



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 juin 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations 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. **BRAFTOVI - MEKTOVI – Audition**

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Personne ne quitte la salle.

(Les représentants de Pierre Fabre Médicament entrent en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup de nous avoir rejoints. Le contexte va être rappelé par [REDACTED] et puis nous vous cédon la parole.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour BRAFTOVI MEKTOVI, c'est une association indiquée pour le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

La Commission avait rendu un avis le 3 avril 2019 et avait attribué un SMR modéré et une ASMR de niveau V en prenant en compte notamment un gain en survie sans progression de 7,6 mois, mais une absence d'amélioration de la survie globale démontrée étant donné que ce critère était le quatrième critère de jugement hiérarchisé et dès le deuxième critère de jugement hiérarchisé, nous étions dans une analyse non significative.

Pour rappel également, cette association est la troisième association anti-BRAF anti-MEK. Il existe TALINFAR et MEKTOVI et ZELBORAF et COCELIC.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Vous avez la parole.

M. DANON (Pierre Fabre).- Bonjour. Merci de nous donner l'opportunité de présenter l'association BRAFTOVI MEKTOVI. Je suis Michaël Danon, je représente le laboratoire Pierre Fabre. Je suis accompagné du Docteur Isabelle Klauck, directrice médicale cancérologie pour le laboratoire Pierre Fabre, et du Professeur Nicolas Meyer, chef de service en onco-dermatologie au CHU de Toulouse. Également avec moi M^{me} Nathalie Theret et M^{me} Ylana Chalem.

M. le P^r MEYER, pour Pierre Fabre.- Une diapositive de synthèse de l'ensemble de mes liens d'intérêts. J'ai pris le temps de synthétiser autant les laboratoires que les molécules. Ce sont grossièrement toutes les molécules ayant trait à l'onco-dermatologie avec des liens d'intérêt qui sont à part quasi égale des liens de recherche ou de travail de consulting comme je peux le faire aujourd'hui. J'espère malgré tout que l'ensemble de ces liens d'intérêts n'altèrent pas mon objectivité, puisqu'en fine, notre travail reste de soigner les patients.

M. DANON (Pierre Fabre).- Dans le temps qui nous est imparti, je rappelle les raisons pour lesquelles nous avons demandé l'audition. Puis Isabelle Klauck reviendra sur le besoin médical et les principaux résultats de l'étude COLUMBUS, et le Professeur Nicolas Meyer présentera son point de vue de clinicien. Je reprendrai la parole pour rapidement conclure.

Je rappelle à la Commission que le seul point sur lequel nous souhaitons revenir pendant cette audition concerne le niveau de SMR qui a été attribué par la Commission pour l'association

BRAFTOVI MEKTOVI pour le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable métastatique porteur d'une mutation BRAF, sur lequel nous sollicitons un SMR important.

M^{me} KLAUCK (Pierre Fabre).- Mesdames Messieurs, je voudrais d'abord aborder le besoin médical pour ces patients qui ont donc un mélanome métastatique BRAF muté V600. Je vais remettre un an en arrière, au retour de l'ASCO 2018 où nos données de l'étude COLUMBUS ont été présentées. Au retour de l'ASCO, un certain nombre de médecins ont exprimé le besoin d'avoir recours aux deux molécules, BRAFTOVI et MEKTOVI, pour pouvoir traiter leurs patients, malgré l'arsenal thérapeutique à leur disposition comme vous l'avez rappelé.

Nous avons été approchés par l'ANSM, puisque les médecins ont fait leur demande auprès de l'ANSM, qui a évalué le besoin et qui nous a demandé d'y répondre si nous étions prêts à y répondre.

Effectivement, nous avons accompagné ces médecins pour traiter leurs patients, et vous voyez que dans un laps de temps assez court de six mois, il y a eu 91 patients qui ont pu bénéficier de notre association BRAFTOVI-MEKTOVI sur l'ensemble du territoire, puisque nous avons 23 centres qui ont eu accès à ces molécules, représentés, comme vous le voyez, sur la carte, y compris le centre de Toulouse.

Il est important de rappeler au vu de la population cible, telle que mentionnée dans l'avis de projet émis, que ce nombre d'ATU représente environ 8 % de la population cible.

Au vu du besoin thérapeutique exprimé par les médecins et reconnu par l'ANSM, il s'avère qu'il y a un besoin médical pour ces patients qui n'est aujourd'hui que partiellement couvert.

Donc, c'était (je vous l'ai dit) au retour de l'ASCO où les résultats de l'étude COLUMBUS ont été présentés, l'étude COLUMBUS qui constituait l'étude pivot du dossier évalué, avec un certain nombre de limites méthodologiques. Ce n'est absolument pas l'objet de l'audition aujourd'hui. Nous n'avons pas de désaccord avec l'ensemble des limites méthodologiques émises dans le projet d'avis de CT, cependant il nous paraît important de mettre en avant les quantités d'effet observées dans cette étude, tant au niveau de la survie sans progression, qui (je vous le rappelle) était le critère principal, avec une différence statistiquement significative, mais aussi sur la survie globale, certes un critère secondaire, certes exploratoire, mais il n'en demeure pas moins qu'il y a une différence qui doit être observée.

Cette survie globale avec une médiane de survie de 44,6 mois a été rapportée comme une des plus longues observées à ce jour dans le rapport de l'Agence européenne du médicament.

Pour revenir rapidement sur le résultat de l'étude COLUMBUS et exprimer les quantités d'effet telles que mentionnées, vous avez à gauche la survie sans progression avec une médiane de survie sans progression de 14,9 mois pour l'association BRAFTOVI-MEKTOVI, soit une réduction du risque de 46 % et une différence statistiquement significative, qui nous a donc permis de conclure sur cette étude. À droite, vous avez la survie globale. Nous observons la quantité d'effet avec 33,6 mois de médiane de survie globale versus 16,9 mois pour le vemurafenib, donc

une réduction du risque de 49 % qui n'est certes pas statistiquement significative mais qui a toute sa pertinence clinique.

C'est pourquoi je laisse la parole au Professeur Nicolas Meyer, pour donner son point de vue de clinicien.

M. le P^r MEYER, pour Pierre Fabre.- Merci Madame Klauck. Monsieur le Président, chers confrères, je suis onco-dermatologue au CHU de Toulouse et à l'institution universitaire du cancer de Toulouse. Notre unité est de taille relativement importante.

Nous avons une unité de taille relativement importante où nous accueillons chaque année 500 nouveaux cas de mélanome, à peu près 154 nouveaux cas métastatiques par an, ce qui représente pour le paysage de l'onco-dermatologie, une unité dans les cinq plus grosses unités de France.

La structuration de notre unité est basée sur un schéma un peu étonnant qui est la mise en commun des moyens de l'offre publique de soin en cancérologie avec l'association du CHU, du CRLCC autour du cancer, ce qui nous offre la possibilité d'une forte activité de recherche clinique, ce que je vous expliquais partiellement dans mes liens d'intérêts.

Cette activité de recherche clinique est une des raisons pour lesquelles les laboratoires Pierre Fabre m'ont demandé de témoigner devant vous. Nous avons eu la chance de participer très précocement au développement de l'association encorafenib-binimetinib, puisque nous avons inclus des patients dans la phase I d'encorafenib. Nous étions donc vraiment très précoces. C'était il y a six ou sept ans. Nous avons eu une bonne activité dans cette étude, puisque nous avons inclus pas loin d'une quinzaine de patients, ce qui, dans une étude de phase I, est relativement conséquent en oncologie.

Cette diapositive est une diapositive de synthèse qui ne vient pas comparer, mais elle me sert de soutien dans l'explication de mon cheminement personnel autour de l'association encorafenib-binimetinib.

Pour être totalement honnêtes, aux résultats de l'ASCO de l'an dernier et même quand nous avons les premiers résultats de l'étude COLUMBUS, nous avons regardé les résultats et nous avons dit : « D'accord ! C'est une association inhibiteur BRAF, inhibiteur MEK. Elle fait peut-être aussi bien. Puis, nous avons l'impression que l'encorafenib est une bonne molécule, mais cela ne va pas révolutionner la pratique. »

Puis il y a eu une conjonction de faits dans ma pratique quotidienne ayant modifié la situation, ou en tout cas qui ont modifié mon point de vue. Le premier fait, c'est que le hasard a voulu que je revoie à ma consultation les patients qui avaient reçu l'encorafenib en phase I, ce qui en soi est relativement étonnant. Nous n'avons pas l'habitude d'avoir de patients sous inhibiteur BRAF inhibiteur MEK avec des survies de longue durée. La survie de longue durée n'est clairement pas le bénéfice majeur des associations inhibiteur BRAF et inhibiteur MEK. C'est plus ce que l'on voit avec les inhibiteurs de PD1. Puis j'ai vu ces patients arrivés, puisqu'ils sortaient du protocole,

puisqu'on était à plus de cinq ans et que le protocole était fermé, car il n'était pas prévu de le maintenir au-delà.

Ils revenaient dans la pratique courante avec un deuxième fait qui m'a marqué. Ces patients n'avaient plus de traitement (il avait été interrompu) avec des réponses et des intervalles libres de longue durée qui ne sont pas ce qu'on a l'habitude de voir avec les inhibiteurs BRAF et les inhibiteurs MEK et qui sont même l'inverse de ce qui est recommandé à l'heure actuelle. Nous considérons en onco-dermatologie que le fait d'initier un inhibiteur BRAF et un inhibiteur MEK va se gérer en chronicité, parce qu'on ne peut pas l'arrêter sous risque de voir des récurrences majeures. Malgré tout, j'ai vu ces patients et je me suis dit que ce n'était pas habituel.

Le troisième point qui m'a marqué, c'est que nous avons eu les résultats de survie globale au retour de l'ASCO. Nous avons tous observé cette survie globale médiane de 33,6, qui en termes de comparaison est méthodologiquement complexe, mais qui reste une valeur qui nous a interrogés. 33,6, cela place l'association inhibiteur BRAF et inhibiteur MEK quasiment au niveau de l'inhibiteur PD1 monothérapie, réputé être le traitement qui, théoriquement, donne la probabilité de réponse de longue durée la plus importante.

Le troisième élément qui m'a fait cheminer, c'est que dans les trois études, nous avons un comparateur constant, le vemurafenib. C'est assez rare en cancérologie. Nous avons rarement un traitement de référence suffisamment homogène et des développements suffisamment synchrones dans les molécules pour avoir un comparateur qui est homogène et surtout qui performe de façon vraiment très homogène, attestant du fait d'un effet « time capsule » dans le développement de molécule permettant d'avoir une vision qui, sur le plan méthodologique, n'est pas parfaite mais qui permet de regarder la performance des molécules avec un peu plus d'homogénéité.

Puis, le dernier élément qui m'a fait cheminer autour de cette molécule et me fait dire que nous sommes assez confiants devant cette association, c'est le profil de tolérance. L'inhibiteur MEK a pour principal objectif d'améliorer l'efficacité en termes de thérapeutique, mais il le fait aussi (et c'est assez rare également) en améliorant la tolérance. Il y a une synergie : la physiopathologie intrinsèque de la survenue d'effets indésirables de l'inhibiteur BRAF est liée à un rétrocontrôle positif de MEK sur N-RAS sur la plupart des effets indésirables. Ce rétrocontrôle positif est annulé par l'adjonction d'un inhibiteur de MEK. Cette amélioration de la tolérance s'explique de façon pharmacodynamique assez simplement, ce qui explique une amélioration de la tolérance. Nous voyons cet effet pharmacodynamique de l'inhibiteur de MEK dans l'essai. Nous avons surtout des profils de tolérance différenciants.

C'est une période où le contexte (j'allais dire) « philosophique » de traitement du malade cancéreux n'est plus de rechercher à tout prix la guérison mais d'essayer d'obtenir une chronicisation de la maladie, avoir un profil de tolérance différenciant est extrêmement important. Pour donner des exemples simples, l'association « first in class » vemurafenib-cobimetinib est quasiment abandonnée parce qu'elle a une toxicité photosensible qui est proprement insupportable pour les patients. Ce n'est pas anodin. Ce sont des malades qui sont photosensibles aux UVA pour la

moindre exposition UVA. Être photosensible aux UVA, cela veut dire qu'on peut prendre un coup de soleil derrière une vitre. Les patients ne peuvent plus sortir de chez eux. Même dans la voiture, ils prennent des coups de soleil, et même derrière une baie vitrée, ils prennent des coups de soleil. Nous avons abandonné cette molécule, car elle altérerait la qualité de vie. Pour vous dire à quel point ils ne s'exposaient plus, on était obligé de les supplémenter en vitamine D, sinon ils avaient des carences.

De la même manière, cela n'apparaît pas être un élément, mais l'association dabrafenib-trametinib est réputée donner de la fièvre. Sur le papier, on s'imagine que les malades ont un petit 38,5, qu'on donne du paracétamol et cela résout le problème. Ce n'est pas le cas. La réalité pratique de la fièvre induite par dabrafenib-trametinib, c'est un syndrome fébrile qui est, sur le plan clinique, proche du syndrome malin des neuroleptiques avec une fièvre qui peut monter jusqu'à 41/41,5, une asthénie majeure, des sueurs, des perturbations biologiques. La seule solution pour gérer cette fièvre, c'est interrompre le traitement. La fièvre ayant une présentation clinique pseudo-septique, on interrompt le traitement après avoir hospitalisé le patient, réalisé d'une batterie d'examens... Cela altère la qualité de vie du malade. Cela altère son quotidien, car à chaque fois que la fièvre survient, on ne sait pas si le malade est septique ou si c'est le médicament. Donc avoir un profil de tolérance différenciant pour cette molécule, c'est extrêmement important, car cela permet de faire des rotations de molécule. En cancérologie comme dans toutes les spécialités, avoir un médicament efficace mais pas bien toléré, c'est extrêmement frustrant pour le prescripteur.

M. LE PRÉSIDENT.- Je vais vous demander de conclure.

M. DANON (Pierre Fabre).- Une minute pour conclure. Je rappelle à la Commission que dans le dossier déposé initialement, nous n'avions pas demandé d'ASMR pour notre association BRAFTOVI-MEKTOVI au vu du paysage thérapeutique actuel. En revanche, en reprenant l'ensemble des éléments qui viennent d'être présentés sur le besoin thérapeutique à travers la demande d'ATU, sur la quantité d'effet, sur la question de la tolérance que Nicolas Meyer vient de rappeler, nous considérons que notre association BRAFTOVI-MEKTOVI apporte le même niveau de service médical rendu aux patients que les autres associations déjà disponibles sur le marché et que l'association BRAFTOVI-MEKTOVI devrait se voir attribuer un SMR important.

Je vous remercie. Bien évidemment, nous sommes à votre disposition pour les questions.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup pour votre explication. Nous comprenons bien vos arguments, notamment celui consistant à dire que la tolérance est meilleure en termes d'effet de cette association. Vous soulignez le fait que vous souhaitez avoir un SMR important au même titre que les autres, mais les autres ont fait la preuve d'une amélioration de survie globale. Vous, c'est encore exploratoire. C'est un critère dur. La survie sans progression est améliorée. Là, l'amélioration de la survie globale reste à prouver par un suivi plus prolongé.

M. Le P^r GUILLOT.- Sur ce point-là, c'est relativement clair : la survie globale dans le plan statistique ne sort pas parce que le critère d'avant ne sort pas. Même si elle est mathématiquement élevée, elle n'est pas recevable. C'est exploratoire, il faudra le prouver.

J'avais deux remarques complémentaires. Le problème, c'est quand même le côté très perturbant qui vous met en difficulté : la « bi » ne fait pas mieux que la « mono ». C'est perturbant. C'est la troisième association, mais dans les deux autres, la « bi » a toujours fait mieux que la « mono ». Nicolas, as-tu une explication à ce phénomène ? Faut-il justifier la « bi », parce que la tolérance de la « bi » est meilleure que la tolérance de la « mono » ? C'est vrai dans l'étude, mais par contre, vis-à-vis du vemurafenib, ce n'est pas si vrai. C'est 10 % avec la combinaison encorafenib-binimetinib, 13 dans le groupe vemurafenib et 17 dans le groupe encorafenib. La notion véhiculée que la combinaison COLUMBUS est mieux tolérée que les autres, il faut le prendre des pincettes. Sur les tableaux comparatifs d'études non face à face, on peut dire ce que l'on veut. Quand on regarde les chiffres de l'étude COLUMBUS, je ne suis pas certain que la tolérance soit vraiment meilleure. Comme toujours, il y a des critères qui ressortent mieux et d'autres moins bien, mais globalement, cela s'équilibre.

Ma première question, c'est surtout l'interprétation de la non-supériorité de la combinaison versus la monothérapie. C'est assez dérangent, même sur le plan conceptuel.

M. le P^r MEYER, pour Pierre Fabre. - Si vous m'autorisez, Bernard, il y a un point. Ce n'est pas tout à fait la première fois que nous avons du mal à montrer qu'une association BRAF MEK fait mieux que le BRAF seul. J'ai le souvenir, puisque nous parlons de l'ASCO, de Georgina Long sur la tribune avec des sueurs froides présentant l'analyse intermédiaire de COMBI-d. Cela sortait statistiquement sur un critère primaire, la PFS, et la différence clinique à l'analyse intermédiaire était de quatre semaines. COMBI-d, pour les gens qui ne sont pas onco-dermatologues, c'est dabrafenib versus dabrafenib + trametinib, c'est-à-dire l'inhibiteur BRAF versus lui-même et inhibiteur MEK. Ce n'est pas la première fois que l'on voit la difficulté de l'inhibiteur BRAF à émerger dans l'association beaucoup mieux ou avec un résultat très stringent en comparaison avec lui-même.

Cela ne me choque pas. Je vous avoue que je ne suis pas méthodologiste dans l'âme. J'ai plutôt une formation d'immunologie. Ce résultat de survie globale exploratoire... J'entends bien le message de vigilance donné par la Commission de la Transparence qui dit : « Attention, le matériel méthodologique fourni ne permet pas de le regarder avec le niveau de confiance suffisant parce qu'il manque de robustesse. » C'est le message que j'entends de votre part.

J'ai envie de répondre : c'est vrai et incontestable sur le plan de l'évaluation, en tout cas de la façon dont c'est évalué, mais sur la pratique courante, notre expérience de la molécule en termes d'efficacité est clairement rassurante. Nous sommes assez confiants face à cette association BRAF-MEK sur le premier point.

Sur la toxicité, mon message n'est pas de dire que nous améliorons la toxicité. On améliore la toxicité par rapport à la monothérapie BRAF, pas forcément termes d'incidence par rapport aux autres associations BRAF-MEK, mais le profil est différenciant. Nous avons besoin de pouvoir maintenir nos patients répondeurs sous inhibiteur BRAF. Quand ils ne supportent pas un couple, nous avons besoin de pouvoir faire les rotations de molécule pour maintenir les malades sous traitement. Ce qui nous frustre beaucoup, c'est quand le malade est répondeur mais que l'on ne

peut pas maintenir le traitement parce qu'il ne supporte pas. Dans un contexte de chronicisation de la maladie, pouvoir changer de molécule, c'est indispensable.

M. LE PRÉSIDENT.- Je comprends vos réponses, mais je vous parle de résultats et de preuves et vous répondez en termes de confiance. Je comprends l'attitude d'un médecin face à une molécule. Cela fait partie de la prise en charge d'un patient. Nous sommes obligés de nous attacher à des critères objectifs avec des études solides et des résultats auxquels nous sommes habitués pour ce type de produits. C'est ce que je voulais dire. Je comprends la réponse.

Merci beaucoup, nous arrêtons la discussion.

M. DANON (Pierre Fabre).- Merci.

(Les représentants de Pierre Fabre Médicament quittent la séance.)

Nous pouvons passer à la discussion. Nous avons pris un avis avec les critiques que j'ai formulées en termes de résultats. Le laboratoire s'est exprimé. Avez-vous des remarques complémentaires à faire ?

M. Le P^r GUILLOT.- Je suis obligé de saluer un Toulousain.

M. LE PRÉSIDENT.- Moi aussi, mais je salue aussi les autres.

M. le P^r CLANET.- C'est une obligation.

M. Le P^r GUILLOT.- Ce n'est pas ma journée. Si vous m'aviez suivi, nous aurions évité deux auditions.

L'essai est catastrophique...

M. LE PRÉSIDENT.- Les résultats sont décevants aussi.

M. Le P^r GUILLOT.- Cela fait mal au cœur. Ils ont une association comme les autres qui (je pense) fait comme les autres. Dans la mesure où les profils de tolérance, on ne peut pas dire qu'ils sont meilleurs, sont effectivement différents (dans la mesure où dabrafenib-trametinib ne fait pas la même chose que vemurafenib-cobimetinib en termes de type d'effets secondaires et non pas de quantité), la troisième association fait aussi autre chose. C'est intéressant. L'ATU a été construite dessus. Pour pouvoir mettre un patient en ATU, il fallait qu'il soit répondeur sous les deux autres associations mais avec une intolérance qui ne permettait pas de continuer le traitement. Cela fait pas mal de monde. Il y a eu 80 et quelques ATU.

Il est vrai que sur l'objectif principal, la survie sans progression, nous avons des résultats significatifs qui sortent. De mon point de vue, à partir de là, comme c'est une maladie grave avec un besoin thérapeutique partiellement couvert, etc., le SMR devrait être important même si on n'a pas démontré la survie globale.

Ne pas valoriser sur l'ASMR, j'ai bien compris. J'ai bien retenu la leçon : pour avoir du III, il faut une survie globale bien démontrée, etc. Il n'est pas question de discuter une valorisation en ASMR, mais je ne comprends pas le SMR modéré donné à l'association. C'est tout.

Ils ont un objectif principal atteint. Après, ils dérapent, puisqu'ils ont construit leur étude de façon bizarre. Tant pis pour eux ! Je revoterai pour un SMR important. Si je suis minoritaire, je souhaiterais être identifié. Nous sommes dans le même type d'association qui fait à peu près la même chose et a démontré une PFS significative.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous comprenons ton avis. Il n'y a pas de souci. Par rapport aux autres associations existantes (on est dans le comparatif d'emblée), on est là aussi pour juger la quantité d'effet versus effet indésirable et l'intérêt de cette association avec d'autres associations qui augmentent la survie globale. Mais je comprends ton argumentaire pour le SMR important.

Le laboratoire sollicite un SMR important, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 9 voix

SMR modéré : 12 voix

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons adopter l'avis aujourd'hui ? Positif.