



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 février 2025

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 - Extension d'indication - OTEZLA (Psoriasis en plaques modéré à sévère Enf) (aprémilast prénilast) (CT-21091)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On fait rentrer Madame Bataille.

(Pauline Bataille 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 liens susceptibles de placer Madame Bataille en situation de conflit d'intérêts.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Madame Bataille. Merci beaucoup de vous joindre à nous pour l'évaluation d'OTEZLA qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on vous passera la parole.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Vous allez examiner la demande d'OTEZLA, l'aprémilast sur la liste sécurité sociale et sur la liste collectivités dans l'extension d'indication pédiatrique avec le libellé suivant : traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère chez les enfants et adolescents à partir de six ans et pesant au moins 20 kilos éligibles à un traitement systémique. Concernant la posologie recommandée par le RCP, elle est dépendante du poids du patient, après un schéma d'initiation.

Pour rappel, OTEZLA dispose d'une AMM initiale dans le psoriasis en plaques de l'adulte depuis 2015 avec un libellé qui était légèrement différent de celui de l'enfant, puisqu'indiqué directement en deuxième ligne, comme vous pouvez le voir sur la diapositive, avec le libellé suivant : dans le traitement du psoriasis en plaques, chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec ou de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, dont la cyclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

Concernant l'évaluation de la CT à l'époque, elle avait donné un SMR modéré, une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique et avait positionné le traitement en deuxième ligne conformément à son AMM. Pour revenir à l'indication du jour dans l'indication pédiatrique, le laboratoire revendique un SMR modéré, une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Concernant les données disponibles, la demande du laboratoire repose principalement sur les résultats d'une étude de phase III, randomisée en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'aprémilast versus placebo chez 245 patients âgés de 6 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques, modéré à sévère, éligibles à un traitement systémique ou à la photothérapie.

Le critère de jugement principal de l'étude était la réponse sPGA 0/1 à la semaine 16, avec une réduction d'au moins deux points par rapport à l'inclusion. Je laisserai notre experte revenir sur ce critère et la pertinence de ce choix dans un second temps. Mais la réponse sPGA 0/1, c'est le pourcentage de patients avec une disparition complète ou presque complète des lésions. Concernant les résultats sur ce critère, on a eu 33,1 % de répondeurs dans le groupe aprémilast versus 11,5 % dans le groupe placebo, ce qui fait une différence de l'ordre de 21,7 % entre les deux groupes.

On avait également un critère de jugement secondaire hiérarchisé qui était la réponse PASI 75 à la semaine 16 et qui correspond à la diminution d'au moins 75 % de la gravité du psoriasis selon l'échelle PASI, par rapport à l'inclusion. Je laisserai également notre expert commenter ces résultats. Concernant les résultats, on avait une différence de l'ordre de 21,4 % entre les deux groupes.

Au niveau de la qualité de vie, on n'a malheureusement pas de qualité de vie à proprement parler puisqu'elle était évaluée de façon exploratoire. Concernant la tolérance, les événements indésirables les plus fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux avec la diarrhée, les douleurs abdominales, des nausées et des vomissements. On avait également un profil de tolérance cohérent à celui observé chez l'adulte.

On avait également les données d'une étude d'extension qui est toujours en cours, non comparative, avec 216 semaines supplémentaires de suivi. Pour le moment, on dispose des résultats intermédiaires à la semaine 52, qui laissent suggérer un maintien de la réponse clinique précédemment observée.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au docteur Pauline Bataille qui est dermatologue avec une expertise pédiatrique à l'hôpital Robert-Debré et qui exerce également à Saint-Louis. Je vous laisse la parole pour la présentation de ses conclusions et des messages clés de son rapport.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. C'est à vous Madame Bataille.

M^{me} BATAILLE. - Bonjour à tous. Je suis dermato-pédiatre à l'hôpital Robert-Debré à l'APHP à Paris. Effectivement, j'ai aussi une activité chez les adultes dans les maladies génétiques de la peau à l'hôpital Saint-Louis.

On m'a demandé d'étudier la demande du laboratoire pour OTEZLA dans le psoriasis modéré à sévère de l'enfant. Le psoriasis cutané modéré à sévère est une dermatose inflammatoire chronique bénigne fréquente dans la population générale. 1 à 2 % de la population française ont un psoriasis cutané. On sait que la prévalence augmente avec l'âge, avec une part importante d'atteinte chez les enfants, à 0,37 %, c'est les 0 à 9 ans qui ont un psoriasis cutané et 1 % dans la tranche d'âge, entre les 10 à 19 ans. Parmi ces chiffres, on considère qu'il y a environ 10 à 20 % de formes modérées à sévères.

C'est une dermatose qui évolue par poussées avec ses plaques érythémateuse et squameuse qui peuvent être très profus dans les formes les plus sévères avec une diminution importante de la qualité de vie. À l'heure actuelle, c'est une maladie inflammatoire chronique. On n'a pas de traitement qui guérisse le psoriasis cutané, mais on a des traitements qui calment la maladie, qui font en sorte que les plaques disparaissent, et qu'il n'y ait plus de plaques par la suite pour les traitements systémiques. Mais il y a des risques d'échappement, de rebond et de réponse insuffisante aux traitements disponibles. C'est pour cela qu'on a besoin d'un arsenal thérapeutique le plus large possible à proposer aux patients.

Dans la stratégie thérapeutique à l'heure actuelle, dans les psoriasis non modérés à sévère, on commence toujours par des traitements topiques qui sont des dermocorticoïdes ou des

analogues de la vitamine D3, en pensant que les quantités doivent être limitées en application topique. Pour les enfants, on considère qu'à plus d'un tube par mois de dermocorticoïdes, en traitement d'entretien, on commence à réfléchir aux traitements systémiques, et pour les analogues de la vitamine D, c'est un à deux tubes par mois.

Dès que le psoriasis est modéré à sévère ou que les traitements topiques sont insuffisants, on passe en première intention à des traitements systémiques conventionnels. Les deux traitements qu'on prescrit le plus chez l'enfant, c'est en premier lieu l'acitrétine, qui est un traitement per os, puis le méthotrexate. On évoque aussi la cyclosporine, mais je l'ai mise en italique parce qu'en pratique courante, on la prescrit vraiment de moins en moins sans cette indication.

Quand ces traitements systémiques conventionnels de première intention ont échoué, on passe en deuxième intention aux biothérapies. À l'heure actuelle, les biothérapies qui ont l'autorisation de mise sur le marché chez l'enfant, c'est l'adalimumab qui est un anti-TNF qui a l'AMM à partir de 4 ans, l'ustekinumab qui est un anti-IL-12-23 qui a l'AMM à partir de 6 ans, et le secukinumab et l'ixékizumab qui sont tous les deux des anti-IL17 et qui ont tous les deux l'AMM aussi à partir de 6 ans. À noter que ce ne sont que des traitements qui s'administrent par voie sous-cutanée.

Il y a très peu d'études qui comparent les différentes molécules entre elles chez l'adulte et encore moins chez l'enfant. Ce ne sont que des essais thérapeutiques versus placebo et, comme je l'ai déjà dit, toutes les biothérapies sont par voie sous-cutanée.

Les points critiques des données nous ont été présentés dans l'étude SPROUT et SPROUT-LTE. L'étude SPROUT était une étude de phase III multicentrique, randomisée qui comparait l'aprémilast avec un placebo, chez des enfants de 6 à 17 ans. La posologie de l'aprémilast était plutôt bien expliquée et variait en fonction du poids de l'enfant. À noter que l'aprémilast a l'avantage d'être pris par voie orale et il n'y a pas de surveillance biologique. C'était une étude de bonne qualité méthodologique.

Les points négatifs que l'on pouvait noter dans l'étude, c'est qu'il y avait des critères de non-inclusion qui étaient très stricts. Ils demandaient à ce que l'enfant n'ait aucune comorbidité, après les enfants ont peu de comorbidités, mais de temps en temps, surtout à l'hôpital, on peut en voir avec des comorbidités. Le critère de jugement principal, le PGA, c'est un critère qui est souple, qui se note de 0 à 5 en fonction de l'évaluation du clinicien. Nous en pratique courante pour évaluer un psoriasis, on utilise plutôt le PASI 75 qui était étudié dans l'étude. C'est une diminution de 75 % du psoriasis. De temps en temps, ils utilisent aussi dans les études le PASI 90 qui n'a pas du tout été utilisé ici. Le PASI 90, c'est une diminution de 90 % du psoriasis.

Concernant la discussion de l'efficacité du traitement et de la tolérance du traitement, il y avait à peu près un tiers des patients qui répondaient à l'aprémilast avec une efficacité du traitement à la semaine 16, ce qui est moins que les biothérapies qui sont administrées en seconde intention que je vous ai énumérées, où l'efficacité est souvent entre 50 et 70 %. La tolérance du traitement m'a interpellée. Il y avait entre 66 et 75 % des patients qui avaient des effets indésirables, surtout digestifs. On a peu d'arrêts du traitement chez ces patients.

Dans les 109 patients, 66 % avaient eu un effet indésirable, et il n'y avait que 5 arrêts de traitement, ce qui correspondait à 3 % des patients. Mais il y a tout de même 66 % des patients qui présentent un effet indésirable suite à l'administration du traitement. Par contre, il n'y avait pas d'effets indésirables graves notifiés dans l'étude.

En conclusion, j'ai considéré qu'il y avait un apport thérapeutique modéré de l'aprémilast en seconde intention dans le psoriasis modéré à sévère de l'enfant. Mais cela peut tout de même renforcer l'arsenal thérapeutique avec une molécule qui est prise par voie orale et sans surveillance biologique. Cela peut être utile dans une population pédiatrique, où ce n'est pas si simple que cela d'introduire un traitement par voie sous-cutanée. Cette molécule pourrait être utile chez les patients ayant un accès difficile aux soins et par exemple aux prises de sang. Cela pourrait être une alternative aux biothérapies.

Merci beaucoup.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci à vous. Sylvie Chevret.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT. - J'avais deux questions. La première, pensez-vous que c'est éthique d'avoir fait un essai contre le placebo, même si c'était déséquilibré ? Il y a tout de même 82 enfants qui ont eu juste un placebo.

La deuxième chose, vous dites que c'est un médicament qui a un effet modéré. Je me suis demandé pourquoi ils avaient choisi S16. Cela me semble court comme date d'évaluation sur le critère principal. Je voulais avoir votre retour là-dessus.

La dernière chose, vous dites que c'est par voie orale, on n'aura pas besoin de suivi biologique, mais que pensez-vous des risques secondaires que j'ai lus, même si vous n'en avez pas parlé, sur l'insomnie, les troubles psychiatriques, la perte de poids ? C'est ennuyeux ou pas chez les enfants à suivre ? Le placebo, la S16 et les troubles psychiatriques et la perte de poids ?

M^{me} BATAILLE. - Le psoriasis, c'est une maladie bénigne. Cela reste acceptable de faire contre placebo. Après, ils le switchaient au bout de 16 semaines les patients dans le bras aprémilast. C'est mieux de leur mettre un traitement directement, mais il me semble qu'ils avaient le droit au traitement topique aussi dans l'étude. Cela me semble tout de même acceptable. Dans le psoriasis, c'est une des particularités, tous les essais thérapeutiques sont faits contre placebo.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Comment faites-vous pour situer les médicaments les uns par rapport aux autres ?

M^{me} BATAILLE. - C'est très difficile. Il y a des méta-analyses qui sont publiées régulièrement pour essayer de replacer les biothérapies les uns par rapport aux autres, mais c'est très compliqué. À l'heure actuelle, on n'a pas du tout de schéma de recommandation pour savoir quelle molécule prescrire en premier lieu ou pas, après les traitements systémiques conventionnels. On ne sait pas encore très bien quelle molécule prescrire. Cela va être en fonction du patient, des effets secondaires, des voies d'injection par exemple chez les enfants. Si on voit que la voie sous-cutanée sera plus compliquée chez un enfant, on va plutôt lui prescrire un traitement par voie orale. Cela va être au cas par cas. Je pense donc que c'est

acceptable d'avoir fait contre le placebo, même si en tant que clinicien, on aimerait bien qu'il compare avec d'autres molécules.

D'ailleurs, ce sont des choses qui sont en train d'être faites chez l'adulte, mais ils comparent souvent une biothérapie et l'aprémilast, parce que c'est souvent la molécule la moins efficace dans toutes les biothérapies. Cela commence à être fait chez l'adulte. C'était la première question.

La deuxième question, c'était ?

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- La semaine d'évaluation du critère de jugement principal à S16.

M^{me} BATAILLE.- La plupart du temps, c'est fait comme cela. C'est au bout de 16 semaines que l'on l'évalue. Cela me paraît bien de l'avoir fait à 16 semaines.

La troisième question sur les effets secondaires : oui, je suis d'accord. Il faut vraiment le prendre en compte dans la prescription de ces traitements. D'ailleurs, on le dit très bien avant la prescription de l'aprémilast chez l'adulte : on fait un interrogatoire très ciblé sur les troubles psychologiques, les troubles psychiatriques. On dit toujours qu'il peut y avoir des troubles digestifs. Effectivement, il faut surveiller de près chez les enfants la perte de poids, parce qu'en plus, chez les enfants, c'est un critère plus important que chez les adultes, qu'ils puissent avoir une courbe de croissance staturo-pondérale, stable et régulière. Il faudra bien surveiller cela, oui.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'était surtout pour pondérer ce que vous aviez dit sur le fait qu'il n'y ait pas besoin de surveillance biologique, mais il y a tout de même besoin d'une surveillance clinique.

M^{me} BATAILLE.- Oui.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Merci beaucoup.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai que cela n'a pas le même sens que biologique, parce que ne pas ajouter de prise de sang supplémentaire à des enfants, c'est toujours appréciable. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Bien, vous avez été complète. Merci beaucoup pour votre présentation et pour vos réponses à nos questions. Merci et bonne journée.

(Rauline Bataille quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Catherine ?

M^{me} Le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je vois tout de même que les essais contre placebo, ce sont souvent des essais sur des maladies chroniques qui évoluent en poussées. On le voit dans les MICI, on le voit là sur le psoriasis. Il y a des CPP qui contrôlent ça, des Comités de protection des personnes, ça passe entre leurs mains et ils évaluent la notion d'éthique. On revient sans arrêt là-dessus. Évidemment, on aimerait avoir un essai comparatif et randomisé avec l'existant, mais on voit bien que l'EMA tolère ce genre d'essai. Après, il faut faire

remonter ça plus haut que d'en parler à chaque réunion quand il y a un essai comme ça qui se présente. Effectivement, en poussées, il faut quantifier la quantité d'effets par rapport à l'effet placebo aussi, parce qu'il y a aussi ça qui rentre en ligne de compte sur ce genre de maladie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord, c'est un choix, mais cela expose à des risques en termes d'évaluation. On ne peut pas interdire une comparaison à un placebo, je suis d'accord avec toi, et ça a été validé par les CPP, OK. Mais pour autant, on ne peut pas les évaluer de la même manière qu'une comparaison avec le produit de référence.

M^{me} Le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Entièrement d'accord avec toi, Pierre, mais c'est vrai qu'on les voit passer, on les voit arriver, on le dit à chaque fois. Donc soit on les refuse et on dit : « oui, ça ne passe pas », soit on les évalue, avec l'évaluation qu'ils méritent, certes, mais on ne peut pas revenir sur la question éthique étant donné que nous avons tout de même un CPP où ils passent et que ça a été largement remis en question à un moment donné, et c'est encore remis en question. On fait le jeu de cela et à mon avis, il ne faut pas aller dans ces travers.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. Clara ?

M^{me} Le Dr LOCHER, membre de la CT.- Sur l'acceptation, il ne faut pas négliger les mauvaises habitudes qui sont prises puisque tout le monde les a faites comme ça et que cela a été accepté. Finalement, on ne remet pas en cause le fonctionnement, et ça vaut aussi pour les CPP. Les essais qui arrivent dans CPP, en dermato, soit contre placebo et les habitudes restent. Je trouve que ce n'est pas inintéressant de soulever la question.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Ce n'est pas ce que j'ai voulu dire.

M^{me} Le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Il faut la soulever ailleurs, pas ici.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est exactement ce que j'allais dire. Parce qu'on n'a pas de levier d'action sur les CPP. Ils font leur travail au mieux, je pense. C'est vrai que ça me questionne toujours de voir que des CPP ont accepté ces situations, c'est vrai. En plus, il y a certainement une inégalité de raisonnement entre les CPP. C'est probable. Mais je suis d'accord avec toi, Clara. Thierno.

M. DIATTA, pour la HAS.- Je voulais juste rajouter pour ce type d'essai dans ces populations, il faut plus regretter le troisième bras. Parce qu'il y a des essais cliniques versus placebo, mais avec un troisième bras comparateur actif qui permet d'évaluer deux choses : la quantité d'effets réels versus placebo, mais aussi la quantité d'effets versus le comparateur actif. C'est ce qui nous manque dans ces essais où on revient souvent sur l'absence de groupe contrôle.

Mais je rejoins ce que dit Catherine. Le caractère éthique de l'étude est souvent géré par les CPP. Pour nous, l'avantage d'avoir le bras placebo et un bras comparateur actif nous permet d'avoir ces deux dimensions, c'est-à-dire la quantité d'effets réels versus le placebo et la quantité d'effets réels versus le comparateur actif. L'importance d'avoir ces trois bras, c'est que parfois, vous risquez de conclure à tort que le médicament versus le comparateur actif

est supérieur, mais en réalité, la quantité d'effets des deux versus le placebo est très faible. D'où l'importance d'avoir ces trois bras.

C'est ce que je regrette en général dans ce type de méthodologie, mais le caractère éthique quand c'est faisable, ça reste un avantage pour nous pour pouvoir quantifier l'effet réel du médicament versus le placebo et versus le comparateur actif. (*Inaudible 3.03.38*) ne pas avoir un bras comparateur actif dans ces essais cliniques.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tu as raison. Thierry.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Dans la même ligne, l'experte n'a pas été très précise sur le fait que certains patients puissent recevoir des dermocorticoïdes par exemple. On n'est pas complètement certain que le placebo a été du placebo pour tout le monde. Il y a une zone d'ombre de ce côté.

Après, pour avoir fait beaucoup d'essais thérapeutiques, je partage l'idée que les CPP réagissent différemment, parfois de façon un peu inattendue. Ces essais sont discutés avec l'EMA. Ils font partie de discussions préalables. Ils sont acceptés par les agences. L'EMA l'accepte comme tel, la FDA les accepte comme tel. À partir du moment où les régulateurs ne mettent pas de frein à ça... C'est vrai qu'il est étonnant de voir que dans cette maladie où il y a une certaine offre thérapeutique, on a l'impression que persiste une habitude de bras à contrôle placebo alors qu'elle a présenté des médicaments dans la stratégie de traitement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je te rejoins. Ce que je voulais dire, c'est qu'on ne peut pas empêcher quoi que ce soit, quelques CPP que ce soit, d'accepter ou de proposer une étude versus placebo. Par contre, en termes d'évaluation, il faut bien que les gens sachent où cela conduit. On ne peut pas non plus modifier les règles ni même le concept d'évaluation spécifiquement dans le cadre des études placebo. On ne les retient que quand il n'y a pas d'autres alternatives. Cela ne veut pas dire que cela n'arrive pas, mais il y a des situations comme celles-ci où c'est plus difficilement entendable.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour apporter une précision sur les traitements concomitants qui étaient autorisés durant l'étude, les patients avaient le droit à l'usage d'émollients qui ont un effet non négligeable dans cette pathologie. Ils avaient également le droit d'utiliser des traitements topiques, notamment des corticostéroïdes de faible puissance, pour le traitement des lésions sur le visage, les aisselles, l'aîne.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Cela brouille un peu les cartes. On n'a pas un niveau de détail suffisant, par exemple sur l'utilisation des émollients. J'imagine que l'homogénéité d'utilisation des émollients devait tout de même être assez discutable entre les patients. C'est très difficile. Dès qu'on rajoute un traitement topique, cela devient très compliqué.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ils avaient le droit dans les deux groupes, non ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on peut se dire que c'est ce qui écrête un peu la différence. Je suis d'accord. Le Bureau proposait un alignement sur l'adulte, c'est-à-dire SMR modéré, pas d'ISP, ASMR V. Au vu de la discussion, je vous laisse opter et voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Vous avez voté concernant l'ISP, pas d'ISP à 20 voix, SMR modéré : 20 voix. Concernant l'ASMR, j'ai 19 voix pour le niveau V et 1 voix pour le niveau IV. Pas d'ISP, modéré, V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On termine un peu en avance. Merci à tout le monde. Énorme pause déjeuner. Profitez-en bien.

M. DIATTA, pour la HAS.- On l'adopte sur table.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On l'adopte sur table, oui, tout à fait, sans problème.

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