



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 décembre 2019

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. ADCETRIS – Extension d'indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour ce dossier, tous les membres peuvent participer au vote.

(L'expert Jacques-Olivier Bay entre en séance.)

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Nous voyons ADCETRIS en extension d'indication. Je remercie Jacques-Olivier Bay d'être venu pour présenter son rapport. [REDACTED] présentera rapidement le dossier, puis nous passerons la parole à Jacques-Olivier Bay et Étienne Lengliné qui ont analysé ce dossier.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous examinez ADCETRIS, brentuximab vedotin, dans le cadre de sa demande d'inscription aux collectivités dans une extension d'indication d'ADCETRIS obtenue en février 2019 dans le traitement du lymphome hodgkinien CD30 positif de stade IV chez les patients adultes non précédemment traités, en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine dans le protocole AVD.

Je vous rappelle en préambule qu'ADCETRIS a déjà été évalué par la Commission dans le lymphome hodgkinien CD30 positif à deux reprises. En mai 2013, en primo-inscription dans le lymphome hodgkinien récidivant ou réfractaire en deuxième après autogreffe ou en troisième ligne après chimiothérapie. Dans cette indication, la Commission avait octroyé un SMR important et une ASMR de niveau III en termes d'efficacité dans la prise en charge.

En mai 2017, la Commission l'a revu dans son extension d'indication chez les patients à risque de récurrence ou de progression après autogreffe. La commission lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie de prise en charge.

Je laisserai les experts discuter la stratégie thérapeutique et le besoin.

À l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les résultats de l'étude pivot ECHELON 1. C'est une étude de phase III menée en ouvert, étude randomisée, évaluant l'association du brentuximab au protocole AVD (composé de doxorubicine, vinblastine et dacarbazine), comparé au protocole de la chimiothérapie ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine), chez les patients avec un lymphome hodgkinien CD30 positif de stade III ou IV.

L'étude a été menée au stade III ou IV, mais vous devez vous prononcer sur les patients de stade IV conformément à l'AMM octroyée.

Dans cette étude, 1334 patients ont été randomisés dans cette étude, 664 dans le groupe expérimental et 670 dans le groupe contrôle ABVD. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient comparables. Les patients étaient en majorité des hommes, d'âge médian de 36 ans, avec un score de performance ECOG de 0 ou 1 pour environ 96 % d'entre eux. Ils étaient atteints d'un lymphome hodgkinien de stade IV dans 64 % des cas.

Les traitements des deux groupes devaient être administrés pendant un maximum de six cycles comme c'est généralement recommandé. Le brentuximab vedotin était administré à la dose de 1,2 mg/kg conformément à la posologie validée dans son AMM.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression modifiée évaluée par un comité de revue indépendant. Elle prenait en compte trois types d'événements. La progression de la maladie et le décès comme c'est le cas habituellement et un troisième événement, l'instauration d'un traitement ultérieur en l'absence de réponse complète à l'issue des six premiers cycles de traitement.

À la date de l'analyse principale, le 20 avril 2017, après un suivi médian de 24,6 mois, les médianes n'étaient pas atteintes. Le taux de survie sans progression modifiée à deux ans dans le groupe expérimental était de 82,1 % et dans le groupe contrôle de 67,2 %. La différence était statistiquement significative avec un hazard ratio à 0,77.

Il y avait un critère de jugement secondaire hiérarchisé qui était la survie globale. La médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes lors de l'analyse intermédiaire. La différence entre les deux groupes n'a pas été statistiquement significative avec un HR à 0,728 et un degré de significativité à 0,199.

Concernant l'analyse de la qualité de vie, elle ne permet pas de tirer de conclusion compte tenu du caractère ouvert de l'étude et de l'absence d'objectif prédéfini pour l'analyse de la pertinence clinique dont les résultats n'ont pas été décrits dans l'avis.

Concernant les données de tolérance, elles sont en ligne avec ce qui est connu pour le brentuximab utilisé en monothérapie avec les profils de tolérance des chimiothérapies utilisées en association. Parmi les événements indésirables les plus fréquents dans le groupe expérimental brentuximab, des événements indésirables hématologiques (neutropénies, anémies et neutropénies fébriles), des neuropathies périphériques (principalement sensitives), des événements indésirables gastro-intestinaux. Les événements indésirables les plus fréquents dans le groupe contrôle ABVD étaient principalement la toxicité pulmonaire avec de la toux et des dyspnées.

Au total, il s'en qu'on ait une plus grande fréquence d'événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3, d'événements indésirables graves et d'événements indésirables ayant entraîné une modification de dose dans le groupe expérimental avec le brentuximab vedotin.

Le laboratoire revendique un SMR important, un ASMR IV dans la stratégie et une ISP.

Il n'y a pas eu de contribution d'association de patients et d'utilisateurs.

Mme la PRÉSIDENTE. - Notre expert. Vous avez la parole.

M. le Pr BAY. - Merci de me donner la parole.

Je vais essayer de faire partager l'analyse sur cette demande. Je voudrais faire un rappel sur la molécule. En tant que telle, cette molécule est intéressante. Elle associe une cible thérapeutique et un agent « tueur » qui est une chimiothérapie. Dans les toxicités présentées, notamment dans l'étude de Connors, cela a une certaine importance. C'est probablement cette particularité de chimiothérapie qui est à l'origine d'une toxicité que l'on pourrait qualifier de non négligeable.

Molécule intéressante, c'est sûr. Molécule intéressante par son concept et par la maladie traitée. J'en viens au deuxième sujet, le lymphome hodgkinien. Il y a une particularité importante dans cette maladie. Cela fait partie des maladies guérissables, même dans des stades extrêmement agressifs et évolués. Bien entendu, nous pourrions faire le parallèle avec le cancer du testicule, mais cela reste un objectif de guérison, même à la première consultation et même quand on a des patients dans des états cliniques parfois assez péjoratifs.

Qui dit guérison dit vie avec cette guérison. De ce fait, autant il faut arriver à cette guérison, autant il faut qu'elle se passe dans de bonnes conditions avec le moins de toxicité possible. C'est tout l'effort fait depuis cinq, 10 ou 15 ans, d'essayer d'améliorer les stratégies thérapeutiques pour avoir autant de guérison mais avec le moins de toxicité possible.

Dans la suite de la discussion, cela a une certaine importance. Une des molécules utilisées dans l'ancien et l'antique protocole, qui est toujours d'actualité, le fameux ABVD, est très antique et très ancienne, la bléomycine, que l'on connaît bien aussi dans d'autres indications et qui a une toxicité particulière, la toxicité pulmonaire avec une dose dépendance. Là, il est parfois difficile de la traiter et de la faire disparaître. C'est un problème de l'utilisation de bléomycine. Mais puisque l'essai dans un bras avait la bléomycine et dans l'autre, pas, il fallait que je le rappelle.

Sur le lymphome hodgkinien, nous adaptons l'intensité de la chimiothérapie à l'importance de la maladie et son risque sur la mortalité éventuelle. En France, dans les stades III, et à plus forte raison pour les stades IV, et à encore plus forte raison s'il y a des signes généraux et un syndrome inflammatoire, il utilise plutôt du BEACOPP, c'est-à-dire une chimiothérapie beaucoup plus intensifiée, certes avec une évaluation rapide. Parfois, on commence par l'ABVD, on évalue à deux cures et on switche très vite vers le BEACOPP, mais parfois on va d'emblée vers du BEACOPP.

Je ne sais pas si c'est très franco-français. Je pense que c'est appliqué dans d'autres pays. En tout cas, cela s'appuie sur des études. Il y a deux études de randomisation ABVD versus BEACOPP, puis il y a une méta-analyse mettant en avant l'avantage du BEACOPP avec différence de survie de 10 % chez des populations qui ont un lymphome hodgkinien relativement agressif.

Le problème du BEACOPP (vous le comprenez bien) est que cela a une toxicité. Au-delà de 60 ou 65 ans, et même en dessous avec des comorbidités importantes, nous hésitons beaucoup à faire ce traitement. De toute façon, il y a une frange de population avec un lymphome hodgkinien agressif ou très développé qui par contre, ne pourra pas avoir du BEACOPP en raison de l'âge ou des comorbidités associées.

Nous pourrions nous poser la question d'utiliser de l'ADCETRIS à la place de la bléomycine. C'est la question posée aujourd'hui, si on raisonne dans une logique très franco-française.

On en vient donc à discuter de cette étude brentuximab vedotin avec AVD, c'est-à-dire sans bléomycine, et cette étude de randomisation.

Je suis perplexe sur la publication. Je dois l'avouer. Et je suis perplexe sur pas mal de petits points que je voudrais partager avec vous.

Je ne suis pas statisticien. Mais il y a quelques points qui m'ont un peu gêné. Le critère de jugement principal est multi-composite. C'est quand même utilisé dans d'autres stratégies. Dans la bibliographie, on retrouve ce même type de critère composite. C'est compliqué dans l'analyse. La partie statistique n'est pas beaucoup décrite dans l'article et l'analyse multivariée est, pour le coup, très peu décrite. Le critère principal, nous en avons déjà parlé. Il ne vous a pas échappé que la différence en termes de survie sans progression (PFS) n'est pas très importante. Le petit p est à 0,04. Il n'est pas très significatif, d'une certaine façon. Finalement, si nous avions utilisé d'autres paramètres, je me demande si le petit p ne serait pas devenu non significatif. C'est une question à se poser.

J'ai peut-être l'esprit malin, mais voilà.

En tout cas par rapport à l'objectif secondaire qui est la survie, il ne vous a pas échappé que cela ne ressortait pas. Ce qui ressort beaucoup, et je m'en excuse, mais c'est une critique que j'aurais faite en étant relecteur de l'article, je trouve que les toxicités ne ressortent pas beaucoup alors que la différence me paraît importante en termes de tolérance avec des événements indésirables supérieurs ou égal à grade III très significatifs (83 % versus 66 %) et des effets sévères (43 % versus 27 %). La différence me paraît vraiment importante en termes de tolérance et un peu en défaveur de l'utilisation du brentuximab vedotin.

Je ne vais pas prolonger la discussion et je répondrai à vos questions si vous en avez. Je trouve que c'est probablement une molécule intéressante par son concept, une molécule intéressante dans son utilisation pour les lymphomes hodgkinien. Il y a un effet potentiellement supérieur à la BVD classique. Dans l'univers français, l'utilisation sera faible puisqu'on va préférer du BEACOPP chez les patients qui peuvent le recevoir. On utilisera peut-être plutôt l'ADCETRIS chez les patients qui, finalement, ont des risques de toxicité pulmonaire importante, c'est-à-dire avec une utilisation de la bléomycine difficile à des patients ayant un lymphome hodgkinien avec une BPCO ou d'autres comorbidités pulmonaires. Dans ce contexte, nous serons contents de trouver le brentuximab vedotin, mais avec la réserve qu'il y a d'autres types de toxicité qui apparaissent non négligeables.

Avez-vous des questions ? J'y répondrai avec plaisir.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Nous écoutons notre deuxième rapporteur. Merci beaucoup.

M. L. LENGLINÉ.- Je voudrais m'excuser d'avoir envoyé mon rapport à la dernière minute. Je vais le faire à l'oral.

Je partage les remarques qui viennent d'être dites. La demande, c'est de remplacer la bléomycine par l'ADCETRIS, puisqu'on ne peut pas le faire en addition, puisqu'une étude de phase II montrait une toxicité cumulative de la bléomycine en plus de l'ADCETRIS, notamment une toxicité pulmonaire. Ils ont décidé de retirer la bléomycine et de la remplacer par l'ADCETRIS pour cette raison.

Cette étude a été menée dans les stades de maladie de Hodgkin avancés, stades III et IV. La demande et l'AMM ne concernent que les stades IV parce que vu la quantité d'effet décrite, l'EMA a considéré que le rapport bénéfice/risque n'était pas établi dans les stades les moins avancés. Nous jugeons sur une sous-population de l'étude.

L'étude ECHELON 1, dont la méthodologie a été décrite, pose quand même quelques problèmes, dont certains déjà soulevés. Le principal est lié au critère de jugement principal. Il n'est pas habituel, dans les études qui ont étudié le traitement de la maladie de Hodgkin en première intention. C'est ce critère de PFS dite modifiée qui inclut la résistance au traitement défini par un un pet-scan avec un score de Deauville supérieur ou égal à 3. Il n'est pas consensuel que les scores de Deauville 3 soient considérés comme des échecs. À l'époque du design de l'étude, ce n'était peut-être pas bien établi, mais maintenant cela l'est : un score de Deauville à 3, c'est une réponse complète, ce n'est pas un échec du traitement.

C'est d'autant plus gênant que la valeur prédictive du risque de rechute ou d'évolution d'un pet-scan positif en fin de traitement n'est pas complètement claire. Des études montrent qu'il y a une survie sans progression autour de 50 % chez les patients ayant un pet-scan positif à l'issue du traitement. Donc ils ont pris un critère de jugement qui non seulement est non consensuel, qui ne correspond pas aux guidelines de réponse et qui en plus a une corrélation avec le risque d'évolution de la maladie qui n'est pas totale. C'est à prendre en compte et c'est une difficulté pour comparer avec les autres études de la littérature.

La deuxième limite de l'analyse de cette étude, c'est, comme cela a été dit, la stratégie thérapeutique de traitement de première intention dans la maladie de Hodgkin est maintenant essentiellement basée sur l'analyse de la réponse intermédiaire. Nous commençons par une chimiothérapie ABVD ou BEACOPP escaladé. En France, on a plutôt tendance à faire BEACOPP escaladé. Et on escalade et désescalade en fonction de la réponse après un pet-scan à deux cures. C'est une stratégie bien établie. Plusieurs essais publiés ont montré que cette stratégie était valable. Cela limite la toxicité de la bléomycine dans le protocole ABVD. On peut penser que faire six cures d'ABVD sans tenir compte de la réponse intermédiaire, ce n'est pas le standard de traitement actuellement.

Le bras comparateur de cette étude, ce n'est pas vraiment ce qui est fait actuellement.

L'étude était menée en ouvert. C'est assez compliqué, car dans le critère de jugement principal, il y a la décision par l'investigateur de reprendre un traitement antitumoral. Nous pouvons nous demander dans quel sens cela a pu favoriser éventuellement le schéma ADCETRIS + AVD.

Puis, la dernière limite, c'est que le gain en survie sans progression modifiée, si toutefois nous voulons le prendre en compte, a une quantité d'effet qui n'est pas très importante. Cela fait une différence de 4,9 % avec une toxicité qui, comme cela vient d'être dit, est quand même importante. En gros, ce sont des patients qui vont des neutropénies importantes. Il y a une toxicité hématologique de l'adjonction d'ADCETRIS à la chimiothérapie qui est importante. Le taux de neutropénie fébrile est beaucoup plus important. Il n'y a pas de décès infectieux dans cette étude, mais il y a une toxicité assez importante. Il y a une toxicité neurologique aussi avec des neuropathies périphériques

sensitives et motrices qui étaient attendues, car c'est une toxicité connue de l'ADCETRIS, et qui sont plus importantes dans le bras de traitement expérimental.

Je pense que la place dans la stratégie actuellement de cette approche n'est pas définie. Aujourd'hui, ce n'est pas utilisé. Il y a quand même beaucoup de réserves sur l'interprétation que l'on peut faire de cette étude. Je pense que le débat est ouvert, mais je pense que ce n'est pas une stratégie à recommander en première ligne de traitement dans les stades avancés de maladie de Hodgkin, compte tenu des progrès faits dans la possibilité d'escalader ou de désescalader le traitement avec un pet-scan intermédiaire.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- [REDACTED], vous pouvez rappeler : ADCETRIS est accepté en deuxième et troisième ligne.

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, en deuxième et troisième ligne et en maintenance après une autogreffe.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- D'accord. Il est disponible.

M. le P^r DUFOUR.- Pour les patients qui ont une pathologie pulmonaire préexistante, quelle qu'en soit l'origine, vous faites quoi ? Vous ne pouvez pas faire d'ABVD et pas faire de BEACOPP. Vous faites un BEACOPP sans bléomycine ?

M. le P^r BAY.- Pour ceux qui ont vraiment des comorbidités, on fait de la BVD sans bléomycine. La place de l'ADCETRIS est ennuyeuse. Cela va concerner les patients avec une fragilité pulmonaire, mais avec un médicament qui donne d'autres types de toxicité chez des patients fragiles. C'est compliqué.

Pour terminer, les recommandations de l'ESMO ne sont pas vraiment favorables à l'utilisation en première ligne.

M. le P^r GUILLOT.- Je suis un peu perplexe sur le dossier. Nous avons l'impression que le positionnement est de remplacer la bléomycine du fait de sa toxicité par ce produit. Ce produit est intéressant sur le plan du concept (couplage d'un anticorps sur une chimiothérapie). Nous l'avons déjà vu dans d'autres indications. C'est intéressant. Mais nous nous serions attendus à une étude de non-infériorité avec des critères d'évaluation standard. On remplace bléomycine et on met cela à la place. On n'a pas une étude de non-infériorité mais de supériorité qui sort grâce à un score composite, mais avec un seul item du score composite qui tire tout. Sur tous les autres, cela ne sort pas. On remplace une toxicité par une autre toxicité qui est franchement très importante. Les neuropathies et l'ADCETRIS, c'est quasiment obligatoire. Ce sont des neuropathies sensibles très invalidantes.

Si le produit n'est pas pris, cela vous manque dans la pharmacopée ou comme vous l'avez dans les autres lignes ? Vraiment, je trouve que le dossier est d'une grande faiblesse.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je voulais revenir sur la toxicité de la bléomycine. La prise en charge en première ligne, c'est deux BEACOPP escaladés. La majorité des gens ont un pet-scan négatif, ils ne reçoivent plus de bléomycine après. La toxicité pulmonaire est très faible. Il ne faut pas dramatiser la toxicité pulmonaire de la bléomycine, car nous en faisons moins grâce à cette stratégie de désescalade. Là, il y a une toxicité hématologique et neurologique quasi

constante à mettre en balance avec une toxicité pulmonaire que nous arrivons à limiter avec les stratégies actuelles.

M. le Pr CLANET.- Nous avons compris la faiblesse méthodologique du dossier, la difficulté à savoir où vous mettriez ADCETRIS dans la stratégie pour ces patients. La question qui se pose, c'est de savoir si à un moment il peut y avoir, si le produit n'est pas disponible dans l'indication, une perte de chance pour certains patients.

M. le Dr LENGLINÉ.- Je ne le pense pas.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Une question. Le protocole a commencé en 2012 et s'est terminé en 2017. Depuis quand la stratégie du BEACOPP ou BEACOPP escaladé est utilisée dans le protocole, ils ont traité des gens de 38 ans d'âge moyen. C'est vraiment en France l'indication de BEACOPP. Est-ce qu'historiquement, en 2012, on parlait déjà de ce traitement en traitement qui aurait pu être un comparateur ?

M. le Dr LENGLINÉ.- L'ABVD, c'est un traitement standard, c'est un standard de traitement. Certes, il y a des études qui ont comparé BEACOPP escaladé et ABVD et qui semblent montrer que la survie sans progression est plus importante avec le BEACOPP escaladé, mais au prix d'un peu plus de toxicité et sans démonstration de gain en survie globale. Les deux standards de traitement sont utilisés. En France et Allemagne, on fait plus d'escaladés, mais on ne peut pas dire que ABVD n'est pas un standard de traitement. Après, ce qui est le standard de traitement, c'est de baser la stratégie sur le PET-scan à deux cures. Cela n'a pas été fait dans cette étude.

M. le Pr BAY.- Je l'ai mis dans mon rapport. Les deux études de comparaison datent de 2011 et 2014, et la méta-analyse date de 2013. Cela date quand même, cette idée du BEACOPP. C'est un référentiel édicté par les sociétés savantes au regard de ces trois études depuis bien longtemps.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- C'est un référentiel classique, mais ils auraient pu être plus clairvoyants.

M. le Dr VANIER.- Je reviens sur la définition du critère de jugement principal. Je rejoins les remarques précédentes. Je trouve ce critère gênant. En plus de la définition habituelle de la survie sans progression, il y avait une histoire de l'absence de réponse complète. Cela transforme le critère en quelque chose dont je ne comprends plus vraiment la définition.

En plus de cela, pour pouvoir juger de la présence d'une absence de réponse complète, à un moment, il faut forcément attendre un peu. Du coup, cela n'en fait pas un critère où, au début de l'étude, personne ne présente l'événement et nous avons une probabilité d'avoir l'événement qui arrive dès le début tout de suite. En plus, nous pouvons très bien être sans progression, malgré le fait de ne pas avoir une réponse complète. Je trouve que cela déforme la définition de la survie sans progression. Du coup, je trouve que l'on ne comprend vraiment plus ce que cela mesure.

À côté de cela, il est indiqué dans l'avis qu'il y a eu une analyse post-hoc du critère survie sans progression habituel, et quand ils font cette analyse, le résultat n'est plus significatif

avec un hazard ratio de 0,83 et un intervalle de confiance entre 0,64 et 1,07. Cela donne l'impression d'un critère de jugement tripoté pour que cela sorte.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je pense que l'analyse post-hoc avec un critère standard était demandée par l'EMA.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Sans autre question, merci beaucoup Jacques-Olivier. Nous allons maintenant discuter entre nous.

(L'expert quitte la séance.)

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Si nous nous résumons : un médicament déjà disponible, un critère de jugement qui peut être critiquable, un comparateur qui n'est plus tellement actuel et des effets secondaires qui restent bien présents et un effet marginal avec, comme l'a souligné [REDACTED], une analyse post-hoc avec un critère de jugement simple qui ne sortait pas.

Avez-vous des commentaires ou des questions ?

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est un médicament utile en rechute.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Il est disponible en rechute.

M. le D^r LENGLINÉ.- Nous ne débattons pas de cela.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Il s'agit de la première ligne.

M. le D^r LENGLINÉ.- Il ne manquera pas aux cliniciens s'il n'est pas disponible.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Êtes-vous d'accord ? Nous pouvons passer au vote.

(Réponse positive)

La firme demande un SMR important et une ASMR IV. Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : unanimité.

Nous n'avons pas à nous occuper de l'ASMR. Pour l'ISP, avec le SMRi, le problème est définitivement réglé... Enfin, jusqu'à l'audition.