



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 octobre 2024

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. SARCLISA — Examen — Pré-AMM — Première demande

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons passer à SARCLISA. Nous avons Étienne Lengliné et Sylvie Chevret, toujours Sylvie.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Il y a aussi une audition.

Un chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait, il y a l'audition de l'association AF3M.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Il est dans la salle d'attente. C'est Monsieur Delcour.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons le faire entrer. Nous écoutons le chef de projet présenter le dossier, puis nous écouterons l'association et nous lui demanderons de se déconnecter. Cela vous convient-il ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Très bien.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

(M. Bernard Delcour rejoint la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour, Monsieur. Nous allons d'abord demander à notre chef de projet de présenter le dossier de SARCLISA. Ensuite, nous vous auditionnerons pendant cinq minutes et nous vous poserons des questions s'il y en a. Ensuite, nous vous demanderons de vous déconnecter et nous écouterons nos experts, si cela vous convient.

M. DELCOUR, pour l'AF3M.- Je vous en remercie. Je tiens simplement à excuser notre Président, Laurent Gillot, qui est confronté à des problèmes de santé importants et qui aurait souhaité participer à cette audition. Il m'a demandé de représenter notre association.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous êtes le bienvenu.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous examinons la demande d'accès précoce pré-AMM pour la spécialité SARCLISA à base d'isatuximab, un anticorps anti-CD38. L'ANSM a rendu une balance bénéfice/risque favorable dans l'indication suivante : en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez des patients adultes non éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Sur la stratégie thérapeutique, je laisserai Etienne revenir sur ce point. Très rapidement, la première ligne de traitement chez les patients nouvellement diagnostiqués qui ne sont pas éligibles à une autogreffe est constituée par une association d'un inhibiteur du protéasome, d'un immunomodulateur et d'un anti-CD38.

C'est ainsi que nous avons le protocole daratumumab-REVLIMID-dexaméthasone ou le protocole daratumumab-VELCADE-melphalan et prednisone qui sont les deux protocoles recommandés en première ligne de traitement.

Le laboratoire, à l'appui de sa demande d'accès précoce pré-AMM, nous a fourni les données de l'étude IMROZ, une étude comparative randomisée avec un ratio 3 : 2 en ouvert qui a comparé le protocole Isa-VRd à base d'isatuximab-bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone versus le protocole VRd qui, pour information, en 2020 avait reçu un SMR insuffisant de la part de la commission de la transparence.

Dans cette étude IMROZ, 446 patients inclus inéligibles à l'autogreffe ont été randomisés entre fin 2017 et mars 2019. Le cross-over était autorisé du bras contrôle vers le bras expérimental. Le critère de jugement principal était la survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant.

Lors de l'analyse intermédiaire numéro 2, qui est devenue l'analyse finale, nous retrouvons un HR de 0,596, significatif, une médiane de survie sans progression non atteinte dans le groupe Isa-VRd versus 54,34 mois.

Plusieurs critères de jugement secondaire hiérarchisés étaient ensuite analysés.

Nous avons le taux de réponse complète avec une différence significative en faveur du bras expérimental (74,7 % versus 64,1 % de réponse complète).

Le deuxième critère ressort également significatif est le taux de maladie résiduelle minimale indétectable, 55,5 % versus 40,9 %.

En revanche, le troisième critère, qui était le taux de très bonne réponse partielle, était non significatif, interrompant ainsi la séquence hiérarchique avant le critère de survie globale.

La qualité de vie était un critère exploratoire et sur la tolérance, nous pouvons notamment noter une hématotoxicité et un risque infectieux augmenté.

Voici la courbe de survie sans progression obtenue lors de cette analyse intermédiaire numéro 2 qui est devenue l'analyse finale.

Le laboratoire a également déposé les résultats de l'étude BENEFIT, une étude académique comparative qui comparait le protocole Isa-VRd versus le protocole à base d'isatuximab sans VELCADE sur le critère de MRD indétectable. Les résultats ne seront pas plus détaillés. Étant donné que l'isatuximab est présent dans les deux groupes de traitement, il n'est pas possible de déterminer quel est l'apport de l'isatuximab dans ces protocoles.

Le laboratoire a également fourni un certain nombre de comparaisons indirectes, des MAIC non ancrées et une comparaison indirecte par pondération inverse sur données individuelles. Je laisserai Sylvie Chevret revenir sur ces comparaisons indirectes.

Concernant le plan de développement, aucune autre étude n'est prévue dans la même indication.

Les points de discussion seront notamment tournés vers le gain démontré en survie sans progression de l'ajout d'isatuximab dans un protocole composé de VELCADE, REVLIMID et de dexaméthasone, mais sans gain démontré en survie globale. Nous reviendrons sur les comparaisons indirectes et nous discuterons également de l'existence de daratumumab, qui est également un anticorps anti-CD38 qui est actuellement disponible et qui a démontré un gain en survie globale dans deux études cliniques qui ont été vues préalablement par la commission.

Je laisse tout de suite la parole à Monsieur Delcour.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Monsieur Delcour, rapportez-nous votre vision vis-à-vis de ce médicament et de la maladie en général.

M. DELCOUR, pour l'AF3M.- Je vous remercie pour la présentation qui vient d'être faite, qui montre que la commission de transparence — et c'est logique — a accès à un dossier très complet, tandis que nous n'avons que des informations parcellaires.

En accord avec les médecins de l'Intergroupe francophone du myélome avec lequel nous coopérons au quotidien, nous sommes tout à fait intéressés en tant qu'association de voir comment un médicament tel que cet anticorps CD-38 peut venir, pour certains profils de patients, présenter un intérêt. J'ai bien noté dans la présentation qu'en particulier, les résultats de la première étude qui a été présentée ont montré des bénéfices, et pour moi, un bénéfice qui paraît intéressant, c'est un accès à une maladie résiduelle plus important pour ceux qui ont bénéficié du SARCLISA.

J'ai bien noté que pour le moment, apparemment, nous n'avons pas de données sur la survie globale et je sais que c'est un élément important pour vous, mais notre position d'association, à partir du moment où ce traitement existe, est qu'au vu des éléments dont nous disposons, il apparaîtrait que pour la tranche des patients de 70-80 ans non éligibles à une autogreffe, pour certains profils de patients que je ne pourrais pas plus détailler, ce traitement présente un intérêt.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Puis-je vous demander si dans l'association il y a certains patients qui ont reçu ce traitement dans le cadre des essais thérapeutiques ? Y a-t-il une expérience particulière ?

M. DECLOUR, pour l'AF3M.- Non parce que si vous voulez, c'est très compliqué pour nous. Je ne suis pas chez moi, je n'ai pas repris mes notes, mais en général les gens s'expriment quand cela ne se passe pas bien et en termes de toxicologie et de qualité de vie, rien de particulier ne nous est remonté. J'ai d'ailleurs eu personnellement l'occasion de jeter un œil sur le PUT-RD et le questionnaire de qualité de vie mis en œuvre qui me paraît très complexe.

J'aimerais que les associations de patients soient au moins associées, quand il y a une discussion, pour qu'il y ait des éléments concrets. On a quand même des questionnaires de qualité de vie. Nous avons un baromètre tous les deux ans qui vaut ce qu'il vaut, qui est discutable, mais il s'agirait que l'on puisse rapprocher certaines données mesurées au travers de ce questionnaire.

C'est le QLQ-C30, qui me paraissait très complexe. J'ai questionné le laboratoire pour savoir s'il y avait des résultats, je n'en ai pas obtenu. On reste sur des éléments de toxicologie, d'effets indésirables dont aujourd'hui les médecins disent qu'ils sont maîtrisés et maîtrisables.

Est-ce que les membres de la commission présents ont des questions à me poser ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est la question que je leur pose, mais je n'en vois pas. Nous vous remercions de votre intervention. Nous allons maintenant écouter nos experts. Nous allons vous demander de vous déconnecter.

M. DECLOUR, pour l'AF3M.- Je vous souhaite une bonne poursuite de votre réunion et j'espère qu'elle débouchera sur un avis favorable sur ce dossier. Je vous remercie. Bon après-midi à vous.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Étienne, nous t'écoutons.

(M. Bernard Delcour quitte la séance.)

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Je vais essayer, comme d'habitude, de faire bref.

Nous avons une extension d'indication pour SARCLISA dans le cadre d'une demande d'accès précoce pré-AMM pour le traitement des patients avec un myélome en première ligne qui sont jugés comme inéligibles pour une autogreffe, et dans le cadre d'une association avec bortézomib, REVLIMID et dexaméthasone. Le contexte de l'association est important.

Le myélome est une maladie grave pour laquelle, aujourd'hui, on n'a pas de traitement qui permet de guérir cette maladie, avec une médiane de survie entre 5 et 7 ans, une alternance de rémissions et de rechutes. Pour la plupart des patients âgés, on parle souvent de cinquième, sixième, septième ligne. À chaque ligne, des patients décèdent et une bonne proportion ne reçoit qu'une seule ligne de traitement, leur état de santé étant trop dégradé dès la première rechute. C'est une maladie invalidante et douloureuse, notamment du fait de la maladie osseuse, avec une consommation importante d'opioïdes et un risque neurologique. Vous connaissez déjà, on a vu un certain nombre de dossiers sur le myélome. Le critère maladie grave, rare et invalidante me semble peu contestable.

La stratégie de traitement, puisque c'est essentiellement autour des traitements appropriés que vont se poser les questions, consiste dans un premier temps à savoir si le patient est considéré comme éligible pour recevoir une autogreffe. Il ne s'agit pas d'une greffe, mais de la possibilité de faire une chimiothérapie à haute dose avec un alkylant appelé le melphalan. Elle a montré qu'il y avait un bénéfice dans la prise en charge des patients en première ligne dans toutes les études où elle a été randomisée, mais essentiellement, ces essais incluaient des patients de moins de 65 ans.

Un bénéfice a été suggéré chez des patients de plus de 65 ans sélectionnés, de sorte qu'aujourd'hui, on considère que jusqu'à 70 ans, pour les patients en bon état général et sans comorbidité, il est probable qu'on puisse considérer qu'il y a une éligibilité à réaliser une autogreffe. Les critères qu'on utilise, qui sont assez peu robustes et qui n'ont pas été testés de façon méthodologiquement robuste, sont l'âge, la fonction rénale, les autres comorbidités

et un certain nombre de scores de fragilité qui peuvent aider, mais qui sont assez peu utilisés en pratique.

Chez les patients considérés comme non éligibles à une autogreffe, pendant 40 ans, jusqu'avant les années 2000, le traitement était le protocole Alexanian, l'association de melphalan et prednisone. Puis, au début des années 2000, on a eu un certain nombre d'essais randomisés, contrôlés et même plusieurs méta-analyses qui ont montré un bénéfice à l'adjonction de Thalidomide avec un gain en survie globale et c'est devenu le nouveau standard de traitement.

En 2008, ce protocole melphalan-thalidomide a été comparé dans un essai clinique de phase 3 randomisé et contrôlé contre REVLIMID-dexaméthasone, et a montré à nouveau un gain en survie globale d'environ 1 an en médiane. C'est devenu un nouveau standard de traitement pour ces patients.

En même temps, le protocole melphalan-prednisone a aussi été comparé dans un autre essai clinique avec melphalan-prednisone plus bortézomib (VELCADE), l'étude VISTA, qui a montré un gain en survie globale de la même intensité que celui observé dans l'essai FIRST. Jusqu'au début des années 2010, il y avait donc deux protocoles de référence pour le traitement en première ligne des patients non éligibles à une autogreffe.

Récemment, comme on l'a vu dans des avis de la commission de transparence de 2020, deux essais cliniques ont été menés quasiment en parallèle, comparant ces deux standards avec en add-on un anticorps anti-CD38, le daratumumab. L'essai ALCYONE a comparé melphalan-prednisone-VELCADE versus daratumumab plus melphalan-prednisone-VELCADE. L'essai MAIA a comparé lénalidomide-dexaméthasone (RevDex) versus daratumumab plus lénalidomide-dexaméthasone.

Ces deux essais ont été positifs en survie globale et ont permis d'obtenir le remboursement de ces combinaisons avec daratumumab. Aujourd'hui, la plupart des patients inéligibles pour une autogreffe reçoivent un de ces deux protocoles, plutôt celui avec daratumumab.

J'ai mis en grisé un essai évoqué par le chef de projet, mené en même temps que l'apparition du daratumumab en première ligne. C'était l'essai du SWOG qui comparait RevDex, le standard, versus RevDex plus VELCADE. Cet essai a été évalué en CT par une demande portée par le REVLIMID et non par le VELCADE, alors que la différence entre les deux bras était l'adjonction de VELCADE. Il présentait un certain nombre de limites, et notamment le fait que les patients inclus n'étaient pas forcément inéligibles pour une autogreffe. Une mise à jour récente des résultats de cet essai a été publiée. Elle ne montre pas de bénéfice significatif en survie globale chez les patients de plus de 65 ans inclus dans cet essai. Cela questionne le fait que ce traitement REVLIMID-dexaméthasone-VELCADE, le comparateur de l'étude fourni pour le dossier actuel, puisse être envisagé comme un traitement de référence pour les patients âgés non éligibles pour une autogreffe.

J'ai également mis en grisé un essai que nous avons vu récemment, où l'adjonction de daratumumab au protocole thalidomide-dexaméthasone-VELCADE était supérieure au même protocole sans daratumumab chez des patients qui, pour le coup, étaient tous éligibles.

Aujourd'hui, les données actuelles proviennent de l'essai de phase 3 IMROZ, mené entre 2017 et 2019 chez des patients inéligibles pour une autogreffe. Ces patients avaient soit plus de 65 ans, avec une limite d'âge à 80 ans en raison d'un excès de toxicité déjà montré en ajoutant le VELCADE à Rev-Dex), soit moins de 65 ans avec des comorbidités. La comparaison portait sur isatuximab-VRd versus VRd, avec comme critère de jugement la survie sans progression, qui est positive, mais sans gain en survie globale.

Cet essai est intéressant car il permet de comparer un traitement de première intention chez des patients âgés, mais pas très âgés, avec quatre médicaments versus trois médicaments (quadruplet versus triplet). Cependant, il ne répond pas spécifiquement à la question de l'adjonction de l'isatuximab versus le protocole que l'on aurait souhaité comme comparateur, à savoir daratumumab-RevDex (l'autre anti-CD38), + REVLIMID-dexaméthasone, qui est le traitement approprié actuel.

Pour essayer de répondre à cette question, ils fournissent des comparaisons indirectes qui sont des MAIC versus les comparateurs que l'on aurait attendus, à savoir daratumumab-RevDex et daratumumab-melphalan-prednisone-VELCADE.

Je laisserai éventuellement Sylvie commenter les limites de ces comparaisons.

Nous avons également les résultats d'un essai, BENEFIT, mais qui ne répond pas non plus spécifiquement à la question.

Finalement, la question de l'accès précoce semble compliquée en l'absence de démonstration robuste d'une supériorité par rapport aux traitements appropriés utilisés aujourd'hui (daratumumab-RevDex et daratumumab-VELCADE-melphalan-dexaméthasone), qui sont des traitements recommandés chez les mêmes patients au même stade de la maladie, qui sont pris en charge, et pour lesquels on n'a pas de données suggérant une perte de chance au regard de l'apport éventuellement prévisible de SARCLISA, un autre anti-CD38 qui aujourd'hui ne s'est pas encore comparé à son homologue daratumumab.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Étienne. Sylvie Chevret ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais aller vite sur l'essai puisqu'Étienne a tout dit notamment en ce qui concerne la pertinence du comparateur de cet essai en add-on.

Je voulais revenir sur les amendements. Vous savez que c'est aussi un point qui m'intéresse. Il y a eu quand même de très nombreux amendements, sept qui ont été réalisés après le début des inclusions et qui sont importants puisqu'ils ont concerné les règles de censure, l'ordre des critères secondaires hiérarchisés, l'ajout d'analyses intermédiaires en PFS parce que sur les trois analyses intermédiaires, il y en a deux qui ont été ajoutées en cours d'essai, une règle de futilité en survie qui a été ajoutée puis supprimée, etc.

Cela m'a mis un peu mal à l'aise pour un essai qui a été publié par Monsieur Facon dans le New England. On est content pour eux.

J'ai remis la courbe de survie, parce que même si, effectivement, la hiérarchie a été interrompue et le laboratoire s'en sert cette fois-ci bien pour ne pas trop insister, je crois que l'image est assez parlante. Je trouve que, pour une fois, même si vous savez que j'aime bien

quantifier les faits de manière absolue, se focaliser sur ce qu'il se passe à 60 mois, quand on voit ces courbes, me semble un peu de l'ordre du biais de reporting, si je peux m'autoriser cela.

Vous n'avez pas tellement parlé, ou alors je commence à être fatiguée moi aussi, de la tolérance. Ce qui m'a frappée, c'est qu'il y a des décès liés à un événement indésirable qui sont doublés dans le groupe expérimental, et puis il y a des cancers secondaires aussi. J'en ai lu une quarantaine dans le groupe traité versus 10 dans le bras contrôle, ou 16. Je ne sais pas s'il fallait revenir dessus, mais pour une maladie chronique comme le myélome, cela m'a interpellée.

Pour la diapositive suivante, je vais aller vite maintenant sur les comparaisons indirectes. Comme l'a dit Etienne, c'est ce qu'on aurait aimé en comparaison directe. La première, c'est celle qui est issue de l'essai MAIA. C'est une MAIC non ancrée, puisqu'il n'y a pas de comparateur commun. Ils ont inclus huit facteurs qu'ils ont sélectionnés, mais après, ils en ont exclu deux. Je trouve que là aussi, c'est une limite majeure de ces comparaisons qui commencent par nous dire qu'il faut prendre en compte tous les facteurs de confusion potentiels et qui ne les prennent pas. C'est un peu étrange d'ailleurs de ne pas s'arrêter alors qu'on sait qu'il va y avoir un biais résiduel dans ce qui va être fait après.

On voit qu'il y a un effet relativement modeste en PFS, avec une différence de RMST que le laboratoire nous a fournie qui est de l'ordre de 4 mois sur les 6 premières années, alors qu'il n'est pas significatif en survie. Là, vous voyez que la différence d'espérance de vie est de 1,3 mois, donc je crois que c'est assez parlant aussi comme mesure d'effet.

Sur la suivante, la deuxième MAIC qui semblait pertinente dans cette situation, c'est versus l'essai ALCYONE, donc c'est encore un essai en ouvert. Là encore, il y a trois facteurs qui sont présentés comme importants et qui ne sont pas inclus, notamment je pense à la créatinine, qui me semble quand même facile à mesurer. En revanche, il y a un effet important en termes de PFS qui se quantifie bien par la différence de survie moyenne sans événement, puisqu'elle est de 11 mois sur les 6 premières années, alors que là encore, il n'y a pas de bénéfice en survie avec une différence d'espérance de vie sur les 6 premières années de 1,2 mois.

Indépendamment du biais résiduel, vous voyez que les effets possiblement légèrement biaisés ne montrent pas de bénéfice en survie du médicament versus les deux comparateurs pertinents qu'a présentés Etienne. Je ne sais pas s'il veut revenir sur l'augmentation des cancers.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Oui. C'est quelque chose qui a été bien rapporté et qui est connu de lénalidomide. Probablement que cela a un lien.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Là, c'est en add-on donc il y en avait des deux côtés. Est-ce qu'il peut y avoir une potentialisation ou quelque chose ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- C'est vrai que plus on utilise de médicaments... L'essai du SWOG, Rev-Dex versus VELCADE-Rev-Dex avait montré qu'il y avait plus de toxicité, notamment neuropériphérique, ce qui peut questionner pour des patients jugés comme fragiles.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous avons une question de Serge Kouzan.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais savoir si le manque d'effet sur la survie globale était dû au fait que le recul n'était pas suffisant, ou s'il y avait eu un cross-over vers l'actif dans cet essai-là. Comment cela se compare-t-il aux essais où il y a eu l'autre anti-CD38, le daratumumab ? Le daratumumab a-t-il montré une amélioration de la survie ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Je pense que l'absence d'effet sur la survie globale n'est pas complètement liée à de l'immaturité, puisque tu vois que les courbes se croisent au moins trois fois, donc je parle sous le contrôle de Sylvie, mais même avec un recul plus important, je ne pense pas qu'on finisse par avoir un bénéfice.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le switch était autorisé.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Oui. Tous les patients vont recevoir du daratumumab après ou de l'isatuximab. On a déjà évalué en rechute isatuximab + pomalidomide, ou d'autres protocoles à base de daratumumab, donc ils vont tous avoir un anti-CD38 après. Pour la question de la comparaison, qu'ils essaient de faire avec les MAIC. Dans MAIA, donc Rev-Dex versus daratumumab-Rev-Dex, il y avait un bénéfice en survie globale. C'est ce que j'essayais de dire.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Derrière, ils ont switché vers un anti-CD38 dans les deux bras. Dans les deux bras, ils ont ajouté du daratumumab.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres questions ? Nous avons bien discuté au sein du Bureau et nous avons certainement l'intention de suivre ce que nous propose Étienne, et par conséquent, de ne pas accorder cet accès précoce pour les raisons qu'il a très bien explicitées. Je vous propose de voter « oui » ou « non ». Si c'est non, nous reprendrons les questions les unes après les autres.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 15 votants. Il y a 15 voix contre l'accès précoce.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous reprenons donc les questions.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 15 votants. Il y a 15 voix favorables au premier critère, 15 voix défavorables au deuxième critère, 15 voix défavorables au troisième critère et 15 voix défavorables au quatrième critère. C'est donc un refus de l'accès précoce.