M. GUILLOT, membre de la CT.- Il faut mettre le terme « équitable », c'est important.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Donc « tous les patients qui répondent à l'indication des immunothérapies dans les petites cellules doivent pouvoir avoir... »

Françoise DEGOS, la vice-présidente.- « bénéficier »

Mme GRANDE, pour la HAS.- Alors allez-y, Françoise, on vous écoute.

Françoise DEGOS, la vice-présidente.- « bénéficier équitablement »...

M. COCHAT, le Président.- « disposer », ce n'est pas faux non plus. « Avoir accès » ou « disposer ».

Mme GRANDE, pour la HAS.- « Doivent pouvoir accéder à ces traitements dans les meilleures conditions. »

Un intervenant.- « qui sont équitables ».

M. COCHAT, le Président.- Le terme « équitable » est important.

Mme GRANDE, pour la HAS.- « Et dans les meilleures conditions », je pense que c'est pas mal quand même, parce qu'il y en a qui nous font des appels de fonds pour avoir ces traitements.

Françoise DEGOS, la vice-présidente.- « En première intention ».

M. COCHAT, le Président.- Mais on garde le début de la phrase. Mathilde, tu es d'accord ?

Mme GRANDE, pour la HAS.- Oui, tout à fait. C'était pour reprendre les mots. Si vous voulez que je vous la lise avec les deux, ça va être plus facile : « Tous les patients qui répondent à l'indication des chimiothérapies en première intention de prise en charge du cancer bronchique à petites cellules doivent pouvoir accéder à ces traitements, qu'il s'agisse de TECENTRIQ ou d'IMFINZI, de manière équitable et dans les meilleures conditions. »

M. COCHAT, le Président.- Oui, ça me va.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Est-ce que je pourrais poser une question ? Sur le plan de l'ATU, etc., quelle est la mécanique et à quel moment les patients seront susceptibles de ne pas pouvoir bénéficier actuellement de ce traitement ? Parce que si par exemple, vous répondez dans six mois, il faudrait que l'on revoie le problème dans six mois.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Je n'ai pas compris quand tu dis Serge « vous répondrez dans six mois ».

M. KOUZAN, membre de la CT.- C'est vrai qu'on a deux solutions : soit on fait cette phrase, etc., soit on accorde à tous les deux l'ISP parce que les convolutions administratives font qu'actuellement, etc. Je pense qu'il ne faudrait pas qu'on soit dans une situation où on remplit, on fait notre travail, mais derrière, cela ne suit pas. Après, il y a des patients qui, dans six mois, neuf mois, à la fin de l'ATU, seront en situation de non-bénéfice de l'immunothérapie. En fait, c'est une question naïve parce que je ne connais pas les mécaniques précises.

M. DUFOUR, membre de la CT.- En fait, il me semble que l'ATU tombe dès qu'il y a une AMM, non ?

Mme GRANDE, pour la HAS.- L'ATU tombe dès qu'il y a une AMM, mais il y a le post-ATU qui s'enclenche en général, qui couvre la période jusqu'à l'inscription. Je ne sais pas si le ministère ou l'ANSM veut compléter ça. En tout cas, Serge, sur les options que tu proposais, il y en a une qui ne me paraît pas possible parce qu'en fait, elle n'est pas dans votre scope et dans votre périmètre, c'est de se dire qu'au regard des problématiques administratives, vous évaluez un ISP au regard des problématiques administratives et non pas des données cliniques. Ça, c'est vrai que ce n'est pas ce qui est attendu de vous. Finalement, c'est un

levier que vous ne pouvez pas utiliser. Ce n'est pas une possibilité, même si l'on comprend bien, vous ne pouvez pas évaluer pour vos critères médicaux au regard des conséquences qu'elles engendrent et dépendre de cette évaluation pour rendre accessible un médicament. Ça, ce n'est pas possible. Cela écarte cette option-là, Serge.

On vote, Pierre ?

M. COCHAT, le Président.- Étienne, je ne comprends pas bien ce que tu veux dire « on n'a pas les critères de l'ISP ». Non, on ne les a pas. On ne les aura pas.

Mme GRANDE, pour la HAS.- On ne les aura jamais.

M. LENGLINE, membre de la CT.- Si on n'a pas les critères de l'ISP, on ne les a pas *basta*.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Oui, du coup, on dit la même chose.

M. COCHAT, le Président.- Je propose qu'on vote sur la phrase.

Mme GRANDE, pour la HAS.- On peut peut-être voter en un seul coup comme il est 25, c'est-à-dire que vous votez si vous êtes OK pour ajouter la phrase et si vous êtes pour le maintien ou le changement ? Ça t'irait, Pierre ?

M. COCHAT, le Président.- Oui, peut-être dans l'ordre inverse : maintien, changement. Maintien ou pas de l'avis et ajout de la phrase.

Mme GRANDE, pour la HAS.- C'est l'inverse excusez-moi. C'est : est-ce que vous êtes pour un ISP, dans ce cas-là, c'est un changement ou est-ce que vous êtes contre l'ISP, et c'est le maintien. Et derrière, pour ou contre l'ajout de la phrase.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme GATTULLI.- Nous avons 20 voix pour pas d'ISP, 2 abstentions. Nous avons 21 voix pour l'ajout de la phrase et 1 abstention.

Mme GRANDE, pour la HAS.- On vous propose de l'adopter sur table.

M. COCHAT, le Président.- Oui, on l'adopte sur table.