



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 mars 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations 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. BRAFTOVI - MEKTOVI – Inscription

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- M. Daubert reste à l'extérieur. Nous pouvons faire entrer M. Kouzan.

[REDACTED], pour la HAS.- BRAFTOVI et MEKTOVI, c'est une demande d'inscription de ces deux spécialités. BRAFTOVI, l'encorafenib, et MEKTOVI, le binimetinib, sont utilisés en association dans l'indication du traitement du mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Cette association est la troisième association d'inhibiteurs anti-MEK/anti-BRAF évaluée par la Commission après l'association TAFINLAR et MEKINIST puis ZELBORAF et COCATELLIC. Par ailleurs, cette association BRAFTOVI/MEKTOVI dispose d'une ATU nominative, sans protocole d'utilisation thérapeutique depuis juin 2018.

Le laboratoire revendique dans cette indication un SMR important et une ASMR V par rapport aux autres associations anti-BRAF et anti-MEK.

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'association de BRAFTOVI et de MEKTOVI repose sur une étude de phase III multicentrique en ouvert randomisée qui a évalué la supériorité de l'association d'encorafenib à deux dosages distincts, 300 ou 450 mg, avec le binimetinib par rapport au vémurafénib seul ou à l'encorafenib seul, sur la survie sans progression et la survie globale chez des patients ayant un mélanome non résecable ou métastatique et porteurs d'une mutation BRAF V600. Il y a également une méta-analyse en réseau comparant l'association encorafenib et binimetinib par rapport aux inhibiteurs de BRAF en monothérapie ou par rapport à l'association anti-BRAF/anti-MEK, ainsi qu'avec la dacarbazine concernant notamment la survie globale, la survie sans progression et la tolérance.

Pour ce dossier, M. Guillot et M. Gueyffier étaient référents. Je propose de leur laisser la parole.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

M. Le P^r GUILLOT.- C'est la troisième association que nous voyons après vémurafénib/cobimetinib et dabrafénib/trametinib. Dans le mélanome, maintenant, les choses sont relativement claires dans les arbres décisionnels en cas de métastase. On fait une recherche de mutation. S'il y a mutation V 600, le patient est éligible à une bithérapie ciblée qui a montré qu'elle faisait mieux que la chimiothérapie de référence et que la bithérapie faisait mieux que la monothérapie. Cela a été parfaitement bien démontré en survie sans progression et survie globale.

Cette nouvelle association a eu un parcours de développement un peu particulier, puisque vémurafénib/cobimetinib c'était Roche qui l'a fait. Puis, dabrafénib/trametinib, c'était GSK. Puis GSK a abandonné son secteur cancérologie, l'a vendu à Novartis qui avait lui-même son

association qui est celle que nous sommes en train de discuter aujourd'hui. Novartis s'est retrouvé avec deux associations, une bien avancée dans le développement (dabrafénib et tramétinib) et une un peu plus en retard. Ils l'ont revendue à Pierre Fabre. Cela explique que l'association vient nettement tardivement par rapport aux autres et surtout que le comparateur utilisé n'est pas une bithérapie mais une monothérapie. Ces trois bithérapies se sont développées de façon concurrentielle.

Ils ont pris dans leur étude initiale, l'étude COLOMBUS, un schéma intéressant, comparant l'encorafenib + binimetinib + monothérapie versus vémurafénib et l'encorafenib seul à une dose un peu moins, car la dose tolérable en monothérapie est plus faible que celle acceptable en bithérapie. Cela a fait l'objet d'une publication dans le *Lancet Oncology* avec des données en survie sans progression et en survie globale positives. Mais parallèlement, la FDA leur a demandé de faire une deuxième partie comparant la bithérapie avec 300 mg d'encorafenib + binimetinib versus encorafenib 300. Elle a demandé sur le plan méthodologique que l'on regarde d'abord la supériorité de la bithérapie, schéma classique, 450 versus vémurafénib puis versus la bithérapie 300 et seulement si on était positif, on pouvait regarder le critère secondaire.

Comme la supériorité de la bithérapie 300 versus monothérapie 300 ne sort pas, l'analyse sur la survie globale ne peut être qu'exploratoire. Nous sommes dans une construction un peu bizarre. Si nous prenons le *Lancet Oncology* d'octobre 2018, on voit augmentation de la survie globale des patients sous bithérapie. Ils ont publié séparément la partie 1 et la partie 2. C'est un peu particulier.

Mon point de vue sur cette nouvelle association : très globalement, je pense que c'est une association anti-BRAF/anti-MEK. Elle fonctionne comme les autres. Il n'y a pas de face à face, on ne peut pas dire si c'est mieux ou moins bien. Les quantités d'effet sont de même niveau. Sur la survie globale, si nous nous référons au dossier tel qu'il a été déposé, nous ne pouvons pas conclure sur la survie globale, bien que les chiffres exploratoires soient extrêmement impressionnants. Nous sommes à 33 et quelques mois de survie globale, ce qui est supérieur à tout ce que nous avons vu passer jusqu'à présent, mais ce n'est qu'exploratoire. Donc, comme vous le voyez, je n'en parle pas.

Sur la tolérance, la tolérance de ce médicament est très voisine de ce que nous connaissons avec les autres thérapies ciblées. Sur un certain nombre de problèmes de mal tolérance de la monothérapie, beaucoup sont annulés par l'association anti-BRAF anti-MEK. Notamment les problèmes de tolérance cutanés qui peuvent être importants (syndrome main-pied, photosensibilité et surtout apparition de carcinome cutané) et qui seraient dus à une activation compensatoire de la voie RAF. Le profil de tolérance est proche de ce que vous connaissez déjà.

Pour l'avoir utilisé dans l'ATU nominative, ce n'est ni mieux ni moins bien. Il n'y a pas de signaux particuliers. L'ATU nominative était réservée à des patients répondeurs, mais en mal tolérance des deux bithérapies existant jusqu'à présent et en échec de l'immunothérapie. C'était assez

stringent. C'est pourquoi l'ANSM n'a pas souhaité faire une ATU de cohorte mais avait laissé une ATU nominative sur la molécule.

En conclusion, je dirais que le laboratoire demande un SMR important, ce qui me paraît logique dans ce cas de figure. La PFS est tout à fait significative. Il demande un ASMR V comme les autres associations, ce qui ne paraît pas non plus une demande disproportionnée avec les éléments du dossier.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci, Bernard. François.

M. le P^r GUEYFFIER.- Brièvement, je me suis penché uniquement sur ce qui m'avait été adressé sur l'analyse de l'étude COLOMBUS et de la méta-analyse. Il a un plan particulier. Il teste la combinaison contre deux monothérapies, et il hiérarchise les tests sur les critères d'évaluation, de façon assez précise avec une répartition du risque alpha global sur les différents tests réalisés et les différentes comparaisons assez complexe, ce qui pose problème pour l'établissement de la règle. Une fois la règle établie, ils la suivent. En suivant cette règle, ils arrivent à la démonstration qu'il y a un gain sur la survie sans progression. Par contre, bien que le petit p soit inférieur à 0,05, dans les règles adoptées, ce n'est pas significatif. Très correctement, ils indiquent que la séquence d'analyse s'arrête au-delà de la survie sans progression. Il n'y a aucune démonstration dans une démarche hypothético-déductive sur la survie globale.

Ensuite, il y a une mise en contexte de ce résultat avec d'autres études par une méta-analyse en réseau. Elle apporte des éléments de confirmation sur les bénéfices potentiels, notamment en survie sans progression et pourquoi pas en survie globale, mais ce n'est pas la même approche hypothético-déductive mais de synthèse globale qui n'a pas du tout le même niveau de preuve. On sent qu'ils nous orientent sur ces conclusions. En termes de rigueur méthodologique, c'est l'étude de phase III qui prime de très loin et qui, quand on l'analyse de façon non discutable, doit s'arrêter avant la conclusion possible de gain en survie globale.

Nous avons encore une molécule qui montre un gain en survie sans progression qui ne se traduit pas (même s'il y a beaucoup sur d'autres études ou éventuellement des résultats complémentaires), sur la survie globale. Je ne pense pas que la méta-analyse en réseau puisse apporter quoi que ce soit à cette discussion.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons regretter que les autres ont eu des résultats sur la survie globale. On ne comprend pas pourquoi ils n'ont pas attendu d'avoir des résultats sur les globales pour présenter l'étude.

M. le P^r GUILLOT.- Surtout, je ne comprends pas pourquoi ils ont accepté l'injonction de la FDA.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas à nous de compenser.

M. le P^r GUILLOT.- Je suis d'accord, mais quand on analyse l'étude initiale telle qu'elle avait été conçue, COLOMBUS, ils n'ont pas cet aspect. C'est la bithérapie 450 versus la monothérapie 300 versus le vémurafénib. C'est un essai à trois bras tout à fait conventionnel. Ils n'étaient pas

embêtés par cette hiérarchisation dont je suis heureux de constater que tu trouves cela complexe dans le raisonnement. J'ai eu du mal à comprendre aussi.

Sur l'analyse de cette partie primaire, ils sortent versus vémurafénib. Ils ne sortent pas versus la monothérapie encorafenib, ce qui peut poser problème et dont on peut discuter ici. Ils sortent en PFS et en OS. Mais comme la FDA a demandé d'ajouter un autre bras qui est la bithérapie 300 versus la monothérapie 300 et d'analyser le résultat de cette ligne supplémentaire pour regarder ce qui se passait dans les objectifs secondaires, je trouve qu'ils se pénalisent fortement, puisqu'ils ne sortent pas bithérapie 300 versus monothérapie 300. Ce n'est pas étonnant, puisqu'ils ne sortaient pas en bithérapie 400 versus monothérapie 300. Nous ne sommes pas surpris. Ils fusillent leur survie globale. C'est dommage.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, mais c'est un fait. S'il y a des erreurs de stratégie, ce n'est pas notre problème.

M. Le P^r GUILLOT.- Je lis le dossier mais aussi la littérature. La communauté médicale va lire la littérature. Si elle analyse la partie 1 qui démontre la survie sans récurrence et la survie globale...

M^{me} le D^r DEGOS.- Ils ne publieront pas la partie 2.

M. Le P^r GUILLOT.- Ils disent qu'elle fera l'objet d'une étude supplémentaire.

Sur la PFS, je suis d'accord, la méta-analyse n'apporte rien, mais sur les quantités d'effet de PFS, ce n'est pas du face à face, mais nous sommes dans les mêmes niveaux.

M^{me} le D^r DEGOS.- Anne, c'est une situation particulière, mais s'ils se sont tiré une balle dans le pied, c'est leur problème. Quelle est la doctrine sur une telle situation ? Quelle est la doctrine de la transparence sur le fait de ne pas avoir de survie globale alors que les comparateurs en ont ?

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Vous recherchez à avoir la bonne démonstration sur le bon critère. Dans la situation, vous avez d'autres produits qui ont eu la démonstration sur le bon critère, la survie globale. Celui-ci ne l'a pas. Il est donc moins bien ce point de vue. Quand un produit a une démonstration un peu moins bonne, vous allez dans un degré de conclusion moindre. Vous l'avez fait sur l'ASMR pour OPDIVO et KEYTRUDA (vous les avez différenciés dans le mélanome). Vous avez différencié. En tous les cas, vous avez marqué le fait qu'il y a une différence. Vous avez une attente et le médicament répond de manière moindre à cette attente. Vous marquez une différence. Il est vrai qu'il est difficile d'imaginer par rapport à votre doctrine que le produit a les mêmes conclusions.

M. LE PRÉSIDENT.- Le niveau de preuve est moindre. Nous pourrions espérer qu'il est équivalent, mais nous n'avons pas la preuve.

M. le D^r KOUZAN.- Les autres produits ont-ils eu des « testings » rajoutés ou des « bi » versus « mono » ? Quel est le niveau de « difficulté » introduit par ces... Je ne sais pas si c'est une méthodologie a posteriori. La FDA a fait ajouter un bras a posteriori.

██████████, pour la HAS.- En cours.

M. le D^r KOUZAN.- C'est contre-intuitif. Je sais bien qu'en médecine, il y a beaucoup de choses contre-intuitives. Mais quand on a un gros différentiel de survie globale et qu'il y a ce contexte d'introduction en cours d'étude, cela pose la question de la pertinence statistique au-delà de la méthodologie.

M. LE PRÉSIDENT.- Qu'ils ajoutent ce qu'ils veulent quand ils veulent, pas de problème, mais qu'ils veuillent faire une analyse globale, c'est surprenant. Ils auraient dû revenir sur l'essai initial et analyser l'essai initial.

M. Le P^r GUILLOT.- L'association vémurafénib/cobimetinib s'est comparée à vémurafénib, et l'association dabrafénib-trametinib s'est comparée à dabrafénib seul et à vémurafénib seul. Ce sont des dossiers assez linéaires. Là, on ne comprend pas.

Méthodologiquement, avec cet ajout de la FDA, nous n'avons pas cette notion de survie globale. Sur l'essai conçu initialement par le laboratoire et les investigateurs, la survie globale sort et sort fortement : à 33 mois. Nous n'avons rien qui mène à 33 mois aujourd'hui. À 19 mois, ce serait moins bien que le reste. Elle sort à 33 mois.

M. LE PRÉSIDENT.- Si tu analyses l'essai initial.

M. Le P^r GUILLOT.- Mais c'est difficile de ne pas l'analyser. C'est celui qui est publié. Je suis d'accord : il faut respecter la méthodologie, la hiérarchisation des critères, etc. Mais dans quelque chose ajouté au chausse-pied, avec un attendu et rationnel que j'ignore, comment faire ? Nous lisons le *Lancet Oncology*, qui n'est pas le plus mauvais journal de cancérologie. Nous avons une étude analysée sur le protocole initial, et nous sortons sur le critère principal PFS et le premier critère secondaire OS. Que faisons-nous ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Mais il y a autre chose.

M. Le P^r GUILLOT.- Mais avec une hiérarchisation des analyses qui est, de mon point de vue, contestable.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas à nous de le contester, mais à eux auprès de la FDA.

M. Le P^r GUILLOT.- D'accord, mais pourquoi conditionner la survie globale à la réponse à la survie sans progression d'une association qui, de toute façon, ne se fera pas parce qu'elle n'est pas aux doses de l'AMM ? C'est très tordu. Cela me gêne. Sur la doctrine pure est dure, nous avons le dossier, nous avons la méthodologie, donc nous dégradons. Mais nous sommes dans la lettre et plus dans l'esprit.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai appris que quand on pose trop de questions, on peut avoir des réponses fausses. Ne pouvons-nous pas être théoriquement dans le cas de figure où on a posé trop de questions et on a une fausse réponse négative ?

M. LE PRÉSIDENT.- Ce qui est désolant, c'est qu'il y avait un essai bien construit et que la FDA a greffé une autre étude. Bernard a répondu. L'étude initiale répond à la question posée en termes de survie sans progression et de survie globale. La FDA a parasité l'étude initiale en ajoutant trop de critères, et cela ne sort plus.

[REDACTED], pour la HAS.- Dans l'étude initiale, il y avait comparaison de la bithérapie versus vémurafénib, qui a été significative sur la survie sans progression, mais c'est sur le deuxième critère, survie sans progression versus encorafenib, qui a fait que l'analyse hiérarchisée a été stoppée. Nous n'avions pas essayé la nouvelle combinaison ajoutée par la FDA. En amont, la comparaison versus encorafenib a fait arrêter l'analyse.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je suis d'accord avec cette remarque. La hiérarchisation des tests est un cheminement complexe. Cela aboutit à découper le risque alpha global entre plusieurs comparaisons et avec des conditionnements pour certains tests aux résultats des précédents. C'est quand même la référence pour analyser. Cette référence n'est pas dépendante de la FDA. La FDA, c'est un autre problème. Cette hiérarchie des tests interdit d'aller jusqu'à la survie globale, puisque les tests précédents sont non significatifs. Ils ont décidé avant d'une approche au sein d'une réflexion dont les moteurs sont évidemment inconnus. Mais ils ont décidé de faire les choses comme ceci ou cela. La FDA a ajouté d'autres choses mais indépendamment. Au sein de cette hiérarchie, ils se sont plantés. Nous ne pouvons pas dire autre chose aujourd'hui aussi frustrant que cela puisse être. Si nous regardons des choses hiérarchiquement inférieures, nous n'avons pas le droit, mais c'est significatif. On n'a pas le droit de les regarder dans la démarche hypothéticodéductive.

M. Le P^r GUILLOT.- Je suis d'accord.

M. le P^r GUEYFFIER.- C'est frustrant. Si on pouvait refaire la définition du plan d'analyse statistique à loisir, on prendrait tous les risques. Il faut se plier à cette discipline.

M. Le P^r DUFOUR.- Je ne comprends. Dans l'étude COLOMBUS publiée dans le *Lancet Oncology*, la dose donnée d'encorafenib est de 450. Là, on sort quelque chose avec une survie globale majorée. Ensuite, la FDA demande quelque chose. Et ce n'est plus la même dose d'encorafenib : 300. Est-ce qu'on ne peut pas se prononcer sur le schéma de Colombus, après la deuxième, on n'a pas les mêmes résultats, mais ce n'est pas la même dose ? On pourrait se prononcer sur l'association encorafenib 450 + 90 de binimetinib, dans laquelle il y a une survie. Puis, de l'autre côté, avec association 300/90, nous n'avons pas les résultats.

M. LE PRÉSIDENT.- Est-ce que nous pouvons l'extirper des résultats ?

M. Le P^r DUFOUR.- On n'extirpe rien. Il y a une étude à 450/90, et elle est publiée. Il y a une autre étude 300/90. Elle n'est pas publiée. Ce ne sont pas les mêmes doses.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Cela ne reprend pas le protocole de l'étude. Ce schéma d'analyse commence par les 450 sur la PFS. Il était prévu une analyse uniquement du 450 sur la PFS selon deux comparateurs différents et seulement ensuite, une comparaison de la survie globale, mais Célestine disait que conformément à l'analyse hiérarchisée, nous nous arrêtons lorsque c'était négatif. C'était le cas avant l'analyse de la survie globale. Si nous suivons le protocole, nous sommes obligés de considérer que les données de survie globale ne sont pas du meilleur niveau de preuve.

M. Le P^r GUILLOT.- Je suis d'accord. Ce qui est compliqué, c'est que nous n'avons pas d'ASMR VI, donc nous allons jouer sur le SMR.

[REDACTED], pour la HAS.- Je vois deux options : soit vous considérez qu'il y a une démonstration de gain en PFS versus un comparateur admis à l'époque le vémurafénib, qui était le bon comparateur de l'époque. On a un gain en PFS, pas d'OS puisque l'analyse ne le permet pas. La deuxième option, c'est ce que Bernard a essayé de l'expliquer : c'est la place de cette association par rapport aux autres associations. Là, nous n'avons pas les datas.

Est-ce que vous jugez par rapport aux comparateurs de l'étude avec un critère positif, mais pas l'OS, mais il y a quand même une supériorité ?

M. LE PRÉSIDENT.- Ce qui est gênant, c'est que nous n'avons pas de résultat pour les comparaisons avec les autres.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est un résultat concomitant et on ne s'attend pas à avoir cette comparaison. Les données de comparaison indirecte fournies ne permettent pas de hiérarchiser les associations entre elles.

Aujourd'hui, vous avez une comparaison versus un comparateur de l'époque, qui était bon, mais sur un seul critère PFS et pas de données sur l'OS. Les autres associations ont fait pareil, et ont démontré un gain en PFS mais aussi en OS.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est une différence importante. Il est délicat de les mettre sur le même plan. Ce n'est pas possible.

[REDACTED], pour la HAS.- Les autres ont III parce qu'il y a un gain en survie globale.

M. LE PRÉSIDENT.- Il paraît difficile de donner un III ou même un ASMR V comme ils le demandent, mais avec un V, ils se mettent au même niveau que les autres qui ont un III.

M. Le P^r GUILLOT.- Nous pouvons mettre IV par rapport au comparateur principal, c'est-à-dire le vémurafénib. Sinon, c'est SMR modéré et V.

M. LE PRÉSIDENT.- Je préférerais. Mais nous allons voter.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Je posais la question de quelle motion vous votez, mais ce sera dans un deuxième temps (pour l'ASMR).

M. le P^r GUEYFFIER.- Sur cette stratégie de choix du comparateur, il y a eu deux comparateurs : un contre lequel le combo est très efficace et un autre contre lequel le combo ne sort pas. Pourquoi on choisirait le comparateur favorable au combo ?

M. Le P^r GUILLOT.- Franchement, c'est la grosse question que j'ai. Pourquoi faut-il faire deux alors qu'un fait apparemment aussi bien ? J'ai un élément de réponse : les problèmes de tolérance. Il est clair qu'il y a des pathologies qui apparaissent sous monothérapie anti-BRAF, en particulier le plus ennuyeux, qui est l'apparition de carcinome cutané, qui n'apparaissent plus en bithérapie.

Dans notre pratique quotidienne, même si ces associations n'avaient pas démontré qu'elles étaient mieux que la monothérapie, on ferait l'association, parce qu'il y a moins d'effet secondaire, même si on n'avait pas d'amélioration. Mais il est vrai que cela pose question. C'est une question pertinente de dire : pourquoi faire encorafenib et binimetinib alors que l'encorafenib fait à peu près la même chose en termes de survie sans progression ? La question est pertinente. Ma réponse est sur la tolérance.

M. le D^r BLONDON.- Est-ce qu'on ne peut dissocier dans le vote les deux médicaments ?

M. LE PRÉSIDENT.- Non, c'est l'association.

[REDACTED], pour la HAS.- L'AMM est pour l'association.

M. le P^r GUEYFFIER.- C'est le choix du comparateur. Il y en avait deux.

[REDACTED], pour la HAS.- Dans les comparaisons, le seul comparateur admis, c'est le vémurafénib. L'autre n'a pas d'AMM.

M. le D^r KOUZAN.- Quand on lit ton rapport, le bras significatif, c'était : PFS 14,9 versus 7,3 vémurafénib (p très significatif). L'autre c'est 14,9 versus 9,6, donc un peu intermédiaire avec p à 0,051. Avec un peu plus de patients, ils auraient peut-être resserré. Ce n'est pas la loi du tout au rien.

M. le D^r VANIER.- Nous ne savons pas.

M. le D^r KOUZAN.- Ce n'est pas dans la stricte égalité, mais il y a un différentiel comme cela d'un côté et comme cela de l'autre. Celui-ci ne sort plus.

M. le D^r VANIER.- Une fois qu'un résultat est non significatif, l'interprétation, c'est absence d'effet ou de puissance et on ne peut pas trancher entre les deux. On ne peut pas dire : si cela se trouve...

M. LE PRÉSIDENT.- Nous comprenons ta réaction. Nous allons voter le SMR puis l'ASMR. Nous ne parlons que de bithérapie.

Le SMR revendiqué est important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 8 voix

SMR modéré : 9 voix

SMR faible : 1 voix

Abstention : 2

Pour l'ASMR, ils demandent V. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : 18 voix

Abstention : 2

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

