HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 Avril 2023

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 NORFLOXACINE ZENTIVA 400 mg (Infections gastro-intestinales) (norfloxacin) (CT-19874) ZENTIVA FRANCE - Inscription (CT)

M. COCHAT, Président.- On va passer à la NORFLOXACINE en faisant rentrer le Professeur Castan.

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

(Bernard Castan rejoint la séance)

M. COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Castan. Désolé pour le retard que l'on vous a imposé et merci d'accepter cette audition sur la NORFLOXACINE. Vous êtes auditionné, ce n'est pas tout à fait comme une expertise et on aura trois experts internes à la commission, le professeur Ansart, le Professeur Aslangul et le Professeur Mallat. Le Professeur Ansart et Aslangul ont fait un rapport commun. Le dossier va nous être présenté d'abord par notre chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci Pierre. Bonjour à tous. Vous allez examiner la demande d'inscription sur la liste ville et collectivités, de la spécialité NORFLOXACINE ZENTIVA. La posologie associée à ce traitement est la dose de 400 milligrammes quotidienne, avec une durée d'antibioprophylaxie adaptée au cas par cas. Ce médicament a eu une extension d'indication par procédure nationale le 28 février 2022. Les revendications du laboratoire sont un SMR faible, une ASMR V et un ISP.

Comme l'a dit Pierre, je ne vous représente pas les experts sollicités pour ce dossier, vous les avez sur cette diapositive.

Juste un petit rappel historique de l'évaluation des quinolones par la commission de la transparence pour mieux appréhender le dossier. Cela fait suite en 2015 à une recommandation de la SPILF, qui a recommandé de ne plus positionner les quinolones dans les cystites urinaires, les infections urinaires. Depuis mars 2016, la commission de la transparence a rendu un avis favorable à la radiation de la spécialité princeps de la NORFLOXACINE, à savoir la NOROXINE. Il y a eu également des fiches mémos de la HAS sur la prise en charge des cystites aiguës simples et à risque de complications ou de récurrences chez la femme.

En 2018, il y a eu une réévaluation par la CT des spécialités génériques à base de NORFLOXACINE et la commission de la transparence a donné un avis favorable au remboursement de l'ensemble de ces spécialités génériques. Suite à quoi, en 2018, une lettre de recours cosignée par la SPILF et l'AFEF ont demandé une dérogation de remboursement de la NORFLOXACINE, dans la prophylaxie des infections spontanées du liquide d'ascite, ce à quoi la Commission de la transparence a répondu qu'elle ne peut pas se prononcer dans des indications non inscrites sur l'AMM des spécialités en question.

C'est pourquoi la SPILF et l'AFEF, en partenariat avec l'ANSM, ont demandé à solliciter les laboratoires génériqueurs à déposer une demande d'AMM dans les infections gastro-intestinales pour que les spécialités à base de NORFLOXACINE puissent être remboursées, notamment dans l'indication de l'infection spontanée du liquide d'ascite en prophylaxie.

C'est pourquoi aujourd'hui, nous nous voyons, suite à l'obtention de l'AMM en février dernier du médicament du laboratoire ZENTIVA, de demande de remboursement sur les deux Listes de la NORFLOXACINE en prophylaxie des infections spontanées du liquide ascite.

Très brièvement, la SPILF et l'AFEF, dans leur lettre de recommandation, ont positionné le produit de la NORFLOXACINE en alternative à la ciprofloxacine qui est actuellement utilisée. Il y a également la possibilité d'avoir recours à une spécialité, le Bactrim, mais avec une utilisation plus contrainte, notamment du fait de sa toxicité hématologique, rénale et cutanée. Il existe un traitement qui n'a pour le moment pas d'AMM, c'est la rifaximine, mais qui peut être utilisée. Il n'a pas d'AMM dans l'indication spécifique et consacrée d'aujourd'hui, mais il a une indication dans les encéphalopathies hépatiques, et il peut être utilisé dans cette indication, dans le cadre d'un essai clinique à un PHRC national, l'essai Propila-rifax.

Les recommandations européennes de l'EASL sont record aussi avec les sociétés savantes françaises, puisqu'elles positionnent la NORFLOXACINE en prophylaxie primaire et secondaire en première position. Très brièvement, nos experts vont revenir dessus, le dossier repose sur des données cliniques anciennes, c'est un très vieux médicament, et repose sur des études cliniques principalement contre placebo et des méta-analyses.

Dans le document préparatoire que vous avez reçu, vous avez synthétisé les principales données cliniques qui montrent un effet bénéfique de la NORFLOXACINE contre le placebo dans la prophylaxie primaire et secondaire des infections du liquide ascite, avec un impact aussi sur la mortalité. Mais aucune étude n'a montré la supériorité de la NORFLOXACINE par rapport à ses comparateurs actifs.

Je vais m'arrêter là et je vais passer la parole aux experts, peut-être commencer par Monsieur Castan. Je cède la parole Pierre.

M. COCHAN, Président. - OK. Monsieur Castan c'est à vous.

M. CASTAN. - Merci beaucoup pour cette excellente synthèse que j'avais préparée de mon côté. Vous avez complètement maché le travail et je vous en remercie. Effectivement, tel que vous avez posé les choses, on peut revenir au positionnement de la SPILF et de l'AFEF sur les alternatives dans le cadre du déremboursement qui était proposé de la NORFLOXACINE.

Vous avez souligné que nous avons proposé à cette époque, en 2018, la ciprofloxacine en premier lieu, le cotrimoxazole en second lieu, n'ont pas pour des problèmes d'efficacité, mais pour un profil de tolérance que nous imaginions, que nous concevions comme probablement moins de bons, a fortiori chez des gens qui ont ces tableaux d'hépatopathie et parfois de syndrome hépatorénal associé. Puis nous avons évoqué la rifaximine, comme vous l'avez dit,

avec pour l'instant des données relativement limitées, mais qui progressent, et par contre des avantages relativement importants en faveur de cette molécule. Je vais y revenir.

Si je le prends précisément dans le désordre et que je commence par le positionnement sur la rifaximine, dans cette indication particulière de la prévention des infections de liquide d'ascite ou des péritonites bactériennes spontanées, soit primaires, soit en prophylaxie secondaire, on dispose tout de même de deux méta-analyses importantes publiées en 2017. Elles font le point, respectivement, sur cinq études randomisées avec des niveaux de preuves satisfaisants versus placebo, et cinq études versus des comparateurs, mais qui sont des antibiotiques à diffusion systémique. C'est un point qui est important.

La rifaximine est un antibiotique quasiment pas absorbé au niveau intestinal, et qui nous permet d'avoir une activité finalement assez originale. Elle est réservée aujourd'hui à la prévention des encéphalopathies hépatiques, parce que cela intervient sur la désamination de l'urée au niveau des bactéries du microbiote et que tout se passe effectivement dans la lumière.

Pour autant, les résultats de ces deux méta-analyses sur un antibiotique pour lequel nous ne sommes pas confrontés à un niveau d'absorption élevé sont intéressants, montrant un bénéfice réel de réduction de plus de 50 % des risques de péritonites bactériennes spontanées versus placebo, et a minima une non-infériorité par rapport aux comparateurs, essentiellement les fluoroquinolones. C'est tout de même quelque chose qu'il faut aujourd'hui évoquer.

Malheureusement, sauf erreur de ma part, laisse le PHRC, Propila-rifax que vous avez cité, à ma connaissance à ce stade, cela a été initié en 2017 et accepté à l'époque. Aujourd'hui, je ne crois pas qu'il y ait un niveau élevé d'inclusion. Je ne sais même pas si les inclusions ont réellement démarré. On aurait tout de même besoin de cet élément en termes d'essais randomisés et pas uniquement de ces méta-analyses.

Sur le deuxième volet qui est celui de la place des fluoroquinolones, NORFLOXACINE versus ciprofloxacine que nous avons posé, la ciprofloxacine en alternative à la NORFLOXACINE, en cas de non-disponibilité, c'est en prophylaxie des infections, des risques de péritonite bactérienne à risque élevé. Un risque élevé renvoyait à des liquides d'ascite relativement importants, mais surtout avec des taux de protides bas, inférieurs à 15 grammes par litre, qui était aussi une indication dans laquelle il y avait une démonstration d'une efficacité réelle.

Nous n'avons pas d'arguments forts pour privilégier ciprofloxacine par rapport à NORFLOXACINE, et donc le maintien de la proposition de NORFLOXACINE, sur laquelle nous avons des données relativement anciennes et mieux étudiées. D'un point de vue microbiologique, la NORFLOXACINE est susceptible de développer plus facilement des bas niveaux de résistance aux entérobactéries.

Elle est utilisée actuellement par le CSFM et par le CAST comme antibiotique sur un antibiogramme, en termes de dépistage du bas niveau de résistance, qui conduit à tester les autres quinolones. Lorsque celles-ci sont rendues sensibles, on maintient le caractère sensible

avec un message d'information et un *wording* sur potentiellement le bas niveau et le risque de sélection de résistance en cours de traitement. Il y a un certain degré de différence microbiologique, mais en termes de données d'efficacité, dans l'objectif de la prévention primaire, voire secondaire, dans les situations qui justifient le recours à ce traitement, pour les PBS, pour les péritonites bactériennes spontanées, nous n'avons pas d'arguments en défaveur.

Le dernier point, et j'insiste, il est important. Je ne parlerai pas trop de cotrimoxazole qui on avait posé comme une alternative acceptable, avec les réserves de toxicités. Aujourd'hui, nous sommes tout de même fortement sollicités par l'Agence du médicament autour de la réflexion concernant les événements indésirables imputables aux fluoroquinolones, et une pression forte, médiée par un certain nombre d'associations, patients en particulier dont certaines sont dédiées comme objectif à la mise en avant et à la documentation des toxicités potentielles des fluoroquinolones.

On est tout de même très challengés sur un certain nombre de nos recommandations sur la réduction du recours aux fluoroquinolones. Rien n'est arrêté, rien n'est totalement définitif et rédigé, mais il y a une tendance avec une nécessité d'annotation spécifique d'un certain nombre de mentions sur les boîtes de fluoroquinolones. On part peut-être vers une discussion autour d'une prescription conditionnée avec un consentement éclairé, validé du patient dans les indications justifiées du recours aux quinolones, que ce soit en traitement long sur l'ostéoarticulaire ou en traitement en cours sur des pyélonéphrites. Ce sera tout de même extrêmement important de faire un point autour de cette thématique, dans le positionnement des fluoroquinolones dans cette indication particulière.

Je n'irai pas plus loin. Il y a également des experts autour de la table pour l'expertise complète du dossier. Je reste évidemment à votre entière disposition pour échanger sur cette question.

M. COCHAT, Président. - Très bien, oui, je pense qu'il y aura des questions après. Séverine et Elisabeth.

M^{me} ASLANGU, membre de la CT. - Séverine, ne peut pas, il y a les OCN blancs. J'aurais préféré qu'on fasse intervenir Ariane en premier parce qu'il y a tout le positionnement de la prise en charge du cirrhotique qu'il faut avoir en tête, avant d'aborder, je pense, le microbiote. Si tu es d'accord.

M. COCHAT, Président. - Sans problème.

M^{me} MALLAT, membre de la CT. - Justement, le positionnement : pourquoi proposer une antibioprophylaxie dans l'affection du liquide d'ascite ? Un bref rappel, mais c'est effectivement important. D'abord, l'infection du liquide d'ascite, c'est l'infection bactérienne la plus fréquente du cirrhotique, et encore aujourd'hui. Elle concerne principalement des patients hospitalisés avec acquisition de l'infection en cours d'hospitalisation.

Ce qui est très clair encore aujourd'hui, c'est que c'est un facteur pronostic péjoratif puisque cela se complique assez fréquemment de syndrome hépatorénal, dont la prise en charge a été

améliorée, mais aussi d'ACLF *acute on chronic liver failure*, dont le pronostic est beaucoup plus péjoratif. Cela fait que la mortalité de ces patients à un an est de 30 à 50 % après un premier épisode et à deux ans de 25 à 30 %. Depuis déjà plusieurs années, l'infection du liquide d'ascite représente une indication de greffe et un critère de priorisation pour l'accès à la greffe chez les patients qui n'ont pas un score de MELD élevé. Cela permet d'obtenir une composante experte auprès de la BM qui permet d'accéder un peu plus rapidement à la greffe.

Dans ce contexte, des stratégies d'antibioprophylaxie ont été développées depuis 30 ans. Je vais passer rapidement sur la suite. L'épidémiologie bactérienne est bien sûr mouvante, avec une progression des bactéries résistantes qui sont rencontrées dans les infections du liquide d'ascite. Elisabeth et Séverine pourront en parler un peu plus.

Les recommandations des sociétés savantes sont bien sûr en accord avec les recommandations du groupe de travail AFEF et SPILF qui ont été détaillées. Il y a des petites variations puisque pour les associations européenne et américaine, il y a un critère supplémentaire qui est la présence d'une dysfonction rénale définie par une élévation de la créatinine ou hyponatrémie, c'est-à-dire l'état qui précède le syndrome hépatorénal. On peut le comprendre.

Que ce soit pour les Américains ou les Anglais qui ont émis des recommandations plus récentes, le niveau de ces recommandations est moins fort, considérant que les problématiques d'antibiorésistance soulèvent un problème. Il a donc été, chez les Américains, laissé la décision à l'initiative du médecin pour ce qui concerne l'antibioprophylaxie primaire, c'est-à-dire avant la survenue d'un premier épisode. Les Britanniques ont insisté sur ce qui a été dit tout à l'heure, c'est-à-dire la nécessité d'une information claire et complète du patient sur les risques associés à l'usage des fluoroquinolones.

Je ne reviendrai pas sur les molécules, on vient d'en parler.

Sur les données de la littérature, je suis allée un peu plus loin que les articles qui ont été proposés dans le dossier. Il y a des essais randomisés, contrôlés, mais cela a été dit, ils sont anciens. Le contexte de l'écologie microbienne a été modifié. Ils sont souvent de faible effectif, et pas toujours de très bonne qualité. Je dirais juste un mot de ce qui concerne les méta-analyses et dans l'indication prophylaxie primaire qui est la plus discutée.

Je vous ai mis ici trois des cinq méta-analyses dont je parle dans le rapport, qui sont des méta-analyses récentes publiées en 2019 et en 2020. Toutes les trois sont en faveur d'une efficacité de la NORFLOXACINE à la posologie de 400 milligrammes par jour, en prophylaxie primaire, chez des patients ayant un taux de protéines dans l'ascite inférieure à 15 grammes par litre. C'est vraiment un critère important. L'une de ces études a également conclu à un bénéfice sur la mortalité.

Je voudrais revenir un instant sur la question du taux de protéines dans l'ascite, qui n'est pas mentionnée dans la revendication du laboratoire, parce que plusieurs études ont montré que l'antibioprophylaxie chez les patients ayant une ascite riche en protéides n'avait aucun bénéfice ni sur le taux de survenue d'une première infection, ni bien sûr sur la mortalité. Je pense qu'il

serait important dans la discussion, de rajouter dans la décision de la commission de transparence ce critère.

Juste pour aborder la question de la résistance aux quinolones, qu'Elisabeth et Séverine compléteront. Bien évidemment les études épidémiologiques récentes se sont intéressées à l'impact de l'émergence de bactéries multirésistantes ou hautement résistantes sur l'efficacité de cette antibioprophylaxie.

Quatre études sur un très grand nombre de patients, sont des études soit multicentriques, mondiales, soit dans différents pays, dont une française, qui n'ont pas trouvé d'association entre l'antibioprophylaxie par quinolones et la survenue d'une infection d'ascite à germes résistants.

Néanmoins, j'ai rajouté cette étude que j'ai trouvée tout récemment, qui est une étude prospective allemande bien construite chez 80 patients sous fluoroquinolones, suivis pendant trois mois. C'étaient des patients assez graves, chez qui étaient effectués régulièrement un dépistage de la colonisation digestive par des bactéries résistantes. Cette étude montre clairement que la colonisation digestive par des bactéries résistantes aux quinolones est un facteur prédictif indépendant d'échec de l'antibioprophylaxie. Ce qui fait que probablement, il faut en tenir compte dans la prescription des quinolones chez ces malades.

J'en ai terminé.

M. COCHAT, Président.- Merci Ariane, Elisabeth.

M^{me} ASLANGUL, membre de la C.T. Je vais compléter assez rapidement. L'intérêt de l'antibioprophylaxie que j'ai mis dans mon rapport, je ne vais pas y revenir puisqu'on a eu pas mal d'éléments donnés par Ariane et Monsieur Castan.

Néanmoins, je signale tout de même cette méta-analyse de la Cochrane qui porte sur 3 696 patients, 29 études. Elle conclut qu'on n'a pas la preuve d'un intérêt de l'antibioprophylaxie dans la prévention des infections du liquide d'ascite. Mais il y a énormément de limites à cette Cochrane parfaitement bien faite méthodologiquement. Ces limites sont que c'est en particulier des études qui sont très anciennes, des patients qui ne sont pas toujours les mêmes, à savoir des préventions primaires, des préventions secondaires, des états dans la maladie cirrhotique qui ne sont pas les mêmes, des niveaux d'immunosuppression qui ne sont pas les mêmes, la cause de la cirrhose non plus, tout est hétérogène. Cela fait qu'on a tout de même un peu de mal à suivre ces conclusions. De toute façon, la conclusion des auteurs est qu'il nous faudrait des études comparatives de bonne qualité pour pouvoir répondre à la question de l'intérêt de cette antibioprophylaxie. C'était pour dire qu'il y a une Cochrane très récente, mais ses résultats prêtent à discussion.

La NORFLOXACINE, c'est une fluoroquinolone, une quinolone de deuxième génération. L'intérêt des fluoroquinolones, c'était que l'on élargissait le spectre aux Gram+, puisque les quinolones couvraient les Gram-. En sachant que ce sont tout de même des molécules, les

deuxièmes générations, et particulièrement la NORFLOXACINE, qui ont peu d'effets sur le genre *Enterococcus*.

La biodisponibilité de la NORFLOXACINE, c'est 50 % seulement, ce qui signifie que 50 % reste dans le tube digestif. C'est un peu comme la ciprofloxacine. La demi-vie est assez courte et son élimination se fera à la fin tout de même par voie rénale et par voie biliaire, avec des concentrations biliaires, comme pour la ciprofloxacine, qui peuvent être deux à dix fois supérieures aux concentrations plasmatiques, ce qui explique que c'est vraiment la molécule d'intérêt. Elle a bien moindre biodisponibilité que la ciprofloxacine.

L'efficacité sur les Gram- du tube digestif existe, sachant que le problème, c'est finalement la sélection de bactéries résistantes de la flore commensale digestive des patients traités au long cours à 400 milligrammes par jour.

Pour répondre à cela, je me suis intéressée à l'étude de Marciano qui est sortie en 2023. C'est une étude de cohorte qui porte sur l'inclusion de patients qui avaient été pris en charge entre 2018 et 2020 en Argentine et en Uruguay. 472 patients inclus, 53 reçoivent de la NORFLOXACINE, 419 n'ont pas de NORFLOXACINE au moment où on diagnostique une infection du liquide d'ascite.

Finalement, il n'y a pas de différence en termes d'isolement de gerbes responsables d'infection. Les infections, ce n'était pas seulement des infections du liquide d'ascite, si je me suis trompé dans ce que j'ai dit avant, c'était majoritairement des infections du liquide d'ascite, mais aussi des infections urinaires, puis des pneumopathies, puis des infections de la peau et des tissus mous. Pour les germes qui ont été isolés en responsabilité de toutes ces infections, il y avait la même proportion de bactéries résistantes qu'on ait reçues de la NORFLOXACINE au long cours ou pas. Finalement, la conclusion des auteurs était de dire qu'on n'avait pas fait la preuve que la NORFLOXACINE permettait la sélection de pathogènes résistants lors de son utilisation chez le cirrhotique.

Je voulais revenir sur la tolérance de la NORFLOXACINE. Comme toutes les quinolones, il y a un problème de tendinopathie, de photosensibilité constante, c'est sûr, d'allongement du QT tout de même. Il faut faire attention aux associations médicamenteuses pour une prise au long cours, d'aggravation parfois mortelle de myasthénie. C'est tout de même bien rare qu'on ne s'aperçoive pas qu'on a une myasthénie, parce que c'est très prescrit les quinolones.

Plus récemment, le doute a été jeté sur les anévrysmes de l'aorte abdominale et la dissection aortique chez les patients qui consomment... Ce sont des grandes études épidémiologiques qui ont montré que finalement, il y avait plus d'anévrysmes de l'aorte abdominale et de dissection aortique chez les sujets qui avaient reçu des quinolones. J'avoue ne pas m'être penchée sur ces études. Ce sont elles qui font l'objet de tous les mouvements actuels sur la tolérance de ces médicaments.

Effectivement, il faut avoir un *warning*. C'est très important. Il faudra que l'on attende des recommandations, mais pour l'instant, elles ne sont pas édictées, donc pour aujourd'hui, nous n'allons pas pouvoir aller beaucoup plus loin.

Les contre-indications sont bien connues : antécédents d'intolérance, de tendinopathie, déficit en G6PD et bien sûr, c'est contre-indiqué, grossesse et allaitement, mais je pense que ce n'est pas le sujet des cirrhotiques KLC. Pour la tolérance, il y a un *warning* à avoir, mais je ne suis pas capable d'en dire plus.

Après, ce que dit de toute façon Ariane, de ce que disent les infectiologues, et de ce qu'on pense avec Séverine, on trouve effectivement que la NORFLOXACINE a sa place dans l'indication de prévention de l'infection du liquide d'ascite.

On formule tout de même des réserves, les mêmes qu'Ariane. On est sur la même longueur de temps toutes les trois. C'est-à-dire qu'effectivement, il va falloir probablement prévoir une restriction de prescription à certains spécialistes, que ce soit la première prescription ou les renouvellements, de façon à limiter son utilisation *larga manu* pour d'autres indications. C'est le point de limite que l'on aurait souhaité voir figurer dans l'avis. On peut en discuter.

On suit les revendications du laboratoire : SMR faible, ASMR V, sans difficulté. En sachant qu'il faut prévoir aussi de revoir nos recommandations au moment où l'on aura un texte validé de surveillance de la tolérance des fluoroquinolones. Merci.

M. COCHAT, Président. - OK Très bien. Merci beaucoup. Je pense qu'il va y avoir des questions. J'en ai une un peu à tout le monde, qui n'est pas d'ailleurs la question posée, mais qui est tout de même le préambule majeur. Je ne suis pas totalement convaincu, et je m'adresse surtout à Ariane, que la prophylaxie ait fait la preuve de son efficacité. Tu es tout de même restée extrêmement prudente là-dessus. C'est tout de même le premier niveau de réflexion. Ce n'est pas là-dessus qu'on doit se prononcer, mais c'est tout de même un point de la discussion qui est important. Parce qu'après, si cette prophylaxie est justifiée, OK pour NORFLOXACINE, mais la première question, c'est tout de même celle-là.

M^{me} MALLAT, membre de la CT. - C'est pour ça que j'ai un peu insisté sur la première partie, c'est-à-dire la gravité de l'infection du liquide d'ascite et du tournant que cela représente dans la maladie. Parce que réellement, on passe là dans une situation où le patient doit aller à la greffe. Il y a réellement un besoin de pouvoir prévenir l'infection du liquide d'ascite.

Ensuite, la question, c'est : la NORFLOXACINE est-elle efficace ? Là, comme on l'a dit, je crois, les uns et les autres, les données ne sont pas d'une robustesse extraordinaire. Plus le temps passe, moins elles sont robustes, probablement en raison de la sélection des germes digestifs et de l'augmentation de la prévalence des gènes résistants dans le tube digestif. Aujourd'hui, cela reste tout de même recommandé par l'ensemble des sociétés savantes. C'est pour cela que j'ai un peu détaillé.

Je crois qu'il faut qu'il y ait effectivement une information complète des patients et que ce soit restreint à un profil très sélectionné de patients. C'est-à-dire que figure dans la recommandation de la CT, si cette indication est retenue, le fait qu'il s'agit de patients ayant une ascite pauvre en protéides et (inaudible 2.11.01). Absolument.

Je ne sais pas si j'ai répondu à ta question, je ne peux pas aller beaucoup plus loin.

M. COCHAT, Président.- Je comprends. Serge.

M. KOUZAN, membre de la CT.- J'avais deux ou trois questions. La première, pourquoi y a-t-il un différentiel d'efficacité, si efficacité il y a, entre les liquides riches et pauvres en protéines ? La deuxième question, c'est : la robustesse d'effet qui est floue pour les fluoroquinolones, est-elle la même pour les autres familles d'antibiotiques ? La troisième, c'est : y a-t-il des politiques de rotation parmi ces antibiotiques ?

M^{me} MALLAT, membre de la CT.- Ta première question, tu peux me rappeler s'il te plaît ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- C'est pourquoi cela marche-t-il dans les liquides... ?

M^{me} MALLAT, membre de la CT.- Pourquoi ce n'est pas ? Je ne dirais pas que d'un point de vue scientifique, ce soit très clairement expliqué. Ce qui est évoqué, c'est que dans les ascites pauvres en protides, il y a une diminution de la capacité opsonisante du liquide d'ascite. Ce qui est certain, parce que de très nombreuses études l'ont montré, c'est que l'ascite pauvre en protides est un facteur prédictif de survenue d'infection du liquide d'ascite, soit d'une première infection, soit d'une récurrence.

La deuxième question, c'était ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- Y a-t-il un hit-parade dans la robustesse d'effets thérapeutiques ?

M^{me} MALLAT, membre de la CT.- Non, parce que les études ont principalement été faites avec la NORFLOXACINE. Les études avec le bactrim et avec la ciprofloxacine sont plus récentes, sont en petit nombre et il n'y a pas de démonstration d'efficacité supérieure l'une par rapport à l'autre. Dans les méta-analyses en réseau, et le chef de projet l'avait cité dans le rapport qu'il a fait, il y a eu des classements des antibiotiques les uns par rapport aux autres. Je reste très prudente là-dessus, compte tenu des faiblesses méthodologiques des études qui ont été incluses dans ces différentes méta-analyses.

La troisième question, c'était ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- Fait-on des rotations parmi ces familles ?

M^{me} MALLAT, membre de la CT.- Non, cela n'a pas du tout été fait à ma connaissance à ce jour, et en pratique clinique non plus.

M. BONNET, membre de la CT.- Si je peux compléter, quelle est la durée de la prophylaxie ? Cela correspond-il aux hospitalisations ?

M^{me} MALLAT, membre de la CT.- C'est une question importante, effectivement. La première étude qui a été faite sur la prophylaxie primaire suggérait qu'il fallait faire une prophylaxie en durée d'hospitalisation. Les autres études sont plutôt en faveur d'une antibioprophylaxie continue. Notamment le PHRC français, qui a été conduit en 2017-2018 et publié dans *Gastroenterology*, suggère dans une analyse *post-hoc*, je m'excuse auprès de Sylvie, qu'il y a

une efficacité de la NORFLOXACINE en termes de prévention de la mortalité. Cela a été fait avec une antibioprophylaxie en continu, c'est-à-dire chez des patients ambulatoires et des patients hospitalisés. Enfin, dernière chose, la méta-analyse de Mücke qui a été faite sur les ratios de taux d'incidence, publiée en 2020, suggère aussi que le traitement continu est efficace, alors que le traitement en hospitalisation ne l'est pas.

M. COCHAT, Président.- Merci. Hugues.

M. BLONDON, membre de la CT.- Bonjour à tous. Bonjour Ariane. Deux questions. La première, tu nous as bien expliqué que l'infection du liquide d'ascite était vraiment un tournant évolutif dans l'histoire naturelle de la cirrhose, avec une mortalité spontanée très élevée à un an et à deux ans, et que c'était une indication de greffe. Peut-on dire que finalement, le traitement de l'infection du liquide d'ascite, voire la prophylaxie de l'infection du liquide d'ascite, finalement influe peu à moyen terme ce pronostic ? Bien entendu, cela traite les risques de complications immédiates, mais cela influe-t-il finalement peu sur le pronostic à moyen terme, et l'indication de greffe reste posée, quand elle a été posée devant cette primo-infection ? C'est la première question.

La deuxième question. Finalement, au vu de tous ces éléments, maintenant qu'on a pris l'habitude de prendre la ciprofloxacine à la place de la NORFLOXACINE, qu'est-ce qui ferait pencher la balance pour l'un plutôt que pour l'autre ?

M^{me} MALLAT, membre de la CT.- Je vais laisser Elisabeth, répondre à la deuxième question. Pour la première question, il n'y a pas de données dans la littérature sur une réduction des indications de greffe chez les patients qui sont sous antibioprophylaxie après avoir fait un premier épisode d'infection, parce que c'est ça la question.

Ce qu'on sait par contre, c'est la question de l'infection expose à un risque élevé d'*acute on chronic liver failure*, et qu'à ce moment-là, on précipite la date de la greffe, puisqu'un certain nombre de ces patients vont être greffés beaucoup plus rapidement parce qu'ils vont acquérir des scores de gravité élevés en quelques jours.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Il y a aussi, Ariane, tous ceux qui ne peuvent pas être greffés.

M^{me} MALLAT, membre de la CT.- La question portait sur la greffe.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Mais c'est pour continuer dans cette idée. Effectivement ça précipite vers la greffe, mais ça précipite aussi la maladie. C'est un témoin de gravité de la maladie, et de ce fait, comme tous les patients ne peuvent pas être greffés, ceux qui ne seront pas greffés, on prévient ces infections du liquide d'ascite de façon très prolongée.

M. BLONDON, membre de la CT.- C'était le sens de ma question. C'est-à-dire que c'est un témoin de gravité de la maladie, mais justement est-ce un témoin de gravité ? C'est pour cela que finalement, le traitement même influe-t-il de façon notable le pronostic ? Pour moi, ça reste une vraie question.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Mais on n'a pas vraiment la réponse, comme je t'ai dit dans l'étude de la Cochrane, ils ont tout *poolé* : prévention primaire, secondaire, ceux qui pouvait être greffé tous les stades, ce qui fait que dans les études on n'a pas cette réponse.

M. BLONDON, membre de la CT.- Je sais bien, mais c'est un point qui mérite discussion. C'est pour ça que j'insiste dessus.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Après, tu avais une question sur la ciprofloxacine, c'est ça ?

M. BLONDON, membre de la CT.- Oui, puisque nous avons pris l'habitude, en tant qu'hépatogastro-entérologue, de prescrire la NORFLOXACINE de façon courante. Puis on a *switché* pour la ciprofloxacine quand la NORFLOXACINE n'a plus été remboursée, avec des datas pour la ciprofloxacine, qui étaient même plutôt plus faibles que pour la NORFLOXACINE. J'avais la notion, mais un peu basique, que finalement, les fluoroquinolones de deuxième génération avaient peut-être moins d'effets indésirables que les fluoroquinolones de troisième génération. Ça ne ressort pas vraiment de ce que vous nous dites. Je me dis, mais finalement, pourquoi revenir à la NORFLOXACINE ? Y a-t-il une bonne justification ? Ce n'est pas très clair pour moi, en tant que clinicien, je parle en tant que clinicien basique.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- C'est le spectre. C'est-à-dire que l'acquisition de la résistance aux quinolones se fait le plus souvent par des modifications des girases, peu importe. En fait, elles deviennent les unes après les autres inefficaces en fonction du nombre d'enzymes par microorganismes qui sont mutés. La dernière des fluoroquinolones à rester efficace, et en particulier sur des germes multirésistants, possiblement nosocomiaux, comme les PYO, c'est la ciprofloxacine. L'idée, c'est qu'il vaudrait mieux épargner la ciprofloxacine le plus possible. Parce que la ciprofloxacine, c'est la troisième génération. C'est une fluoroquinolone, mais c'est une quinolone de troisième génération. Donc épargner la ciprofloxacine et l'utiliser uniquement dans les cas prouvés d'infection à germe sensible à la ciprofloxacine et pas forcément aux autres quinolones. C'est vraiment l'idée d'épargner la classe thérapeutique.

D'ailleurs, je fais une petite digression, mais le fait de ne plus recommander les fluoroquinolones en première intention pour les infections urinaires basses, les cystites, cela ne repose absolument pas sur des problèmes de tolérance. Cela repose justement sur le problème d'épargne des quinolones et de la classe. Puisque les infections urinaires basses sont extrêmement fréquentes. Cela faisait une consommation très importante en population quinolone et donc une sélection possible de la résistance à la classe.

C'est secondairement que les associations de patients, récemment, se sont mises en tête qu'en fait, il ne fallait plus les utiliser parce qu'elles étaient toxiques. Ce n'était pas du tout l'objectif. Qu'elle soit toxique, pourquoi pas ? Il faut l'investiguer. Mais c'était l'idée. L'idée est d'épargner la ciprofloxacine le plus possible et de la garder vraiment en prescription, non pas probabiliste ou préventive, mais en curatif documenté.

M. BLONDON, membre de la CT.- Merci. C'est très clair.

M. COCHAT, Président.- Je suis bien d'accord. Bernard Castan.

M. CASTAN.- Merci. Beaucoup de choses ont déjà été dites, et bien sûr avec lesquelles je suis en total accord. Juste ce point était important de rappel sur l'urinaire de la place des quinolones. J'ai beaucoup travaillé sur cette recommandation urinaire. C'était effectivement une logique d'écologie microbienne.

Ceci étant, le *warning* et le positionnement avec l'agence du médicament actuel sur les quinolones est important. On a passé plusieurs heures de réflexion, d'échange et de discussions pour arriver à un positionnement particulier sur les recommandations à venir. En gros, l'item serait de dire : pas de quinolones si alternatives équivalentes sauf perte de chance. Autrement dit, on est complètement au cœur de ce sujet, dans ce que l'on est en train de débattre. Là, pour le coup, on a inversé le balancier par rapport à ce qui a été dit sur l'urinaire, non pas pour des problèmes écologiques, c'est-à-dire que nous avons mis cela en avant autour de : c'est une vraie problématique, le mésusage, ou le sur-usage, ou la surconsommation des quinolones dans des indications qui n'en sont pas en termes de microbiote. On nous a renvoyé que dans l'immédiat, l'urgence c'est plus de réassurer un peu tout le monde par rapport aux événements indésirables.

On a eu une longue discussion là-dessus parce qu'on n'est pas tout à fait sur cette même position, quand on refait le point avec les centres de pharmacovigilance et les données dont on dispose, parce qu'il y a deux niveaux. Il y a certes des événements indésirables graves induits par les quinolones, mais Dieu merci, rares, voire extrêmement rares. On a parlé tout à l'heure d'allongement du QT avec la NORFLOXACINE c'est classé dans le très rare. Et sur les anévrysmes, c'est un peu la même chose.

Aujourd'hui, les associations de patients sont plus en avant autour de neuromusculaires et notamment des neuropathies dont on n'a aucune certitude qu'elles soient directement induites sur certaines fibres par les quinolones, mais c'est un autre sujet. C'est un point qui est important, parce que les discussions à venir, manifestement avec l'Agence du médicament, vont se situer autour de : autant que faire se peut ne pas recommander les quinolones en première intention, si vous avez une alternative équivalente. Cela se joue vraiment sur cette notion de différentiel et de perte de chance.

Très brièvement, un deuxième point qui est extrêmement important, c'est l'écologie bactérienne, pour le coup. Vous avez cité cette étude de Mariano qui est extrêmement importante, vous la citez. Quand on dit : pas plus de BMR, les définitions BMR aujourd'hui, difficultés *of treat enterobacterial*, tout cela a constamment évolué. Était-ce ciblé sur BMR, BLSE en général ou ciblé sur résistance aux quinolones précisément ?

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- C'était ciblé sur les BMR. Je ne l'ai pas cité, mais les germes résistants qui ont été isolés, c'était 31 % de BLSE, 16 % de staphylocoque doré MTR, 5 % de staphylocoque coagulase négatif résistant, des VRE à 4 %, des entérocoques résistants à la vanque aux 4 %, des multidrogues résistances type *Acinetobacter* essentiellement, il n'y en avait que deux, donc cela faisait 2 %, et 39 % d'autres, dont je n'ai pas retrouvé le détail. C'était vraiment orienté non pas résistance aux quinolones, mais MDR.

M. CASTAN.- C'est important, en particulier, on voit bien que quand on enlève les staphylocoques coagulase négatifs, les MTR, etc., sans induction directe, probablement par les quinolones, c'est vrai que ça pondère.

Dernier point, mais qui est important, on est en train actuellement d'actualiser très largement, et de modifier le mode de présentation, avec la SPAR, de l'antibioprophylaxie chirurgicale point par point. On est en train de tout reprendre et de façon détaillée, en intégrant également la pédiatrie qui manquait. On se rend compte à quel point bon nombre de recommandations d'antibioprophylaxie chirurgicale reposent sur des éléments de preuve qui correspondent à des avis d'experts. Autrement dit c'est important par rapport à la discussion qu'on est en train d'avoir et qui est majeure, de dire finalement : est-ce démontré ? Je ne suis qu'infectiologue, mais j'avais notion que dans les situations à haut risque et on a parlé de ce problème en particulier, que l'on a mis en avant du taux de protéides inférieur à 15 grammes, la place de cette prophylaxie versus placebo me semblait, mais je peux me tromper, largement admise. D'ailleurs, vous avez montré l'ensemble des recommandations internationales à cet égard, qu'il positionne de cette manière, en rajoutant parfois l'insuffisance rénale comme élément complémentaire pour les Américains. On voit bien que cela me paraît difficile de revenir en arrière là-dessus, même s'il faut continuer probablement à l'investiguer. Mais il y a ce *warning*, de dire attention pour des situations, mais à, on renvoie aux recommandations. C'est-à-dire que c'est hors AMM, c'est de dire dans le cadre des recommandations internationales.

M. COCHAT, Président.- Bien d'accord. Ok. Merci beaucoup.

J'ai juste une toute dernière question à Ariane, mais la réponse sera rapide. Sais-tu s'il y a un projet de révision de ces protocoles ou pas, en ce moment ? C'est dans l'air ou pas ?

M^{me} MALLAT, membre de la CT.- Pas à ma connaissance, mais ça va venir parce que quand on voit les incertitudes qu'il y a et les problèmes d'antibiorésistance, je pense que ça va être discuté.

M. COCHAT, Président.- Monsieur Castan, on vous remercie beaucoup pour vos interventions. Merci à vous et bonne journée.

(Bernard Castan quitte la séance)

M. COCHAT, Président.- Merci. Y a-t-il des questions ou commentaires complémentaires ? Je propose que l'on passe au vote.

M. BLONDON, membre de la CT.- J'ai juste une question pas vraiment scientifique, mais je m'interroge sur la démarche du laboratoire. Finalement, pour une prescription de niche avec un SMR faible et une ASMR V, qu'est-ce qui a poussé le laboratoire à faire cette démarche tout à fait louable et que l'on encourage ? Mais je suis surpris sur l'intérêt économique ou autre de cette démarche.

M. COCHAT, Président.- On ne sait pas trop le motif, le mobile de la CT, mais on s'est posé les mêmes questions au bureau.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Ce n'était pas une demande ?

M^{me} MALLAT, membre de la CT.- C'est une demande qui a été faite.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- C'est à une demande. C'est après la demande de la SPILF.

M. BLONDON, membre de la CT.- Oui, mais il n'était pas forcé de s'engouffrer et de répondre. Très bien, encore une fois, c'est louable.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Par humanité.

M. COCHAT, Président.- Pour boucher les trous.

M^{me} TREGOURES, membre de la CT.- Je voulais savoir, pour la prescription restreinte, comment ça se passe concrètement, parce qu'effectivement, ce problème a été soulevé pour éviter les mésusages et les mauvaises prescriptions. Qui s'en occupe ?

M. COCHAT, Président.- Le chef de projet veut intervenir ?

Un chef de projet pour la HAS.- Sur deux points, effectivement. La demande du laboratoire vient du fait que l'ANSM, sollicitée par les sociétés savantes, a appelé l'ensemble des laboratoires génériqueurs à déposer un dossier d'AMM. Cela fait suite à l'actualisation de la stratégie, notamment par la SPILF en 2015, et qui avait montré qu'il n'y avait plus de place des quinolones dans les infections urinaires, puis du positionnement de la SPILF recommandant l'utilisation de la NORFLOXACINE dans les infections spontanées du liquide d'ascite. Les laboratoires ont été appelés à déposer des dossiers d'AMM auprès de l'ANSM. Cela fait suite des choses, puisque la NOROXINE n'est plus commercialisée à ce jour. Il ne reste plus que des médicaments génériques qui viennent déposer les dossiers.

Je voulais aussi rajouter en complément, que la commission de la transparence avait effectivement bien réagi et rapidement après le fait que les quinolones ne soient plus admis dans la stratégie des infections urinaires non compliquées, et avait déremboursé l'ensemble des quinolones dans ces indications.

Sur le deuxième point, on a discuté avec Ariane, Elisabeth et Séverine, c'est vrai qu'il nous semblait que c'était intéressant d'avoir une prescription limitée afin d'éviter un mauvais usage des quinolones, notamment par les médecins généralistes en ville, afin que ce soit vraiment utilisé là où la NORFLOXACINE a une place et dans les infections du liquide d'ascite. On proposait une restriction à une prescription initiale hospitalière par des médecins spécialistes comme hépatologues, infectiologues, peut-être médecine interne, je ne sais pas si Elisabeth...

M. COCHAT, Président.- gastro-entérologue, pas hépatologue, hépatogastro, médecine interne.

M^{me} MALLAT, membre de la CT.- Il faut faire attention parce qu'on a pas mal de cirrhotiques en charge, mais on a aussi beaucoup d'urinaires, etc.

M. COCHAT, Président.- Oui, mais bon, vous êtes internistes.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Oui, mais bon, c'est vrai que les internistes, on prend pas mal en charge des patients comme ça. Mais peut-on dire que l'initial, c'est forcément un gastro-entérologue ? Et le renouvellement...

M. COCHAT, Président.- Non, justement, ce serait gastro, interniste, anesthésie, réa aussi peut-être, parce qu'ils les prennent bien en charge aussi ces patients. Hugues, toute dernière question.

M. BLONDON, membre de la CT.- Je reviens, pour pousser jusqu'au bout la remarque que j'ai faite tout à l'heure. Finalement, quand on regarde la cirrhose, c'est une pathologie grave. On a vu que l'évènement dont on parlait était un évènement qui pouvait conduire à la greffe et au décès dans un nombre très important de cas à deux ans. Même si les données de la littérature sont un peu critiquables, comme cela a été très largement présenté, il y a un bénéfice incontestable, probablement en survie, au moins à court terme. J'insiste à court terme, pas à moyen terme, c'était aussi le sens de mon intervention tout à l'heure. Mais au moins à court terme, il y a un bénéfice en survie. Et je me demande si tous ces éléments, avec tout de même une quantité d'études relativement importante, ne plaident pas pour un SMR important plutôt que faible ?

Un chef de projet pour la HAS.- C'est un laboratoire génériqueur, ils n'ont pas forcément de service d'accès au marché dans le laboratoire. Ils connaissent très mal leur process. Les revendications peuvent paraître étranges et ils ont opposé une notation minimaliste juste pour avoir une inscription sur les listes. Je rappelle aussi que la NORFLOXACINE avait eu un SMR important dans les infections urinaires avant d'être déremboursée.

M. COCHAT, Président.- On a utilisé cette discussion au bureau et finalement, on a évolué dans un premier temps avec une proposition de SMR importante, et on en a rediscuté un peu après. Tout le contexte dans lequel on vient de discuter nous a fait changer d'avis pour s'aligner sur le laboratoire, ce que je vous proposerai tout à l'heure, mais je comprends ton raisonnement. Sur le plan factuel, on n'a tout de même pas que des éléments favorables, notamment cette grande incertitude sur l'opportunité de ce traitement. Ce que tu as dit qui montre que les patients qui s'infectent sont aussi les plus graves et qu'il faut considérer cela comme un marqueur, je suis entièrement d'accord.

Mais si l'on prend ce sous-groupe, on n'a pas les éléments qui nous permettent de démontrer que même dans ce sous-groupe, la prophylaxie apporte un bénéfice sur la survie des patients.

M^{me} MALLAT, membre de la CT.- Si je peux juste compléter, donner mon sentiment : c'est la raison pour laquelle j'ai proposé un SMR entre les deux, c'est-à-dire un SMR modéré. Parce qu'effectivement, ce que vient de dire Hugues est très important. La gravité de la maladie et la nécessité de pouvoir conduire au moins ceux qui sont accessibles à une indication de transplantation jusqu'à ce moment, ça justifie l'utilisation de la prophylaxie. Dans les autres indications, on est beaucoup plus incertain. J'avais fait une proposition de modéré.

Le SMR faible me paraît tout de même un peu insuffisant au regard de la gravité de la situation et de la possibilité de donner une chance à ces patients avec l'antibioprophylaxie.

M. COCHAT, Président.- OK, on n'a pas trop le temps de s'éterniser, malheureusement, parce que c'est un sujet qui est vraiment intéressant. Je vous propose de passer au vote. Le point que l'on a peu discuté, mais sur lequel je veux faire un commentaire, et je pense que le chef de projet ne me dira pas le contraire, c'est l'ISP. Il y a une demande d'ISP. Là, pour le coup, les problèmes écologiques font qu'on serait plutôt en défaveur de l'ISP. Je vous laisse vous exprimer, Stéphanie on peut passer au vote.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste pour compléter, Pierre, il y a potentiellement un impact négatif sur la santé publique d'un point de vue écologique, puisque les études ne vont pas forcément toutes dans le même sens. C'est pour cela qu'on a proposé pas d'ISP.

Pour le vote, une précision, c'est un médicament qui a été radié des listes. Il faut le considérer comme une « primo-inscription ». Il faut que le vote se prononce à la fois sur le SMR, l'ISP et l'ASMR dans l'indication revendiquée, et il faut un SMR miroir dans les autres indications.

M. COCHAT, Président.- Quelles autres indications ?

Un chef de projet pour la HAS.- C'est-à-dire toutes les infections en dehors de la prophylaxie des infections du liquide d'ascite. L'indication de l'AMM, ce sont les infections gastro-entérologiques.

M. COCHAT, Président.- Là, c'est compliqué. C'est sous l'angle prophylaxie ou sur l'angle thérapeutique ? Parce que je pense que c'est un médicament, qui en dehors de cette indication n'a pas sa place en prophylaxie, je mettrai un SMRI. Par contre, s'il y a une fenêtre thérapeutique, là pour le coup cela peut être utile.

Un chef de projet pour la HAS.- Ce n'est pas ce que demande le laboratoire.

M. COCHAT, Président.- Il n'est que dans la prophylaxie ? D'accord. C'est un SMRI dans ce cas, on est en miroir. OK. Tu es d'accord, Ariane ?

M^{me} MAILLARD, membre de la CT.- Oui.

M. COCHAT, Président.- OK Je propose que l'on passe au vote avec un miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Pas d'ISP : 22

SMR faible : 17

SMR modéré : 4

SMR important : 1

ASMR V : 22

SMRI en miroir : 22

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, il y a 22 voix contre. Concernant le niveau de SMR, c'est un SMR faible à 17 voix. Il y avait 4 voix pour modéré, 1 voix pour important. Pour le niveau d'ASMR, c'est un niveau V à 22 voix, et un SMRI à 22 voix pour le miroir.

M. COCHAT, Président.- Merci.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

girases.....	13	OCN blancs.....	14
KLC.....	10	PYO.....	13
la SPAR.....	15	vanque	14
MTR	14, 15

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