



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 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. EYLEA – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

LUCENTIS – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

OZURDEX – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

Pierre Cochat, le Président.- On passe aux médicaments d'ophtalmo : EYLEA, LUCENTIS et OZURDEX. On a un expert.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier. Concernant le Docteur Chaperon, il n'a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts. Je le fais rentrer.

(L'expert, Dr CHAPERON, rejoint la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Monsieur Chaperon. Merci de vous être libéré pour participer à cette évaluation de trois médicaments. Je ne sais pas si on les regroupe, peut-être les deux premiers : EYLEA, LUCENTIS et faire OZURDEX à part parce que ce n'est pas tout à fait le même profil de médicaments. Quoi qu'il en soit, c'est Asmaa qui va présenter les dossiers. Ensuite, nous vous donnerons la parole et puis il y aura un temps d'échange avec vous et on vous laissera sortir pour que l'on puisse discuter et voter. Mais on va faire les trois médicaments dans un même temps et on fera nos votes après.

Dr. Chaperon.- Très bien.

M^{me} Damou, pour la HAS.- Bonjour à tous. Je vais vous partager une petite diapo. Vous allez examiner aujourd'hui trois dossiers de réévaluation, à la demande de la commission, dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique concernant deux anti-VEGF, LUCENTIS (ranibizumab), EYLEA (aflibercept) et un corticoïde en implant intravitréen qui est OZURDEX (dexaméthasone).

LUCENTIS et EYLEA sont indiqués dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique et OZURDEX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez des patients pseudophaques ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.


Pour rappel, dans son avis d'inscription du 22 juin 2011, la commission de la transparence avait considéré que LUCENTIS avait un service médical rendu important, avec un intérêt de santé publique faible et une amélioration du service médical rendu mineure dans la stratégie thérapeutique et dans un périmètre d'indication limité au traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD en cas de forme diffuse ou de fuite proche du centre de la macula chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Le SMR était insuffisant dans les autres cas.

La commission a également considéré en 2011 que LUCENTIS était un traitement de première intention dans le périmètre remboursable. Dans sa demande de réévaluation, le

laboratoire revendique un maintien du SMR important, une amélioration, une ASMR IV dans la stratégie et un ISP. LUCENTIS reste un traitement de première intention dans le périmètre remboursable.


Concernant EYLEA, dans son avis du 18 mars 2015, la commission de la transparence avait considéré qu'EYLEA (aflibercept) avait un SMR important, pas d'ISP et une ASMR IV, comme LUCENTIS, dans la prise en charge et dans un périmètre d'indication limité, comme LUCENTIS, au traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuite proche du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Le SMR était insuffisant dans les autres cas. EYLEA était un traitement de première intention dans le périmètre remboursable.

Dans cette demande de réévaluation, le laboratoire revendique



Enfin, OZURDEX a été évalué le 29 avril 2015, et la commission avait considéré qu'OZURDEX avait un service médical rendu modéré, sans intérêt de santé publique dans un périmètre d'indication limité au traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD lorsque la baisse de l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients pseudophaques ou insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas. Le SMR était insuffisant dans les autres cas. OZURDEX n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD et c'était un traitement de deuxième intention dans l'indication remboursable.

À l'occasion de cette réévaluation, le laboratoire revendique



Concernant les nouvelles données, lors de l'inscription des trois spécialités, la commission avait également demandé aux laboratoires de fournir des données complémentaires en vie réelle sur l'efficacité et la tolérance à long terme, de décrire les conditions de mise sous traitement et les conditions d'utilisation des trois spécialités. Pour répondre à la demande de la commission, les laboratoires ont mis en place trois études post-inscription : BOREAL pour LUCENTIS, APOLLON pour EYLEA et l'étude LOUVRE 3 pour OZURDEX.

Pour LUCENTIS, le laboratoire a fourni les résultats de la méta-analyse Cochrane publiée en 2018, ayant évalué les anti-VEGF dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique. Les résultats ont suggéré que le traitement par ranibizumab était plus efficace que le laser, en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain supérieur ou égal à 15 lettres, qui était le critère de jugement principal.

Pour EYLEA, les données retenues sont : les résultats à long terme à 148 semaines, les études pivots VIVID et VISTA, dont les résultats, à 52 semaines pour VIVID et VISTA et 100 semaines pour VISTA, avaient été examinés par la commission lors de l'examen initial d'EYLEA.

Il s'agit d'études de schémas similaires de supériorité multicentrique randomisée en double aveugle ayant comparé EYLEA au traitement par photocoagulation au laser chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD. Les données initiales à 52 semaines avaient mis en évidence des variations moyennes de la meilleure acuité visuelle corrigée de + 10,7 lettres avec l'aflibercept versus 0,2 lettre et 1,2 lettre dans le groupe laser, dans les études VISTA et VIVID respectivement.

Après 148 semaines de suivi, ce qui équivaut à trois ans, les résultats en termes de variation de la meilleure acuité visuelle corrigée par rapport à l'inclusion ont été similaires dans les deux groupes de traitement : + 10,5 lettres dans le groupe aflibercept versus + 1,4 lettre dans le groupe laser dans l'étude VISTA et + 11 lettres dans le groupe aflibercept versus + 1,3 lettre dans le groupe laser dans l'étude VIVID. Concernant le profil de tolérance à long terme dans ces études pivots, ce dernier était conforme au profil de tolérance connu de l'aflibercept à court terme.

Le laboratoire a également fourni pour EYLEA les résultats de la méta-analyse Cochrane publiée en 2018, qui a évalué les anti-VEGF dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD, qui a suggéré que le traitement par l'aflibercept était plus efficace que le laser en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain supérieur ou égal à 15 lettres.

Pour OZURDEX, le labo a fourni des données issues de la littérature d'études observationnelles réalisées dans plusieurs pays avec peu ou pas de sites localisés en France ou d'études réalisées dans plusieurs indications d'OZURDEX. Compte tenu de ces limites, ces données ne sont pas retenues.

Je laisse maintenant la parole au Docteur Chaperon, qui va vous présenter les résultats des trois études post-inscription et la stratégie thérapeutique actuelle.

Dr. Chaperon. - Bonjour à tous. Chers membres de la commission, je vous remercie de me donner l'opportunité de vous présenter mon rapport d'expertise concernant la réévaluation de ces trois spécialités, LUCENTIS, EYLEA et OZURDEX.

Je me présente rapidement. Je m'appelle Mayeul Chaperon. Je suis assistant chef de clinique dans le service d'ophtalmologie de l'hôpital de la Croix-Rousse à Lyon, spécialisé en rétines médicales et rétines chirurgicales. Je vous présenterai dans un premier temps les résultats des études post-inscription demandées par la HAS pour chaque spécialité, puis je vous parlerai dans un deuxième temps de la stratégie thérapeutique de l'œdème maculaire diabétique (OMD) en pratique courante.

Premièrement, prenons LUCENTIS. Il s'agit de l'étude post-inscription de la cohorte BOREAL OMD à 36 mois. Il s'agit d'une étude observationnelle post-inscription. Elle est française et non comparative. L'objectif principal de l'étude, avec les données de suivi à 12 mois, a déjà

été pris en compte par la commission de transparence dans son avis du 19 septembre 2018. Nous analyserons ici uniquement les critères secondaires de l'étude avec le suivi à 36 mois.

187 patients ont été suivis sur 36 mois. Sur les 290 patients inclus initialement, il y a environ la moitié de ces patients qui n'ont reçu que LUCENTIS, 52 % des patients. Les autres patients pouvaient avoir des « switches » pour d'autres traitements de l'OMD. Concernant le nombre d'injections sur les 36 mois, il était de 7,6 injections, ce qui est un nombre très faible d'injections en vraie vie, puisque c'est normalement ce que l'on retrouve dans les études pivotales pour 12 mois de traitement. La moitié des patients ont été « switchés » durant les trois ans d'étude avec des patients « switchés » vers le EYLEA ou vers l'OZURDEX ou vers d'autres traitements de l'OMD.

La meilleure acuité visuelle corrigée était de 64,2 lettres à 36 mois, soit un gain de 4,1 lettres à 36 mois contre 7,4 à 12 mois. Dans le groupe de patients traités uniquement par LUCENTIS, le gain visuel était de + 10,2 lettres. Là, on s'approche des gains fonctionnels proches des études pivotales. Le pourcentage d'yeux ayant une meilleure acuité visuelle corrigée supérieure à 70 lettres – c'est le seuil à peu près de 5/10, qui correspond au seuil de handicap – est resté stable par rapport au 12^e mois. En termes de qualité de vie, les scores pour les deux questionnaires utilisés dans l'étude sont restés stables tout au long de l'étude. Et enfin, il n'y a pas eu de signal de tolérance particulier à 36 mois après l'usage du LUCENTIS.

En conclusion, BOREAL est une étude de vraie vie qui montre les habitudes des ophtalmologistes. On note une amélioration globale de l'acuité visuelle pour l'ensemble de la cohorte à 36 mois. Cette amélioration est proche de celle observée dans les études pivotales avec environ + 10 lettres à 12 mois, mais beaucoup moindre à 36 mois, sauf pour les patients qui sont restés sous LUCENTIS pendant toute la durée de l'étude. On peut considérer que ces patients sont de bons répondeurs aux anti-VEGF. Il faut surtout retenir un sous traitement global des patients avec un nombre d'injections faible en vraie vie par rapport aux études pivotales.

Ensuite, pour EYLEA, je vais vous parler de l'étude post-inscription APOLLON. C'est une étude de phase IV post-inscription. Elle est française, non interventionnelle et non comparative. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'évolution de l'acuité visuelle des patients après 12 mois de traitement chez l'ensemble des patients, ainsi que chez les patients qui étaient naïfs de traitement de l'œdème maculaire ou des patients qui avaient été antérieurement traités par d'autres thérapeutiques de l'OMD.

Le critère de jugement principal était l'évolution de la meilleure acuité visuelle corrigée entre l'inclusion et le 12^e mois. 402 patients ont été inclus, 389 dans l'analyse finale. Il est à noter que 40 % des patients ont arrêté l'étude prématurément. Au niveau de ces arrêts prématurés, on a une grande part de patients qui ont été perdus de vue et une autre grande part de patients qui ont été « switchés », notamment vers l'implant d'OZURDEX.

Le nombre d'injections sur 12 mois chez les patients naïfs de traitement était d'environ 7,4, alors que chez les patients antérieurement traités, il était de 7,2 injections, malgré le fait que chez les patients naïfs, seulement 50 % des patients ont bénéficié des 5 IVT d'induction, ce

qui correspond à l'AMM d'EYLEA, c'est-à-dire 5 IVT répétées de façon mensuelle. Ce schéma-là de l'AMM n'a été respecté que dans 50 % des cas.

Dans la population totale de l'étude, la meilleure acuité visuelle corrigée a été significativement améliorée, passant en moyenne de 59,8 lettres à l'inclusion à 67,5 lettres, soit un gain de 7,5 lettres au mois 12. La meilleure acuité visuelle corrigée a été significativement améliorée à 12 mois chez les patients naïfs et chez les patients antérieurement traités. Cette amélioration était de 8,2 lettres chez les patients naïfs et de 4,7 lettres chez les patients antérieurement traités. À noter que le 4,7 lettres chez les patients antérieurement traités est légèrement inférieur au seuil de significativité clinique qui est considéré à 5 lettres.

Le pourcentage de patients capable de lire au moins 70 lettres, donc le seuil de 5/10, était de 56,2 % au mois 12. Le pourcentage de patients qui étaient capables de lire 70 lettres était plus important chez les patients naïfs de traitement que chez les patients qui étaient antérieurement traités. Il n'y avait pas de signal de tolérance particulière, que ce soit à 12 mois ou à l'extension de l'étude à 24 mois.

En conclusion, APOLLON est une étude de vraie vie qui confirme la bonne efficacité anatomique et fonctionnelle de l'EYLEA dans le traitement de l'OMD naïf où après traitement par d'autres molécules. On se rapproche dans cette étude de l'efficacité des études pivotales, puisqu'il y a un nombre un peu plus important d'injections, qui est notamment lié au fait que cette étude a été réalisée après l'étude BOREAL par exemple dans LUCENTIS, avec notamment des campagnes d'information sur la nécessité d'un traitement actif et d'un nombre important d'injections en vraie vie. Il faut noter qu'il y a un nombre important de patients perdus de vue et « switchés » vers OZURDEX, ce qui peut entraîner un biais d'interprétation des résultats.

Ensuite, pour OZURDEX, avec l'étude post-inscription LOUVRE 3. C'est une étude post-inscription épidémiologique, observationnelle et non coopérative réalisée en France métropolitaine. L'objectif était de déterminer la meilleure acuité visuelle corrigée par rapport à la valeur initiale au cours d'un suivi de 24 mois après un traitement par OZURDEX chez les patients souffrant d'OMD ou en fonction des sous-groupes suivants, avec les indications qui ont été définies par l'AMM, c'est-à-dire : les patients pseudophaques ou les patients en échec d'un traitement non corticoïde ou les patients pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.

Le critère de jugement principal était le meilleur gain d'acuité visuelle par rapport à la valeur de base. Malheureusement, le rappel de lots d'OZURDEX le 4 octobre 2018 a conduit à l'arrêt prématuré de l'étude en décembre 2018, arrêt qui a été validé par la HAS.

123 patients ont été inclus entre octobre 2017 et octobre 2018 sur un objectif de 260 patients. Sur les 123 patients, 112 ont été inclus avant la date de rappel de l'OZURDEX et ont pu être analysés. Mais sur ces 112 patients, seulement 80 ont bénéficié d'une injection d'OZURDEX et seulement 2 patients ont une visite de suivi à 12 mois. Dans ces conditions, avec uniquement 2 patients suivis à M12, il n'y avait pas de conclusion possible sur cette étude en raison de l'arrêt prématuré et du rappel d'OZURDEX ; à savoir que dans les

services, il y a eu une forte difficulté avec nécessité de switcher beaucoup de patients suivis et injectés par OZURDEX pendant plusieurs mois.

Voilà pour l'analyse des résultats des études post-inscription. Maintenant, je vais vous parler de la stratégie thérapeutique en pratique courante de l'œdème maculaire diabétique où là, je vais un peu mélanger les trois molécules pour vous dire, à mon sens, quelle est la stratégie actuelle dans la prise en charge de l'OMD.

Avant tout, le traitement de l'OMD repose sur la prise en charge d'un facteur systémique, que ce soit l'équilibre glycémique, l'équilibre tensionnel, le syndrome d'apnée du sommeil, l'obésité ou le syndrome métabolique. Ce traitement est notamment très important dans les stades précoces de l'OMD, quand l'acuité visuelle est encore bien maintenue et supérieure à 8/10. Une acuité visuelle aussi bien conservée n'a pas encore d'indication à réaliser d'injections intravitréennes et si on équilibre bien les facteurs systémiques, un retour à la normale est possible.

Un mot maintenant sur le traitement laser. Il faut bien différencier le laser focal, qui concerne encore aujourd'hui, en 2021, les indications dans le traitement de l'œdème maculaire extrafovéolaire, qui est en dehors de la fovéa. C'est un œdème maculaire qui est focal par définition. Dans ces cas-là, on peut réaliser une photocoagulation au laser, donc par exemple des lésions comme des macro-anévrismes capillaires. Ces derniers sont des dilatations veineuses qui entraînent une fuite de plasma dans la rétine. Le traitement laser de ces macro-anévrismes peut traiter un œdème maculaire, à condition qu'il soit extrafovéolaire et focal. On ne peut pas faire de laser sur la fovéa. Il faut différencier ce laser focal de la grille maculaire, qui était le traitement laser traditionnel de l'OMD, mais qui n'est plus du tout à l'ordre du jour, qui n'est plus réalisé aujourd'hui.

Les grands principes du traitement médicamenteux de l'OMD sont qu'il faut traiter précocement les patients, donc ne pas laisser chroniciser un OMD. On se donne en général un délai de trois mois pour traiter. Par exemple, un patient avec une acuité visuelle relativement conservée, on veut initier un traitement, on peut se laisser trois mois d'équilibre des facteurs systémiques avant d'effectivement traiter les patients.

Deuxièmement, il faut traiter intensivement. Il faut une phase d'induction pour les anti-VEGF, que ce soit LUCENTIS ou EYLEA, et réinjecter dès le début de la récurrence pour l'implant d'OZURDEX.

Et troisièmement, il faut traiter de façon persistante en maintenant une pression thérapeutique prolongée durant au moins les deux premières années de suivi.

Donc, les anti-VEGF, que ce soit LUCENTIS et EYLEA, et l'implant de dexaméthasone OZURDEX, peuvent être utilisés à mon sens en première intention dans le traitement de l'OMD, en lien avec leurs AMM respectives. Mais, comment choisir ?

Pour rappel, aucune étude randomisée ou de vraie vie n'a retrouvé de supériorité d'un anti-VEGF par rapport à un autre. Nous avons donc d'un côté les anti-VEGF avec le LUCENTIS et l'EYLEA. Ce sont des molécules sûres, dont l'efficacité a été démontrée dans les études pivotales et confirmée en vraie vie, mais avec des résultats qui sont légèrement moindres en

vraie vie que dans les études pivotales, au prix d'un nombre d'injections important, avec de l'autre côté, l'implant de dexaméthasone OZURDEX, dont l'efficacité est aussi bonne dans les études pivotales qu'en vraie vie, avec un bon profil de tolérance lorsque les indications et contre-indications sont respectées.

Pour illustrer cela, une récente revue de la littérature publiée en 2018 a comparé les résultats fonctionnels de toutes les études observationnelles dites « de vraie vie » qui ont été publiées jusqu'en février 2018. Il y avait un total de 32 études sur l'anti-VEGF. On avait confondu LUCENTIS, EYLEA et AVASTIN, avec beaucoup moins d'études sur AVASTIN, et 31 études sur l'OZURDEX. Cela représentait un total de 8 500 yeux.

Dans cette revue de la littérature, les résultats fonctionnels en vraie vie avec l'implant d'OZURDEX semblent être supérieurs à ceux obtenus par rapport aux anti-VEGF. Ces données issues de la vraie vie sont celles qui se rapprochent le plus de la prise en charge multifactorielle de l'OMD au quotidien par les ophtalmologistes, et justifient que l'implant d'OZURDEX soit inscrit dans la prise en charge actuelle de l'OMD en première intention.

Pour aider à la prise de décision, un récent algorithme de consensus international de prise en charge de l'OMD a été publié dans l'*European Journal of Ophthalmology*. Il guide les ophtalmologistes sur le traitement de première intention de l'OMD. Le choix entre anti-VEGF, avec LUCENTIS, EYLEA et l'OZURDEX, dépend de nombreux critères, au premier rang desquels on a des critères ophtalmologiques, par exemple l'antécédent de glaucome ou un glaucome mal équilibré. Dans ces cas-là, on va favoriser un traitement par anti-VEGF. Ensuite, nous avons le statut du cristallin. Un patient phaque avec un cristallin clair sera plutôt traité par anti-VEGF en première intention, alors qu'un patient pseudophaque pourra être traité soit par anti-VEGF, soit par OZURDEX en première intention.

Il existe des biomarqueurs OCT, dont des biomarqueurs à l'imagerie OCT d'inflammation. Par exemple, on appelle cela des points hyper-réfléctifs, des exsudats secs ou des décollements séreux rétiniers. Lorsqu'on a ces marqueurs d'inflammation à l'OCT, on sait que l'OMD a une composante inflammatoire majoritaire. Un traitement anti-inflammatoire semble plus pertinent en première intention chez ces patients. Il a été montré dans les études récentes que 20 à 25 % des OMD sont dits « à taux de VEGF normal ». Chez ces patients, il y a donc un réel bénéfice parce qu'ils bénéficient d'injections d'OZURDEX en première intention.

Ensuite, on a également les antécédents de vitrectomies. Dans ces cas-là, on favorise plutôt l'implant d'OZURDEX parce que des études ont montré qu'il marchait mieux après vitrectomie. Il y a des critères généraux, notamment les antécédents d'AVC ou d'infarctus récents. Il faudra favoriser un traitement par OZURDEX. Puis il y a le stade de la rétinopathie diabétique, puisque les anti-VEGF, LUCENTIS et EYLEA, sont également en traitement de la rétinopathie diabétique pour prévenir la rétinopathie diabétique proliférante. Et enfin, il y a la compliance du patient qui, a priori, va être mauvaise ou il va y avoir des difficultés à avoir des visites mensuelles sur le premier semestre. On favorise plutôt l'injection d'OZURDEX, puisqu'il y a un schéma de traitement qui permet des injections plus espacées.

Ainsi, il est important d'identifier les indications définies par l'AMM de l'implant d'OZURDEX. Chez les patients pseudophaques, l'OZURDEX est une alternative thérapeutique aux anti-

VEGF. Les deux molécules peuvent être utilisées en première intention. Chez les patients considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde, dans ces cas-là, l'OZURDEX est par définition un traitement de seconde intention. Mais chez les patients chez qui un traitement non corticoïde ne convient pas, l'OZURDEX est alors un traitement de première intention et correspond aux situations suivantes : chez les patients qui ont des antécédents d'AVC ou d'infarctus semi-récents, chez les patients qui ont des présences de biomarqueurs d'inflammation à l'imagerie OCT, chez les patients aux antécédents de vitrectomie, et chez les patients à la compliance a priori mauvaise ou avec une difficulté prévisible de suivi avec les visites mensuelles.

En termes de sécurité d'utilisation de ces médicaments, aucun signal n'est apparu concernant l'utilisation des anti-VEGF. La plupart des groupes d'experts recommandent de ne pas utiliser d'anti-VEGF dans les six mois suivant l'événement cardiovasculaire aigu (AVC, infarctus du myocarde), notamment quand les études pivotales ont exclu ces patients. La plupart des effets indésirables répertoriés dans les études sont liés à la technique d'injection qui est l'injection intravitréenne, avec les hémorragies sous-conjonctivales, les ulcères de cornée, les hémorragies intravitréennes et non au produit lui-même.

Au long terme, les IVT d'anti-VEGF sont également associées à un risque non négligeable de développement d'hypertonie intraoculaire prolongée et une hypertonie chronique qui est liée à la répétition des injections et à l'hypertonie immédiate après l'injection qui a des effets néfastes sur les organes de résorption de l'humeur aqueuse.

Concernant l'implant d'OZURDEX, le développement d'une cataracte cortico-induite est bien connu, et se développe en général après la deuxième, voire la troisième IVT d'OZURDEX. Une augmentation de la pression intraoculaire peut apparaître de façon transitoire dans le cadre d'injection de corticoïdes. Concernant l'implant d'OZURDEX, l'hypertonie oculaire est retrouvée dans 25 à 30 % des cas. La très grande majorité de ces hypertensions intraoculaires (97 %) sont contrôlées par un traitement local, c'est-à-dire un collyre hypotonisant en mono ou bithérapie. Il est recommandé de ne pas traiter par OZURDEX en cas de glaucome mal équilibré ou avancé, mais les recommandations nationales françaises l'autorisent en cas de glaucome traité par un collyre hypotonisant en monothérapie.

Les effets secondaires potentiels de l'OZURDEX sont donc prévisibles, transitoires et facilement contrôlables. Par conséquent, avec l'apport des études de données cliniques de vraie vie récentes, ils ne constituent aujourd'hui plus un frein à son utilisation.

En conclusion, les anti-VEGF, avec LUCENTIS et l'EYLEA, sont en traitement de première intention de l'œdème maculaire diabétique sur des molécules efficaces sur la récupération visuelle dans la vraie vie, mais l'efficacité est moindre que dans les études pivotales en raison du faible nombre d'injections en vraie vie. Il y a donc la nécessité de schémas de traitement proactifs avec un nombre suffisant d'injections pour atteindre un gain d'acuité visuelle rapprochant celui des études pivots. Aucune différence d'efficacité et de tolérance entre LUCENTIS 0,5 mg à la posologie française et l'EYLEA 2 mg n'a été démontrée dans les études cliniques comparatives. Ces deux molécules ont un très bon profil de tolérance.

Au niveau de l'implant d'OZURDEX, l'efficacité est comparable sur la récupération visuelle dans les études pivotales et dans les études observationnelles. C'est un traitement qui

pourrait être utilisé en première intention chez le patient pseudophaque ou ayant une cataracte évoluée, chez le patient ayant des marqueurs inflammatoires au niveau de l'OCT, chez les patients ayant des antécédents d'AVC ou d'infarctus du myocarde récents, et chez les patients avec difficultés de suivi ou éloignement géographique. L'OZURDEX a un bon profil de tolérance en cas de respect des indications et des contre-indications. Il est fortement encouragé, en cas d'inefficacité ou d'efficacité jugée insuffisante, de « switcher » une molécule par une autre. Je vous remercie de votre attention.

Pierre Cochat, le Président.- Merci vivement. J'ai juste une question sur le dernier commentaire. Ça marche, le switch, dans ces cas-là ?

Dr. Chaperon.- Oui, il a été montré qu'il y avait des tachyphylaxies, notamment dans l'anti-VEGF par rapport à un autre. Et donc, « switcher » même d'un anti-VEGF à un autre, cela peut marcher. Et également, comme je vous le disais, il y a à peu près 25 % des OMD qui sont à un taux de VEGF normal. Donc dans ces cas-là, après la phase d'induction, par exemple en EYLEA ou en LUCENTIS, on va poursuivre le traitement à peu près six mois, et si au bout de six mois, il y a toujours une efficacité qui est jugée mauvaise ou une absence d'efficacité, les « switches » vers OZURDEX marchent très, très bien.

Pierre Cochat, le Président.- Le taux de VEGF est considéré comme un bon biomarqueur ?

Dr. Chaperon.- Le taux de VEGF est un bon biomarqueur. Nous, on n'a pas de façon de le voir en pratique clinique courante, mais dans les études avec analyse de l'humeur aqueuse et analyse d'humeur vitrée, il y a des OMD à taux de VEGF normal. Dans ce cas-là, ils ne fonctionnent pas a priori avec les anti-VEGF.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord, ok, merci. Il n'y avait pas d'association. Est-ce que vous avez des questions ou des commentaires ? Oui, François Lacoïn.

M. Lacoïn, membre de la CT.- J'ai une petite question sur la population candidate. Si l'on respecte ce que vous venez de dire, quelle est la proportion des patients qui vont relever en première intention d'OZURDEX et ceux qui relèvent en première intention d'un anti-VEGF ?

Dr. Chaperon.- Je dirais qu'il y a à peu près un tiers, 30 % des patients qui peuvent bénéficier d'OZURDEX en première intention. Alors après, sur certaines indications, OZURDEX et les anti-VEGF peuvent être utilisés en première intention. Mais il y a d'autres cas, notamment chez les patients qui ont ces fameux biomarqueurs d'inflammation, où là, il y a un vrai bénéfice de l'OZURDEX par rapport aux anti-VEGF en première intention.

Pierre Cochat, le Président.- Donc, actuellement, comment vous faites le tri et le choix du premier traitement ?

Dr. Chaperon.- Il y a un algorithme d'aide à la prise de décision qui est assez complexe, mais on regarde – c'est ce que je vous ai expliqué – en fonction de la présentation ophtalmologique : les marqueurs OCT, le statut du cristallin, les antécédents du patient, s'il est glaucomateux ou pas, les antécédents de vitrectomie. Rien que ça, ça fait déjà un premier screening. Il faut regarder les antécédents généraux du patient, s'il a eu un événement cardiovasculaire récent.

Ce qu'il est important de vérifier, c'est aussi le stade de la rétinopathie diabétique, qui va permettre également de guider entre anti-VEGF et OZURDEX, et enfin la compliance du traitement. Nous, à l'hôpital, on a beaucoup de patients diabétiques pour qui c'est vraiment compliqué d'avoir un suivi. Sur EYLEA par exemple, il faut cinq injections mensuelles au début. Cela fait des visites mensuelles, et on sait qu'il y a certains patients qui sont perdus de vue rapidement. Et là, il y a un avantage avec OZURDEX, vous pouvez ne l'injecter que tous les quatre à six mois. Cela limite le nombre de visites.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Est-ce que vous avez d'autres questions ? Asmaa ou Sandrine, non plus ? OK. Je pense qu'il y a eu suffisamment d'éléments dans ce que vous nous avez dit. On vous remercie beaucoup et on va vous demander de vous déconnecter pour que l'on puisse éventuellement encore discuter et voter. Merci beaucoup.

Dr. Chaperon.- Merci beaucoup, au revoir.

(L'expert, Dr CHAPERON, quitte la séance)

Pierre Cochat, le Président.- OK. C'est très spécialisé, c'est sûr. On est moins à l'aise que sur d'autres dossiers. Est-ce qu'il y a des commentaires ou des questions, peut-être de la part de méthodologistes ? Non, pas spécialement ?

M. Lacoïn, membre de la CT.- Ce que l'on voit sur le terrain, c'est que nos patients, clairement, ils ne vont pas faire leurs injections régulièrement. Et clairement, l'OZURDEX, c'est pour ça que je posais la question là-dessus, mais je pense qu'il y a un élément super important de se rendre compte que les patients, ils ne vont pas le faire régulièrement. Donc l'implant qui marche tout le temps, moi ça me paraît quand même super important.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est un élément à prendre en compte. Je vous propose de voter. Je vais vous dire ce que l'on avait dit au niveau du bureau. Pour EYLEA, on avait proposé [REDACTED]. Tu peux nous les redire, Asmaa ?

M^{me} Damou, pour la HAS.- Je vais vous remettre la diapo.

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait. Les conclusions antérieures et les revendications du labo. Donc pour LUCENTIS, il y avait un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie, et un ISP faible à l'époque où l'ISP était gradé. Donc en fait, ils demandent la même chose avec le maintien d'un ISP, on va en reparler. Pour EYLEA, [REDACTED]

M^{me} Damou, pour la HAS.- Il n'avait pas d'ISP à l'époque parce qu'il est arrivé après LUCENTIS et il n'apportait rien en plus par rapport à LUCENTIS.

Pierre Cochat, le Président.- Ce n'est pas le rôle de l'ISP non plus, mais il n'y avait pas de demande d'ISP en tout cas..

M^{me} Damou, pour la HAS.- Actuellement

[REDACTED], mais on peut se prononcer sur tous les critères parce que l'on fait une réévaluation de tous les critères, finalement.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Pour OZURDEX, ils proposent (revendications du laboratoire). Serge avait une question justement sur l'ISP. Serge.

M. Kouzan, membre de la CT.- En fait, si je comprends bien, on a les anti-VEGF qui nécessitent de multiples accès au système hospitalier, versus un implant corticoïde qui en nécessite beaucoup moins. Donc il me semblerait logique, s'il y en a un qui peut prétendre à un ISP, c'est OZURDEX par rapport aux anti-VEGF. Est-ce que je me trompe ?

M. Daubert, membre de la CT.- Mais ce n'est pas exactement les mêmes indications.

M. Kouzan, membre de la CT.- Il y a des indications quand même où l'on peut discuter de l'un versus l'autre.

M. Daubert, membre de la CT.- Mais il n'y a pas eu d'étude comparative.

Pierre Cochat, le Président.- Là, c'est une prévalence. On est à combien de population cible à peu près ?

M^{me} Damou, pour la HAS.- Pour EYLEA et LUCENTIS, on est à 23 000 patients. Et pour OZURDEX, on est à peu près entre 16 000 et 22 000 patients.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord, donc on est dans des prévalences faibles. Il nous faudrait, dans ce cas-là, pour l'ISP, un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et une amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie. Cela pourrait effectivement coller pour OZURDEX et pas forcément pour LUCENTIS et EYLEA.

Michel Clanet, le vice-président.- On a entendu des recommandations, ce qui est bien, mais l'étude telle qu'on l'a, avec deux patients qui ont été évalués à la fin de l'étude, je pense qu'on n'a pas beaucoup de billes.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Dans un contexte où l'AVASTIN est quand même passé complètement à l'as.

M^{me} Damou, pour la HAS.- Il faut quand même souligner que l'efficacité d'OZURDEX, c'est vrai qu'il n'y a pas de comparaison directe, mais dans les études post-inscription, elle est moindre que celles avec EYLEA et LUCENTIS et qu'il y a quand même des effets indésirables importants avec OZURDEX aussi.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais quand même, dans notre tableau là, c'est un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité. Or, c'était le cas, non ?

Michel Clanet, le vice-président.- On n'a pas de démonstration de cela.

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai. Jean-Christophe, tu voulais faire un commentaire sur l'ASMR ?

M. Mercier, membre de la CT.- Dans ce tableau, on voit une ASMR IV pour LUCENTIS dans la stratégie. C'était, en 2011, tout à fait compréhensible. En 2015, EYLEA a une ASMR IV comme LUCENTIS, mais à ce moment-là, on n'est plus dans la stratégie. Et puis ensuite, on

trouve quelques mois plus tard l'ASMR V à OZURDEX. Cela devrait être comme LUCENTIS. On a vraiment un problème dans la gradation des ASMR ou au contraire dans la stratégie. Et je suis de plus en plus incertain sur la façon de grader...

Pierre Cochat, le Président.- D'évaluer l'ASMR.

M. Mercier, membre de la CT.- Exactement, pour être objectif.

Pierre Cochat, le Président.- Je ne sais pas ce que vous en pensez, mais je pense que c'est important de la mettre dans la stratégie, l'ASMR.

M. Mercier, membre de la CT.- Oui, ça me paraîtrait plus logique.

M^{me} Martinez, pour la HAS.- Je voudrais vous rappeler que le niveau d'efficacité d'OZURDEX n'était quand même pas très élevé et on était en dessous du gain de 5 lettres. Alors qu'avec EYLEA et LUCENTIS, on atteignait un gain d'une dizaine de lettres.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Donc, cela explique le SMR modéré.

M. Mercier, membre de la CT.- Donc, finalement, il faut prendre l'ASMR à la lettre.

Pierre Cochat, le Président.- Cela impacte surtout le SMR, ce que vient de dire Sandrine. Donc on serait comme ce qui a été fait sur le tableau important pour les deux anti-VEGF et modéré pour le corticoïde. Pour les ASMR...

M. Lacoïn, membre de la CT.- Est-ce qu'il ne disait pas, l'expert, que ces améliorations sur les lettres qu'on a dans les études, on ne les retrouverait pas dans les études post-inscription avec LUCENTIS et EYLEA, puisque les gens ne font pas leurs injections ?

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai, mais on ne peut pas dire que...

M. Lacoïn, membre de la CT.- C'est difficile d'en tenir compte sans tenir compte aussi de la réalité, je trouve. Par rapport à OZURDEX où là, dans les études de post-inscriptions, on est conforme aux études d'AMM en termes de résultats, le delta, il se « corrige » un peu, non ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, sauf que la qualité, la puissance de l'étude d'OZURDEX est quand même très, très mauvaise, je trouve.

M. Lacoïn, membre de la CT.- Oui. C'était quoi le rappel d'OZURDEX ?

Un intervenant.- Il y a eu des problèmes sur l'implant.

M^{me} Damou, pour la HAS.- C'est un défaut qualité, oui. Ils ont fait un rappel de lot d'OZURDEX et ils ont analysé les résultats avant le rappel de lot.

M^{me} Martinez, pour la HAS.- En fait, dans les études de post-inscription demandées par la commission, pour EYLEA et LUCENTIS, on a un niveau d'efficacité qui est cohérent avec celui des études cliniques de phase III. Par contre, c'est dans la méta-analyse dont a parlé l'expert – une méta-analyse d'études observationnelles qui comportait un grand nombre d'études – que là, il a été observé que l'efficacité en vie réelle serait moindre avec les anti-VEGF, alors

qu'avec OZURDEX, on serait sur une efficacité similaire à ce qui a été observé dans les études cliniques.

Pierre Cochat, le Président.- Mais probablement pour les raisons que donne François, c'est-à-dire l'observance. C'est difficile de faire croiser les deux données.

Michel Clanet, le vice-président.- Mais le labo d'OZURDEX demande [REDACTED]). Je ne vois pas pourquoi on... L'ASMR V est à discuter, comme le disait Jean-Christophe.

Pierre Cochat, le Président.- C'est au niveau des ASMR que je...

Michel Clanet, le vice-président.- On n'a pas d'argument pour changer l'ASMR d'OZURDEX, quand même.

M. Mercier, membre de la CT.- Non, mais on peut peut-être dégrader l'ASMR IV de LUCENTIS en V. Ils seraient tous les trois à V.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je serais assez d'avis de faire ça dans la stratégie, mais je ne sais pas ce que vous en pensez. Je suis plutôt d'avis de mettre une ASMR V.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Il a raison, Jean-Christophe.

M. Mercier, membre de la CT.- Merci. Pour une fois.

M. Daubert, membre de la CT.- L'efficacité est globalement modeste et s'altère dans le temps.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Il restera dans ce cas-là la question de l'ISP. Je ne vois pas pourquoi on maintiendrait l'ISP de LUCENTIS. Donc cela veut dire que LUCENTIS, il prend cher quand même.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Il a pris pas mal avant.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais ça... L'ISP était faible.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Non, mais ça n'existe plus, l'ISP faible. Il y a ou il n'y a pas.

Pierre Cochat, le Président.- S'il avait été considéré comme faible, il y avait déjà des arguments peut-être un petit peu discutables à l'époque.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Voilà. Et maintenant, il n'y a pas.

Pierre Cochat, le Président.- Voilà. Je propose que l'on vote. Finalement, on les voterait [REDACTED]

M. Mercier, membre de la CT.- Oui, ça paraît raisonnable.

Pierre Cochat, le Président.- Ça me paraît raisonnable aussi. Et on est d'accord que l'on vote l'ASMR dans la strat ?

M. Mercier, membre de la CT.- Dans la strat.

M^{me} Putzolu, pour la HAS.- L'ASMR, vous voulez la voter dans la stratégie ou versus l'un ou l'autre pour les aligner ? Finalement, sur la base des données post-inscription, si vous votez une ASMR V alors qu'elle était à IV dans la stratégie, ça veut dire que vous considérez que les données, c'est argumenté par les résultats de l'étude post-inscription à moyen terme.

Michel Clanet, le vice-président.- Il y a un problème d'observance.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est sûr.

Michel Clanet, le Vice-Président.- En vraie vie, on se rend compte que ce n'est peut-être pas aussi bien que dans les études. Donc que ce soit V, moi, ça ne me choque pas.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

M^{me} Martinez, pour la HAS.- On peut mettre V dans la stratégie qui comporte les deux autres médicaments. Comme ça, on voit que dans la stratégie, il y a quand même des molécules efficaces.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Il faut faire allusion à ce que vient de dire Michel, au fait que la mauvaise observance est responsable de mauvais résultats.

Françoise Degos, la vice-présidente.- S'il y a eu des résultats de l'EPI, il faut les utiliser.

Pierre Cochat, le Président.- C'est ça. Donc je propose qu'on les vote séparément – on est un peu obligés –, mais sur les trois critères : ISP, SMR et ASMR.

M. Niaudet, membre de la CT.- Mais pour l'ISP, il n'y a pas de raison de le faire différemment entre LUGENTIS et EYLEA.

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait.

M. Niaudet, membre de la CT.- Alors, on maintient ou on... ?

Pierre Cochat, le Président.- [REDACTED]. On peut y aller, Elisabeth.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Donc si on vote ISP, SMR et ASMR, on vote aussi en miroir dans les autres situations ?

Pierre Cochat, le Président.- Rappelle-nous quelles étaient les autres situations ?

Un intervenant.- Il n'y a pas d'autres situations.

M^{me} Martinez, pour la HAS.- Si, si, puisque le périmètre est limité aux patients qui ont une baisse d'acuité inférieure à 5/10 et qui ont un bon équilibre glycémique, dont la prise en charge du diabète a été optimisée. Donc ça, ça reste toujours valable.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Voilà. Donc on maintient le SMR insuffisant dans les autres cas que ceux dans le périmètre actuel.

Pierre Cochat, le Président.- C'est ça.

M^{me} Martinez, pour la HAS.- On peut mettre actuellement remboursable et insuffisant dans les autres cas.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Soit on votait pour le maintien des conclusions précédentes et cela incluait les SMR insuffisants dans les autres cas. Là, comme on revote...
...pour...

Pierre Cochat, le Président.- Oui, parce qu'on va changer quand même. Il y a qu'OZURDEX où l'on ne change rien, mais les autres, on change. Je pense qu'il faut revoter avec le miroir.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Oui. OK.

Pierre Cochat, le Président.- Simplement, Sandrine, confirme-moi que le miroir sera le même pour les trois.

M^{me} Martinez, pour la HAS.- C'est le même pour L'OCENTIS et EYLEA. Par contre, pour OZURDEX, l'indication est différente. Même si on a ajouté ces limites, l'indication de base de l'AMM est différente puisqu'elle définit trois sous-populations : les patients pseudophaques, les patients en échec de traitements non corticoïdes et les patients qui ne peuvent pas bénéficier des traitements non corticoïdes.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Donc on est bien d'accord, pour être clair, que pour OZURDEX, les trois indications pour lesquelles on va voter l'ISP, le SMR et l'ASMR, c'est ce que tu viens de dire et que tous les autres sont destinés à avoir le miroir, c'est clair pour tout le monde ?

Michel Clanet, le vice-président.- Attends, je n'ai pas compris. OZURDEX, c'est l'indication de l'AMM. Si c'est l'indication de l'AMM, on vote pour OZURDEX dans l'indication de l'AMM, point. Ou bien c'est un périmètre de remboursement...

M^{me} Martinez, pour la HAS.- Non, non, non, non. Excusez-moi, mais pour OZURDEX, il y avait également une limitation du périmètre. En dehors de ces trois sous-populations, il y avait aussi la limitation qui avait été rajoutée d'une acuité visuelle inférieure à 5/10 et la prise en charge optimisée du diabète.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Donc, il y a un miroir également. D'accord.

Pierre Cochat, le Président.- Ce n'est pas le même miroir, mais il y en a un aussi.

Michel Clanet, le vice-président.- D'accord.

M. Lacoïn, membre de la CT.- Mais du coup, c'est première intention, pour OZURDEX ? Parce que pour l'instant, c'est deuxième intention, non ?

Pierre Cochat, le Président.- Non, non, il a dit que cela pouvait être des premières intentions aussi. Je crois qu'ils peuvent tous être en première intention. Cela m'a paru clair.

M. Lacoïn, membre de la CT.-

M^{me} Martinez, pour la HAS.- La commission avait donné une première intention chez les patients pseudophaques et une deuxième intention chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou les patients ayant un traitement non corticoïde qui ne convient pas.

Et là, pour la réévaluation, le laboratoire demande

). Mais à l'époque, il avait été considéré que c'était de la deuxième intention, parce qu'en première intention, on envisage quand même l'anti-VEGF et que s'il ne peut pas être utilisé, on envisage ensuite OZURDEX. C'est plus un problème de terminologie que véritablement de place dans la stratégie.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est quand même de la première intention.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, moi, je pense qu'il faut l'accepter en première intention. C'est ce qu'il a dit. Il a dit que c'était destiné aux patients qui n'étaient pas éligibles pour les deux autres. Donc c'est pour qu'ils puissent faire leur choix en fonction des différents critères qu'il a indiqués. Cela ne me paraît pas choquant du tout de mettre aussi en première intention. Vous êtes d'accord ?

Plusieurs intervenants.- Oui.

M^{me} Martinez, pour la HAS.- On précisera bien dans la stratégie tous les cas de figure que l'expert a précisés pour la première intention.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, tout à fait. OK. Donc première intention pour les trois. Donc là, je pense que l'on peut voter.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous allons commencer par EYLEA.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Pierre Cochat, le Président.-
OK, on va faire LUCENTIS.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Du fait de ces petits problèmes de rédaction, peut-être que l'on attend un peu, qu'on ne le vote pas sur table. Sauf avis ?

M^{me} Martinez, pour la HAS.- Oui, tout à fait. On préférerait vous le représenter en projet d'avis.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord.

Un intervenant.- C'est une réévaluation, en plus.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

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