



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 septembre 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. Examen Inscription : JEMPERLI 500 mg (ATUp) (dostarlimab) (CT-19308) - LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on reprenne. Il s'agit de JEMPERLI.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription sur la liste des collectivités de JEMPERLI dostarlimab du laboratoire GSK dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de l'endomètre récidivant ou avancé, qui présente une déficience du système de réparation de mésappariement des bases (dMMR), ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSA-H) en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine. Le dostarlimab est un anticorps monoclonal humanisé de type GA anti-PD1. Ce médicament a obtenu une AMM conditionnelle en avril 2021, assortie des demandes de données complémentaires suivantes :

- Les résultats mis à jour de la cohorte A1 de l'étude GARNET, incluant au moins 131 patientes ayant une maladie mesurable suivie pendant au moins 12 mois à compter du début de la réponse au traitement, avec une date d'échéance en décembre 2022.
- Les résultats de l'étude RUBY de phase III randomisée en double aveugle chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé, récurrent ou primaire, évaluant l'efficacité et la tolérance de dostarlimab en association au carboplatine paclitaxel, un placebo en association au carboplatine paclitaxel en première ligne. Les résultats de cette étude sont attendus pour décembre 2022 également, mais elle n'apportera pas de nouvelles données concernant l'AMM actuelle qui est en deuxième ligne.

Ce médicament bénéficie d'une ATU de cohorte dans une indication superposable à l'AMM depuis novembre 2020. Pour le dossier actuel, la firme a déposé les résultats de l'étude de phase I non comparative GARNET. Cette étude de phase I non comparative avait un double objectif : celui de la recherche de dose dans un premier temps, suivie d'une évaluation de l'effet du traitement. Elle sera présentée par le Professeur Patrick Dufour. La firme a également déposé, dans le dossier, les résultats de comparaisons indirectes qu'elle a réalisées, qui seront présentées par le Professeur Sylvie Chevret.

Le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique et un ISP.

Je laisse maintenant la parole aux experts.

M. le P^r DUFOUR, pour la HAS.- Merci. C'est un dossier qui concerne le cancer de l'endomètre, un cancer gynécologique fréquent, mais il est vu essentiellement à une phase plus précoce puisqu'il est très symptomatique avec des métrorragies après la ménopause, ce qui amène à faire des examens assez rapidement. Dans l'immense majorité des cas, ce sont des formes locales traitées par chirurgie, plus ou moins radiothérapie, plus ou moins curiethérapie selon l'envahissement du myomètre. Lorsqu'il y a des récidives ou des phases métastatiques, on

rentre dans des chimiothérapies. Il y a également une place pour l'hormonothérapie. En première ligne, il y a un standard reconnu, l'association carboplatine paclitaxel. Par contre, en deuxième ligne, plusieurs types de chimiothérapie ou d'hormonothérapie sont possibles, mais pour l'instant, il n'y a pas de consensus sur un traitement qui soit à la base.

Le dossier ne concerne qu'un sous-groupe de patientes qui ont des métastases, des patientes avec un déficit des systèmes de mésappariements ou une instabilité des microsatellites qui revient à peu près au même. Concernant l'endomètre, il y a plus de tumeurs avec instabilité des microsatellites, mais quand on se concentre sur les formes métastatiques, on retrouve les chiffres habituels, autour de 5 à 10 %.

Les données fournies par le laboratoire sont les données d'une équipe clinique et les études comparatives que Sylvie Chevert détaillera plus en détail que moi.

La phase clinique est une étude de phase I/II, composée en deux parties, la deuxième partie étant elle-même en deux parties :

- la première partie est une phase I classique d'escalade de dose ;
- la deuxième partie en deux parties : une phase d'évaluation et de sécurité de la dose retenue pour le traitement ultérieur.

Ensuite, il y a une phase II qui comporte plusieurs cohortes. Parmi ces cohortes, il y en a une qui correspond à l'indication sollicitée par le laboratoire, c'est ce qu'on appelle la cohorte A1.

Les critères d'inclusion sont relativement classiques :

- toutes les histologies étaient retenues, à l'exception du carcinosarcome, qui a un traitement habituellement un peu différent, il fallait une cible mesurable ;
- étaient exclues les patientes avec des métastases cérébrales non contrôlées, qui est également un critère d'exclusion à peu près classique.

Le traitement consistait en une dose pour la partie phase d'extension dostarlimab de 500 mg IV toutes les trois semaines pendant quatre cycles, puis 1000 mg toutes les six semaines pendant une durée maximale de deux ans.

Pour la cohorte A1, 108 patientes ont été incluses, avec un âge moyen classique de 63 ans. La moitié des patientes avait moins de 65 ans, l'autre moitié plus de 65 ans. Il y a une surcharge pondérale puisque c'est le profil des patients qui ont des cancers de l'endomètre avec une médiane en ce qui concerne l'IMC à 28 kg par mètre carré. Toutes les patientes avaient un cancer endométrique classique, dans deux tiers, et un tiers, des carcinomes séreux, à celles claires ou mucineux.

Parmi les traitements antérieurs pour la phase métastatique, ce qui nous concerne, 45 % des patientes n'avaient pas eu de traitement antérieur, donc elles ont été traitées en première ligne métastatique et 45 % ont eu une ligne antérieure et au-delà. Quand on dit qu'il n'y a pas eu de ligne métastatique, ces patientes avaient souvent un traitement chimiothérapique pendant la phase initiale adjuvante. Ce n'est pas quelque chose qui est conseillé.

L'intervalle sans progression, élément important dans la stratégie thérapeutique concernant le dernier traitement à base de platine, était de 6,6 mois, mais avec des écarts types relativement importants puisqu'ils vont de 0,2 mois à 123 mois. On sait que plus le recul est important, plus il a tendance à reprendre le traitement initial. Habituellement, au-delà d'un an, on reprend le traitement initial.

Le critère de jugement principal, c'étaient deux gros critères :

- Le premier, c'était le taux de réponse objectif selon un critère RECIST et évalué par un comité de revue indépendant.
- Le deuxième critère, c'est la durée de réponse selon les mêmes critères RECIST.

Les critères de jugement secondaire étaient :

- le taux de contrôle de la maladie ;
- la survie sans progression ;
- la survie globale ;
- les mêmes données étant explorées en fonction de la réponse immunitaire.

À la dernière évaluation intermédiaire en date du 15 mars 2020, avec un suivi médian de 16,3 mois, il a été observé un taux de réponse de 49,4 %, avec un écart qui va de 34 à 53 %, avec 10 % de réponses complètes et 33 % de réponses partielles. Le taux de réponse était plus élevé chez les patientes qui n'avaient qu'une seule ligne de traitement antérieur que chez celles qui avaient plusieurs lignes. Ce taux de réponse était également plus important si l'intervalle libre depuis la dernière chimiothérapie était supérieur à six mois.

Avec une médiane de suivi de 11,8 mois, la durée de réponse allait de 2,6 à plus de 28 mois, avec 78 % des patients qui avaient une durée supérieure à six mois, mais la médiane n'a pas été atteinte. Les données ne sont pas matures pour ce critère.

Parmi les critères de jugement secondaires, le taux de contrôle de la maladie observé était de 56 %, avec un écart de 48 à 65, et les données médianes de PFS et de survie globale ne sont pas matures non plus. Les probabilités de PFS à 6,9 et 12 mois, sont de 48,47 et 47. Et pour la survie globale, de 81, 75 et 68. Ce sont des probabilités. Ce sont des chiffres importants, mais ce sont des probabilités. Les données matures ne sont pas encore disponibles.

Pour essayer de pallier l'absence d'une étude en 2017, puisque l'étude est non comparative non randomisée, le laboratoire a rapporté trois études comparatives pour lesquelles il est postulé que dans les autres études où le statut MSI/dMMR n'était pas déterminé, ce qui était le cas dans la quasi-totalité. Les résultats pouvaient être analysés comme s'ils étaient positifs, dans la mesure où les résultats de la chimiothérapie ne sont pas différents sans le statut génétique, ce qui reste à prouver puisqu'il n'y a pas d'étude qui le contrôle.

Ces études seront décrites par Sylvie Chevret, je ne vais pas revenir là-dessus, mais en lisant son rapport, on a l'impression que cela n'emporte pas la conviction.

En ce qui concerne la qualité de vie, elle a été étudiée avec des questionnaires validés. Ce sont les questionnaires ORT, CQLQ et C30 qui est un questionnaire classique, mais seules 40 patientes sur les 108 ont complété le questionnaire jusqu'au septième cycle. C'est une étude ouverte avec toutes les réserves que cela comporte. Elle tendrait à montrer une amélioration sur l'item fatigue et sur l'item douleur.

En ce qui concerne la tolérance, on a 48 % d'événements indésirables supérieurs à 3 :

- 13,5 % sont liés au traitement ;
- 40 % des patients ont dû arrêter le traitement suite à un événement indésirable ;
- 12 % suite à un événement indésirable apparu sous traitement, donc une autre origine.

35 % d'événements sont apparus sous traitement, dont près de la moitié a été rapportée au traitement. C'est ce qu'on a vu auparavant.

Pas de décès liés au traitement. Les décès survenus en cours de traitement sont liés à la progression de la maladie.

Les événements indésirables ≥ 3 liés aux traitements les plus fréquents sont : l'anémie, une augmentation des lipases, colites, diarrhées, augmentation des transaminases. Les autres toxicités, hypertension artérielle, sont peu fréquentes, moins de 1 %. À noter un seul grade 4 qui est une augmentation des gamma GT.

Les événements d'origine immunologique étaient les diarrhées dans 9 % des cas, hypothyroïdie, augmentation des transaminases, augmentation de la créatinine, hyperthyroïdie, augmentation de lipase, plus les effets secondaires que l'on voit avec ce type de traitement.

Dans le cadre du plan de développement de cette molécule, deux études de phase III sont prévues :

- Une étude dite RUBY qui compare le dostarlimab + carbo/taxol versus carbo/taxol, donc versus le traitement standard, mais c'est en première ligne, donc ça ne nous donnera pas de résultats plus en avant que ce que nous avons aujourd'hui avec l'étude de phase II.

Une deuxième étude académique, dostarlimab versus chimiothérapie, mais également en première ligne, donc nous n'aurons pas non plus de renseignements supplémentaires en ce qui concerne la deuxième ligne.

Au total, il s'agit d'une étude de phase II non comparative, non randomisée, portant sur un effectif limité, 108 patients, dans une pathologie fréquente, mais dans une population cible plus limitée, stade métastatique MSI élevé.

L'intérêt de cette étude est une approche nouvelle, avec un Anti-pd1 en deuxième ligne, alors que les résultats des chimiothérapies actuelles sont décevants à ce stade. À noter qu'il n'y a pas d'étude par rapport à l'hormonothérapie qui est une possibilité dans les lignes ultérieures

et les résultats préliminaires basés sur un taux de réponse sont prometteurs, mais les données concernant les données médianes de survie globale et de survie en rémission ne sont pas matures.

Ce dossier présenté par le laboratoire relève plus du domaine de l'accès précoce que d'un dossier en vue d'un remboursement, et ceci compte tenu de la faiblesse méthodologique. Le laboratoire a essayé de compenser l'absence de randomisation par des études comparatives multiples qui n'emportent pas la conviction du fait de nombreux biais et de manque de robustesse.

La tolérance observée est celle habituellement vue avec les anti-PD1. La tolérance est globalement acceptable, mais le suivi médian est court. Le plan de développement ne permettra pas de répondre à la question de la place de cette molécule en deuxième ligne par rapport aux autres traitements possibles, puisque le plan de développement ne concerne que la première ligne thérapeutique.

Au total, on est donc en présence d'un nouveau médicament prometteur, mais avec des études non matures sur un effectif restreint. Il n'y a eu qu'une comparaison par rapport au traitement actuel approuvé en deuxième ligne. La population étudiée est hétérogène en termes de traitement intérieur à la phase métastatique, puisqu'une partie des patients sont en première ligne et d'autres en deuxième ligne ou troisième ligne. L'intervalle libre par rapport à la dernière ligne à base de sels de platine est extrêmement variable, avec 60 % des patients qui ont plus de six mois, situation dans laquelle une reprise de la chimiothérapie initiale est recommandée.

En conclusion, l'étude présentée porte sur une population et dans une situation où de nouveaux traitements sont nécessaires, mais elle ne permet pas de positionner cette nouvelle molécule dans cette indication par rapport aux traitements existants qui peuvent être opposés. Les développements ultérieurs ne permettront pas de progresser dans ce domaine, puisqu'ils portent essentiellement sur la première ligne.

Au total, il semble difficile, compte tenu de la faiblesse du dossier, de valoriser le traitement. Au mieux, il pourrait être proposé à un SMR faible et ASMR V.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. On avait un avis de Sylvie, puis une association.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je crois que je n'ai pas grand-chose à ajouter puisque je suis assez d'accord. Je voulais ajouter que même sur la première partie de l'essai GARNET, je ne sais pas si vous avez bien compris et tout lu, il y a eu de multiples modifications du protocole. Il y a plein de population. Ils sont passés de l'un à l'autre. Le calcul d'effectif a été fait par cohorte, mais après, ils n'ont pas tout à fait suivi ce qu'ils avaient prévu, notamment en termes d'analyse intermédiaire, puisqu'ils ont publié les résultats en 2019 dans *Journal of oncology*, en appelant cela la première analyse intermédiaire. Ce qui est présenté là, c'est soi-disant la deuxième analyse intermédiaire. Dans le protocole, ils n'étaient pas planifiés comme ça, donc il n'y a pas du tout de contrôle des risques d'inflation de l'erreur de type 1, alors qu'on fait des analyses de manière répétée, indépendamment du fait que l'essai ne soit pas comparatif.

La deuxième chose qui m'avait amusée, c'est que la dose a été choisie, non pas sur l'essai 3+3, qui est plutôt du 6+6, sur les résultats de l'analyse de pharmacocinétique et pharmacodynamie et pas sur l'essai clinique lui-même. Je me suis même demandé à quoi cela avait servi.

Enfin, sur la partie comparaison indirecte, vous avez dit que c'était une maladie qui n'était pas rare. Je ne comprends pas, là encore, pourquoi le laboratoire, plutôt que de conduire des essais randomisés alors qu'il existe des comparateurs pertinents (*inaudible 00 :15 :43*) n'est pas rare, pourquoi ils nous abreuvent de comparaison indirecte, soit sur des données individuelles pour la doxorubicine, mais ils n'étudient que le bénéfice en termes de survie. D'ailleurs, ça me fait penser que dans cette pathologie, j'ai l'impression que le seul critère pertinent, c'est la survie ou la PFS, plutôt que le critère de jugement retenu qui est la réponse sur cet essai de phase II.

Sur la comparaison avec la doxorubicine, ils ne donnent pas de comparaison avec la PFS en disant que c'est mesuré de manière différente, ce que je trouve un peu bécote dans la mesure où il y a plein d'autres choses différentes entre ces protocoles, que la mesure de la progression. Si c'est aussi différent d'une étude à l'autre, cela pose un autre problème sur la pertinence même de ce critère. Je ne sais pas si vous voulez ajouter quelque chose là-dessus, mais cela m'a alerté de voir qu'ils ne voulaient pas comparer la PFS sur ces données-là. Je n'ai pas très bien compris pourquoi.

Enfin, les comparaisons indirectes à partir de la littérature sont faites sur le standard de la première ligne qui est l'association carboplatine paclitaxel, le paclitaxel tout seul ou la doxorubicine, mais ce sont des études de mauvaise qualité. Je pense qu'on n'en tire pas grand-chose. Enfin, la comparaison à un registre pose le problème des facteurs de confusion qui sont retenus et la multiplicité de la prise en charge de ces malades dans ce registre puisque, manifestement, ils ne sont pas tous traités de la même façon.

M. le Pr COCHAT, Président. Merci. Il y avait un compte rendu d'une contribution associative par Catherine.

M^{me} SIMONIN. - Merci. C'est une association agréée, IMAGYN, initiative des malades atteints de cancers gynécologiques, basée à Paris. Sur la méthodologie, ils ont envoyé un questionnaire le 7 juin 2021 à 150 contacts de patientes non ciblées en fonction de leur pathologie. Ils n'ont eu aucune réponse, donc ils n'ont rien à signaler au regard de ceux qui sont restés.

M. le Pr COCHAT, Président. - C'est la première fois que j'ai un rapport comme ça. Tout peut arriver.

M^{me} SIMONIN. - (*inaudible 00 :18 :28*).

M. le Pr COCHAT, Président. - Est-ce qu'il y a des commentaires ou des questions à Patrick ? Serge.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- J'avais une question pour Patrick et un commentaire. Est-ce que d'autres antagonistes de PDL1 ont été utilisés dans cette pathologie ? Il y a des études, mais il n'y a pas de résultats.

J'ai un commentaire. Dans ces trucs précoces, on a souvent maintenant le taux de contrôle de la maladie. Apparemment, c'est le pourcentage de gens qui ont une pathologie stable à un temps donné. D'ailleurs, je ne sais pas quel time-point a été choisi. Sinon, ce qui me frappe souvent, d'ailleurs, en pneumologie, c'était un peu la même chose, parmi les gens inclus dans ces essais précoces, il y a une stabilité de la maladie puisque, apparemment, dans le challenge de patients qui avait été inclus, il y avait même une patiente qui avait 142 mois d'ancienneté de pathologie, donc ça fait dix ans *grosso modo*. Avoir un taux de contrôle à six, neuf ou douze mois, peu importe, pour des gens stables depuis dix ans, ça n'a aucun sens. Je voulais savoir l'avis des méthodologistes. Est-ce qu'on ne pourrait pas demander, à côté de ce taux de contrôle, qu'ils mettent cela en rapport avec la médiane de stabilité spontanée, pour qu'on puisse comparer des pommes avec peut-être des poires, mais pas des tomates ?

Une intervenante.- C'est une comparaison historique, mais pourquoi pas.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Je suis sidéré qu'on nous parle de taux de contrôle alors qu'il y a des patients qui évoluent depuis 142 mois. Ça n'a aucun sens.

M. le P^r DUFOUR, pour la HAS.- Cela prouve que cette population est extrêmement hétérogène, à la fois dans les traitements et dans les facteurs pronostics. Les études comparatives, cela a été très bien dit par Sylvie, deviennent à peu près infaisables. Ce que je peux reprocher là-dedans, c'est que c'est une étude non rentabilisée, mais on essaie de le compenser par des études comparatives. Ce n'est pas randomisé, ce n'est pas randomisé. Je crois que c'est le problème de fond. On se retrouve dans un dossier qui est assez voisin du précédent qu'on a vu en début de matinée.

M. le P^r COCHAT, Président.- Julien.

M. le D^r PERON, pour la HAS.- Pour rebondir sur le fait qu'il y ait une hétérogénéité dans l'histoire naturelle des patients, ce sont les deux façons de contrôler habituelles, qui existent en tout cas. La première est de s'assurer qu'on inclut des patients qui sont progressifs au moment de l'entrée dans l'étude. J'imagine et j'espère que c'était le cas ici. La deuxième, c'est une proposition qui avait été faite d'étudier le paramètre PFS2 sur PFS1, c'est-à-dire comparer la ligne de traitement actuel à celle antérieure, avec de grandes limites. On avait vu ça, notamment avec la (inaudible 00 :21 : 59). La grande limite, c'est que la méthodologie de la collecte de la PFS1, donc ce qui s'est passé avant l'entrée en étude, est forcément elle-même hétérogène et sujette à caution. Ce qui fait que c'est un peu compliqué à affirmer. Effectivement, on ne rattrapera, quels que soient les artifices, je pense, les données de comparaison randomisées avec ce type d'artifice. Néanmoins, ça existe et ça a été proposé, mais la validité de la démarche n'est pas certaine.

Je voulais faire un commentaire en plus. On est un peu comme ce matin. On est à nouveau sur une population de patients avec des cancers RMSI, donc c'est le même cycle thérapeutique. Il y a, à nouveau, des taux de réponse et des taux de contrôle de la maladie qui sont sans aucune comparaison historique possible. C'est bien supérieur à ce qu'on pourrait

attendre de n'importe quel traitement dans cette situation de deuxième ligne. Il y a une différence, néanmoins, c'est que là, on parle d'une monothérapie avec une charge toxique qui n'est pas la bonne, qui est moindre. C'est quand même une différence qui, à mon avis, est importante dans l'évaluation de ce dossier.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Il y a quand même 48 % des inclus dans l'essai qui ont un événement de grade trois ou plus.

Une intervenante.- 55 % ce matin.

M. le D^r PERON, pour la HAS.- C'est vrai, mais quand on regarde ceux qui sont considérés comme liés au traitement avec la subjectivité, c'est plutôt 15 %, je crois.

Un intervenant.- 13,5 %.

M. le D^r PERON, pour la HAS.- Ce qui correspond aux données qu'on connaît des anti-PD1 ou anti-PDL1 en général. D'ailleurs, il sera mis comme un anti-pd1 ou un anti-PDL.

Un intervenant.- Je confirme que les patients étaient progressifs à l'inclusion.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ? Je vous propose de passer au vote. Le bureau discutait d'un SMR insuffisant. Il y avait une demande d'ISP, un SMR important et une ASMR IV dans la strafe. On va faire suffisant, insuffisant.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Compte tenu des présents et de leurs statuts, Messieurs Bonnet Favory ne peuvent pas prendre part au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci. Il n'y a pas d'abstention puisque nous avons 18 votants.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons une voix pour un SMR suffisant, 20 voix pour un SMR insuffisant et une abstention, dont c'est un SMR insuffisant. Merci.