



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 juin 2021

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. KALYDECO – Examen – Extension d’indication

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ces dossiers, il n’y a pas de déport.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s’agit d’une demande d’inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités pour une extension d’indication pédiatrique de la spécialité KALYDECO, qui contient de l’ivacaftor sous forme de granulés en sachet, pour ses dosages en 25, 50 et 75 milligrammes, dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 4 à 6 mois et porteurs de l’une des mutations du gène CFTR mentionnées dans le libellé de l’indication de l’AMM.

Il s’agit ici d’un abaissement de l’âge, puisqu’auparavant, cette spécialité pouvait être prescrite à partir de l’âge de 6 mois. La commission a déjà évalué la spécialité KALYDECO sous forme de granulés en sachet en pédiatrie. Le dossier a été vu pour la première fois en mars 2016 dans le cadre de son inscription chez l’enfant âgé de 2 ans et plus. Puis, en juillet 2019, la commission a évalué une extension d’indication chez l’enfant âgé de 12 mois. Enfin, en juin 2020, la commission a évalué une nouvelle extension d’indication chez l’enfant âgé d’au moins 6 mois. Pour chacune de ces évaluations, la commission a octroyé un SMR important et une ASMR de niveau II dans la stratégie thérapeutique, ainsi qu’un intérêt de santé publique. Il est à noter qu’il n’y a pas de comparateur cliniquement pertinent à KALYDECO dans cette indication.

Pour cette extension d’indication, le laboratoire revendique, en cohérence avec les évaluations précédentes, un SMR important, une ASMR de niveau II dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose, et également un intérêt de santé publique.

Cette demande repose sur une étude de phase III, l’étude ARRIVAL, qui avait précédemment été évaluée en 2016 par la commission. Il s’agit d’une étude non comparative, réalisée en ouvert, dont l’objectif était d’évaluer la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d’ivacaftor. L’efficacité figurait comme critère de jugement secondaire et tertiaire non hiérarchisé. Cette étude comportait deux parties, A et B, d’une durée de 4 jours et de 24 semaines respectivement. Au total, 6 patients ont été inclus dans chacune des parties.

Pour ce dossier, nous avons sollicité Messieurs Kouzan et Mercier, à qui je vais céder la parole pour présenter les résultats.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Nous vous proposons que je vous présente un cadre général de schéma physiopathologique et que Jean-Christophe vous donne son opinion, qui est également la mienne. En regardant sur l’agenda, je n’ai pas bien compris les segmentations des différents médicaments, mais je vais vous présenter une vue globale. C’est juste pour comprendre dans quel cadre nous sommes. Je vais vous partager avec vous les slides PowerPoint.

Sur cette première diapositive, je vous montre comment fonctionne la protéine qui est en cause dans la mutation de la mucoviscidose. Comme toute protéine, elle est synthétisée à partir d’ARN messager. Elle va migrer à travers le cytoplasme pour aller prendre place au

niveau de la membrane cellulaire, où son rôle majeur est de favoriser l'excrétion de l'ion chlore.

Sur la diapositive suivante, je vous montre la mutation la plus simple. C'est celle qui est accessible à un seul médicament. C'est la mutation de classe III. La protéine mutée va quand même prendre sa place au niveau de la surface cellulaire, mais ne va pas fonctionner. Cette mutation peut être corrigée par un seul médicament, que l'on appelle potentiateur, qui va s'insérer à l'intérieur de cette protéine pour permettre l'ouverture du canal, qui va permettre au chlore de ressortir de la cellule. Le simple fait de cette insertion d'un seul médicament amène une amélioration physiologique suffisante pour que cela entraîne une amélioration de niveau important.

Je reviens juste un peu en arrière. Le problème de cette mutation de type III, c'est qu'elle est malheureusement très minoritaire. Cela concerne 1 % à 2 % des patients. C'est pour cela que jusqu'à présent, la mucoviscidose n'a pas été réglée sur le plan problématique global du fait de la rareté de cette mutation qui elle, par contre, peut être gérée par l'apport d'un seul médicament. En ce qui concerne la mutation la plus fréquente, la $\Delta F508$ del, le problème de cette mutation est que la protéine est suffisamment mal fichue pour ne pas arriver à faire son trajet intracytoplasmique, et elle va être détruite au niveau du protéasome. En fait, c'est parce qu'elle se replie mal, donc elle est dégradée par les processus d'autodigestion qui sont là pour avoir le rôle d'éboueur.

Le fait de mettre un potentiateur ne change rien, puisque la problématique se situe en amont, au niveau du trajet de la protéine naissante au niveau du cytoplasme. Quand on met un correcteur, qui se lie à cette protéine, cette manipulation va corriger partiellement le déficit et il va donc y avoir une petite fraction de cette protéine qui va quand même pouvoir migrer et prendre sa place. Quand c'est également associé au potentiateur, il va y avoir une amélioration de la fonction du canal chlore, mais une amélioration de niveau intermédiaire. Cela veut dire que quand on ne fait qu'une bithérapie, l'amélioration n'est pas suffisante pour corriger l'anomalie physiopathologique de manière satisfaisante. Ce n'est obtenu que par l'adjonction d'un deuxième correcteur.

Cette association de ces deux correcteurs permet un chaperonnage suffisamment efficace pour éviter ou tout au moins réduire grandement la dégradation au niveau du protéasome. La protéine, ainsi chaperonnée va pouvoir prendre sa place au niveau de la surface de la molécule, où l'action du potentiateur va également favoriser le passage des ions chlore. En fait, nous sommes devant l'aboutissement de cette recherche pharmacologique qui fait qu'avec trois médicaments, c'est-à-dire deux correcteurs et un potentiateur, on a une amélioration de niveau importante.

Cette dernière diapositive vous présente un peu le champ que nous allons discuter tout de suite. Nous sommes devant une extension pédiatrique concernant non pas la trithérapie mais la bithérapie, concernant d'un côté la mutation la plus fréquente homozygote $\Delta F508$ del, pour laquelle l'efficacité est médiocre. Je n'en ai pas parlé, mais en fait l'expression clinique de la maladie dépend beaucoup de la fonction de l'autre gène en cas d'hétérozygotie. Quand il y a une activité un peu résiduelle, l'efficacité de cette bithérapie est un peu meilleure. Nous discutons l'extension pédiatrique de cette bithérapie dans ces deux situations génétiques un peu différentes, l'une où la bithérapie a une efficacité médiocre, et l'autre où la bithérapie a

une efficacité moyenne, en sachant qu'il y a quelques mois, nous avons discuté de la trithérapie qui, dans le cas de figure le plus fréquent, c'est-à-dire l'homozygotie 508del, a une efficacité suffisante pour que l'on parle de révolution thérapeutique. D'ailleurs, nous sommes tous contents qu'il y ait eu un accord sur le prix très récemment. Dans l'autre situation, à ma connaissance, et je parle sous le contrôle de Jean-Christophe, il n'y a pas pour le moment de résultat d'étude clinique de trithérapie dans la forme hétérozygote avec activité résiduelle.

Voilà ce que je voulais dire. Je passe la parole à Jean-Christophe.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Merci beaucoup pour ces explications. Ce qui est passionnant, c'est de voir que cette maladie, qui pendant longtemps était considérée comme une catastrophe pour ces pauvres enfants qui souffraient au quotidien pour pouvoir respirer, est actuellement en train d'être révolutionnée par ces différents modificateurs de la fonction du canal CFTR.

Là, je vais juste traiter la demande d'extension d'indication de KALYDECO, qui est le nom commercial d'ivacaftor, à des nourrissons âgés de 4 à 6 mois qui repose essentiellement sur le fait que la maladie mucoviscidose s'exprime dès la vie fœtale, dès les premiers mois de vie. La meilleure preuve est qu'un certain nombre de ces nouveau-nés peuvent naître avec des iléus méconiaux qui sont en fait liés à l'expression de ce canal chlore dysfonctionnel au niveau du tube digestif, qui aboutit à des occlusions par un méconium particulièrement épais. En fait, nous savons que cette maladie a déjà une expression in utero et qu'ensuite, la dégradation des différentes fonctions d'organes va se mettre en place en fonction du temps, notamment au niveau respiratoire.

La majorité des diagnostics en France reposent maintenant sur le diagnostic néonatal, qui repose sur la mesure de la trypsine immuno-réactive sur le sang prélevé au niveau du talon dans les 3 premiers jours de vie, qui est donc rendue obligatoire. Disons que deux tiers des diagnostics de mucoviscidose sont faits, en France, dans la première année de la vie.

Ce que l'on nous demande de valider, c'est en fait une partie de l'étude internationale de phase 3 appelée ARRIVAL, qui a été publiée dans le Lancet Respiratory Medicine de 2018, et dans laquelle on va prendre 3 des cohortes, qui comportent des enfants âgés de 3 mois à moins de 6 mois, qui vont avoir deux parties, une partie A et une partie B.

La partie A, d'une durée de 4 jours, a inclus seulement 6 patients avec le génotype G551D F508del. 3 de ces patients, qui pesaient entre 5 et 7 kilogrammes, ont reçu 25 milligrammes d'ivacaftor, donc moitié de dose, et 3 autres patients, qui pesaient entre 7 et 14 kilogrammes, ont reçu 50 milligrammes d'ivacaftor. On a caractérisé la pharmacocinétique d'ivacaftor et la conclusion est que la posologie proposée est bien validée, par équivalence, avec ce qui a été fait chez les enfants plus grands et chez les adultes.

La partie B est en fait une étude de la tolérance de l'ivacaftor. Cela concerne 6 patients qui avaient un âge moyen de 4,3 mois. On a donc pu démontrer que la tolérance était bonne, avec toutefois une vigilance particulière qui doit être portée sur une possible élévation des enzymes hépatiques comme l'a mis en évidence le PGR de KALYDECO.

La logique est d'aligner, en termes de SMR et d'ASMR, sur les avis antérieurs qui ont été donnés pour KALYDECO dans cette mutation rare qu'est la mutation CFTR G551D, qui représente 1 % à 2 % de l'ensemble des mucoviscidoses en France. L'avis du 7 novembre 2012 donnait un SMR important et une ASMR II, et on ne voit pas comment l'on pourrait faire de façon différente, puisque l'avis du 5 novembre 2014 avait été confirmé pour les enfants de plus de 6 ans, et l'avis du 2 mars 2016 pour les enfants qui avaient plus de 2 ans. Là, on arrive aux enfants de 4 à 6 mois, donc je propose donc que nous alignions l'avis actuel sur les avis précédents.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis assez d'accord avec cette analyse.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il y a une contribution de patients pour ce dossier.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Il s'agit de vaincre la mucoviscidose, que nous connaissons tous, qui est une association agréée par le ministère de la Santé, qui a 7 000 adhérents. En fait, il y a deux contributions, pour cette extension d'indication et pour l'extension de la bithérapie, avec une partie commune que je vais présenter maintenant, et je reviendrai sur la deuxième contribution. Je commencerais par dire que c'est vaincre la mucoviscidose qui a mis en place le registre français de la mucoviscidose il y a près de 30 ans. Il y a 7 180 patients recensés en 2018, dont 57 % d'adultes. Je rappelle que l'âge médian au décès est toujours de 32 ans sur cette base.

Ce qui est important pour le présent dossier, puisque nous avons rappelé les conditions du diagnostic et du dépistage, c'est que les soins débutent, au terme du dépistage, en moyenne entre 3 et 5 semaines. Je rappelle qu'ils sont pluriquotidiens et qu'ils combinent les séances de kinésithérapie, et évidemment de nombreux médicaments comme des extraits pancréatiques, les repas lactés, des vitamines, un régime normolipidique hypercalorique, une supplémentation en chlorure de sodium et les antibiothérapies fréquentes par voie orale, nébulisées à domicile, ou intraveineuses à l'hôpital, ainsi que les bronchodilatateurs, sans oublier la vaccination. En gros, c'est 1 à 2 heures de traitement par jour selon les enfants et selon les périodes.

On connaît l'impact sur la famille et sur le patient. Concernant la famille, elle doit souvent déménager pour se rapprocher de l'un des 31 centres. Il faut aussi noter le caractère invisible de la maladie avec des difficultés paradoxales, à la fois dans le cadre professionnel et familial, pour les patients, puisque cette maladie ne se voit pas toujours pour les tiers.

Je rappelle évidemment la transplantation pulmonaire en dernier recours, qui de mémoire concerne 80 patients par an. La contribution rappelle l'innovation thérapeutique majeure qu'a constituée, dès 2012, l'introduction des premiers modulateurs de la protéine CFTR, notamment avec le KALYDECO, que nous avons vu et qui est autorisé à partir de 6 mois dans l'AMM.

La contribution rappelle l'arrivée de l'ORKAMBI, dont on se souvient, en 2016. C'était plutôt une solution d'attente de l'arrivée des bithérapies, et notamment de SYMKEVI et KALYDECO, qui est efficace chez beaucoup plus de patients et qui a une ASMR de niveau III, et de niveau IV dans les homozygotes L68del.

La contribution se termine en donnant tout l'intérêt des trithérapies et effectivement du KAFTRIO qui, à terme, concernera 80 % des patients non greffés pulmonaires.

En ce qui concerne l'extension de KALYDECO aux patients de moins de 6 mois, l'association n'a pas de témoignage direct parce qu'aucun patient en France n'a été inclus dans un programme compassionnel ou un essai clinique, mais évidemment l'extension de l'indication est appelée par l'association et serait bienvenue. Je reviendrai sur KALYDECO et SYMKEVI, où la contribution est plus importante.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Permettez-moi juste d'ajouter que l'association Vaincre la mucoviscidose a été fondée par Jean Navarro à Robert Debré et qu'il y a eu toute une progression. L'actuel président est l'un des fils spirituels de Jean Navarro, à savoir Pierre Foucaud, que vous connaissez. Il y a bien d'autres centres. Maintenant, il y a 41 centres en France, dont à Lyon et dans toutes les villes majeures.

Pierre Cochat, le Président.- Jean-Christophe veut commenter.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci pour toutes ces analyses. J'ai une question autour d'un terme qui est revenu et qui est celui de la démonstration. Au vu des faibles effectifs, avec 6 patients, peut-on parler de démonstration d'une équivalence entre différentes sous-populations basées sur l'âge ? C'est une critique mineure, mais en corolaire j'imagine que le plan de gestion des risques va identifier la safety de ces molécules dans cette population ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Pour répondre, j'ai envie de te dire que premièrement, les différentes agences, que ce soit la FDA américaine ou l'EMA, autorisent dans les plans de développement pédiatrique le fait que l'on démontre, à partir du moment où la molécule a été prouvée efficace dans les populations plus âgées, qu'il y ait juste une équivalence en termes de pharmacocinétique et de tolérance.

Par conséquent, le laboratoire, qui s'appelle VERTEX est qui est basé à Boston, a eu un plan de développement tout à fait remarquable, puisque depuis 2011 avec une publication dans le New England et jusqu'à la démonstration du KAFTRIO dans un nouveau New England de 2019, il y a 10 ans de développement, fait de façon extrêmement systématique, et qui permet de mettre en cohérence les différentes tranches d'âge.

Éventuellement, si je peux, et je vais essayer de le faire, je vais vous présenter un diaporama moi aussi. Voici les traitements de la mucoviscidose chez l'enfant. Là, c'est dans la mutation de défaut de régulation classe III, qui est accessible à l'ivacaftor. On voit que pour KALYDECO cela a été démontré chez les adolescents de 12 ans et plus en 2011, et que petit à petit, cela a été démontré jusqu'à ces tranches-là.

Ensuite, il y a ORKAMBI, qui est l'association de lumacaftor et d'ivacaftor, puis SYMKEVI, qui est l'association de tezacaftor et d'ivacaftor. On voit que progressivement, le laboratoire va donc démontrer l'efficacité et l'équivalence pour les tranches plus basses. Évidemment, la mutation la plus fréquente est la mutation F508del, qui est accessible à KAFTRIO, qui est l'association de deux correcteurs qui sont l'elexacaftor, le tezacaftor et l'ivacaftor, et qu'actuellement la démonstration n'est pas faite.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Ce que je questionne, c'est la démonstration. Montrer que des concentrations moyennes à partir de 6 patients sont équivalentes dans deux sous-populations, c'est difficile. La dispersion est importante et il y a d'autres designs qui permettent de répondre à cette variabilité de pharmacocinétique et qui ne sont pas utilisés. Je veux juste pointer le fait qu'il va probablement y avoir des variabilités interindividuelles importantes, en termes de concentration, et qui ne sont pas capturées par ce type d'études avec de très faibles effectifs. C'est juste un warning.

Pierre Cochat, le Président.- C'est commun à toutes ces études chez les petits enfants, pour lesquels la pharmacocinétique est très influencée par le volume de distribution. Comme je le sais, les compartiments hydriques, à cet âge-là, varient quasiment d'un mois de vie à l'autre. Si on voulait être académique, il faudrait pratiquement une population par tranche non pas d'année, mais de mois. Je crois qu'on rencontre cela pour tous les médicaments. Pour le coup. Dès que l'on fait de la pharmacocinétique chez le nourrisson, on a une variabilité considérable. Ce n'est pas moi qui fais le design de ces études, mais je pense que l'idée est juste de se faire une idée de la superposabilité de la pharmacocinétique avec ce qu'on voit dans les autres tranches d'âge d'enfants plus grands.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Si je peux ajouter quelque chose, effectivement c'est exactement ce qui a été fait dans ce dossier. Je pourrai vous mettre dans le tchat la figure où l'on voit que les taux observés sont à peu près en ligne avec ceux observés chez l'adulte, en termes d'AUC.

Là, on parle de la monothérapie de la classe III, c'est-à-dire la classe où il n'y a qu'une mutation, au niveau de la surface, et il y a eu tout de même une petite étude de pharmacodynamie. Sur les 6 enfants, on voit que le taux de chlore sudoral revient à la normale. De la même façon, l'écart type sur les 6 patients est relativement faible. C'est une variation de 70 millimoles, avec un écart type de 6 ou 7. Je pense que là, il n'y a pas de problématique autre que la problématique générale de la pédiatrie des petits âges. Là, il y a quand même une robustesse de démonstration que les taux qui ont été utilisés chez ces enfants donnent des résultats compatibles avec ce que l'on observe chez les plus de 12 ans.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- J'imagine qu'il y a tout de même une petite incertitude qui doit être prise en compte dans le plan de gestion des risques, et c'est là qu'est ma question. Nous n'avons pour l'instant que quelques enfants exposés. Nous ne sommes pas sûrs qu'il ne puisse pas y avoir des distributions extrêmes chez certains individus et des effets indésirables non attendus.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, tout à fait.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est tout à fait évident, mais je pense que le laboratoire VERTEX, qui a développé toutes ces molécules, est tout à fait attentif. Nous n'avons pas encore toutes les données. Ces données sont annonciatrices d'une révolution thérapeutique qui doit être démontrée par un suivi de long terme.

Je pourrais peut-être utiliser cette diapositive. Ici, c'est le commentaire éditorial de l'American Journal [inaudible – coupure - 3:48:18]. Si le traitement A déplace quelque peu mais que la pente ne change pas, cela n'a rien à voir avec un traitement B, où dans la dynamique de

l'amélioration des différents organes, notamment respiratoires mais aussi digestifs, pancréatiques, hépatiques et éventuellement pourquoi pas au niveau du vas deferens, puisque les enfants qui ont eu une mucoviscidose sont stériles ultérieurement, l'introduction précoce de modificateurs de comportement peut complètement altérer la cinétique de dégradation des organes.

La dernière preuve de cela, c'est peut-être cette diapositive qui nous a été fournie par Pierre Foucaud dans la communication du Docteur Catherine Logeais. Vous voyez les transplantations pulmonaires en France pour mucoviscidose. Il y en a eu 72 en 2018 et 80 en 2019. En 2020 il y a peut-être l'effet Covid, il y en a eu 33, ce qui fait -56 %, alors que pour les autres pathologies, c'est de l'ordre de -26 %.

Quelque part, on peut subodorer que l'introduction de ces différents correcteurs et modificateurs du canal CFTR, adaptés au type de l'anomalie génétique, est en train de se traduire déjà par une réduction des greffes, et espérons-le, par une augmentation de la survie. En tout cas, depuis 10 ans, il y a une augmentation de 6 mois chaque année de la survie de ces adultes, puisque maintenant dans la cohorte il y a plus d'adultes que d'enfants.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Dans le tchat, je vous ai mis deux images. Sur la première, les points rouges montrent les données individuelles de ces petits enfants au sein du modèle adulte. La variabilité, c'est la zone grise, qui est quand même assez variable. La deuxième image, c'est l'évolution du chlore sudoral, où l'on voit très clairement, même si N=5 ou 6, la normalisation du chlore sudoral chez ces petits bébés, qui sont traités par monothérapie dans une anomalie de classe III. On n'est pas encore dans la bithérapie des phénotypes prédominants.

Pierre Cochat, le Président.- La sortie de liste de transplantation pulmonaire est un bon marqueur. Ce n'est pas l'objet du débat, mais il faudra se poser un jour la question du traitement des greffés pulmonaires, parce qu'ils sont greffés des poumons mais pas du reste. Selon le reste des atteintes, cela peut être important.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Absolument.

Pierre Cochat, le Président.- Je vous propose que nous passions au vote sur le principe d'un alignement, comme proposé par nos experts. C'était un SMR important, une ASMR II et un ISP.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Pouvons-nous dire juste « alignement » ?

Pierre Cochat, le Président.- Bien sûr.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour l'alignement avec les avis précédents.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Pouvons-nous l'adopter sur table ?

Pierre Cochat, le Président.- Je suis tout à fait d'accord.