



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 décembre 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. CALQUENCE – Audition

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport. Il y a trois personnes du laboratoire dans la salle d'attente. Il y a un numéro de téléphone portable, je ne sais pas qui c'est. Je vais faire entrer les trois personnes identifiées.

(Les représentants du laboratoire rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames d'ASTRAZENECA. Je ne sais pas si tout le monde est connecté.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- J'ai un numéro de portable, je ne sais pas si quelqu'un du laboratoire tente de se connecter aussi via un numéro de portable.

Hassiba Ould Lahsen.- Nous sommes trois.

Aymeric Tetafort.- Je suis connecté par téléphone par ailleurs.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- D'accord.

Pierre Cochat, Président.- Merci de vous joindre à nous. Nous allons voir ensemble le dossier de CALQUENCE avec d'abord une présentation par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes de présentation et nous aurons dix minutes de questions-réponses avec vous.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Le laboratoire ASTRAZENECA sollicite aujourd'hui une audition suite à l'avis de la commission de la transparence du 17 novembre 2021 concernant la réévaluation, à la demande du laboratoire, de la spécialité CALQUENCE en monothérapie dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique chez les patients prétraités ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Pour rappel, dans l'avis du 17 novembre 2021, la commission avait estimé que le SMR était important et l'ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique incluant l'ibrutinib, compte tenu :

- de la démonstration sur la survie sans progression, qui était un critère de jugement principal d'une étude de non-infériorité seulement de l'acalabrutinib versus ibrutinib dans une étude randomisée en ouvert avec un seuil prédéfini discutable de 1,429 pour la borne supérieure de l'intervalle de confiance du hazard ratio, soit une baisse importante consentie de la médiane de survie sans progression de 30 % par rapport à l'ibrutinib ;
- d'une incidence des fibrillations atriales, qui était un critère de jugement secondaire hiérarchisé, plus faible dans le groupe acalabrutinib que dans le groupe ibrutinib (9,4 % versus 16 %) mais de la prédominance des incidences des fibrillations auriculaires de grades 1 et 2 (moins cliniquement pertinentes) ;
- de l'absence de données de démonstration d'un gain en survie globale par rapport à

l'ibrutinib, ainsi que sur l'incidence des syndromes de Richter (critères secondaires hiérarchisés), en raison de l'interruption de la séquence hiérarchique en amont.

Je laisse la parole au laboratoire.

Aymeric Tetafort.- Je vais commencer par me présenter. Je suis Aymeric Tetafort, je suis Directeur accès au marché oncologie chez ASTRAZENECA France. Je suis accompagné du Docteur Hassiba Ould Lahsen, Directrice médicale hématologie chez ASTRAZENECA France. Nous avons également avec nous le Professeur Véronique Leblond, hématologue, qui nous accompagne en qualité d'expert externe et qui se présentera dans quelques minutes.

Avant de revenir sur les objectifs de cette audition, il me semblait important de rappeler le contexte d'évaluation de nos spécialités CALQUENCE dans la leucémie lymphoïde chronique, qui est sa primoindication. Le 5 mai dernier, la commission de transparence a rendu un avis favorable à la prise en charge de CALQUENCE en monothérapie et en combinaison en première ligne de traitement, matérialisé par un SMR important et un ASMR de niveau V comparativement à la stratégie thérapeutique incluant ibrutinib, et également en seconde ligne chez des patients réfractaires ou en rechute, dans une population restreinte, à savoir chez les patients ne présentant pas un statut haut risque. En effet, la commission de transparence a considéré qu'il était nécessaire de restreindre cette indication dans l'attente de disposer de données comparatives par rapport à ibrutinib, considéré comme le standard de traitement à cette place dans la stratégie thérapeutique.

C'est à ce titre qu'ASTRAZENECA, moins de deux semaines après la publication de l'avis définitif, à savoir le 23 mai dernier, a soumis un dossier d'évaluation s'appuyant sur une troisième étude de phase 3 qui est l'étude ELEVATE R/R, une étude de non-infériorité qui visait à comparer notre spécialité CALQUENCE, donc acalabrutinib, à ibrutinib. Le 18 novembre dernier, nous avons reçu le projet d'avis de la commission de transparence pour lequel nous nous félicitons des conclusions qui ont été rendues par la commission, à savoir la levée de cette restriction s'appuyant sur les nouvelles données de cette étude ELEVATE R/R et l'octroi d'un SMR important et d'un ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique incluant ibrutinib. Nous ne reviendrons pas, au cours de cette audition, sur ces conclusions que nous acceptons.

Concernant l'objectif de l'audition et le motif de sollicitation de cette audition, ASTRAZENECA a noté la recommandation qui a été faite par la commission de la transparence dans le projet d'avis, et ASTRAZENECA souhaiterait non pas la retirer, mais la modifier et la généraliser à l'ensemble de la classe pharmacologique, à savoir les inhibiteurs de BTK, par souci d'équité.

Je vais maintenant laisser la parole au Professeur Leblond, qui va vous exposer le contexte et les éléments déterminants cliniques qui nous amènent à revendiquer cette modification de recommandation.

Véronique Leblond.- Merci beaucoup. Bonjour à toutes et à tous. Je suis Véronique Leblond, je suis hématologue à la Pitié Salpêtrière et vice-présidente du groupe coopérateur FILO sur la leucémie lymphoïde chronique, la maladie de Waldenström et les leucémies aiguës myéloblastiques.

Comme vous le savez, la leucémie lymphoïde chronique est une pathologie du sujet âgé, puisque la médiane d'âge est de 72 ans, et un quart des patients ayant une leucémie lymphoïde chronique ont au moins, voire plus, deux comorbidités. Ces comorbidités sont le plus souvent l'hypertension artérielle et le diabète, qui sont des comorbidités qui sont des facteurs de risque pour faire des fibrillations atriales. 13 % des patients ont déjà des maladies cardiovasculaires avérées au moment du diagnostic.

Concernant la fibrillation atriale, vous savez qu'indépendamment du grade, les complications peuvent être graves, en particulier thromboemboliques, avec des AVC, nécessitant pour la majorité des patients une mise sous traitement anticoagulant lorsque cela arrive, ce qui va beaucoup complexifier notre prise en charge, les patients étant sous inhibiteur de BTK ayant déjà des risques hémorragiques importants. Je pense que c'est vraiment à prendre en compte.

Les patients et les médecins sont très preneurs d'inhibiteurs de BTK, qui sont quand même des médicaments très efficaces dans la LLC avec un profil de tolérance amélioré, en particulier cardiovasculaire.

Dans l'essai ELEVATE R/R, on a comparé ibrutinib versus acalabrutinib. L'objectif primaire, qui était la survie sans progression avec un critère de non-infériorité, a été atteint. Dans les critères hiérarchiques, il y avait la fibrillation atriale qui était un critère secondaire hiérarchisé de supériorité. Comme vous le voyez sur cette diapositive, l'incidence cumulée de fibrillation auriculaire est nettement inférieure chez les patients traités par acalabrutinib versus ibrutinib, avec un hazard ratio de 0,52.

Il existe également moins d'hypertensions artérielles, même si c'était un critère exploratoire, de façon significative avec un hazard ratio de 0,34.

Cela étant dit, je voulais vraiment signaler que les hématologues sont tout à fait au courant des risques cardiovasculaires de cette classe thérapeutique, comme le montrent les recommandations du FILO qui, en ce qui concerne la mise sous inhibiteurs de BTK, demandent de façon systématique un électrocardiogramme pour tous les patients, et, pour les patients âgés ou des patients avec des antécédents cardiovasculaires, un bilan beaucoup plus complet cardiovasculaire avec échographie, holter, etc. Également, dans les recommandations européennes de KUSMO, les patients qui sont sous inhibiteurs de BTK doivent avoir un bilan cardiovasculaire et ces recommandations soulignent à nouveau le risque de cette classe thérapeutique.

Là, nous avons en plus deux inhibiteurs de BTK à utiliser chez nos patients. Il est vrai qu'en fonction du contexte et du profil patient, nous utiliserons, chez des patients à haut risque cardiovasculaire ou avec des antécédents, un inhibiteur de BTK moins cardio-toxique.

De plus, nous voulions souligner que nous allons lancer une étude dans le groupe qui s'appelle FOLLOW qui va être une étude pour générer de nouvelles données en vie réelle chez 1 000 patients atteints de LLC traités, quel que soit le traitement, pour avoir à la fois le profil de toxicité et l'efficacité en vie réelle.

Je laisse maintenant de nouveau la parole à ASTRAZENECA et je vous remercie pour votre attention.

Aymeric Tetafort.- Merci, Professeur Leblond pour cet exposé. Vous l'avez compris, nous sommes dans un contexte de pathologie qu'est la LLC où des complications que sont les fibrillations atriales sont bien connues, contexte d'autant plus important que le patient atteint de LLC est un patient âgé et comorbide. Ce risque inhérent aux caractéristiques des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, âgés et comorbides, semble majoré par l'utilisation des inhibiteurs de BTK.

Néanmoins, à la lumière des résultats de l'étude ELEVATE R/R, comparant acalabrutinib à ibrutinib, il a été démontré, et la CT l'a reconnu, qu'il y a eu une réduction statistiquement significative du nombre de fibrillations atriales lors de l'utilisation d'acalabrutinib. Ce risque de fibrillation atriale est matérialisé dans les recommandations des sociétés savantes et pris en compte dans la pratique courante chez les hématologues. Ainsi, à la lumière de ces éléments et de ce contexte, et par principe d'équité, ASTRAZENECA souhaiterait non pas que cette recommandation soit supprimée, mais bien qu'elle soit généralisée à l'ensemble de la classe pharmacologique. Ainsi, nous avons proposé une reformulation que vous pouvez voir en bas de slide, afin que celle-ci puisse être considérée comme généralisée par principe d'équité.

Je vous remercie pour votre attention. Nous nous tenons à votre entière disposition pour répondre à vos éventuelles questions.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Avez-vous des questions ou des commentaires ? Jean-Claude ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Pour le laboratoire, je précise que je suis cardiologue et rythmologue. Je suis tout à fait d'accord avec vous pour dire que le risque de fibrillation atriale n'est pas spécifique de votre produit. On sait qu'il est commun à tous les ITK, qui ont une toxicité directe sur le muscle atrial. Sur les modèles expérimentaux, la toxicité atriale semble plus prononcée pour l'ibrutinib que pour l'acalabrutinib.

Le problème que j'ai avec l'étude ELEVATE, c'est la faiblesse d'évaluation de votre critère « incidence de nouvelles FA ». Je rappelle que vous en avez fait un premier critère secondaire hiérarchisé. Vous avez rappelé que les patients atteints de LLC sont majoritairement âgés, avec de fréquentes comorbidités cardiovasculaires. Vous n'êtes pas sans savoir pas que dans la population générale de patients avec FA, il y en a environ un tiers qui sont totalement et restent asymptomatiques, et que cette proportion augmente avec l'âge et les comorbidités.

On sait aussi que ces formes silencieuses comportent un risque plus élevé d'accident thromboembolique, possiblement parce que reconnues plus tardivement que les formes symptomatiques. Dans votre étude, vous n'avez pris en compte que des formes symptomatiques et documentées, ce qui peut paraître un peu surprenant pour une étude qui a été finalisée en 2020 et où, je le rappelle, vous avez fait de l'incidence de nouvelles FA votre premier critère secondaire hiérarchisé.

Je voulais juste souligner cela. Je me suis étonné, comme d'autres, de l'absence de monitoring ECG, ne serait-ce que par des holters itératifs, dans une étude de ce type.

Pierre Cochat, Président.- Vous avez peut-être des commentaires ?

Hassiba Ould Lahsen.- Oui. Nous sommes tout à fait alignés sur cela. Nous avons lu vos commentaires et les sténotypies là-dessus. Nous comprenons aussi votre positionnement là-dessus. Le suivi de la fibrillation atriale a été fait dans l'étude ELEVATE R/R qui avait démarré en 2016 de la même manière qu'il a été fait dans les autres études LLC. Il est vrai qu'aujourd'hui, on recommande un meilleur suivi des patients atteints de LLC qui sont sous I-BTK. Néanmoins, cela a été fait de la même manière dans les deux bras. Nous entendons bien votre commentaire et nous comprenons votre positionnement en tant que cardiologue et rythmologue sur la question.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Vos résultats ne sont valables que chez les patients avec fibrillation atriales symptomatiques documentées. Je crois que parler d'inclusion de nouvelles FA, avec un terme qui est un terme général et qui devrait couvrir toutes les formes cliniques, est quand même un abus de langage.

Hassiba Ould Lahsen.- Sur l'étude, évidemment, nous n'avons souligné que les fibrillations atriales étaient identifiées à l'inclusion et au moment du suivi, à partir du grade 1, mais effectivement les asymptomatiques pouvaient échapper à la surveillance qui a été réalisée au cours de l'étude ELEVATE R/R.

Véronique Leblond.- D'un autre côté, je pense que c'est la même chose pour l'ibrutinib. Indépendamment de cela je comprends très bien votre commentaire, mais en pratique clinique, on est quand même preneur d'un traitement même si ce n'est pas parfait — moins cardiotoxique en termes de FA.

La fibrillation auriculaire, on l'a retrouvée en post-enregistrement de l'ibrutinib. Cela n'avait absolument pas été signalé dans les essais thérapeutiques et ce sont les données de vraie vie qui ont attiré notre attention sur le risque. Le risque existe, il augmente avec le temps, et cela va jusqu'à 35 % lorsqu'on monitorise les patients avec l'ibrutinib, par exemple. Je pense que ce sont vraiment les cliniciens qui ont utilisé ce traitement qui ont mis le doigt sur cette complication alors qu'elle n'avait absolument pas été mise en évidence dans les essais thérapeutiques.

Aymeric Tetafort.- Si je puis compléter les dires de mes collègues, je pense que cela corrobore aussi notre volonté de ne pas supprimer cette recommandation mais bien de la maintenir car elle nous paraît en effet légitime, mais de l'élargir à l'ensemble de la classe par principe d'équité, parce qu'elle n'est pas spécifique à l'acalabrutinib, comme vous l'avez rappelé, Docteur. Elle est généraliste, et c'est justement l'objet de notre recommandation.

Pierre Cochat, Président.- Merci pour les échanges. Nous avons une question d'Étienne Lengliné.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Non, en fait c'était la même que Jean-Claude. C'était le fait que nous avions été un peu déçus du monitoring des fibrillations atriales. Il aurait été bien de démontrer de façon robuste que le traitement était moins cardiotoxique. C'était la même question. Je suis d'accord que ce n'est pas un effet propre au médicament.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Si ce n'est pas le cas, merci beaucoup à ASTRAZENECA et à Madame Leblond. Bonne journée, au revoir.

Aymeric Tetafort.- Merci, au revoir.

(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Y a-t-il d'autres commentaires ? Étienne, veux-tu ajouter quelques commentaires ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je trouvais que leur demande était pertinente. Après, je n'ai pas très bien compris pourquoi il y avait besoin d'une audition pour modifier cette phrase qui aurait pu faire l'objet uniquement d'une observation écrite.

Il faut faire un monitoring, à la fois sous l'ibrutinib et sous l'acalabrutinib. Après, j'aurais plutôt tendance à citer les médicaments plutôt que de mettre « inhibiteurs de BTK » parce que l'effet est supposé être un effet off-target sur une kinase qui est impliquée dans le tissu nodal et ce n'est possiblement pas lié uniquement à l'inhibition de BTK. Je mettrais donc « ibrutinib et acalabrutinib » plutôt que « inhibiteurs de BTK » en général, puisqu'il en a d'autres en développement pour lesquels on ne connaît pas l'éventuelle toxicité sur le tissu nodal. Serge Kouzan a une question.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, c'est une petite question de process. Faudrait-il mentionner également cela pour l'ibrutinib dans l'avis rendu il y a je ne sais combien d'années ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ajouter la phrase dans les avis ibrutinib ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Cela nécessiterait de repasser les dossiers ibrutinib. Je pense que c'est un peu compliqué. Peut-être que Sophie peut commenter.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Si vous le désirez, nous pouvons le rappeler. Après, au niveau historique, je ne sais pas trop si l'on met à jour comme cela.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Peut-être que le mieux est l'ennemi du bien.

Pierre Cochat, Président.- Élisabeth a un petit souci. Elle a été déconnectée.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Je pense qu'il faut voter sur les changements proposés par le Bureau et également sur le libellé de l'ASMR puisque cela touche l'ASMR et ils demandaient quelques modifications sur ce libellé. Ce sont les deux slides que je vous proposais de voter.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Ce que je comprenais de cette demande d'audition du laboratoire, c'est qu'ils avaient l'impression que dans notre libellé, nous ne ciblions que leur médicament et ils ne voulaient surtout pas voir apparaître en première ligne que l'acalabrutinib donnait des fibrillations auriculaires.

Ma question était donc la suivante. Est-ce qu'effectivement, dans le libellé de notre avis, nous parlons de l'acalabrutinib — puisque c'est le médicament qui était à l'étude — ou est-ce que

nous parlons des deux médicaments ? Devons-nous parler des deux, c'est-à-dire parler aussi du comparateur dans nos conclusions ?

Pierre Cochat, Président.- On peut. C'est ce qu'on propose dans la colonne de droite.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- D'accord. C'est pour cela que vous avez mis « compte tenu de la toxicité, etc. ». Je n'avais pas vu la proposition du Bureau.

Pierre Cochat, Président.- C'est une question de forme, mais pourquoi est-il marqué « avis CT du 14 décembre », en haut ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- En fait, c'est la proposition sur laquelle nous votons, la colonne la plus à droite.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais nous ne sommes pas le 14 décembre. C'est le Bureau qui a proposé cela.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Oui, c'était le Bureau du 14 pour l'avis du 15.

Pierre Cochat, Président.- Voilà, nous sommes d'accord. Ce n'est pas grave. C'est ce que nous vous proposons, il me paraît correct de mentionner les deux produits. Si c'est réglementairement d'accord, je trouve que c'est préférable. Je suis tout à fait d'accord avec l'analyse de Sylvie, c'est important de le présenter comme cela. Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci. Je voudrais savoir quel était l'usage. Est-ce que dans un avis CT sur une molécule on commente les autres dans cette partie-là ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- L'essai comparait les deux.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est vrai. Merci.

Claire Brotons, pour la HAS.- Si je peux me permettre de compléter, dans la mesure où vous parlez de la stratégie, et où finalement la toxicité intervient dans le choix de la molécule pour la stratégie, vous pouvez très bien le faire.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait. Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pourquoi ce qui a été souligné tout à l'heure sur le fait que cela a été quand même imparfaitement évalué a-t-il disparu de votre avis ?

Un chef de Projet, pour la HAS.- La proposition est de garder le commentaire du laboratoire mais en mettant « acalabrutinib et ibrutinib » à la place de la classe pharmacologique, mais on peut très bien garder la remarque sur l'étude ELEVATE dans les discussions liées à l'étude, sur le fait que cela a été imparfaitement évalué et compte tenu des événements symptomatiques.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Où va-t-on le mettre ? Je n'ai pas compris. C'est ailleurs ?

Un chef de Projet, pour la HAS.- Dans la partie discussion de l'étude.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- D'accord. Je trouvais que c'était important à souligner, quand même.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Oui, tout à fait, c'est pour cela que nous le mettrons dans la partie discussion vraiment propre à l'étude.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Nous ne voulions pas changer l'ASMR. Nous voulions maintenir les commentaires.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ils ne le demandent pas.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Je reprends ce que nous avons dit au Bureau, mais en fait ce n'était pas là-dessus que cela portait.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Nous sommes obligés de voter cette partie parce que cela touche l'ASMR et ce sont des observations écrites qui ont été faites par le laboratoire. Ce sont les deux slides à faire voter. Je vous mets la première pour commencer.

Pierre Cochat, Président.- Nous allons les voter globalement, pour être. Non ?

Un chef de Projet, pour la HAS.- Comme vous voulez.

Il est proposé de modifier le paragraphe sur les recommandations particulières, en citant spécifiquement, à la place de « classe pharmacologique », l'acalabrutinib et l'ibrutinib. C'est donc la recommandation particulière. Il est également proposé de mettre en discussion la remarque sur l'étude ELEVATE.

Pour le paragraphe ASMR, il est proposé de laisser le libellé tel qu'il est rédigé dans l'avis du 17 novembre 2021.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Concernant le commentaire de Serge de tout à l'heure, dans l'avis de l'ibrutinib on parle déjà de la toxicité cardiaque, donc nous vous proposons de ne pas rappeler ibrutinib.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Je vous propose de voter sur ces deux modifications, pour ou contre.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour les modifications proposées par la commission.