

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.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CNEDiMTS

Mardi 24 septembre 2024

CNEDiMTS

Du 24 septembre 2024

Examen - Demande de modification + renouvellement d'inscription
(LPP) THERASPHERE CCI, Microsphères de verre d'yttrium-90 (7435)
THERASPHERE CHC, Microsphères de verre d'yttrium-90 (7562)
THERASPHERE MHCCR, Microsphères de verre d'yttrium-90 (7563)
BOSTON SCI

1. Examen - Demande de modification + renouvellement d'inscription (LPP) THERASPHERE CCI, Microsphères de verre d'yttrium-90 (7435) THERASPHERE CHC, Microsphères de verre d'yttrium-90 (7562) THERASPHERE MHCCR, Microsphères de verre d'yttrium-90 (7563) BOSTON SCIENTIFIC SAS

M. LE GRALL, Président.- On passe à THERASPHERE, demande de modification et renouvellement d'inscription de microsphères de verre d'yttrium-90.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour simplifier l'instruction du dossier, on va traiter ce dossier par indication, donc en trois temps.

THERASPHERE est un dispositif de radio-embolisation à base de microsphères en verre biocompatible de 20 à 30 microns chargé d'yttrium-90. L'yttrium-90 est un isotope à forte énergie qui va émettre des rayonnements bêta purs. Sa durée de vie moyenne est de 3,85 jours et son parcours moyen dans les tissus est de 2,5 mm. Il a une durée de demi-vie de 64,1 heures. Une fois que ces microsphères THERASPHERE sont implantées, elles ne seront ni métabolisées, ni excrétées. Elles vont rester à leur point d'implantation de façon permanente.

THERASPHERE est une technique de radio-embolisation, également appelée technique de radiothérapie sélective interne ou curiethérapie, qui consiste à introduire des sources radioactives au contact ou à l'intérieur de la tumeur via l'artère hépatique, sans toutefois causer d'occlusion de cette artère. Les microsphères vont être distribuées de façon hétérogène dans le foie en raison du flux artériel hépatique, du rapport tumeur foie/normal, de la vascularisation des tissus et de la taille de la tumeur.

Ces microsphères vont se loger de manière préférentielle dans les artéioles des nodules cancéreux. Elles vont délivrer un rayonnement local de l'ordre de quelques millimètres, en moyenne 2,5 mm, afin de détruire les nodules cancéreux.

Je vais vous faire un rappel de l'historique des avis CNEDiMTS.

La CNEDiMTS a évalué une première demande d'inscription dans le carcinome hépatocellulaire et dans les métastases hépatiques du cancer colorectal pour le dispositif SIR-SPHERES :

- En 2009, son issue est un avis insuffisant.

- En 2010, pour une deuxième demande d'inscription uniquement dans les métastases hépatiques du cancer colorectal.
- En 2015, un avis suffisant avec une ASA IV a été donné dans cette indication des métastases hépatiques du cancer colorectal.
- En 2018, il a obtenu également un avis suffisant et une ASA IV dans le carcinome hépatocellulaire.
- En 2022, ils sont revenus pour étendre l'indication du carcinome hépatocellulaire pour laquelle ils ont obtenu un service attendu suffisant et une amélioration du service attendu IV.

Pour THERASPHERE :

- En 2011, ils sont venus une première fois pour une inscription dans l'indication du carcinome hépatocellulaire pour lequel ils ont eu un avis insuffisant.
- En 2018, la commission a revu son avis avec un service attendu suffisant et une ASA IV.
- En 2020, la firme a demandé une extension d'indication aux métastases hépatiques du cancer colorectal et aux cholangiocarcinomes intra-hépatiques de première ligne. Ils ont eu un avis suffisant avec ASA V et ASA IV respectivement et un avis insuffisant pour le cholangiocarcinome intra-hépatique en deuxième ligne.

À noter qu'un dispositif de chimio-embolisation a été évalué par la commission en 2019. Il s'agit de DC BEAD. Il n'est pas inscrit sur la LPPR en raison de sa non-éligibilité sur la liste en sus.

Je passe aux indications sur la LPPR de THERASPHERE et SIR-SPHERES. Les indications sont très similaires entre les deux dispositifs. Elles concernent le traitement palliatif des carcinomes hépato-cellulaires au stade BCLC B/C, pour l'un avec thrombose portale et pour l'autre sans occlusion complète du tronc porte. Les patients doivent avoir un état général conservé et une fonction hépatique préservée.

Pour THERASPHERE, les patients devaient être non éligibles ou en échec au sorafénib, alors que pour SIR-SPHERES, les patients devaient être en échec de la chimio-embolisation transartérielle,

des traitements systémiques. La notion de RCT est également présente dans l'indication de SIR-SPHERES. Tous deux ont une ASA IV par rapport au traitement symptomatique adapté au *best supportive care*.

- Dans l'indication des métastases hépatiques du cancer colorectal, l'indication des deux dispositifs est très similaire. Il y a juste une notion d'absence de localisation extra-hépatique évolutive définie en RCP pour SIR-SPHERES. Sinon, les deux indications sont identiques. Les deux dispositifs ont une ASA V par rapport au traitement symptomatique adapté.
- Dans l'indication du cholangiocarcinome intra-hépatique, seul THERASPHERE a cette indication sur la LPPR en première ligne. Il avait obtenu une ASA IV par rapport au traitement symptomatique adapté.

Je vais me concentrer uniquement sur l'indication du carcinome hépatocellulaire.

On est face à une demande de renouvellement d'inscription et d'une modification des conditions d'inscription qui porte sur une extension d'indication et la revalorisation de l'ASA. La firme revendique l'ajout de la notion de non-résécable pour les carcinomes hépato-cellulaires et souhaite étendre son indication aux patients avec un stade BCLC 0/A chez qui l'autre technique d'ablation n'est pas retenue en RCP. Ils souhaitent également préciser leur indication actuelle pour les stades BCLC B/C en précisant chez qui les autres traitements loco-régionaux ou systémiques ne sont pas retenus en RCP. Ils revendiquent une ASA III, actuellement ASA IV, par rapport au traitement symptomatique adapté *best supportive care*.

Concernant les recommandations pour le stade BCLC A, toutes les sociétés savantes n'en font pas mention. Pour celles qui le mentionnent, nous avons les recommandations françaises, les recommandations du BCLC et de l'ESMO. Ils considèrent que la radio-embolisation, donc THERASPHERE, est une option dans des circonstances particulières lorsque ni l'ablation, ni la résection, ni la chimio-embolisation ne sont possibles. Elles s'appuient notamment sur une étude que je détaillerai ensuite.

Concernant les stades BCLC B ou C, les recommandations sont inchangées. La radio-embolisation

reste un traitement palliatif. Certaines recommandations mentionnent néanmoins qu'elle peut être utilisée chez les patients en attente de transplantation hépatique.

En synthèse, ce qu'il faut retenir des recommandations :

- Pour le stade BCLC-0A, la résection, l'ablation et le traitement de référence. Lorsque celle-ci n'est pas possible, la chimio-embolisation est une alternative. La radio-embolisation peut être proposée dans des circonstances particulières que j'ai précédemment cité.
- Pour les stades BCLC-B et C, la chimio-embolisation et la chimiothérapie systémique sont le traitement de référence. La radio-embolisation est recommandée en situation palliative, mais en alternative à la chimio-embolisation et la chimiothérapie systémique.

Il est également notifié dans les recommandations que THERASPHERE ou SIR-SPHERES ne sont pas recommandées en première ligne de palliatif.

Nous passons aux données cliniques fournies. Nous avons les résultats intermédiaires de l'étude post-inscription PROACTIF, étude contrôlée, randomisée, et une étude multicentrique à collecte de données rétrospective. Les autres études n'ont pas été retenues. Les raisons sont détaillées dans la fiche de synthèse.

EPI PROACTIF

L'EPI est multicentrique. L'objectif est de collecter les données relatives à la survie et la qualité de vie concernant THERASPHERE. Tous les patients traités par THERASPHERE en France ont pu être inclus dans cette étude. Les critères de jugement principaux étaient la survie globale et la qualité de vie mesurée par un autoquestionnaire, FACT-Hep, un questionnaire spécifique des cancers hépatocellulaires. 840 patients ont été inclus dans cette EPI et 670 ont été traités pour un carcinome hépatocellulaire. 93,3 % de ces patients étaient au stade BCLC B/C.

En termes de résultats, à la date d'extraction des données au 14 mars 2023, pour les patients atteints de carcinome hépatocellulaire, la survie globale médiane, selon l'analyse Kaplan-Meier était estimée à 20,8 mois. Sur la base de ces estimations, les taux de survie globale estimés étaient de 69,9 % à 12 mois, de 55,4 % à 18 mois, de 44,7 % à 24 mois et de 32,4 % à 36 mois. Il y a également une analyse selon le statut BCLC. La survie globale médiane était estimée à 12,98 mois

pour les patients au stade B et 10,97 mois pour les patients au stade C.

Concernant la qualité de vie, à 4 mois, 163 patients avaient rempli le questionnaire. La différence moyenne entre le score de base et le score à 4 mois était de -0,035 points. On peut considérer que la qualité de vie était préservée, bien que de nombreux questionnaires soient manquants et que tous les patients soient au stade BCLC majoritairement B/C.

Étude TRACE

Il s'agit d'une étude monocentrique de supériorité en ouvert dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité de THERASPHERE par rapport à la chimio-embolisation dans le traitement des carcinomes hépato-cellulaires non résécables de stade précoce ou intermédiaire. À cet effet, les patients inclus avaient soit un CHC de stade B, soit un CHC de stade A, non éligible à l'ablation, à l'hépatectomie partielle ou à la transplantation. Le critère de jugement principal était le délai jusqu'à la progression globale de la tumeur selon les critères mRECIST.

72 patients ont été inclus, 38 le groupe THERASPHERE et 34 dans le groupe chimio-embolisation. 7 patients étaient dans le groupe THERASPHERE au stade BCLC A et seulement 4 pour le groupe chimio-embolisation.

En termes de résultats, concernant le critère de jugement principal, le délai de progression tumorale médian était significativement plus long dans le groupe THERASPHERE, 17,1 mois, par rapport au groupe de chimio-embolisation, 9,5 mois. Concernant les critères de jugement secondaire, la survie sans progression a été estimée à 11,8 mois pour le groupe THERASPHERE contre 9,1 mois pour le groupe chimio-embolisation. La survie globale médiane a été estimée à 30,2 mois pour THERASPHERE contre 15,6 mois pour la chimio-embolisation. 10 patients ont pu bénéficier d'une transplantation dans le groupe THERASPHERE contre 4 dans le groupe chimio-embolisation, avec une survie globale médiane de 27,6 mois pour le groupe THERASPHERE et de 15,6 mois pour le groupe chimio embolisation.

Il s'agit d'une étude monocentrique. Le nombre de patients randomisés était insuffisant pour obtenir une puissance statistique de 90 % avec une erreur alpha de 5 %. Le critère de jugement principal est un critère clinique intermédiaire. Il n'y a eu aucun résultat spécifique au sous-groupe

BCLC A.

Étude LEGACY

C'est une étude multicentrique à collecte rétrospective des données, 162 patients inclus, parmi lesquels 98 étaient au stade BCLC A, soit plus de 60 % des patients de l'étude. Les patients avaient un CHC unique non résécable ≥ 8 cm. Le critère de jugement principal, ce sont deux critères atteints selon le score mRECIST localisé, un taux de réponse objectif supérieur à 40 %, durée de réponse objectif < 6 mois pour au moins 60 % des répondeurs.

En termes de résultat, le taux de réponse objectif était estimé à 72,2 %. 72,2 % des patients ont eu une réponse objective à THERASPHERE dans un délai médian de 3,9 mois. Cette durée de réponse médiane était estimée à 11,8 mois, sachant que 76 % des patients avaient une durée de réponse < 6 mois. La survie sans progression a été estimée à 78,8 %, la survie globale à 94,8 % à 24 mois et 86,6 % à 34 mois. Il y a eu 45 transplantations ou résections chirurgicales avec une survie globale de 100 % à 24 mois et de 92,8 % à 36 mois.

On note le caractère rétrospectif de l'étude, des critères de jugement principaux qui sont critères cliniques intermédiaires et l'absence de résultats spécifiques au stade BCLC A était majoritaire dans l'étude.

En termes d'événements indésirables :

Dans l'étude de post-inscription PROACTIF, le taux pour les patients atteints d'un CHC était de 6,3 %, avec une majorité de troubles hépatobiliaires, d'ascites, de troubles gastro-intestinaux, d'infections et d'hémorragie gastro-intestinale. Il y a eu 10 décès de patients atteints de CHC, dont 5 décès jugés liés à la procédure d'administration ou à THERASPHERE. Parmi ces 10 décès, on a eu un cas d'ascites, deux insuffisances hépatiques, deux événements cardiaques, deux événements hémorragiques, deux morts subites et un choc septique.

Dans l'étude contrôlée randomisée TRACE, il y a eu 20 événements indésirables de grade 3 ou supérieur dans le groupe THERASPHERE, avec majoritairement des désordres rénaux et hépatobiliaires. Dans le groupe chimio-embolisation, il y a eu 34 événements indésirables de grade 3 ou supérieur, là encore des problèmes hépatobiliaires, respiratoires, rénaux,

musculosquelettiques, cardiaques, du système nerveux et des problèmes sanguins. Il y a eu 6 décès dans les 6 mois post-intervention en raison d'événements indésirables de grade 5. Un décès a eu lieu dans le groupe THERASPHERE, il s'agissait d'une maladie hépatique induite par les radiations. Les 5 autres décès étaient dans le groupe chimio-embolisation. Il y a eu un décès soudain, un choc septique, un abcès du foie avec choc septique, une acidose métabolique combinée à une insuffisance rénale aiguë et un infarctus du myocarde.

Dans l'étude LEGACY, le taux d'événements indésirables était de 9,9 %, dont 19,1 % d'événements de grade 3, avec majoritairement une diminution du nombre de lymphocytes, des troubles gastro-intestinaux, des troubles hépatobiliaires et des infections. Il y a eu un événement de grade 4 et un événement de grade 5, une diminution du nombre de plaquettes et un AVC. Il y a eu 19 décès, soit 11,7 %, tous jugés non liés au traitement.

En termes de matériovigilance, en France, entre mai 2021 et juin 2024, le taux d'événements rapporté au nombre de ventes est estimé à 2,10 %, avec une grosse majorité d'hospitalisations prolongées, des douleurs, des ascites, des expositions au rayonnement, de la fièvre, des dysfonctions hépatiques, de la nécrose, des ulcères et des décès. Ce taux est de 0,44 % en Europe. Là encore, on retrouve les mêmes événements. Dans le monde, ce taux est estimé à 0,16 %, avec des hospitalisations prolongées, des douleurs, des expositions au rayonnement, des inflammations, des dyspnées, des ascites, de la fièvre, des troubles digestifs et des décès.

À noter que le taux plus élevé d'événements indésirables constatés en France s'explique par l'étude de post-inscription PROACTIF puisque les centres ont fortement été incités à rapporter tous les événements indésirables, qu'ils soient imputables ou non au traitement THERASPHERE.

Une information de sécurité a été transmise à l'ANSM en juillet 2021 en raison de fuite et de desserrage au niveau du raccord du cathéter.

Un rapide tour sur les études en cours spécifiques au carcinome hépatocellulaire :

- Une étude contrôlée randomisée comparant l'association de THERASPHERE avec le sorafénib par rapport au sorafénib seul pour des CHC non résécables.
- Une étude évaluant la sécurité et l'efficacité de THERASPHERE administré en amont du

traitement à base de durvalumab et de tremelimumab chez des patients atteints d'un CHC non éligible à la chirurgie, ni à l'ablation thermique, ni à la transplantation hépatique.

- Une étude contrôlée randomisée comparant l'efficacité et la sécurité de THERASPHERE par rapport à la chimio-embolisation.
- Une étude comparant l'efficacité et la sécurité de l'association du pembrolizumab avec THERASPHERE chez des patients atteints d'un CHC ni éligible à la chirurgie, ni à la transplantation.
- Une étude contrôlée randomisée monocentrique visant à comparer THERASPHERE par rapport à l'ablation par micro-ondes chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire solitaire ≤ 3 cm non résécables.
- Deux études en cours dans deux autres indications, une dans le cancer de la prostate et une dans le glioblastome récurrent.

En synthèse, les recommandations pour le CHC :

Au stade BCLC 0/A, THERASPHERE peut être proposé lorsque ni l'ablation, ni la résection hépatique, ni la chimio-embolisation ne sont possibles. Pour les stades BCLC B/C, THERASPHERE est une alternative à la chimio-embolisation et à la chimiothérapie systémique. THERASPHERE n'est pas recommandé en première ligne du palliatif. Néanmoins, il peut être proposé pour les patients en attente d'une transplantation.

En termes de données spécifiques, nous avons vu trois études, les résultats intermédiaires de l'étude post-inscription qui rapporte une survie globale médiane de 20,8 mois et une qualité de vie qui semble préservée chez des patients majoritairement au stade BCLC B/C, avec un suivi en moyenne de 7,22 mois.

L'étude contrôlée randomisée TRACE a montré une supériorité de THERASPHERE en termes de contrôle tumoral puisqu'elle était de 17,1 mois contre 9,5 mois chez des patients atteints d'un CHC au stade précoce BCLC A uniquement pour 12 patients. Sinon, la majorité des patients, les 60 autres, étaient au stade B. Ces patients étaient non éligibles à une chirurgie.

L'étude rétrospective LEGACY qui a un taux de réponse complète de 84 % chez 162 patients avec un CHC > 8 cm, non résécable au stade BCLC A pour 60 % des patients et BCLC C pour 39,5 % des patients.

En termes de matériovigilance et d'événements indésirables, THERASPHERE est associé à la survenue d'une majorité d'événements liés à la détérioration de la fonction hépatique et à l'hypertension portale.

Nous avons revu la proposition d'indication avec Madame Hajjaji et Monsieur de Kerviler. Si vous acceptez l'extension de l'indication, il s'agit d'une reformulation pour simplifier le libellé.

La firme revendique une ASA III par rapport au traitement symptomatique adapté. Le besoin thérapeutique est couvert pour les stades BCLC B/C et partiellement couvert pour le stade BCLC A.

J'ai fini avec le CHC.

M. LE GRALL, Président.- Merci. On va essayer de résumer tout cela. Dominique.

M^{me} le D^r COSTAGLIOLA.- Est-ce qu'il est possible de revoir la diapositive qui présente les résultats de l'EPI ? Je m'interroge sur le fait de rapporter des survies globales et des survies globales estimées selon Kaplan-Meier parce que par définition, quand on fait l'estimation brute avec Kaplan-Meier, elle est biaisée. Ce qu'il faut retenir dans les résultats présentés ici, c'est le chiffre correspondant à la survie globale selon le Kaplan-Meier et pas l'autre. Sans cela, on ne prend pas en compte le fait que les gens ont des suivis différents, etc. Pour moi, on ne devrait même pas avoir sur cette diapositive le 12,98 et le 10,97. En plus, avec deux chiffres après la virgule, il y a certainement des intervalles très longs. La seule chose qui vaille, c'est le 29,6 et le 17,7. Je ne sais pas dans la suite si c'est bien cela qui a été fait, si c'étaient bien des estimations faites avec des méthodes de Kaplan-Meier qui ont été rapportées, mais la première ligne de ce tableau n'a aucun sens.

Une chef de projet, pour la HAS.- Normalement, ce sont toutes des estimations de Kaplan-Meier.

M^{me} le D^r COSTAGLIOLA.- Tant mieux.

M. LE GRALL, Président.- Madame Hajjaji, vous avez regardé le dossier.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Effectivement, j'ai regardé le dossier. L'extension d'indication, puisqu'il y a cette nouveauté par rapport à ce qu'il y avait initialement, est alignée avec les recommandations. Ce qui apparaît, c'est surtout la notion de discussion en RCP. C'est pour cela que cela apparaît plus clairement dans la discussion qu'on a eue parce qu'il y a parfois des cas particuliers. On a parlé de la transplantation, du stade avancé BCLC B/C quand il y a une contre-indication à un traitement systémique. Cela peut éventuellement être discuté d'avoir cette approche-là.

C'est vrai que les données ont des limites, leur EPI n'est pas terminée, mais toutes les données disponibles sont plutôt rassurantes. Ça m'a rassurée parce qu'on a l'impression qu'il y a quand même un intérêt, même si les données qui le rapportent sont pour certaines rétrospectives. On est dans un contexte difficile dans ce type de pathologie. Surtout, j'ai été rassurée également par le taux des effets secondaires qui était aligné avec ce qui est retenu en général dans la littérature, autour de 10 % ou moins quand c'est possible.

Pour le coup, l'extension de l'indication ne me pose pas de problème. C'est aligné sur les recommandations. Les données sont ce qu'elles sont, elles sont partielles. Pour ma part, je n'ai pas de frein particulier au renouvellement. Ensuite, il faut qu'on discute de l'ASA.

M. LE GRALL, Président.- C'est ça. Sur l'extension de l'indication, cela paraît correct. Est-ce que cela vaut une ASA III par rapport à l'ASA IV qu'il y avait avant, mais sur une indication plus large.

Est-ce qu'il y a d'autres remarques ? Non. On y va sur ce premier point.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour rappel, l'indication revendiquée par le fabricant est : *« Traitement des carcinomes hépato-cellulaires non résécables chez des patients ayant un état général conservé (score ECOG 0-1) ; une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) ; un stade BCLC 0/A chez qui une autre technique d'ablation n'est pas retenue en RCP ; ou un stade BCLC B/C chez qui les autres traitements loco-régionaux ou systémiques ne sont pas retenus en RCP ».*

Nous vous proposons de voter l'indication que nous avons discutée avec Madame Hajjaji : *« Le Traitement des carcinomes hépato-cellulaires non résécables de stade BCLC 0/A ou stade B/C chez*

des patients ayant un état général conservé et une fonction hépatique préservée, chez qui les autres options thérapeutiques recommandées ne sont pas retenues en RCP ».

Cela permet d'englober toutes les évolutions des lignes de traitement en oncologie.

M. LE GRALL, Président.- Sur cette indication, qui est contre cette indication retenue ? Qui s'abstient ? On retient cette proposition. On vote le service attendu.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- C'est un service attendu suffisant à l'unanimité.

M. LE GRALL, Président.- Merci. On continue.

Une chef de projet, pour la HAS.- J'ai mis pour rappel que l'ASA actuellement inscrite sur la LPPR pour THERASPHERE et SIR-SPHERES est une ASA IV par rapport au traitement symptomatique adapté. La firme revendique une ASA III par rapport au traitement symptomatique adapté *best supportive care*. Nous vous proposons de voter deux comparateurs, un pour le stade BCLC 0/A qui serait les autres options thérapeutiques recommandées, et un pour le stade BCLC B/C qui serait le traitement symptomatique adapté puisqu'on est sur du palliatif pour cette ligne.

M. LE GRALL, Président.- Est-ce qu'il y a des oppositions ? Des abstentions ?

M^{me} le D^r COSTAGLIOLA.- Du coup, si on a des comparateurs différents, est-ce qu'on pourrait avoir deux ASA différents ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait.

M. LE GRALL, Président.- Donc ça fait deux votes. Béatrice.

M^{me} le P^r DULY-BOUHANICK.- Je ne me sens pas en capacité de voter honnêtement en fonction des stades. J'aimerais bien avoir l'avis de Madame Hajjaji.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- J'ai trouvé que cette formulation était très proche de l'autre. J'aurais trouvé plus simple, vu la formulation qu'on avait retenue avant, de simplifier et de ne pas tenir compte du stade puisqu'au final, le comparateur est l'autre option thérapeutique recommandée par la RCP. Faire la distinction entre du palliatif et pas du palliatif, ça peut tout à fait être valide. Sur le stade BCLC 0/A, on n'a pas énormément de données. Sur le stade BCLC B/C, ce qu'on a comme

données, on a vu les limites. Pour moi, c'est très proche. Il y aurait eu un seul comparateur qui est le traitement recommandé par la RCP, ça aurait simplifié.

M. LE GRALL, Président.- Vous seriez pour un seul comparateur pour les deux stades, à savoir autre option thérapeutique recommandée ?

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Oui. C'était déjà ce que j'avais essayé de proposer. Je ne trouve pas ça simple de les séparer comme ça. En plus, le stade BCLC 0/A, on est plutôt sur une recommandation qui ont vraiment des données fortes.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est pour ça qu'on s'était dit que c'était bien de les séparer pour que la commission puisse voter à la fois l'indication à partir de données qui sont différentes pour les deux stades et aussi sur le niveau d'ASA, puisque ce ne sont pas les mêmes données qui sont à votre disposition. Ça vous laisse l'opportunité de choisir de voter deux choses différentes, sachant qu'il y a renouvellement et une extension de l'indication.

M. LE GRALL, Président.- Françoise.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Je pensais qu'on pouvait voter en une fois avec les deux comparateurs différents parce que les données ne sont pas du tout de la même qualité, ni l'antériorité des données sur les stades BCLC B/C et sur le stade A. Personnellement, j'aurais été assez favorable à un vote où chacun dirait « stade A, je vote ASA truc, stade B/C, je vote ASA truc ».

M. LE GRALL, Président.- Donc, c'est de garder un seul comparateur ?

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est la première fois que vous voyez un stade BCLC 0/A.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Justement.

M. LE GRALL, Président.- Un seul comparateur, autre option thérapeutique et on fait deux votes derrière. On garde le même comparateur pour les deux, mais le vote est distinct. Est-ce que ça convient à tout le monde ? On reste sur un comparateur unique « autre option thérapeutique recommandée », et derrière, on vote deux fois selon les stades A et B/C. Est-ce que tout le monde est d'accord ?

Une chef de projet, pour la HAS.- J'ai encore une question sur le comparateur. Sur le stade BCLC,

si on met « autre option thérapeutique recommandée », ça voudrait dire qu'il y a des options thérapeutiques. Or, il n'y en a pas. Ce n'est que le traitement symptomatique. Ça induirait qu'on pourrait proposer autre chose, mais il n'y a rien du tout. C'est vraiment de la dernière ligne.

M. GALMICHE.- En soi, c'est déjà un traitement qui est proposé. C'est un soin de support, quel que soit le traitement.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je suis d'accord, mais j'ai peur que cela induise d'autres choses possiblement.

M. GALMICHE.- Et s'il n'y en a pas ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Peut-être qu'il peut y en avoir dans pas très longtemps, avant qu'on revoie le produit. Je ne sais pas.

M. LE GRALL, Président.- On ne va pas s'en sortir. Je propose qu'on reste sur ce qu'on vient de définir, un seul comparateur, autre option thérapeutique recommandée, et on vote deux fois. Donc, on part sur les votes A et B/C. L'ASA sur le premier stade et l'ASA sur le second stade ensuite.

M^{me} LE FLOCH.- Qui est pour une ASA I, ASA II, ASA III, ASA IV, ASA V.

M^{me} le D^r COSTAGLIOLA.- Pourquoi on démarre du niveau I ? Puisqu'ils demandent une ASA III, on ne va pas faire mieux que ce qu'ils demandent, non ? C'est bizarre pour moi.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est parce qu'on a changé de comparateur. On peut voter ce qu'on veut.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- 15 ASA IV, 2 ASA V et 3 abstentions.

M. LE GRALL, Président.- Parfait. On continue avec la BCLC B/C.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- 2 ASA III, 16 ASA IV et 2 abstentions.

M. LE GRALL, Président.- Merci.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je passe rapidement sur les modalités de prescription et d'utilisation. On vous propose d'ajouter les décrets relatifs à l'activité de soins de traitement du cancer.

M. LE GRALL, Président.- Je ne pense pas qu'il y ait d'opposition. Non. OK, on rajoute.

Ensuite, deuxième indication.

Une chef de projet, pour la HAS.- Ensuite, deuxième indication, les métastases hépatiques du cancer colorectal (MHCCR). L'indication revendiquée par le fabricant est extrêmement similaire à celle inscrite sur la LPPR puisqu'ils ajoutent juste la notion d'évolutive pour la localisation extra-hépatique et la notion de première ligne pour les patients réfractaires ou intolérants aux thérapeutiques systémiques recommandées en première ligne.

Ils revendiquent une ASA IV par rapport au traitement symptomatique adapté pour les métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique et une ASA IV par rapport à la chimiothérapie de deuxième ligne pour les patients dont les métastases hépatiques sont réfractaires ou intolérantes à l'ensemble des thérapeutiques systémiques recommandées en première ligne.

En termes de recommandations, elles concordent toutes pour dire que THERASPHERE est une alternative à la chimiothérapie. On est bien sur une option de palliatif.

Recommandations européennes et internationales

En synthèse des recommandations, lorsque la résection des métastases est possible, c'est le traitement de référence. Lorsque cette résection n'est pas possible, on bascule sur du palliatif avec la chimiothérapie qui est le traitement de référence et THERASPHERE qui est une alternative.

En termes de données, deux études ont été retenues, l'étude post-inscription et l'étude contrôlée et randomisée.

EPI Proactif

Je ne repasse pas sur la description de l'étude de post-inscription. Je vous signale qu'il y avait uniquement 36 patients dans cette EPI traités pour les métastases hépatiques du cancer

colorectal. À la date d'extraction des données, la survie globale médiane selon l'analyse Kaplan-Meier est estimée à 9,8 mois et à 6 mois, la survie globale est estimée à 76,6 % selon Kaplan-Meier. La qualité de vie à 4 mois, seuls 8 patients ont répondu au questionnaire. Il y avait une différence entre le score de base et le score à 4 mois de -9,17 points. Les données fournies dans le cadre de ce rapport intermédiaire concernant cette indication ne peuvent être interprétées en raison du faible nombre de patients et un suivi relativement court.

Étude EPOCH

C'est une étude contrôlée, randomisée, multicentrique de supériorité dont l'objectif étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association de THERASPHERE avec une chimiothérapie de deuxième ligne chez les patients en échec d'une première ligne de traitement.

Les critères d'inclusion, il fallait que les métastases hépatiques soient non opérables et que les patients soient aptes à être traités par une chimiothérapie de deuxième ligne. Les critères de jugement principaux incluaient la survie sans progression globale et la survie sans progression hépatique. Un total de 428 patients a été inclus, dont 215 dans le groupe THERASPHERE plus chimiothérapie.

En termes de résultats, la survie sans progression médiane a été estimée à 8 mois dans le groupe THERASPHERE plus chimiothérapie et à 7,2 mois dans le groupe chimiothérapie seul, avec un risque relatif de 0,69. La survie sans progression est un critère intermédiaire en faveur de THERASPHERE. La survie sans progression hépatique a été estimée à 9,1 pour THERASPHERE plus chimiothérapie et 7,2 mois pour le groupe chimiothérapie seul.

L'étude a été interrompue de manière précoce puisque les p-values étaient inférieures aux objectifs fixés au départ de cette étude.

Concernant les critères de jugement secondaire, la survie globale médiane était de 14 mois pour le groupe THERASPHERE plus chimiothérapie et de 14,4 mois pour le groupe chimiothérapie seul. Le taux de réponse objectif était de 34 % pour le groupe THERASPHERE plus chimiothérapie et de 21,1 % pour ceux traités par chimiothérapie seule. Le contrôle tumoral a été estimé à 79,5 % dans le groupe THERASPHERE contre 72,8 % dans le groupe chimiothérapie seul. À noter que le critère

de jugement principal a été un critère de substitution à la survie globale et qu'il ne présage pas de son évolution.

Concernant les événements indésirables, dans l'étude de post-inscription, pour les patients atteints de métastase hépatique, il était de 5,2 % avec deux cas, une dilatation biliaire et un cas de duodénite. Il n'y a eu aucun décès lié à THERASPHERE ou à la procédure dans cette cohorte de patients.

Aucun décès n'a été rapporté dans les 30 jours. Il y a eu 12 événements indésirables de grade 5 : 8 ont eu lieu dans le groupe THERASPHERE plus chimiothérapie, avec un cas de maladie hépatique radio-induite, une insuffisance hépatique, une hypertension portale probablement imputable au traitement, une obstruction intestinale, un infarctus du myocarde, une embolie pulmonaire et deux asthénies. Il y a eu quatre événements indésirables de grade 5 dans le groupe chimiothérapie seule, une obstruction intestinale, une insuffisance respiratoire, une asthénie et une embolie pulmonaire. Cette dernière a été jugée liée au traitement.

Concernant les événements indésirables de grade 3 ou supérieur, dans le groupe THERASPHERE plus chimiothérapie, une majorité d'événements de fatigue, de neutropénie, de douleur abdominale et d'anémie, alors que dans le groupe chimiothérapie seule, on avait un peu moins d'événements indésirables, mais majoritairement des neutropénies.

Concernant les études en cours dans cette indication, une seule étude est en cours. Il s'agit d'une étude prospective qui vise à évaluer l'efficacité de la sécurité de THERASPHERE associée au XELOX (capécitabine et oxaliplatine), au bevacizumab et à l'atezolizumab. Je rappelle les deux indications, cancer de la prostate et glioblastome récurrents.

En synthèse des métastases hépatiques du cancer colorectal, THERASPHERE est recommandé en situation palliative pour les métastases résistantes à la chimiothérapie. Deux études ont été analysées, les résultats intermédiaires de l'EPI qui sont non interprétables pour cette indication en raison du faible échantillon de patients et l'étude contrôlée et randomisée EPOCH qui note que l'ajout de THERASPHERE à une chimiothérapie de deuxième ligne augmente la survie sans progression de 0,8 mois au regard des effets indésirables acceptables. Néanmoins, nous n'avons aucune information sur la qualité de vie dans cette étude.

La matériovigilance et les événements indésirables, comme pour la précédente indication, une majorité d'événements liés à la détérioration de la fonction hépatique et l'hypertension portale.

Je remets le tableau de l'indication actuelle sur la LPP, l'indication revendiquée et la proposition d'indication que nous faisons conjointement avec Madame Hajjaji. Nous souhaitons ajouter la notion de RCP et nous souhaitons préciser, pour la dernière ligne, qu'il faut que les patients aient été réfractaires ou intolérants aux thérapeutiques systémiques recommandées en première ligne. C'est pour clarifier l'indication. On rajoute certes le nombre de ligne, mais on maintient les lignes précédentes de traitement.

Le fabricant revendique une ASA IV par rapport à deux comparateurs, le traitement symptomatique adapté et la chimiothérapie de deuxième ligne. Le besoin thérapeutique est couvert.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Madame Hajjaji.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Pour cette indication, dans l'EPI, on n'a que 6 patients, c'est dommage. On ne peut pas en tirer grand-chose. Des patients qui ont des métastases hépatiques du cancer colorectal, il y en a. C'est vraiment dommage qu'il n'y en ait que 6 dans cette analyse intermédiaire de l'EPI.

La discussion, c'était sur le 0,8 mois de bénéfices potentiels dans l'étude EPOCH. C'est une question qu'on avait posée en anneau de la commission pour savoir s'il était cliniquement pertinent d'avoir une différence de 0,8 mois. Il se trouve que dans des situations où les patients ont des métastases, qu'ils sont en situation palliative et en plus qu'ils sont réfractaires à un traitement systémique bien conduit de première ligne en particulier, ça a toujours un intérêt. J'ai repris, pour information, les recommandations du NCCN. Ils ont aussi analysé cette étude et ils ont considéré qu'il y avait une potentielle utilité sur la base de ces résultats parce qu'on a une situation où on n'a pas grand-chose d'efficace. Pour moi, ça reste pertinent. C'est basé sur un niveau de preuve très limité.

M. LE GRALL, Président.- Madame Hajjaji, 0,8 mois, c'est 20 jours, un peu plus, 25 jours ?

M^{me} le D^r HAJJAJI.- C'est presque un mois.

M. LE GRALL, Président.- Sur la qualité de vie, on a des éléments sur ces 20 jours ?

M^{me} le D^r COSTAGLIOLA.- Et sans écart type sur la survie.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Non, il n'y a pas d'éléments de qualité de vie. Ce sont des situations palliatives et réfractaires.

M. LE GRALL, Président.- D'autres remarques ? Françoise et Béatrice.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- J'étais surprise et j'ai même envoyé une question à la chef de projet sur la médiane de survie. 14 mois avec THERASPHERE et chimiothérapie et 14,4 mois avec la chimiothérapie seule qui m'avait posé beaucoup de questions sur la valeur ou l'écart type, comme le disait Béatrice, les valeurs qui nous ont été rapportées qui, sur le plan de la pertinence clinique sans données sur la survie, me posaient problème.

M^{me} le P^r DULY-BOUHANICK.- Pas d'autres questions. Je voulais afficher la médiane et les é extrêmes.

Une chef de projet, pour la HAS.- L'écart type pour la survie sans progression médiane est de 9,2 pour THERASPHERE et de 7,6 pour la chimiothérapie seule. Ils se chevauchent. Pour la survie globale, elle est bien de 14 mois pour le groupe THERASPHERE plus chimiothérapie et 14,4 mois pour la chimiothérapie seule.

M. LE GRALL, Président.- Merci des précisions. Monsieur de Kerviler.

M. le P^r DE KERVILER.- Ce que l'on regarde, ce sont des moyennes. Pour en avoir fait pas mal, il y a quelques patients, on ne sait pas comment les trier, chez qui on a d'excellents résultats. C'est la première remarque.

Ma deuxième remarque, quand vous parlez de chimiothérapie seule, vous parlez, je pense, de chimiothérapie systémique. Il y a une autre approche également qui est le cathéter artériel hépatique. Ça marche très bien, on en fait encore pas mal. On fait actuellement plus de cathéters artériels hépatiques que de THERASPHERE dans nos services. Il y a eu un gros engouement pour la radio-embolisation. Là, ça baisse un petit peu et on fait plus de cathéters artériels. C'est juste une remarque.

Une chef de projet, pour la HAS.- Effectivement, on est sur la chimiothérapie systémique.

M. LE GRALL, Président.- D'autres demandes de prise paroles ? Madame Hajjaji

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Les sociétés savantes le gardent comme option pour ces patients qui n'en ont pas énormément. C'est ce que je voulais rappeler.

M. LE GRALL, Président.- Merci. On passe à la suite.

Une chef de projet, pour la HAS.- L'indication revendiquée par le fabricant est la métastase hépatique du cancer colorectal. Les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants : un état général conservé, une absence d'envahissement tumorale hépatique important, une absence de localisation extra-hépatique évolutive et patients réfractaires ou intolérants aux thérapies systémiques recommandées en première ligne. On vous propose une petite reformulation d'indication en ajoutant la notion de RCP et en ajoutant « *avoir été réfractaire* » pour clarifier.

M. LE GRALL, Président.- Est-ce que cette proposition convient à tout le monde ? Pas d'opposition ? Pas d'abstention ? On part là-dessus. On passe au service attendu.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- C'est un avis suffisant à l'unanimité.

M. LE GRALL, Président.- Merci, on continue.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour mémoire, actuellement, THERASPHERE a une ASA V par rapport au traitement symptomatique adapté. Le fabricant revendique une ASA IV par rapport au traitement symptomatique adapté et un deuxième comparateur qui est la chimiothérapie de deuxième ligne. Nous vous proposons de simplifier et de mettre comme comparateur « autre option thérapeutique recommandée ».

M. LE GRALL, Président.- Ça va à tout le monde ? Parfait, on vote.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- 2 ASA IV et 19 ASA V.

M. LE GRALL, Président.- Merci.

Une chef de projet, pour la HAS.- Là encore pour les modalités, nous rajouterons les décrets.

M. LE GRALL, Président.- D'accord.

Une chef de projet, pour la HAS.- La dernière indication, le cholangiocarcinome intra-hépatique. Il s'agit d'une demande de renouvellement toute simple, pas de modification des conditions d'inscription.

L'indication revendiquée est la première ligne de traitement palliative des cholangiocarcinomes intra-hépatiques, naïfs, non résécables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, avec ou sans association à une chimiothérapie chez les patients présentant un état général préservé lorsque traité par THERASPHÈRE en association à une chimiothérapie concomitante ou un indice fonctionnel ≤ 2 lorsque traité par THERASPHÈRE seule, une absence de diffusion extra-hépatique et une charge tumorale inférieure à 50 %, ainsi qu'un score de Child-Pugh A-B.

L'ASR revendiqué est de niveau IV et le comparateur est la chimiothérapie ou le traitement symptomatique adapté pour les patients non éligibles à une chimiothérapie.

En termes de recommandations, rien de nouveau par rapport à ce qu'on a déjà vu précédemment. Elles concordent toutes pour dire que THERASPHÈRE est une alternative à la chimiothérapie et qu'elle doit être faite en association ou non à cette dernière, cela dépend des recommandations.

Concernant les éléments de preuve, il y a toujours cette étude de post-inscription. Il y avait également un essai d'émulation qui vise à mener une étude contrôlée et randomisée.

128 patients ont été traités pour un cholangiocarcinome intra-hépatique dans l'étude de post-inscription. À la date d'extraction des données, la survie globale médiane estimée par Kaplan-Meier était de 17,2 mois. À 6 mois, elle était estimée à 87,9 % et à 12 mois, à 70,8 %. En termes de qualité de vie, à 4 mois, seuls 24 patients ont rempli le questionnaire et la différence moyenne entre le score de base et le score à 4 mois était de -3,98 points. Concernant la qualité de vie, les résultats sont difficilement interprétables au vu du petit effectif analysé. On est sur 24 patients par rapport aux 128 initiaux.

Concernant l'étude d'émulation, son objectif est de mimer un essai contrôlé et randomisé. Elle avait pour objectif de comparer les données des patients atteints de cholangiocarcinome intra-hépatique avancé traité en première ligne, soit par chimiothérapie systémique seule, soit en association avec THERASPHERE. Les patients inclus étaient issus de plusieurs études contrôlées et randomisées avec des chimiothérapies. Dans l'étude MISPHEC, les patients étaient traités par THERASPHERE et chimiothérapie. Le critère de jugement principal était la survie globale. Un total de 84 patients a été inclus, dont 41 ont été issus de l'étude MISPHEC avec THERASPHERE.

En termes de résultats sur la survie globale, pour les patients traités par THERASPHERE et chimiothérapie systémique, elle était de 21,7 mois. Pour le groupe chimiothérapie seul, elle était de 15,9 mois. Pour les critères de jugement secondaire, la survie sans progression était estimée à 14,3 mois pour THERASPHERE et chimiothérapie contre 8,4 mois pour le groupe chimiothérapie seul. En termes de résection, il y a eu 8 % de résection post-traitement dans le groupe THERASPHERE et chimiothérapie et 3 % uniquement dans le groupe chimiothérapie seule. Cette étude avait une bonne méthodologie. Néanmoins, on peut regretter le faible échantillon de patients.

Les événements indésirables n'ont été rapportés que dans l'étude de post-inscription. Le taux était de 8,6 % pour les patients atteints de cholangiocarcinome intra-hépatique avec majoritairement des troubles hépatobiliaires, des infections et des troubles généraux au niveau du site d'administration. Il y a eu un décès rapporté lié à la procédure d'administration ou à THERASPHERE. Il s'agissait d'une ascite.

En synthèse, lorsque le cholangiocarcinome est résécable, on le résèque. Lorsque ce dernier n'est pas résécable, les traitements possibles sont la chimiothérapie ou THERASPHERE en association ou non à la chimiothérapie. Deux études ont été analysées. Les résultats intermédiaires de l'étude de post-inscription qui rapportent une survie globale médiane estimée par Kaplan-Meier de 17,2 mois et une qualité de vie non interprétable au vu de l'échantillon de patients. L'étude d'émulation rapporte une survie globale médiane de 21,7 mois et une survie sans progression médiane de 14,3 mois pour un total de 84 patients.

Concernant la matériovigilance et les événements indésirables, comme tout à l'heure, en majorité

d'événements liés à la détérioration de la fonction hépatique.

L'indication revendiquée est celle actuellement inscrite sur la LPPR. L'ASA revendiqué est celle précédemment octroyée, de niveau IV par rapport à la chimiothérapie ou au traitement symptomatique adapté pour les patients non-éligibles à une chimiothérapie. Le besoin thérapeutique est mal couvert pour les cholangiocarcinomes intra-hépatiques.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup. Est-ce qu'il y a des remarques ? Madame Hajjaji.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- C'est une pathologie plus rare que les deux précédentes, mais l'EPI a quand même réussi à intégrer un peu plus de 100 patients, ce qui est déjà pas mal. Les résultats sont un peu plus francs en termes de contrôle tumoral. Pour le coup, leur revendication semble adaptée.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Monsieur de Kerviler.

M. le P^r DE KERVILER.- Je rebondis sur ce qui vient d'être dit. Le pronostic est tellement épouvantable. Il y a eu plein d'essais de chimiothérapie pendant des années. À un moment, les mauvaises langues disaient qu'il y avait même plus d'essais thérapeutiques que de patients. C'est pour cela que la radio-embolisation est un petit espoir. Pour la première fois, ça donne une vraie amélioration. Ce sont des petits effectifs, mais vu la rareté de la maladie, on n'aura jamais de très gros scores.

M. LE GRALL, Président.- Merci. D'autres remarques ? On continue.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pas de propositions de reformulation pour cette indication. Nous proposons de garder celle actuellement inscrite sur la LPPR.

M. LE GRALL, Président.- Dans ce cas-là, on vote sur le service attendu.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- C'est un service attendu suffisant à l'unanimité.

M. LE GRALL, Président.- Parfait. Ensuite ?

Une chef de projet, pour la HAS.- La firme revendique une amélioration du service rendu de niveau IV par rapport à la chimiothérapie et aux traitements symptomatiques adaptés pour les patients non éligibles à une chimiothérapie.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- C'est une ASR IV à l'unanimité.

M. LE GRALL, Président.- Merci.