



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

1. Avis économique SCEMBLIX (NOVARTIS PHARMA SAS) - ECO-EFFI 593

M^{me} PARIS.- Nous pouvons passer à l'adoption de l'avis de SCEMBLIX.

Une chef de projet de la HAS.- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter le dossier SCEMBLIX du laboratoire Novartis indiqué dans la leucémie myéloïde chronique en phase chronique. Nous tenons à remercier très chaleureusement nos rapporteurs, Driss et Hassan, pour les échanges que nous avons eus tout au long de l'instruction de ce dossier, ainsi que tous les chefs de projet pour les échanges lors de l'instruction de ce dossier. À noter que le laboratoire n'avait pas demandé de rencontrer pré-dépôt avec le SEM pour cette spécialité.

Au niveau du contexte réglementaire, il s'agit d'une primo-inscription. Le laboratoire demande l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, aux collectivités et divers services publics. La spécialité a obtenu son statut de médicament orphelin depuis le 24 mars 2020 et une AMM centralisée depuis le 25 août 2022 dans l'indication suivante : traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase.

En termes d'accès dérogatoire, le produit était sous ATU nominative depuis 2019 et en accès précoce depuis le 14 avril 2022.

En ce qui concerne le contexte clinique, la leucémie myéloïde chronique est un syndrome myéloprolifératif résultant d'une anomalie cytogénétique acquise qui génère un chromosome 22 anormal dit Philadelphie positive, qui provoque la fusion du gène ABL et du gène BCR.

La leucémie myéloïde chronique se décline en trois phases : la phase chronique qui nous concerne ici, la phase accélérée et la phase blastique. C'est une maladie rare. On dénombre 872 nouveaux cas et 11 404 prévalents en France en 2018. Le pronostic dans cette indication est globalement favorable. La survie est estimée à 85 % à cinq ans en France quelle que soit la ligne de traitement. En phase chronique, l'évolution est lente et asymptomatique dans environ 50 %.

L'asciminib est le premier traitement de la classe des inhibiteurs à STAMP₁. C'est un inhibiteur allostérique qui permet de rétablir l'inhibition physiologique de la protéine kinase native perdue lors de la fusion des deux gènes PCR et APL1.

Actuellement, en termes de stratégie thérapeutique, 5 ITK sont autorisés en Europe :

- un ITK de première génération, l'imatinib ;
- trois ITK de deuxième génération : le dasatinib, le nilotinib et le bosutinib ;
- un ITK de troisième génération : le ponatinib.

En ce qui concerne la prise en charge, les recommandations de l'ESMO de 2007 sont affichées à l'écran. En troisième ligne et plus, il n'existe pas de recommandation précise sur le choix de l'ITK à prescrire. Ce choix dépend de l'objectif du traitement, de l'âge du patient, de ses comorbidités, de la gravité de la pathologie et du profil de tolérance de chaque traitement.

L'alternance des différents ITK est souvent nécessaire à cause des résistances et/ou d'intolérances. Le retraitement par ITK précédemment reçu est possible. Il n'y a pas de recommandation formelle concernant l'ITK à utiliser en deuxième ligne puisqu'ils n'ont pas été comparés entre eux.

- La demande de remboursement est superposable à l'AMM. L'industriel revendique un SMR important, une ASMR III dans la stratégie de prise en charge, un prix de [REDACTED] euros pour une boîte de 60 comprimés. Il ne revendique pas l'impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.
- La population cible revendiquée est de 1 667 patients en année une, 1 748 patients en année deux et 1 825 patients en années trois. Nous y reviendrons lors de l'analyse de l'impact budgétaire.
- L'industriel revendique un chiffre d'affaires prévisionnel en deuxième année pleine de commercialisation de [REDACTED] d'euros.

Les données à l'appui de cette demande de remboursement sont issues de l'étude ASCEMBL, une étude de phase III de supériorité. C'est l'étude pivot qui a comparé asciminib versus bosutinib. Elle a inclus 233 patients. Parmi les critères d'exclusion, on avait notamment la présence d'une mutation T315I ou V299L et une greffe antérieure.

Le critère principal était le taux de réponse moléculaire majeur avec une différence de 12,2 points entre le groupe asciminib et le groupe bosutinib. Parmi les critères secondaires, on retrouvait en exploratoire la survie sans progression et la survie globale. La qualité de vie était également un critère de jugement exploratoire. À noter qu'au niveau de la tolérance, dans le groupe asciminib, il y a eu 56,4 % d'EI sévères de grade ≥ 3 , versus 68,4 % dans le groupe bosutinib.

L'industriel a réalisé une MAIC, pour comparer les données d'ASCSEMBL et PACE, étude de phase II non comparative évaluant ponatinib. Au niveau de l'effectif, l'étude PACE regroupait 444 patients. Il n'y avait pas de restriction sur le statut T135I, sur le nombre de lignes antérieures ou sur la réalisation antérieure d'une allogreffe. La réponse moléculaire majeure était un critère secondaire de jugement, le critère principal étant la réponse cytogénétique majeure.

Les résultats de la MAIC montrent un odd ratio de 1,78 d'asciminib versus ponatinib en termes de réponse moléculaire majeure à 6 mois et de 1,74 à 12 mois. La tolérance n'a pas été discutée par l'industriel dans cette étude.

En ce qui concerne les choix structurants de l'analyse économique:

- L'objectif est conforme à l'AMM et à la demande de remboursement.
- La population d'analyses correspond à la population pour laquelle le remboursement est sollicité.
- Le type d'analyse retenu et déposé par l'industriel est une étude de minimisation des coûts.
- La perspective est restreinte au système de santé.
- L'horizon temporel est à durée déterminée de cinq ans.
- Le taux d'actualisation est conforme au guide méthodologique.

Avant l'échange technique, l'industriel avait fait le choix de comparer l'asciminib au bosutinib et au ponatinib. Post-échange technique sur la base des données d'une récente étude sur le SNDS, l'imatinib, le dasatinib et le nilotinib, des ITK de première et de deuxième génération, ont été ajoutés aux interventions comparées.

On vous projette les données de l'étude SNDS qui montrent bien que les parts de marché des traitements initiés en troisième ligne et plus depuis environ 2016, 2017, sont quasiment équivalentes entre tous les ITK commercialisés. C'est pour cela que le laboratoire a inclus tous les ITK en option comparée.

Une chef de projet de la HAS.- On va revenir sur le type d'analyse développée par l'industriel, une étude de minimisation des coûts. On va ensuite vous en présenter l'analyse critique.

Sur le principe, l'étude de minimisation des coûts vise uniquement à comparer les coûts des stratégies comparées et ne peut être réalisée uniquement si l'efficacité et la tolérance, donc indirectement la qualité de vie, des stratégies comparées sont équivalentes.

D'une part, le type d'analyse développé est incohérent avec le design et les résultats de l'essai de supériorité ASCEMBL qui ont montré la supériorité d'asciminib par rapport au bosutinib sur le taux de réponse moléculaire majeur et sur la tolérance. Ce sont ces résultats qui ont amené l'industriel à revendiquer une ASMR III versus bosutinib. Par conséquent, l'étude de minimisation des coûts n'est pas cohérente avec l'objectif formulé par l'industriel, qui était d'analyser l'efficacité d'asciminib. Or, une étude de minimisation des coûts ne le permet pas.

Par ailleurs, l'un des arguments qui revient pour justifier ce type d'analyse par l'industriel, c'est le fait d'éviter toutes les incertitudes que pourraient générer les extrapolations des bénéfices d'asciminib en termes de survie globale et de survie sans progression, des critères immatures dans l'essai ASCEMBL, mais également en termes de qualité de vie. Toutefois, l'incertitude sur les extrapolations ne peut être un argument recevable pour remettre en cause à la fois la faisabilité ou la pertinence d'une analyse coût-utilité ou d'une analyse coût-efficacité.

L'industriel présente aussi un certain nombre d'arguments qui laissent entendre que la mise en évidence d'un bénéfice sur la survie globale ou sur la qualité de vie d'asciminib ne serait pas appropriée. On va vous présenter tous les arguments, mais à ce stade, on peut déjà dire qu'il n'y a aucune documentation par des comparaisons de données cliniques, directes ou indirectes pour l'ensemble des ITK qui permettraient de soutenir l'étude réalisée. Et aucune discussion des profils de tolérance entre les ITK versus asciminib et de l'impact associé sur l'efficacité, puisque les événements indésirables peuvent avoir un impact en fonction de leur nature, sur les coûts ainsi que sur la qualité de vie n'a été apportée. Il peut être intégré dans une analyse d'efficacité sous forme de désutilité.

Concernant les justifications pour ne pas présenter une analyse coût-utilité, le principal argument, c'est le fait que la démonstration d'un bénéfice sur la qualité de vie ne serait pas appropriée et ne serait pas réalisable. L'industriel a présenté les scores d'utilité à l'inclusion dans ASCEMBL et a considéré qu'il y avait une bonne stabilité des scores d'utilité entre les différentes lignes.

Par ailleurs, il explique que dans ASCEMBL, le taux de recueil des questionnaires après le changement de ligne n'était pas conséquent, donc ne permettait pas d'alimenter le modèle de manière robuste. Il n'y aurait pas de source méthodologiquement fiable et robuste dans la littérature pour documenter la baisse de l'utilité entre les lignes de traitement.

Ces arguments nous ont semblé discutables. L'absence de réalisation d'une analyse coût-utilité n'est pas justifiée du fait des caractéristiques de la pathologie en termes d'objectifs thérapeutiques qui sont d'atteindre une réponse acceptable pour retarder la progression vers des phases accélérées avec un fort taux de mortalité associé, ainsi que du fait du parcours des patients avec l'administration de lignes successives d'ITK qui ne sont pas dénués d'événements indésirables. La réalisation d'une analyse coût-utilité aurait permis d'apprécier le bénéfice de santé en termes de qualité de vie, a minima sur la tolérance et quelle que soit la quantité du bénéfice estimé en termes d'années de vie gagnées. Même si les sources identifiées dans la littérature présentaient certaines limites, elles auraient pu être mobilisées dans une analyse d'efficacité du type ACU.

Une étude réalisée à partir des réponses au questionnaire EQ-5D-3L réalisé chez 350 patients français atteints de LMC en 2018 a montré une différence significative de l'utilité entre les lignes de traitement et qui aurait pu être mobilisés dans l'ACU. À noter que des ACU ont été développées et évaluées par d'autres agences à l'international.

En termes de justification sur l'absence d'analyse de type ACE, l'un des arguments de l'industriel est de dire que la survie globale ne peut être spécifiquement attribuée à un ITK, mais à l'ensemble des séquences thérapeutiques. Il justifie la réalisation d'une étude de minimisation des coûts par les résultats de l'analyse SNDS qui a révélé un risque de décès et de progression similaire quelle que soit la ligne de traitement, et une mortalité semblable à celle de la population générale, ce qui sous-entendrait que lorsqu'un patient est stabilisé par une séquence d'ITK et un ITK, il obtiendrait une survie équivalente à celle de la population générale. L'industriel estime que l'asciminib prendra une place similaire à celle des autres ITK dans la stratégie thérapeutique.

Le argumentaires ne nous semble pas acceptable. D'une part, l'industriel n'a étayé cette hypothèse d'équivalence que par des données en vie réelle. Il aurait pu mieux documenter ces éléments avec des comparaisons directes ou indirectes des essais cliniques pour estimer l'efficacité relative de l'asciminib par rapport à toutes les options comparées, puisque dans le dossier nous avons uniquement les données d'ASCEMBL et une comparaison indirecte avec PACE.

Par ailleurs, les taux de décès par ITK supposés équivalents et issus du SNDS ne sont pas présentés, ni retrouvés dans les documents fournis par l'industriel. Par ailleurs, on estime que la portée des données de SNDS, tous ITK confondus, est assez limitée dans la mesure où l'asciminib n'était pas commercialisé au moment des analyses. L'effet causal d'asciminib versus les autres ITK aurait dû être mieux documenté. A noter également que des MAIC ont été réalisées et soumises auprès d'autres agences HTA, mais elles n'ont pas été présentées dans le dossier pour la HAS.

En conclusion nous proposons une réserve majeure qui porte sur le type d'analyse réalisée et sa justification. L'EMC développé est inappropriée et ne permet pas d'évaluer l'efficacité de l'asciminib. Une ACU ou a minima une ACE aurait dû être proposée afin de documenter l'efficacité d'asciminib. La réalisation d'une ACU ou a minima d'une ACE aurait été attendue compte tenu de la pathologie, de sa prise en charge, du profil de tolérance des différents ITK et des bénéfices d'asciminib revendiqués par l'industriel.

En l'absence d'une ACU ou d'une ACE documentée avec une exploration d'incertitudes complètes, il est difficile de se prononcer sur l'efficacité du produit et sur l'utilisation de méthodes alternatives pour l'évaluation économique.

Une chef de projet de la HAS.- Nous allons développer le modèle et les hypothèses du modèle fait par le laboratoire, même si l'étude de minimisation des coûts n'est pas acceptable et est invalidée par la CEESP.

En termes de structure du modèle, c'est un modèle de semi-Markov à deux états de santé : l'état de service en progression et l'état de survie post-progression. La modélisation s'appuie sur un profil type de patients moyens issus de l'étude clinique ASCEMBL de l'essai pivot, à savoir principalement des patients initiant une troisième ligne à hauteur de 52 %, une quatrième ligne à hauteur de 37 % et une cinquième ligne à hauteur de 9 %. Au-delà de la critique invalidant l'étude de minimisation des coûts, la structure du modèle en tant que telle est acceptable.

Le laboratoire a intégré des coûts spécifiques selon l'ITK (les coûts d'acquisition, les coûts à l'initiation du traitement) et des coûts communs à tous les ITK en termes de suivi de la maladie. Il a formulé plusieurs hypothèses. Nous allons revenir sur trois grandes hypothèses :

- La première hypothèse porte sur la progression et la mortalité

En effet, le laboratoire fait l'hypothèse que les durées de traitement dans l'état dernière ligne sont dépendantes des probabilités mensuelles de progression ou de décès, avec une probabilité de progression ou de décès constante entre les différentes lignes de traitement et entre les différents traitements. Cette probabilité estimée à partir des données d'ASCEMBL à 0,03 et est appliquée à chaque début de ligne pour tous les traitements de la même manière. Ainsi, la méthode de calcul du taux de progression et du taux de décès ne permet pas d'assurer sa validité et sa robustesse étant donné le peu de données de long terme disponibles dans l'essai ASCEMBL. Par ailleurs, l'industriel a testé en analyse de sensibilité en scénario, le taux de progression et de décès issus de l'étude SNDS estimé à 4,8 %, proche de celui de l'étude d'ASCEMBL estimé à 3,9 %. Les résultats de cette analyse en scénario n'impactent pas les résultats de l'EMC. Ainsi, l'hypothèse d'équivalence du risque de mortalité et de progression, indépendamment de l'ITK reçu et de la ligne de traitement, demeure très incertaine en l'absence de données cliniques probantes et d'analyse de sensibilité en scénario explorant ce choix. Cela ne fait toutefois pas l'objet de réserves car c'est en lien avec la réserve majeure portant sur le type d'analyse.

- La deuxième porte sur la durée de traitement.

L'industriel fait l'hypothèse, d'une part, que les durées de traitement de la ligne actuelle et de la ligne ultérieure sont équivalentes et, d'autre part, que la durée de traitement d'asciminib et de ponatinib est équivalente, et la durée de traitement de bosutinib est équivalente à celle de l'imatinib, du dasatinib et du nilotinib.

En ce qui concerne l'asciminib, l'équivalence entre asciminib et le ponatinib, l'industriel base son hypothèse sur les données du SNDS. Toutefois, l'hypothèse est susceptible de favoriser le produit puisque dans le SNDS, le HR de ponatinib versus bosutinib est de 0,51 en troisième ligne, mais il est de 1,09 en quatrième ligne. Donc, la durée de traitement de bosutinib et de ponatinib semble très proche en quatrième ligne, ce qui introduit une incertitude quant à cette équivalence entre ponatinib et asciminib. L'équivalence entre bosutinib et les autres ITK semble acceptable au vu des données SNDS.

Toutefois, une autre incertitude persiste, l'incertitude qui concerne l'estimation de ces durées de traitement. Les durées de traitement d'asciminib et de bosutinib, qui servent de base pour l'estimation des durées de traitement des autres ITK, sont basées sur les courbes de Kaplan-Meier de l'essai ASCEMBL. Toutefois, il y a une incertitude sur la transposabilité à la pratique courante, notamment pour le bras bosutinib puisque les durées de traitement dans ASCEMBL pour le bosutinib sont très courtes au vu des données SNDS.

Ainsi, nous vous proposons une réserve importante sur la méthode d'estimation des durées de traitement des ITK qui soulève deux incertitudes :

- une incertitude sur la transposabilité des durées de traitement modélisées à partir de l'essai ASCEMBL pour le bras bosutinib par rapport à la pratique courante ;
- une incertitude sur la validité de l'hypothèse d'équivalence des durées de traitement entre asciminib et ponatinib qui n'est pas étayée par les données disponibles, notamment en quatrième ligne.

L'impact de l'estimation des durées de traitement sur les résultats de l'étude de médiation de coûts est important.

- La dernière hypothèse porte sur les arrêts temporaires.

L'industriel a fait le choix d'appliquer une même durée d'arrêt temporaire, indépendamment de l'ITK reçu et de la ligne de traitement. Cette période d'arrêt temporaire est basée sur les données de l'étude ASCEMBL de 1,39 mois et est appliquée en début de chaque ligne de traitement et à l'ensemble des traitements de manière identique, afin de calculer les coûts de traitement de la ligne correspondante. Nous vous proposons sur ce point une réserve mineure avec le libellé suivant : l'application d'une durée équivalente d'interruption temporaire de traitement à chaque début de ligne, indépendamment du traitement considéré sur la base des données de l'essai ASCEMBL, n'est pas étayée. L'impact de ce choix sur les résultats est inconnu en l'absence d'analyses de sensibilité adaptée.

Nous allons maintenant vous présenter les résultats de l'étude de minimisation des coûts qui sont invalidés du fait de la réserve majeure sur le type d'analyse. Nous vous présentons tout de même les différentiels de coûts totaux sous l'hypothèse d'une efficacité équivalente en tout point entre les options comparées. En tenant compte des hypothèses formulées par l'industriel, une baisse de 49 % du coût d'acquisition de l'asciminib serait nécessaire pour minimiser les coûts versus le comparateur agrégé.

En termes d'exploration d'incertitudes, les hypothèses qui influencent le plus les résultats sont les hypothèses liées aux données identifiées à partir de l'étude SNDS en termes de posologie, d'arrêt de traitement et de durée de traitement. En termes d'analyse de sensibilité déterministe, les paramètres qui ont le plus d'influence sur le différentiel de coûts versus asciminib sont les durées de traitement, les arrêts de traitement, les taux de progression et les doses moyennes du nilotinib et du bosutinib qui semblent avoir des arrêts plus fréquents pour des problèmes de tolérance. Ils sont donc plus soumis à des ajustements posologiques.

Une chef de projet de la HAS.- Nous passons à l'analyse de l'impact budgétaire. L'objectif était d'étudier l'impact sur les dépenses de l'Assurance maladie de l'introduction d'asciminib. Un horizon temporel de cinq ans a été considéré en commençant la modélisation en 2023 jusqu'en 2027. La perspective était conforme et correspondait à celle de l'Assurance maladie obligatoire. La population et les comparateurs étaient identiques avec ceux retenus dans l'EMC.

Le type de modèle était un modèle dynamique prenant en compte la population prévalente, le stock de patients évoluant au cours du temps. Elle se distinguait en deux types de cohortes : les patients prévalents qui ne changeaient pas de ligne et les patients prévalents qui expérimentaient une nouvelle ligne. À cela, s'ajoute la population incidente qui était stable au cours du temps et estimée à 161 patients. Le modèle dynamique permettait l'introduction des patients qui progressent ou qui décèdent chaque année. Ces patients sortaient de la population cible.

Au niveau du type de modèle, on a considéré qu'il était recevable et justifié compte tenu de l'évolution de cette pathologie chronique.

La population cible a été estimée sur la base des résultats de l'étude SNDS. Cette analyse SNDS présente l'avantage de ne pas multiplier les sources de données pour estimer la population cible, bien qu'elle présente ses propres limites du fait de l'algorithme de calcul, notamment l'exclusion de 2 248 patients incidents ayant initié un ITK entre 2010 et 2018 en l'absence d'éléments indiquant s'ils étaient traités ou non par une PMC.

Ainsi, l'effectif modélisé en 2020 de 1 238 patients prévalents est susceptible d'être sous-estimé par les limites de la méthodologie adoptée dans l'algorithme de calcul à partir des données du SNDS.

La population prévalente n'a pas fait l'objet d'analyse de sensibilité adaptée. Seule la population incidente a été testée dans l'analyse de sensibilité déterministe. On propose deux réserves sur ces aspects :

- une réserve importante sur l'estimation de la population cible susceptible d'être sous-estimée ;
- une réserve mineure sur l'exploration de l'incertitude dans l'analyse de sensibilité déterministe qui n'est pas complète, en ne prenant pas en compte notamment la population prévalente, ainsi que le diagramme de Tornado qui n'a pas été présenté.

La population modélisée en 2020 de 1 238 patients est inférieure à la population cible estimée dans l'avis de la Commission de la Transparence d'asciminib qui était de 1 540 à 2 130 patients prévalant en 2018. Cette estimation est différente, notamment du fait de la méthodologie adaptée puisque lors de l'évaluation par la CT, les données du SNDS n'étaient pas encore disponibles.

Selon une analyse de sensibilité conduite par le service, en utilisant la borne inférieure et supérieure de la population prévalente estimée en 2018 par la Commission de Transparence et selon les hypothèses du laboratoire concernant l'évolution de la population incidente et du nombre de patients qui progressent et qui décèdent, la population cible estimée en 2027 pourrait être en réalité augmentée de 18 à 39 %, ce qui augmenterait l'impact budgétaire de 20 à 44 %.

Sur le tableau de gauche, vous sont présentés les parts de marché :

- Dans le scénario sans asciminib, les parts de marché sont estimées à partir du SNDS. Elles sont supposées constantes au cours du temps et indépendantes du parcours thérapeutique du patient.
- Dans le scénario avec asciminib, il y a une hypothèse de prise de marché en 2023 de [REDACTED] pour asciminib avec un pic atteint en 2026 à [REDACTED]

En termes de modélisation de l'évolution des patients dans l'analyse d'impact budgétaire, nous proposons deux réserves mineures.

- L'application d'un taux annuel de progression et de décès similaires pour tous les ITK estimé à partir du SNDS :

L'industriel aurait dû mieux documenter l'absence d'utilisation des taux de mortalité et de progression issus des essais cliniques dans l'analyse de référence de l'AIB. L'utilisation des données du SNDS est discutable en raison de l'adoption d'un taux unique pour tous les ITK. Elles demeurent dans l'absolu incertaines puisque ce sont des données en vie réelle, d'autant plus que l'asciminib n'était pas commercialisé au cours de la période d'analyse. Aucune analyse de sensibilité adaptée n'a été présentée. Toutefois, l'impact de l'utilisation des données du SNDS est attendu limité du fait des caractéristiques de la pathologie et de son évolution en termes de décès ou de progression au cours du temps.

- La deuxième réserve mineure concerne l'application d'une durée d'arrêt temporaire à l'initiation d'une nouvelle ligne similaire pour tous les ITK estimés à partir de l'essai ASCSEMBL :

Cette hypothèse demeure discutable et non justifiée au vu des profils de tolérance variable des ITK. L'impact n'est pas exploré, mais attendu limité compte tenu des hypothèses considérées sur l'évolution des cohortes.

En termes de coûts intégrés dans l'AIB, seuls les coûts d'acquisition et de suivi spécifiques à l'initiation d'un ITK sont considérés. Nous proposons une réserve mineure sur l'absence de prise en compte des coûts associés aux événements indésirables graves de grade ≥ 3 conduisant à une hospitalisation qui n'est pas justifiée et qui ne permet pas d'objectiver les économies potentielles sur la prise en charge des événements indésirables liés aux ITK.

En termes de résultats, l'impact du traitement de [REDACTED] patients par asciminib sur les dépenses de l'Assurance maladie est estimé à [REDACTED] d'euros, ce qui correspondrait à une augmentation de 42 % des dépenses de l'Assurance maladie dans cette indication. Cela a été corrigé par rapport au projet d'avis qu'on vous a envoyés. L'impact budgétaire serait négatif lorsqu'une baisse du coût d'acquisition d'asciminib de 49 % est considérée.

En synthèse des propositions de réserve :

- Pour l'EMC, nous proposons une réserve majeure, une réserve importante et deux réserves mineures ;
- pour l'AIB, nous proposons une réserve importante et quatre réserves mineures.

En ce qui concerne la conclusion de l'avis tous les arguments que nous vous vous a présentés aujourd'hui s'y retrouve. Je ne sais pas s'il est utile de les reprendre.

M^{me} PARIS.- Non, l'avis a été distribué. Je suis juste un tout petit peu inquiète des répétitions. C'est plus une question de forme que de fond. On peut passer aux rapporteurs, Driss et Hassan.

Si les membres de la CEESP ont des remarques à faire sur la formulation des conclusions, on les prendra en compte.

M. BERDAÏ.- Merci aux chefs de projet pour le gros travail fourni sur ce dossier et la présentation qui vient d'être faite, ainsi qu'Hassan pour son expertise. Je serai, du fait de l'exhaustivité de la présentation, relativement bref mais j'aimerais insister sur trois points.

Bien évidemment, comme cela a été dit, cette pathologie est une pathologie chronique d'évolution lente. L'objectif du traitement est de retarder le passage à des phases durant lesquelles la prolifération cellulaire devient plus importante. L'introduction des ITK a été un progrès substantiel dans la prise en charge de ces maladies.

Du fait de cette évolution lente, on a une survie relativement importante. Comme cela a été dit, toutes lignes confondues, on a une survie estimée à 85 % à cinq ans. En troisième ligne, ce qui nous intéresse plus particulièrement dans l'indication de ce médicament pour ce dossier, on a une survie moindre, néanmoins estimée à 75 %. C'est le premier point de remarque qui vient à l'appui de ce qui a été dit sur le choix de l'horizon temporel. Un horizon temporel à cinq ans pour une pathologie chronique pour laquelle, en troisième ligne, 75 % des patients sont survivants, me paraît insuffisant.

Plus important, par rapport à la stratégie de soumission du dossier en le basant sur une étude de minimisation des coûts qui suppose en particulier une survie équivalente, comme sur beaucoup d'aspects, le laboratoire, dans son dossier, émet des hypothèses tout à fait autorisées, mais elles apparaissent contradictoires par rapport au contenu du dossier. Je l'explique sur ce point relatif à ce choix de présentation d'étude de minimisation des coûts et d'hypothèses de survie équivalente. L'essai de phase III comparatif randomisé en ouvert qui expose un certain nombre de biais est globalement satisfaisant, avec une méthodologie exposée à certains biais indiqués vu les circonstances, a abouti à une ASMR confirmée, pas le niveau III demandé, mais IV par la Commission de Transparence. L'étude princeps de phase III pivot avait pour objectif principal de montrer une différence en termes de réponse moléculaire majeure. C'est un bon choix parce que cette réponse moléculaire majeure en termes de RMM à 24 semaines pour l'objectif principal, mais elle a été mesurée plus tard, peut être corrélée à la survie sans progression et la survie.

Ici, on a des résultats satisfaisants. C'est une étude de supériorité avec une RMM à 26 % versus 13 % pour un comparateur indiqué, le bosutinib qui est le meilleur choix actuellement en termes d'indication puisque c'est celui qui apparaît le plus comparable en termes d'usage clinique par rapport au produit qu'on évalue. Une différence significative à l'avantage du dossier présenté qui est confirmée à 96 semaines. Les auteurs de la publication assise sur cette étude sortie en 2021

disent de façon très claire que cette différence est favorable et est corrélée à la survie sans progression et à la survie. C'est un élément important de contradiction entre la proposition d'étude de minimisation des coûts qui suppose une évolution dans le temps des patients similaires, une survie équivalente et des conclusions d'auteurs, dont le premier auteur est l'expert principal et un expert bien établi dans le sujet, étant l'industriel en la matière.

Par ailleurs, dans cet essai, le taux d'arrêt prématuré pour raison d'effets indésirables était de 6 % dans le groupe traité par SCEMBLIX, l'asciminib, versus 21 % chez le comparateur, le bosutinib.

Tous ces éléments n'apparaissent pas compatibles avec la proposition d'assise du dossier sur une étude de minimisation des coûts. Une incompréhension de ma part par rapport à cette stratégie, c'était le point principal. J'ai déjà cité le point de l'horizon temporel et du choix à cinq ans.

Mon dernier point, qui est peut-être marginal par rapport aux deux premiers, est relatif à l'impact budgétaire et aux indications validées par les AMM respectivement européennes et américaines. Comme cela a été dit aussi dans la présentation par les chefs de projet, c'est le premier type d'ITK d'une nouvelle classe qui agit avec un mode d'action spécifique qui lui donne un intérêt, notamment pour les patients mutés dits T315I. Stricto sensu, l'indication clinique validée par l'Agence européenne ne fait pas mention de cette mutation. Par contre, la posologie exposée dans le résumé des caractéristiques du produit n'est pas compatible avec l'utilisation chez ces patients, puisque les patients mutés ont besoin de cinq fois la dose de celle des patients non mutés T315I et qui représentent le gros de la cohorte de ces patients atteints de LMC.

Néanmoins, la FDA l'autorise spécifiquement. Par ailleurs, le comparateur de l'asciminib dans cette indication, le ponatinib, présente un profil d'effets indésirables au niveau cardiovasculaire qui peut amener à choisir l'asciminib selon les données actuellement disponibles. On ne peut pas exclure que la mise à disposition des prescripteurs du SCEMBLIX ne s'accompagne d'un usage clinique à posologie quintuplée chez des patients mutés T315I, bien que l'indication européenne dans tous ses aspects, notamment l'aspect posologie, ne le permette pas. Sur ce point, il est intéressant de noter dans l'avis de la Commission de Transparence de novembre 2022 qu'il y a eu une évaluation dans le cadre de la mise à disposition précoce de ce produit à 11 % des patients traités dans le cadre de l'accès précoce. 11 % des patients traités présentaient cette mutation. 11 % des patients traités à une posologie quintuple n'excluent pas un impact budgétaire, même si stricto sensu, on pourra reprocher dans cette évaluation le fait que l'on n'est pas exactement dans l'indication évaluée.

Je voulais résumer et reprendre, sur ces trois points, des éléments qui me paraissaient importants à souligner. Merci.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Hassan.

M. SERRIER.- Merci aux chefs de projet et à Driss pour les échanges, pour cette présentation très claire pour un dossier qui n'était pas simple. Je pense que tout le monde a compris que le point central du dossier, c'était le choix de faire une minimisation des coûts. Avant de revenir sur ce point, peut-être un regret, comme souvent, l'absence d'une contribution d'association de patients. C'est malheureusement souvent le cas. Je pense qu'ici en particulier, cela aurait été intéressant avec les discussions sur l'impact potentiel sur la qualité de vie ou non. Cela aurait pu être intéressant d'objectiver l'impact du produit, notamment sur la qualité de vie.

Le deuxième point très rapide pour souligner que l'étude sur le SNDS, il était intéressant d'avoir cette étude. Elle a apporté des réponses, elle a permis des modifications intéressantes du dossier. Évidemment, elle n'a pas répondu à tout. Elle n'a pas permis de justifier le choix de l'étude de minimisation des coûts.

Comme je l'ai dit, c'est le cœur du dossier pour moi. Je vais axer mon propos et quelques remarques là-dessus, parce que cela drive absolument tout. Je pense qu'il est important de rappeler que le fait d'aller vers une étude de minimisation des coûts, il y a une hypothèse forte sur l'efficacité du produit, mais cela impacte également l'étude de coûts. En considérant qu'il n'y a pas de différence d'efficacité, on ne modifie pas l'efficacité et l'efficacité impacte les coûts.

Cela a été dit également, ce choix a conduit dans le dossier à beaucoup d'incohérences qui rendaient la lecture du dossier compliqué. La principale a été soulignée par Driss, c'est le fait de revendiquer d'une ASMR III et de supposer une efficacité en tout point identique. *A priori*, c'est déjà compliqué.

La preuve qu'une ACU ou a minima une ACE n'était pas réalisable n'a pas été apportée, alors que des dossiers ont été déposés à l'étranger pour le même produit et que la majorité des publications dans le domaine dans la littérature étaient bien des études ACE ou ACU.

Il est important de cibler le propos sur l'étude de minimisation des coûts aussi par le fait que c'est le premier modèle, comme le disent les industriels. C'est le premier modèle de minimisation des coûts qui est présenté et soumis à la Haute Autorité de Santé en France.

Il est important de rappeler quelques points. Rappeler que l'étude de minimisation des coûts suppose que l'efficacité et les bénéfices sont en tout point identique, et pas seulement la survie. Cela veut dire que l'on suppose que tous les impacts, y compris sur la qualité de vie et sur la

tolérance, tout est identique. C'est une hypothèse très forte, comme Lionel l'avait souligné lors du GT. Cette hypothèse est rarement rencontrée dans la réalité.

Il est aussi important de dire très clairement qu'à ce jour, les conditions d'éligibilité et d'évaluation médico-économique sont incohérentes avec une étude de minimisation des coûts. Le recours à ce type d'études en analyse de référence, même dans un souci de simplification, ne semble pas approprié.

Pour conclure, je suis totalement en accord avec l'ensemble des réserves et conclusions de l'avis.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Avez-vous des commentaires sur la manière dont les conclusions sont rédigées ? Je peux vous faire part des commentaires que j'ai transmis hier. Je propose qu'on supprime des choses qui sont des répétitions. C'est quelque chose que l'on a très souvent dans la partie synthèse et conclusion de la CEESP. On a tendance à beaucoup répéter des choses qui sont d'abord énoncées dans les conclusions sur l'efficience et l'impact budgétaire, ensuite les répéter dans la conclusion globale. Quand cela ne s'impose pas ou quand c'est quelque chose sur lequel on a envie d'insister, on peut éviter de le répéter.

À propos de ce que tu viens juste de mentionner, Hassan, c'est-à-dire le fait que le recours à une étude de minimisation des coûts était justifié dans certains cas précis. Je proposais d'enlever la dernière phrase de ce petit paragraphe surligné en gris : « *La CEESP souhaite préciser que dans ces circonstances, malgré le fait que l'efficience du produit ne puisse être démontrée, une EMC peut être réalisée à titre informatif* ». J'ai peur que ce soit plus confusant qu'autre chose. Ou alors il faudrait en analyse complémentaire ou quelque chose de plus précis. Honnêtement, je trouve qu'il y a une contradiction majeure entre le fait de revendiquer une ASMR III, même si c'est sur un marqueur biologique très prédictif de la survie. J'imagine mal que la CT pourrait accorder une ASMR III sans une très forte présomption qu'il y a un impact sur la survie ou au moins sur la qualité de vie. Je n'ai pas l'impression que la CEESP, dans l'analyse des produits qui arrivent au guichet de la CEESP, n'a guère de raison de voir des études de minimisation des coûts. Je pense que ce n'est pas logique. Je serai assez pour supprimer cette phrase pour éviter qu'elle invite ou qu'elle leurre les laboratoires qui déposent des dossiers.

Est-ce que vous êtes d'accord ? Emmanuel.

M. RUSCH.- J'avais deux questions. Je suis d'accord avec ce que tu viens d'évoquer. J'avais deux questions.

La première, je comprends que dans d'autres pays, on a des études coût-utilité et coût-efficacité. Ma question est : Est-ce que l'industriel explique pourquoi chez nous, c'est plutôt une étude de

minimisation des coûts et chez les autres, c'est plutôt autre chose ? Est-ce qu'il y a une réponse à cela ?

Ma deuxième question porte sur la question de la tolérance. J'ai compris que l'industriel n'avait pas exploré le côté tolérance. On est bien sur une ATU depuis 2019. Il n'y avait pas de recueil de données sur la tolérance consécutive à cet ATU ?

M. BERDAÏ.- Je pourrais répondre éventuellement sur le deuxième point.

M^{me} PARIS.- Driss, je t'en prie.

M. BERDAÏ.- Sur la sécurité de l'emploi, première remarque, c'est le fait que pour des médicaments en ATU puis en accès précoce, l'organisation de la collecte d'information, en particulier sur les effets indésirables, cela reste relativement limité en nombre. Le circuit d'information est relativement lourd à gérer et les données sont quelquefois difficilement accessibles.

Je vais reprendre un propos dès que je le retrouverai du laboratoire que j'ai cité dans mon rapport. Il note, à l'appui de ce que je disais sur le différentiel observé dans l'étude ASCSEMBL, notamment un taux d'arrêt prématuré pour effets indésirables qui reste de 6 % avec le produit que l'on évalue versus 21 % pour le comparateur justifié. Pour citer notamment le laboratoire sur ce point : « *Une amélioration du profil de tolérance avec respectivement 7,7 % et 26,3 % de patients ayant arrêté le traitement par asciminib et bosutinib à cause de la survenue d'effets indésirables de façon plus large* ». Tous les éléments qui apparaissent dans le dossier font apparaître un meilleur profil en termes d'effets indésirables moindres dans le produit évalué par rapport au comparateur.

Je ne sais pas si je réponds à la question. Si ce n'est pas le cas, je suis prêt à compléter mon propos.

M. RUSCH.- Merci beaucoup, Driss. C'est tout à fait clair. Je suis surpris que sur cette réflexion autour de ce traitement, on puisse ne pas traiter de la tolérance alors qu'il y a des données sur la tolérance. Cela revient à la question de l'efficacité. Je trouve que c'est presque maltraitant de nous amener à nous prononcer sur un dossier dans lequel les questions des effets indésirables et de tolérance ne sont même pas abordées considérant que c'est sans objet peut-être pour l'industriel.

M. BERDAÏ.- Je n'irai pas jusque-là. Je considère avant tous les résultats de l'étude ASCSEMBL comme étant ceux qui sont les plus comparables. Dans l'exercice de comparaison aux autres ITK, ce sont les plus solides d'un point de vue méthodologique par rapport à un comparateur qui a été bien choisi dans l'étude de phase III. On est souvent déçu par rapport aux attentes que l'on peut

avoir, que ce soit en critères d'évaluation d'efficacité ou de sécurité d'emploi, par rapport à l'organisation du circuit d'information dans le cadre des ex-ATU et de l'accès précoce.

Une chef de projet de la HAS.- Effectivement, nous aussi, nous avons été assez embêtés de ne pas avoir de discussion sur le profil de tolérance de tous les ITK. C'est un point qu'on a souhaité souligner à la fois dans l'analyse critique de l'étude de minimisation des coûts et dans l'AIB. On a proposé une réserve mineure d'ailleurs dans l'AIB. L'un des arguments du laboratoire était de dire que les effets indésirables tous grades confondus étaient souvent pris en charge par des arrêts temporaires du traitement ou par des ajustements posologiques. Si cela pourrait effectivement s'entendre pour les événements peu sévères, en revanche vis-à-vis des événements indésirables graves $\geq$ grade 3 cela nous semblait très discutable.

Une chef de projet de la HAS.- Vis-à-vis de votre première question sur la réalisation d'une ACU ou d'une ACE à l'étranger et le modèle déposé en France, on n'avait pas d'explications très étayées. Vis-à-vis de votre première question sur la réalisation d'une ACU ou d'une ACE à l'étranger et le modèle déposé en France, nous n'avons pas d'explications très étayées, toutefois les agences étrangères ont émis de nombreuses réserves sur les analyses déposées, ce qui a peut être encouragé le laboratoire à déposer une analyse différente.

M^{me} PARIS.- Des réserves qui avaient conduit à invalider les résultats ou non ? La CEESP a cette particularité d'invalider les résultats là où peut-être d'autres agences se prononcent d'une manière différente, même lorsqu'elles ne sont pas satisfaites avec les modélisations de l'industriel.

Une chef de projet de la HAS.- Cela dépend de l'agence. En Angleterre, les résultats ont été présentés et acceptés, même s'ils n'évaluent pas de la même manière que nous. Au Canada, ils ont uniquement retenu le RDCR versus bosutinib sur la base des données comparatives. Ils ont mis en avant toutes les limites associées aux comparaisons indirectes, donc à l'estimation du RDCR versus les autres ITK.

M^{me} PARIS.- Merci. Intéressant. Emmanuel.

M. RUSCH.- C'est pour dire que je trouvais cela intéressant. Cela nous interroge sur nos propres règles. Si nos règles amènent les industriels à avoir des stratégies différentes, cela mérite que l'on le partage. Cela nécessite de réaffirmer que les études de minimisation des coûts ne sont pas acceptables au regard des objectifs suivis.

M^{me} PARIS.- Jennifer.

n'empêcherait pas que l'on fasse une évaluation médico-économique. On pourrait être non-inférieur sur de la survie et considérer qu'on serait supérieur en termes d'efficacité. Cela m'est déjà arrivé dans plusieurs études. Je trouve qu'on s'avance avec cette phrase. On ne sait pas bien exactement ce qu'on tolère. Ce n'est pas clair. On peut être non-inférieur et malgré tout ne pas accepter qu'on fasse une minimisation des coûts. Je trouve qu'on s'avance beaucoup avec cette phrase et qu'on ferait mieux de rester sur le fait que ce n'est pas compatible, de revendiquer une ASMR III et de proposer une minimisation des coûts. On ouvre une porte qui n'est pas justifiée. Il pourrait se dire : « C'est bon, j'ai fait une étude de non-infériorité sur un critère qui n'est pas un critère en lien avec l'efficacité » et dire « je peux faire une minimisation de coûts », ce qui n'est pas du tout le cas. Tu peux être non-inférieur par exemple sur une complication, mais il n'empêche que je peux être supérieur en termes d'efficacité. C'est souvent cela. Quand on fait une non-infériorité, on est non-inférieur sur un critère de jugement principal, mais généralement, on doit être supérieur sur un autre plan. Cela peut arriver que cet autre objectif supérieur soit l'efficacité. Je trouve que ce n'est pas juste, cette phrase.

Un chef de projet de la HAS.- Sur ce commentaire, je suis d'accord. Est-ce que cela ressemble même à une recommandation qui expliciterait notre doctrine vis-à-vis de ces études de minimisation de coûts, alors que ce n'est pas si clair que cela ? On se demande même si elles entrent par rapport aux critères d'agilité aujourd'hui définis. On pourrait y réfléchir et éventuellement supprimer ce paragraphe. À la lecture de ce paragraphe, on dirait presque une recommandation alors qu'aujourd'hui, est-ce que l'on est mûr pour le dire ? Effectivement, est-ce que si on se posait la question, on écrirait les choses comme cela ? Comme tu le précises, si on était non-inférieur sur un critère, mais éventuellement supérieur sur d'autres, on ne sait pas trop les cas de figure que l'on aurait. Je proposerai de le supprimer.

M^{me} MARGIER.- On peut être non-inférieur sur de la survie et être supérieur sur de la qualité de vie. Il n'empêche qu'on fait quand même une analyse coût-utilité.

M^{me} PARIS.- C'est exact. Est-ce qu'on peut revenir sur le paragraphe plus haut sur l'efficacité qui parle aussi de cette étude de minimisation des coûts pour voir comment on a écrit le fait que l'on trouvait que c'était non acceptable.

Hassan.

M. SERRIER.- Je pense que le sens de la phrase n'était pas dans ce sens-là, mais je suis d'accord avec la remarque de Jennifer. Le sens était plus de dire qu'il y a une étude de supériorité, ce n'est pas cohérent si l'on veut apporter un argument sur un point, sur le fait que c'est équivalent, alors il faut une étude de non-infériorité. Effectivement, une étude de non-infériorité sur la survie, si

on s'attend à la qualité de vie sur la qualité de vie, il faudrait, etc. En entendant les commentaires, ce paragraphe peut prêter à confusion et peut ressembler à une préconisation de dire « faites une non-infériorité ». Je suis d'accord pour le supprimer.

M. BERDAÏ.- En tant que corapporteur, je suis complètement d'accord, d'autant plus que méthodologiquement, on peut très bien, suite à une démonstration de non-infériorité, tester une supériorité.

M^{me} PARIS.- Fanny.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Je voulais ajouter qu'à plein de petits moments, il y a cette ambivalence. Par exemple, page 5, à la fin du paragraphe surligné en jaune « *tout en faisant l'hypothèse d'une efficacité équivalente en tout point* », est-ce qu'il ne serait pas mieux d'enfoncer le clou en disant : « *tout en faisant l'hypothèse d'une équivalence en tout point* ». Cela permettrait d'intégrer à la fois l'efficacité, la tolérance et la qualité de vie. Sur l'argument de Jennifer, on peut avoir une non-infériorité sur un critère, mais une supériorité sur un autre.

Page 6 également, j'ai l'impression que l'on est un peu prudent dans le paragraphe qui commence par « *en l'absence d'une ACU et ACE, il est difficile de se prononcer sur l'efficience* ». J'aurais envie de dire qu'il est carrément impossible de se prononcer sur l'efficience puisque ce n'est qu'une étude de minimisation des coûts qui est proposée et pas du tout une analyse de l'efficience.

La dernière partie de la phrase, je ne la comprends pas très bien, sur l'utilisation de méthodes alternatives pour l'évaluation économique. « *Il est difficile de se prononcer sur l'utilisation de méthodes alternatives* ». Je n'ai pas bien compris le sens derrière cette partie de la phrase.

Une chef de projet de la HAS.- Cela faisait référence à la pertinence de l'utilisation de l'EMC et de l'interprétation des résultats. Si ce n'est pas clair, on peut s'arrêter.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Le dernier point était sur une donnée complémentaire. Là aussi, j'ai l'impression que c'est un copier-coller d'une phrase type. Il est dit : « *Considérant les sources d'incertitudes identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficience ont besoin d'être corroborés* ». En l'état, on n'a pas de résultat de l'analyse de l'efficience.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup pour cette lecture attentive.

Y a-t-il d'autres commentaires ? On a un peu modifié la conclusion. Il y a peut-être un autre endroit surligné en jaune où il faudra reporter ce que l'on vient de dire. Je ne suis pas très sûre, mais on va vérifier que tout est raccord.

Une chef de projet de la HAS.- Pour les données complémentaires, est-ce qu'on demande des données complémentaires ou est-ce qu'on dit « en l'absence d'analyse d'efficience, il est difficile de se prononcer sur les données complémentaires ? » ?

M^{me} PARIS.- Qu'en pensez-vous ? Attendons-nous des données complémentaires ? La CT a formulé des vœux spécifiques ? On n'est pas obligé de demander des données complémentaires. Ce n'est pas un exercice obligatoire. On ne dit rien. On peut laisser en blanc.

Est-ce que nous sommes tous d'accord sur la formulation de la conclusion ? Je vous propose de passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 18 voix

Défavorable : 0 voix

Abstention : 0 voix

(L'avis est adopté à l'unanimité.)