



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 juin 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 réévaluation SMR et ASMR : NULOJIX 250 mg (prévention du rejet de greffon rénal) (bélatcept) CT-19515) BRISTOL-MYERS SQUIBB

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à NULOJIX. Il nous est présenté par le chef de projet avec Sylvie Chevret et Patrick Niaudet comme rapporteurs.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de départ.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez ce jour la spécialité NULOJIX, le bélatcept 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion, déjà inscrite aux collectivités dans la prévention du rejet du greffon chez l'adulte recevant une transplantation rénale nouvellement transplantée. Cette réévaluation est à la demande du laboratoire et fait suite à la disponibilité de nouvelles données à sept ans d'une des deux études pivotales.

NULOJIX en association corticoïde et à l'acide mycophénolique indiqué en prévention du rejet de greffon chez l'adulte recevant une transplantation rénale. À noter que dans cette indication, il y a deux sous-indications, à savoir l'appréhension du rejet du greffon chez les patients nouvellement transplantés et en conversion à partir d'un traitement incluant un inhibiteur d'anticalcineurines au moins six mois avant la transplantation. La réévaluation concerne uniquement les patients nouvellement transplantés pour lesquels une AMM a été octroyée en 2011. Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire revendique un SMR important et une actualisation de la population cible.

Sur la stratégie thérapeutique, les protocoles d'immunosuppression reposent sur deux phases, une phase d'induction et une phase d'entretien. La phase d'entretien de l'immunosuppression associe le plus souvent deux à trois immunosuppresseurs, parmi lesquels figurent les corticoïdes, les anticalcineurines, les antimétaboliques, les inhibiteurs de mTOR et les inhibiteurs de co-stimulation, le bélatcept. À noter que le protocole le plus souvent utilisé est une association de tacrolimus avec un antimétabolique.

Pour rappel, NULOJIX a été évalué par la Commission de la Transparence dans ces deux indications en 2011 principalement sur la base des études de phase III BENEFIT et BENEFIT-EXT, études comparatives versus ciclosporine. Par la suite, la CT a évalué deux fois cette spécialité, la dernière évaluation en date de 2016. La CT avait maintenu un SMR important dans l'indication attribuée et une ASMR IV en termes de moindre altération de la fonction rénale dans la prise en charge des patients non immunisés avec un statut immunologique positif pour l'EBV.

La présente évaluation repose principalement sur deux études pivots, BENEFIT et BENEFIT-EXT, deux études de phase III qui comparent le 666 à la ciclosporine de type A en termes de survie des patients, du greffon et de l'évolution rénale à 12 mois chez les patients avec greffon issu de donneurs vivants ou décédés à critères standards ou élargis. C'est pour cela qu'il y a deux phases de phase III, une pour les critères standards, BENEFIT, et élargis, pour BENEFIT-EXT.

Les données d'efficacité à sept ans de BENEFIT-EXT font l'objet de la réévaluation actuelle. Les données à sept ans étaient assez similaires par rapport à ceux qui étaient déjà évalués à cinq

ans dans la précédente réévaluation en 2016, avec notamment des données en survie chez le patient avec greffon fonctionnel à hauteur de 69 % dans le groupe bélatcept versus 71,7 % dans le groupe ciclosporine. Le DFG moyen calculé est de 59 ml/min dans le groupe bélatcept versus 44,6 ml/min dans le groupe ciclosporine avec une variation moyenne depuis le mois trois respectivement de +10 ml/min dans le groupe bélatcept versus 1,4 ml/min dans le groupe ciclosporine.

Pour rappel, le premier critère avait fait l'objet d'une discussion lors de la CT en septembre dernier. En effet, ce critère est un critère composite si on observait une différence numérique de la mortalité toutes causes à l'encontre de NULOJIX. En commission, nous avons souligné le fait que cela pouvait être lié à une différence de mortalité au cancer. En effet, on a observé une différence numérique de 5,7 % de patients qui avaient une mortalité liée au cancer versus 1,1 % dans le groupe ciclosporine. Suite à ce constat, la Commission a préféré reporter l'évaluation de ce dossier et a fait la demande que la question soit plus approfondie.

Nous avons sollicité une expertise méthodologique pour tenter de documenter s'il y avait un surrisque de mortalité avec les données dont on disposait. Nous avons contacté l'ANSM afin de savoir si la différence soulevée avait été discutée lors de la mise à jour du RCP. Lors de la mise à jour du RCP, le compte rendu précise que toutes les données de tolérance de BENEFIT et de BENEFIT-EXT à sept ans ont été prises en compte par l'EMA et ont fait l'objet de mises à jour du RCP et du plan de gestion de risques. À noter que les tumeurs malignes étaient déjà identifiées à l'époque comme un risque important potentiel dans le PGR. L'EMA souligne qu'aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté et que le profil de bénéfice-risque de NULOJIX reste inchangé.

Côté documentation, pour l'estimation du surrisque ou non de NULOJIX, nous avons fait appel à Sylvie Chevret pour expertiser ce dossier, à qui je passerai la parole après que le professeur Patrick Niaudet nous aura présenté son rapport. Il n'y a pas eu de contribution d'association de patients pour ce dossier, non plus lors du premier examen de ce dossier en septembre dernier.

M. le D^r NIAUDET, membre de la CT. - Comme cela a été rappelé à l'instant, la majorité des protocoles d'immunosuppression actuellement après transplantation rénale comporte un inhibiteur des calcineurines, surtout tacrolimus, mais aussi la ciclosporine en première intention. Vous connaissez les effets néphrotoxiques des inhibiteurs de la calcineurine qui sont responsables d'une détérioration progressive de la fonction du greffon. C'est ce qui a conduit à proposer des protocoles d'immunosuppression sans inhibiteur de la calcineurine d'emblée ou secondairement. Le bélatcept est une protéine de fusion qui se fixe à CD80/86 sur les cellules présentatrices de l'antigène, ce qui bloque les lymphocytes T effecteurs facteurs en empêchant l'interaction entre CD80 et CD28.

On parle d'une réévaluation du bélatcept qui avait déjà été évalué par la CT chez les patients nouvellement transplantés en 2011, 2014 et 2016, sur la base des études BENEFIT et BENEFIT-EXT après différents temps de suivi, avec un SMR important et une ASMR IV en termes de moindre altération de la fonction rénale dans la prise en charge des patients non immunisés sans anticorps anti-HLA et séropositif pour le virus EBV. Les résultats de suivi à sept ans de l'étude BENEFIT-EXT des donneurs à critères élargis concernant les décès et les pertes de greffons, la fonction rénale et les rejets aigus chez les patients ayant reçu des greffons de

donneurs à critères élargis.

Lors de la réunion que nous avons eue au mois de septembre dernier, il avait été soulevé le problème d'une mortalité plus importante par cancer dans le groupe bélatcept à faible dose, soulevant la question d'un éventuel surrisque de mortalité chez ces patients. Quand on voit la nature des cancers responsables du décès, on observe que dans le groupe bélatcept faible dose, il y a un surrisque de cancer du poumon avec quatre cancers du poumon, alors que dans le groupe bélatcept dose moyenne, il y a un seul décès. La surmortalité observée dans ce groupe pourrait éventuellement s'expliquer par un excès de cancer du poumon chez les patients fumeurs au moment de la transplantation.

En me replongeant dans le dossier, je me suis intéressé également au problème des syndromes lymphoprolifératif post-greffe. Il y a un total de 11 PTLD et parmi ces 11, 5 concernent des patients séropositifs pour le virus EBV au moment de la transplantation et 6 qui étaient négatifs. L'article de Durrbach dans l'American Journal of Transplantation, paru en 2016, indique que 8 des 11 patients qui avaient présenté un PTLD sont décédés, 3 dans le groupe bélatcept dose moyenne et 5 dans le groupe faible dose. Ce qui est important, c'est que l'on ne retrouve pas la trace de ces décès dans le tableau précédent, à moins qu'ils ne soient décédés d'une autre cause que le PTLD. La cause des décès des cas de PTLD n'est pas précisée dans le dossier. J'ai du mal à imaginer que le PTLD était en rien dans le décès de ces patients, ce que je laisse à votre appréciation.

Par ailleurs, comme cela a été précisé, la fonction du greffon est meilleure dans les groupes bélatcept versus cyclosporine et le reste au terme des sept ans. La proportion des patients présentant un épisode de rejet est plus élevée dans les groupes bélatcept, mais ces épisodes surviennent en majorité les six premiers mois. Enfin, il n'a pas été observé de nouveau signal de tolérance au cours de la période d'extension.

En conclusion, le fait qu'il n'y ait qu'un seul cas de cancer du poumon dans le groupe bélatcept avec les doses de l'AMM, le groupe recevant des doses de bélatcept plus élevées plaide pour l'absence de risques spécifiques liés au 666 dans la survenue du cancer du poumon, ces cancers étant survenus plus fréquemment dans le groupe faible dose, mais chez des patients qui étaient fumeurs au moment de la transplantation. Reste le problème des PTLD plus fréquents sous bélatcept et la surmortalité chez ces patients.

En conclusion et sur la base des données à sept ans de la phase d'extension, il ne me paraît pas justifié de modifier la présente évaluation de 2016, à savoir un SMR important. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci à toi, Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais insister surtout sur la modélisation du délai de survie avec greffon fonctionnel versus la mortalité avec greffon fonctionnel puisque cela avait été analysé par les méthodes standards, alors que ces deux événements sont en compétition. J'ai demandé au laboratoire une analyse comparative de la mortalité avec greffon fonctionnel dans la mesure où les décès par cancer survenaient chez des malades qui n'avaient pas perdu leur greffon. Les éléments fournis par le laboratoire montrent que ces incidences cumulées d'événements ne diffèrent pas entre les trois groupes de traitement, qu'il s'agisse de la perte de greffon ou de la mortalité avec greffon fonctionnel. Sur un plan purement statistique, il n'y

a pas d'évidence de surrisque de mortalité chez ces patients exposés au bélatacept par rapport aux autres.

M. le P^r COCHAT, Président.- Dans le design de l'étude, Patrick, je ne sais pas ce que tu en penses, mais je suis surpris de la comparaison de la ciclosporine, qui est le produit utilisé et qui est probablement le plus impactant sur le DFG.

M. le D^r NIAUDET, membre de la CT.- Actuellement sûrement, mais ce sont des essais qui ont débuté dans les années 2010. Même à ce moment-là, on utilisait plutôt le (inaudible son, 01'19'17).

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- Merci pour ces expertises. Je voulais savoir pourquoi analyser le cancer bronchique à part dans le sens où dans beaucoup de traitements immunosuppresseurs aux anti-TNF, à ma connaissance, on considère qu'un surrisque de cancer global n'est pas spécifique par organe. Dans le mécanisme, il y avait quelque chose qui présupposait du fait qu'on s'attendait à une augmentation isolée on resserrait l'analyse sur un sous-type de cancer.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je ne l'ai pas compris comme cela. J'ai compris qu'étaient rapportés des cancers pulmonaires et que de ce fait-là on s'y est attardé. Je ne crois pas qu'il y avait de fléchage de l'analyse du cancer pulmonaire.

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- C'est pour prendre le nombre de cancer dans sa globalité.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est cela avec probablement une nuance pour tout ce qui est cancer, à la fois tout ce qui est processus malin induit par l'EBV qui sont un peu spécifiques des transplantés.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Au total, il y en avait deux dans le bras ciclosporine alors qu'il y en avait six ou dix dans les bras bélatacept. C'est une différence numérique au départ.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN, membre de la CT.- J'ai du mal à comprendre la conclusion de Sylvie. Si j'ai bien compris, il n'y a pas de surrisque de cancer en dépit des chiffres différents. C'est la première question.

La deuxième question, si les lymphoproliférations n'ont pas été intégrées dans les données tabulées précédemment, on ne peut pas exclure, même si cela peut ne pas impacter sur la valorisation, le fait que ce médicament impacte plus sur l'immunosurveillance que le comparateur.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- On n'a pas les données de l'incidence cumulée de cancer. J'ai juste les incidences cumulées de décès avec réforme fonctionnelle, mais pas par cause de décès.

M. le D^r KOUZAN, membre de la CT.- Dans ton rapport, tu rapportais les conclusions européennes où il était marqué *issue resolved*. Il me semble qu'une interrogation persiste au long cours sur le fait qu'il y a un impact sur l'immunosurveillance plus important que celui de la ciclosporine, même si cela ne change rien au fait que l'on va l'utiliser.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- J'ai l'impression que ce n'est pas nouveau.

M. le D^r KOUZAN, membre de la CT.- *Issue resolved*, c'est par volume. Il reste cette interrogation me semble-t-il.

M. le D^r NIAUDET, membre de la CT.- Est-ce qu'il serait possible de demander au laboratoire les observations cliniques des cas de PTLD, en particulier des décès. Dire qu'ils ne sont pas décédés du PTLD mais d'une autre cause, si on doit mourir, c'est le cœur qui s'arrête. Comme les causes cardiaques étaient plus fréquentes, peut-être que cela a été considéré comme une cause cardiaque alors que c'est probablement le syndrome lymphoprolifératif. Cela me gêne beaucoup d'avoir huit décès dans le cadre des PTLD et qu'ils ne signalent dans le tableau qu'ils donnent, qu'un seul cas de PTLD comme cause de décès.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis entièrement ton avis. C'est une information qu'il nous faut absolument. Sophie suggère lors de la prochaine réévaluation.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Ce ne sont plus les causes de décès qu'il faut, ce sont les incidences de cancer. Les causes des décès, comme tu l'as dit, c'est quelque chose de très subjectif. Même avec un cancer, tu peux mourir d'autre chose. Tu peux mourir d'une infection.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il y a beaucoup de PTLD qui risquent chez les transplantés. On pourrait dire qu'ils ont guéri de leur PTLD, mais qu'ils sont morts d'autre chose.

M. le D^r NIAUDET, membre de la CT.- S'il y en avait plusieurs qui guérissent avec des atteintes cérébrales.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je pense qu'il faut l'information, je suis d'accord. Est-ce qu'on le met dans le cadre d'une réévaluation ? Dans ce cas-là, c'est rapide.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Je ne sais pas si l'ANSM veut intervenir, mais je pense que c'est un risque qui doit être suivi dans le cadre du PGR.

Un chef de projet pour la HAS.- Je n'ai pas beaucoup d'informations supplémentaires à vous donner, mais le PTLD est un risque important identifié par le PGR. Je suppose qu'il est surveillé lors des pharmacovigilances.

Concernant les cas, c'est une façon de récolter les données, mais les causes des décès inscrits par les investigateurs n'ont pas relevé d'un PTLD. Dans l'article, ils précisent que les PTLD étaient souvent survenus chez les patients EBV +. Pour rappel, NULOJIX est contre-indiqué chez ces patients-là.

M. le D^r NIAUDET, membre de la CT.- Qu'il y en a pas mal chez les EBV-, d'accord, il y en a beaucoup chez les EBV +. Je ne suis pas satisfait.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi. Personne de l'ANSM ne veut intervenir sur le sujet ? Il faut avoir une réévaluation assez rapide en exigeant ces données-là.

M^{me} FAIDI, pour l'ANSM.- Je n'ai pas plus d'informations à vous donner.

M. le P^r COCHAT, Président.- Vous êtes d'accord pour qu'on propose une réévaluation d'ici un an avec plus de détails sur les causes de décès ?

M^{me} FAIDI, pour l'ANSM.- Sur ce point-là, oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis tout à fait d'accord.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Il faut leur demander une analyse des incidences de décès en fonction de la cause. Sinon, des chiffres numériques, si tu ne sais pas que cela survient.

M. le P^r COCHAT, Président.- Au moins savoir de quoi sont décédés ceux qui avaient un cancer et qui n'en sont pas officiellement décédés. C'est cela qui est troublant. Comme dit Patrick, ils sont dans l'arrêt cardiaque.

Hugues.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- J'ai deux questions parce que je persiste à m'interroger sur le dossier.

La première plutôt pour Sylvie qui a l'air de conclure qu'il n'y a rien à voir, il n'y a pas de sujet. Je me demande si l'étude a de la puissance suffisante pour mettre en évidence de façon claire une différence de décès.

La deuxième question, c'est plutôt pour Patrick. Effectivement, il y a un bénéfice en termes de fonctions rénales à sept ans, de moindres pertes de la fonction rénale. Est-ce que ce bénéfice statistiquement significatif est clairement cliniquement pertinent ?

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Sur la première question, ce sont des groupes avec une trentaine de malades par bras. C'est aussi pour cela, raisonner sur des effectifs, c'est difficile. C'est pour cela que j'ai demandé des incidences cumulées puisque le principe de l'analyse statistique, c'est essayer de voir à partir de quand on voit du signal, si les différences que l'on observe peuvent s'expliquer par un signal ou simplement par des fluctuations aléatoires. Ce que tu poses comme question, vu la taille de l'échantillon, je pensais qu'on aurait du mal à prouver quoi que ce soit et revenir sur les données individuelles, je ne sais pas ce qu'on en fera. J'avais l'impression que ce risque était déjà bien documenté et précisé. Cela ne me semblait pas nouveau comme signal.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Par rapport au traitement standard ?

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Oui, il me semblait que cela est déjà connu qu'il y avait un surrisque cancers chez ces malades qui recevaient ce type de traitement par rapport à la ciclosporine. Ce n'est pas avec ces données qu'on allait pouvoir le démontrer sur un plan purement statistique.

M. le D^r NIAUDET, membre de la CT.- Je répondrai par rapport à la question que tu me poses. C'est cliniquement pertinent d'avoir une meilleure fonction rénale dans la mesure où les patients sous anticalcineurines ont une dégradation de la fonction rénale, se retrouvent avec un greffon fonctionnel, mais en incidence rénale chronique. Or, l'insuffisance rénale chronique est grevée de nombreuses complications, même si les patients sont transplantés. Cela a une signification.

Je voudrais revenir sur la surmortalité. Monsieur le chef de projet, dans l'étude BENEFIT, est-ce qu'il y a une surmortalité ? Parce qu'on parle uniquement de l'étude BENEFIT-EXT à critères élargis.

Un chef de projet pour la HAS.- Je l'ai rappelé dans l'introduction, ce dossier repose sur deux études pivotales, BENEFIT et BENEFIT-EXT. La différence est entre la nature du greffon dans l'étude BENEFIT et la surmortalité numérique. Je rappelle que les études cliniques n'ont pas été designées pour montrer une OS. Sur l'étude BENEFIT, il y avait plus de mortalité dans le groupe ciclosporine.

M. le D^r NIAUDET, membre de la CT.- C'est un point qui me paraît important.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais ajouter qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative sur la perte de greffons, donc sur le fait que l'on survive avec un greffon fonctionnel. Sur un plan clinique, je voudrais honorer l'enthousiasme de Patrick. Je pense qu'il n'y a pas de bénéfice clinique. Il n'y a pas de perte de chances évidente, mais il n'y a pas non plus d'évidence du fait que la survie du greffon soit prolongée par ce traitement. Les centaines d'événements sont des décès.

M. le D^r NIAUDET, membre de la CT.- Je ne parle pas uniquement en termes de mortalité. Le fait d'avoir une meilleure fonction rénale avec un greffon fonctionnel est quelque chose de bénéfique pour le patient.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- J'ajoute que la survie avec greffon fonctionnel n'est pas modifiée statistiquement par ce traitement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe.

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- Dans cette situation, ce n'est pas là où on demande une étude de phase IV.

M. le P^r COCHAT, Président.- Qu'est-ce que tu veux dire par-là ? Un EPI, tu veux dire ?

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- L'abréviation qui correspond à l'étude de phase IV, mais on est d'accord qu'on a un signal de sécurité qu'on a du mal à adjudiquer parce que le nombre de patients est trop faible. Habituellement, notamment dans le cadre d'inhibiteur dans les études de phase IV, il y a même eu un essai comparant JAK inhibiteur et l'anti-TNF qui montrait que le (inaudible son 3., 01'32'39) était un surrisque de cancer sur le JAK inhibiteur. C'est une étude spécifique qui avait été demandée.

M. le P^r COCHAT, Président.- La partie pharmacovigilance est en principe faite régulièrement par l'ANSM. De notre côté, ce que je proposais, c'était une réévaluation avec les réponses à

nos questions sur les décès d'ici à un an. Tu vois d'autres choses plus précises à leur exprimer ?

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- À part ce que l'on vient de dire, non. Si je comprends bien, cela échappe à notre scope.

M. le P^r COCHAT, Président.- La pharmacovigilance de base est faite côté ANSM comme pour tous les produits. Et de notre côté, on a cette réévaluation dans un an, c'est assez rapide, avec une réponse à nos questions. Tu en as d'autres ?

S'il n'y a pas d'autres commentaires ou questions. Le laboratoire demande que l'on se prononce sur le SMR et pas le reste. Je propose que l'on vote sur un SMR important. On associe ce vote à une révision du dossier en amont.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- 22 votants, 20 voix pour un SMR important et 2 abstentions.

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