



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 juillet 2024

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.

**Examen — Réévaluation suite à résultats étude post-inscription — LUXTURNA
5 x 1012 génomes de vecteur/mL (voretigène néparvovec) (CT-20838)**

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va faire rentrer Madame Meunier.

(Professeur Isabelle MEUNIER rejoint la séance)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- C'est fait. Sur ce dossier, il n'y a pas de déport, et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Meunier en situation de conflit d'intérêts.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Bonjour Madame Meunier. Merci de nous rejoindre avec un peu d'avance sur le dossier LUXTURNA qui va nous être présentée par notre chef de projet. Ensuite, on vous passera la parole.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour. Vous allez réévaluer la spécialité LUXTURNA, solution à diluer injectable dans l'indication de la dystrophie rétinienne héréditaire. Son principe actif, c'est le voretigène néparvovec. C'est une thérapie génique administrée par voie sous-rétinienne. Ce produit est inscrit uniquement à l'hôpital.

Son indication précise, c'est le traitement des patients adultes et des enfants présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules rétinienne viables. Son AMM a été obtenu le 21 novembre 2018 par procédure centralisée. Cette spécialité avait fait l'objet auparavant d'une ATU.

Le laboratoire revendique le maintien des conclusions précédentes, soit un SMR important, une ASMR II et un ISP.

Je laisserai le Professeur Meunier vous parler de la prise en charge.

Je vous donne un résumé des principaux résultats de ce dossier. Le laboratoire a fourni trois études. D'une part, la prolongation de l'étude de phase III initiale, l'étude 301, une étude PASS PERCEIVE qui avait été demandée par l'Agence européenne et l'étude LIGHT qui reprend les résultats de la cohorte traitée par les Quinze-Vingts depuis l'inclusion des patients dans l'ATU.

Pour l'étude de prolongation, l'étude 301, il y avait 29 patients inclus avec un recul maintenant de huit à neuf ans. Toutefois, les données sont exploitables jusqu'à six ans uniquement. Pour l'étude PASS, il s'agissait d'une étude réalisée à partir des données du registre international qui comporte 21 pays avec un nombre de patients s'élevant à 198. Parmi ceux-ci, 63 % d'enfants et les patients français représentaient 15 % de l'effectif. Pour l'étude LIGHT, 12 patients ont été inclus, dont six enfants.

Pour l'étude 301, on avait des résultats sur les tests de mobilité qui se sont poursuivis sur la phase de prolongation. Il s'agit du score MLMT, un test de mobilité scoré de 0 à 6. On a observé le maintien de la réponse jusqu'à six ans avec une variation d'environ +1,8 point. Dans l'étude

PASS, les patients ont été évalués sur une durée d'un an pour 65 % des patients et au moins deux ans pour 15 % des patients. La mobilité n'a pas été évaluée sur cette population. Dans l'étude LIGHT, le suivi a été d'au moins un an. Pour la mobilité, ils ont utilisé un autre test qui a été développé par Streetlab.

Le critère de jugement était le pourcentage de variation de la vitesse de marche préférée à vitesse élevée, c'est le score PPWS, évalué à 2 lux et jusqu'à six mois. On obtient une augmentation de ce pourcentage de variation par rapport à l'inclusion de 38,4 %. À partir de ce test, on détermine également le nombre de collisions qui a été diminué d'environ 50 %.

Pour la suite des critères, on avait le seuil de sensibilité à lumière blanche plein champ qui a été évalué dans ces trois études. Dans les trois études, on a observé un maintien de la diminution de ce seuil de sensibilité, toute la durée du suivi. Sur l'acuité visuelle, comme dans l'étude initiale, on ne voit pas véritablement d'effet sur ce critère de jugement. Il y a eu une légère amélioration dans l'étude PASS, mais qui n'était plus observée après la quatrième année.

La qualité de vie n'a pas été évaluée dans l'étude 301 ni dans l'étude LIGHT, mais elle a été évaluée dans l'étude PASS sur le VFQ-25 modifié, mais sans effet observé.

Concernant la tolérance, elle était restée globalement inchangée depuis la commercialisation, avec des événements indésirables oculaires essentiellement, qui étaient liés à LUXTURNA ou à la procédure d'administration, voire les yeux.

À noter la survenue d'un nouvel événement indésirable, l'atrophie chorio-rétinienne progressive. Celle-ci a été ajoutée au RCP avec une fréquence indéterminée et, dans le PGR, elle est mentionnée comme un risque important potentiel avec un risque de perte de vision. Pour l'expertise, nous avons fait appel au Professeur Isabelle Meunier, qui est coordinatrice du Centre national de référence maladies sensorielles génétiques du CHU de Montpellier. Nous n'avons pas eu de contribution patient.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci. C'est à vous, Madame Meunier.

M^{me} MEUNIER. - Juste un rappel, dans ces dystrophies rétiniennes, RPE65 est un gène qui a été un des premiers identifiés. Il y a deux aspects dans la vision. Il y a la vision centrale à proprement parler, et vous avez la vision périphérique qui est votre vision d'autonomie. On peut avoir dix-dixièmes, travailler sur un bureau, ne pas bouger et sortir et se faire écraser parce que notre champ visuel ne nous permettra pas.

Ensuite, il y a la problématique de l'enfant. Le jeune enfant a un développement de son acuité visuelle jusqu'à six ou sept ans. Si je prends un enfant qui a une amaurose congénitale de Leber, quel que soit le gène non traité, il peut s'améliorer simplement par une prise en charge de sa correction optique totale, sans que cela soit l'impact de la thérapie. Mais cela veut dire, à l'inverse, que traiter des patients à 10, 15, 20 ans, vous n'aurez pas ce gain qui va être inhérent au développement des voies visuelles, d'où l'intérêt d'une prise en charge précoce.

Dans ces amauroses congénitales de Leber, RPE65 c'est à peu près 1 à 2 % des patients. Globalement, c'est une incidence rare, ce qui fait qu'on a calculé en France que c'est probablement moins de cinq patients par an, on est plutôt à deux ou trois patients.

Cette forme RPE65 est sévère avec un enfant qui a initialement un comportement de cécité. C'est un enfant malvoyant qui va se frotter les yeux, passer ses mains devant pour essayer d'avoir une stimulation visuelle et qui aura une acuité visuelle difficilement chiffrable. Les formes un peu moins sévères qui débutent après un an, c'est aussi une malvoyance, un état de cécité légale en termes d'acuité visuelle, pas en termes de fonction rétinienne. Ce sont des enfants qui n'auront par contre pas de nystagmus qui est aidant quant aux performances visuelles. C'est un handicap majeur en phase de développement, d'acquisition des capacités et c'est une phase où il y a de grandes compensations par la plasticité cérébrale. Ces enfants qui ont une amaurose congénitale de Leber peuvent avoir une scolarité parfaite, mais par l'audio *in fine*.

La thérapie génique RPE65 a été une révolution en termes de bénéfices et une ouverture majeure qui redonne une autonomie à ces enfants. Je vous montrerai simplement, si vous le voulez bien, un petit montage fait par des parents, c'est-à-dire qu'on n'est plus dans le médical, on est dans la vraie vie, la vie réelle, ce que vous voulez évaluer.

C'est un traitement précoce et légitime chez le tout petit enfant. Avant trois ans, c'est compliqué parce que comment est le vitré chez le jeune enfant ? N'y a-t-il pas un risque iatrogène à les prendre en charge si jeunes ? Il ne faut pas passer un cap, parce que si on veut avoir le meilleur développement des voies visuelles, c'est avant 6 ou 7 ans qu'on aura la meilleure réponse. Il y a une fenêtre thérapeutique aussi, c'est-à-dire qu'un dysfonctionnement, avant qu'il y ait une perte cellulaire vraie. Je vous rappelle que la thérapie génique ne s'applique qu'à « j'apporte la protéine dysfonctionnelle à des cellules vivantes », c'est ça la notion de cellules viables suffisantes dans la zone centrale. S'il n'y a plus de cellules, je peux apporter le plus beau vecteur, la plus belle copie parfaite, elles ne seront pas incorporées et il n'y aura pas de réhabilitation visuelle. Il n'y a aucune alternative thérapeutique, ce sont simplement des recommandations qui ont toujours été proposées.

La rééducation basse vision, l'encadrement de la scolarité, ça reste essentiel. Pas de vrai comparateur, on ne peut pas le comparer aux implants rétiniens parce qu'ils sont indiqués dans des phases très évoluées de la pathologie, où il n'y a plus de cellules et grosso modo, c'est une vision différente qui va être proposée. Cette couverture du besoin médical doit être garantie, c'est une avancée majeure jusqu'à ce qu'un jour, on puisse avoir aussi une thérapie cellulaire, mais on n'est pas à cette phase du tout.

Il y a une bonne représentativité de la population étudiée. Je vous rappelle que peu de centres pouvaient inclure ces patients. Les patients de Montpellier ont été adressés aux Quinze-Vingts. Il y avait la preuve de l'implication de RPE65. Il y avait aussi la notion de cellules viables sur l'épaisseur rétinienne et sur des critères d'évaluation du champ visuel qui reste difficile chez l'enfant. Faire un champ visuel chez un enfant de trois ans, c'est impossible. Vous ne pouvez pas le lui demander. Un enfant de trois ans peut être évalué par ce qu'on appelle le FST, qui est un seuil où il détecte un spot lumineux. S'il a un nystagmus, ce n'est pas très grave,

un champ visuel, vous devez fixer et dire « le spot arrive ». C'est vraiment l'importance du FST. Le champ visuel, c'est plutôt chez l'adulte.

Le test de mobilité est très contraignant. Il y a très peu de centres qui l'ont, d'où certaines études se font sans ce test de mobilité. Mais on va avoir de la réalité virtuelle. On développe des techniques. On va vous mettre dans un environnement donné. Vous aurez vos lunettes virtuelles. On peut tout paramétrer, l'environnement, la luminance et cela peut être une autre approche.

L'atrophie chorio-rétinienne est fréquente, pratiquement un cas sur deux. Elle est très précoce et elle est liée à l'âge. Si vous opérez des enfants, vous aurez très peu d'atrophies chorio-rétiniennes et c'est plutôt des petits points, des petits spots. Chez l'adulte, cette atrophie va être beaucoup plus large et peut avoir un impact. L'impact va être plutôt à long terme. Elle apparaît très tôt après la chirurgie et toute atrophie. Quand j'ai une atrophie dans le cadre de la myopie, une atrophie dans le cadre d'un processus de toxoplasmose cicatricielle, cette atrophie, par définition rétinienne, va grandir avec le temps.

La tolérance est confirmée par les études de vraie vie réelle. Je crois qu'il faut rester dans un domaine d'hyper-expertise, de chirurgien spécifique pour s'affranchir des biais d'apprentissage des chirurgiens. Il est important que ce soit toujours les mêmes structures qui suivent ces patients. Faire une corde de 12 patients, ce n'est pas toujours très significatif, c'est important qu'en France, la majorité des patients soient traités dans la même structure pour avoir un suivi cohérent.

Jusqu'à 20 ans, c'est cette fenêtre thérapeutique qui permet de proposer la thérapie génique. Après 20 ans, ce sont des validations par RCT, probablement intercentres, parfois avec la filière, ça peut être important pour que chacun apprenne. Pour ces formes qui sont moins sévères, qui peuvent toucher des adultes de 20, 30, 40 ans, oui, il y a encore des cellules fonctionnelles et où ce sont des variants moins sévères, moins pathogènes dans tous les gènes associés à cette dystrophie, on va de formes très sévères à des formes moins sévères. C'est ce qu'on apprend au fil et à mesure.

Pour moi, il y a une preuve de concept. Les études étaient très puissantes. Initialement, elles le restent par la vraie vie. Cette expertise doit être toujours maintenue dans ces centres de référence avec un suivi de tous les patients. Cela représente deux à trois personnes par an. Le suivi permettra de confirmer les modalités d'évolution. Enfants de plus de trois ans sans restriction se pose la problématique des adultes plus âgés, où je pense qu'il faut valider au cas par cas, à faire des comités qui pourraient être nationaux, voire européens. Sachez que dans la filière SENSGENE, il y a régulièrement des présentations de dossiers RPE65 de patients pour savoir si c'est légitime ou non, si ce sont des variants parfaitement pathogènes ou de signification indéterminée, ce que l'on a un peu en génétique et qui peut troubler tout le monde.

La recommandation est de prendre en charge dans des centres d'expertise et de valider RPE65 par le génome, parce que cela prouve qu'il n'y a rien d'autre sur le plan génétique. Il ne faudrait pas traiter à tort des RPE65. C'est un peu le message.

Si vous voulez, je vous montre un film qui a été fait par des parents. Je leur ai demandé « qu'est-ce qui est pour vous le plus significatif ? Que trouvez-vous le plus pertinent ? » Ce qui était dit dans ce film, c'est un enfant qui a été opéré à l'âge de quatre ans et demi des deux yeux, aux Quinze-Vingts ans. Les diapos sont avec un feu d'artifice : la vie après. La première fois qu'il s'intéresse, ces détails, ce qu'il voit avec précision. C'est un petit garçon qu'on voit agenouillé dans un magasin pour des fêtes de Noël. « Profiter de la vie nocturne ».

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On ne voit rien.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On ne voit rien, mais justement Madame Meunier nous raconte. C'est comme si on était malvoyant. C'est parfait.

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT.- Mise en situation.

M^{me} MEUNIER.- Je continue le commentaire. « Profiter de la vie nocturne ». On voit un petit enfant qui est éloigné de sa maman, qui ne lui tient pas la main et qui écoute un spectacle, toujours aux fêtes de Noël. « Respecter un trajet imposé ». On voit un enfant qui, pour la première fois, fait un parcours de ski pour placer sa première étoile ou son flocon. Le changement le plus incroyable et le plus émouvant pour les parents, pour nous, c'est qu'on voit un enfant qui marche tout seul, qui va rejoindre la résidence où il est dans la nuit, avec quasiment pas de luminance. Enfin, ce qui est bien dit par les parents : « quand il s'adresse à quelqu'un, maintenant il le regarde. » J'ai vu cette semaine une petite fille avec une amaurose congénitale. Elle était face à moi. Elle regardait sur la côté. Elle avait une errance du regard. Elle m'entendait parfaitement. Elle comprenait parfaitement. Elle a une scolarité brillante, mais c'est perturbant d'avoir face à vous quelqu'un qui ne vous regarde pas et qui ne perçoit pas et qui n'exprime pas une relation sociale.

Je trouve que cette dernière diapositive des parents, quand ils vous disent « enfin, quand il s'adresse à quelqu'un, maintenant, il le regarde... », je crois que tout est dit dans le développement, l'avancée majeure. Faire un parcours sur le ski, c'est banal pour nous, ça ne l'est pas pour ces enfants, pouvoir rentrer, quitter un restaurant le soir, aller se promener, ce n'était pas banal pour ces enfants, et c'est un apport majeur.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, c'est en effet assez chouette. J'avais une petite question à vous poser, une par ignorance. Vous avez glissé tout à l'heure que le nystagmus avait un effet protecteur. Si vous pouvez nous en dire plus, je ne savais pas.

M^{me} MEUNIER.- Non, perturbant. J'ai dû mal articuler, mais le nystagmus est très... Le simple fait, par la thérapie génique déjà, de mettre fin au nystagmus, ce qui était le cas pour cet enfant, ça vous augmente vos capacités visuelles.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord, OK. J'avais mal compris.

M^{me} MEUNIER.- Par contre dans le FST, dans le *fresh hold*, la technique d'analyse du champ visuel adapté à l'obscurité, dans ce FST, le nystagmus n'est pas problématique. Quand je fais un champ visuel, j'ai besoin, et je dois dire aux patients, pour qu'il soit fiable, de fixer le poids en face. Quand vous avez une malvoyance et que votre œil fait tac, tac, tac, votre champ visuel

est erroné. Le FST est une approche fiable de la réponse thérapeutique. Après, c'est la problématique de le faire à des enfants de trois ans. Un FST, on vous met quarante minutes à l'obscurité et on vous le fait œil par œil. Je les ai testés *larga manu*, j'ai passé des journées à le faire. Ce n'est pas simple, alors que j'ai dix-dixièmes et que j'ai un champ visuel correct.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est clair. Mon autre question, c'est à propos de cette atrophie rétinienne qui est tout de même le point négatif du produit. Avez-vous pu, justement avec le recul qu'on a maintenant, voir s'il y avait des facteurs de risque liés aux patients ?

M^{me} MEUNIER.- L'âge, indiscutablement, c'est un risque majeur quand vous opérez chez des adultes et tardivement. Après, elle est en général à distance de la fovéa, à distance de la zone péricentrale, qui est celle qui me permet de travailler et d'avoir un environnement proche. Elle se développe soit dans la zone de la bulle, soit adjacente à la bulle de traitement, aux zones de soulèvement. L'âge est un facteur. C'est-à-dire que chez les enfants, dans la cohorte des Quinze-Vingts, alors que l'on sait que cela apparaît le plus souvent à un an, c'est plutôt des petites ponctuations très fines qui apparaissent, des petites plages. On n'a pas la même sévérité de cette atrophie.

Si on prend une atrophie, la choroïdérémie qui est une autre dystrophie rétinienne, cela n'impacte pas l'acuité visuelle et cela impacte le champ visuel. Les performances les plus centrales ne sont pas nécessairement impactées. Reste à préciser, à 10, 15, 20 ans, cette atrophie qui est paracentrale va peut-être devenir fovéolaire. Mais je vous rappelle que sans traitement, l'évolution après 20 ans est plus que catastrophique. Ce sont des adultes qui ont une capacité de compensation. Ils ont toujours été malvoyants parce que ce petit enfant, je vous ai montré l'aspect des parents, la révolution que cela représentait. Mais pour l'enfant, avant d'être opéré, c'était sa vie normale. Après avoir été opéré, de pouvoir cheminer tout seul dans le noir, c'est sa vie normale. Il y a une adaptabilité fabuleuse.

C'est pour moi une révolution de voir un enfant qui était dans l'errance du regard, ce qui est déstabilisant pour l'environnement, pour ses petits amis, qui doivent se dire qu'il est neuneu, d'avoir cette fixité du regard, cette interaction possible, cela change la vie de ces enfants, plus le bénéfice qu'on vous montre quand il descend, qu'il fait un slalom en ski. Parce que faire du slalom en ski, cela suppose pouvoir déterminer son champ visuel, anticiper sur le champ visuel ; deuxièmement, se libérer du clair-obscur, parce que ses patients se font bêtement piéger en clair-obscur, en contre-jour, ce n'est pas la nuit, mais de jour, ils sont gênés par tous ces contre-jours ; appréhender le relief, vous avez nécessairement du clair-obscur par le relief. C'est changer radicalement leur vie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Entendu, merci. Serge Kouzan.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour Madame, je voulais savoir si avec le AAV il y avait un risque de mutation insertionnelle.

Je voulais aussi savoir quelle était la plus longue durée de suivi pour savoir s'il y a une perte d'efficacité au long cours du transfert génétique.

M^{me} MEUNIER.- Normalement, il y a une hyper-expression de la protéine qui va être synthétisée par ces cellules, donc on est plutôt dans une hyper-expression. Sur les preuves de concept, on estime que cette production de la protéine va être extrêmement prolongée, cela se compte en plusieurs décades. Même s'il y a une diminution, on part vraiment d'une hyper-expression de la protéine. Cela fait que peut-être pour certaines thérapies géniques, ça sera toxique d'avoir une hyper-expression, mais ce n'est pas le cas pour RPE65. La transduction de la copie est élevée.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Y a-t-il aussi un risque de mutation insertionnelle ?

M^{me} MEUNIER.- A priori, à ma connaissance, non. La localisation de la traduction n'est pas la même par rapport aux enfants bulles, où cela s'insérerait dans le patrimoine génétique et au niveau d'un proto-oncogène, c'est certain. Ce n'est pas le même mode de codage de cet ADN complémentaire. Parce que là, on est sûr de l'ADN complémentaire qui va être traduit et exprimé ensuite à un taux élevé, mais non toxique pour RPE65.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Il n'y a pas d'autres questions. On vous remercie pour votre présentation et pour vos réponses à nos questions. Merci à vous et bonne journée.

(Professeur Isabelle MEUNIER quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je vous propose qu'on vote. C'est un réexamen. Le bureau proposait de maintenir les conclusions précédentes qui étaient importantes, IL, ISP. Albert avait une question.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Sur la première diapositive présentée tout à l'heure, la qualité de vie, c'était laquelle qui était utilisée dans PERCEIVE ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'était VFQ-25 modifié.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- L'experte dit que la qualité de vie a une transformation majeure. Or, dans la cohorte, il n'y a pas d'effet. Tu as une explication ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, c'est parce que ça se perçoit dans la vie réelle, mais ce n'est pas forcément bien capté par les questionnaires de qualité de vie qui ont été utilisés. J'avais posé la question à l'experte qui m'avait dit que dans le VFQ-25, ça ne capte pas forcément bien les progrès sur l'acuité visuelle en faible luminosité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On ne peut tout de même pas donner la même valeur à ce qui est relaté sur ce registre international de 198 patients versus l'avis de quelques patients suivis ponctuellement. J'entends bien, c'était assez touchant ce qu'elle nous a raconté, mais on ne peut pas scientifiquement donner le même poids. C'est malheureux d'ailleurs, parce que je suis convaincu qu'il y a des patients pour lesquels l'amélioration de la qualité de vie est complètement en accord avec ce qu'elle a dit. Mais on ne l'a pas comme donnée objective.

Je propose qu'on passe au vote. Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants et vous avez voté à l'unanimité pour le maintien des conclusions précédentes. ISP, important, ASMR II.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Souhaitez-vous faire une adoption sur table ? Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci à toi.

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