



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 mars 2020

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. IMBRUVICA – Extension d'indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent assister aux débats et au vote.

M. LE PRÉSIDENT.- Chef de projet [REDACTED], avec [REDACTED].

(L'expert, Marguerite Vignon, entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour. Nous passons à la troisième indication évaluée aujourd'hui. Nous avons l'honneur d'accueillir Marguerite Vignon, expert externe. Puis, Étienne sera à nouveau sollicité.

[REDACTED] nous présente le dossier.

[REDACTED], pour la HAS.- Bonjour.

Vous examinez la demande de prise en charge en ville et à l'hôpital d'IMBRUVICA 140 mg gélule, indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström en association au rituximab.

IMBRUVICA a obtenu l'AMM par procédure européenne centralisée en août 2019 pour cette nouvelle indication. À noter que la Commission a déjà évalué l'IMBRUVICA dans le traitement des patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström en monothérapie. La Commission a octroyé un SMR important et une ASMR IV en deuxième ligne ou plus et un SMR insuffisant en première ligne.

Pour cette nouvelle indication, le laboratoire revendique un SMR et une ASMR IV, en association au rituximab, dans le traitement des patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström. Il ne sollicite pas un ISP pour cette indication.

Actuellement, la prise en charge de la macroglobulinémie de Waldenström en première ligne repose sur une association rituximab et un agent alkylant ou un inhibiteur du protéasome.

À l'appui de ce dossier, le laboratoire a fourni une étude clinique de phase III, INNOVATE, multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparant l'association IMBRUVICA et rituximab versus placebo et rituximab, chez les patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström naïfs de traitement ou préalablement traités.

L'étude a pour objectif de démontrer la supériorité de l'ajout de l'ibrutinib au rituximab par rapport au placebo en association au rituximab en termes de survie sans progression, évaluée par un comité de relecture indépendant. La survie sans progression est le critère principal de jugement. Le promoteur a également défini cinq critères secondaires hiérarchisés : le taux de réponse globale, le temps jusqu'au traitement suivant, l'amélioration hématologique durable, l'amélioration de la fatigue (critère de qualité de vie) et la survie globale.

Les résultats de cette étude vous seront présentés par le Docteur Marguerite Vignon, hématologue de l'hôpital Cochin, que je remercie pour sa présence aujourd'hui. Étienne Lengliné est le membre rapporteur sur ce dossier.

Nous n'avons pas reçu de contribution d'une association de patients.

Je cède la parole au Docteur Vignon.

M^{me} le D^r VIGNON. - Bonjour. Merci pour votre proposition de discuter de ce dossier.

Je fais un bref rappel. La maladie de Valdenström est une maladie rare qui représente en France à peu près 500 nouveaux cas. Cela représente 2 % des hémopathies malignes avec un âge médian au diagnostic de 70 ans. On s'adresse plutôt à une population de patients comorbides et fragiles avec, chez les patients jeunes, plutôt des formes familiales.

Ce reste une maladie incurable avec environ cinq à sept ans d'espérance de vie. Les patients auront des phases de traitement, puis des phases de rémission et de rechutes et plusieurs lignes de traitement par patient.

Il y a des patients qui sont asymptomatiques et qui ne seront jamais traités. Nous traitons les patients symptomatiques ou du fait de la masse tumorale, parce qu'ils ont une anémie. Il y a des patients de faible masse tumorale qui vont être traités sur des complications immunologiques, en particulier des neuropathies, donc des traitements un peu différents quand la masse tumorale est plus faible.

Je reprends l'étude INNOVATE : 150 patients randomisés, 75 dans chaque bras. Les deux bras recevaient du rituximab. La moitié des patients avait un placebo et l'autre de l'ibrutinib. C'est une étude avec une méthodologie irréprochable contre placebo, multicentrique en double aveugle.

Le nombre de patients à inclure a été atteint sans problème.

Il y avait un bras « open label » de patients réfractaires au rituximab qui recevait juste de l'ibrutinib. Nous n'en discutons pas aujourd'hui.

J'ai présenté les images sur le critère principal de jugement, survie sans progression à 30 mois. La première moitié des patients était en première ligne de traitement et l'autre moitié était en rechute. Cela sort sur le critère principal de jugement. Il y a une diminution du risque de rechute chez 80 % des patients avec ibrutinib et une PFS pas très bonne chez les patients qui recevaient seulement du rituximab, de l'ordre de 20 mois.

Je reviens sur l'étude. Sa faiblesse principale, c'est le bras comparateur. Le rituximab en monothérapie n'est pas le traitement de référence en première ligne en rechute de la maladie de Valdenström. Nous ne sommes pas très étonnés d'avoir une étude positive avec un bras de référence faible.

J'en discuterai plus tard. L'étude sort positive sur les autres critères secondaires. Il y avait quatre critères secondaires regardés. La qualité de la réponse avec la diminution du pic ainsi que la qualité de vie et l'amélioration du taux d'hémoglobine. La qualité de la réponse est

bien meilleure chez les patients recevant ibrutinib avec un taux très important de très bonnes réponses. Ce n'est pas un surrogate marker validé dans la maladie de Waldenström de survie. C'est difficile d'en conclure plus de choses à ce stade.

Sur l'amélioration de l'hémoglobine, cela sort avec des taux qui n'étaient pas cliniquement pertinents. L'étude pour les patients sous ibrutinib est de 12 g contre 11,8 pour les patients avec rituximab, probablement parce qu'ils sont sous EPO, qu'ils ont en plus des soins de support. Nous ne pouvons pas conclure.

J'ai repris les effets attendus des traitements de référence de la maladie de Waldenström et reviens plutôt sur cette diapositive. Ce sont les recommandations européennes chez les patients en première ligne qui doivent être traités pour une maladie de Waldenström. Nous distinguons les patients FIT ou unFIT (jeunes ou plus âgés) et ceux qui ont une masse tumorale importante et ceux avec faible masse tumorale qui sont traités pour des complications immunologiques.

Le rituximab en première ligne est proposé chez les patients âgés avec une faible masse tumorale. C'est la place du rituximab en monothérapie. Actuellement, il y a trois options thérapeutiques, le rituximab associé aux inhibiteurs de protéasome ou le rituximab associé à des agents alkylants, ou l'ENDOXAN ou la bendamustine, selon l'état général du patient. L'ibrutinib a aussi sa place en première ligne dans les recommandations européennes. En France, c'est une indication de rechute.

Les taux de réponse attendus et la PFS attendue chez ces traitements d'immunochimiothérapie : pour le bortézomib/rituximab, la PFS était d'environ 43 mois. Nous n'avons pas le recul suffisant sur le stade pour comparer. Nous avons un recul de 30 mois.

Sous bendamustine/rituximab, c'est pareil : la PFS attendue est au-delà de quatre ans.

ENDOXAN/rituximab, c'est un peu plus faible, mais on est au-delà de deux ans. Le taux de réponse globale est autour de 80 % mais avec des qualités de réponse moins bonne que dans le papier donnant de très bons taux de réponse globale.

En rechute, il y a deux situations. Il y a celle du patient réfractaire au rituximab qui rechute moins d'un an après l'utilisation du rituximab et qui ne sera pas retraité. Ce sont les patients les plus graves. Chez ces patients, l'ibrutinib a une place majeure à jouer. Chez les patients qui rechutent plus d'un an après l'arrêt du rituximab, nous pouvons discuter de reprendre une immunochimiothérapie différente de celle utilisée en première ligne ou de proposer l'ibrutinib. En tout cas, dans ma pratique clinique quotidienne, pour le patient en rechute, l'ibrutinib en monothérapie est une thérapie de choix.

La toxicité décrite dans l'étude correspondant à celle de la vraie vie, c'est à peu près une toxicité cardiovasculaire au premier plan avec un risque d'hypertension artérielle ou d'ACFA évalué chez à peu près 10 % des patients, retrouvé dans l'étude et dans toutes les études utilisant ibrutinib. On n'a pas d'incidence supérieure de toxicité avec l'association avec rituximab. La toxicité à surveiller si l'association est utilisée, c'est le risque infectieux à long

terme qui ne sort pas dans les études avec peu d'effets secondaires mais qui sera à surveiller.

Il n'y a pas de notion de toxicité supplémentaire dans l'étude.

En conclusion, puisqu'on me demandait ce que j'en pensais en pratique, il est difficile pour un patient avec maladie de Valdenström ne pas utiliser d'anti-CD20 en première ligne, car l'association d'un anti-CD20 avec la chimiothérapie, c'est le traitement de référence. Nous avons tendance à proposer un anti-CD20 en première ligne. Nous utilisons l'ibrutinib en rechute avec des taux de réponse très satisfaisants et une tolérance excellente. En tant que clinicien, il semble séduisant d'associer rituximab et ibrutinib.

Mais à mon avis, cette étude ne permet pas de répondre à la question posée, puisque le bras comparateur est trop faible. Il y a 45 % de patients en première ligne chez qui nous avons fait du rituximab en monothérapie, ce qui ne serait pas du tout proposé actuellement. On peut imaginer que les patients inclus n'étaient pas très graves puisque les cliniciens n'ont pas eu envie d'inclure des patients trop sévères du fait de la peur de les mettre dans le bras placebo. En rechute, les patients réfractaires au rituximab n'étaient pas inclus. C'était un critère d'exclusion, donc les patients les plus graves en rechute n'étaient pas inclus. L'étude se focalise sur des patients pas très graves, à mon avis, et avec un bras comparateur faible. Nous aurons peu de chance de voir apparaître une étude, vu la rareté de la pathologie, qui compare vraiment R-ibrutinib versus R-chimiothérapie (la question que nous voudrions savoir).

Pour le profil de tolérance, cela change énormément la prise en charge du patient d'avoir un patient avec chimiothérapie et de l'autre côté une chimiothérapie orale jusqu'à progression (sur une durée beaucoup plus longue). Ce n'est pas du tout le même schéma thérapeutique proposé aux patients avec une organisation de soins très différente. Si nous disons aux patients qu'ils ont le choix entre R-chimiothérapie et R-ibrutinib, la plupart des patients préféreront ne pas avoir de chimiothérapie actuellement. Il n'est pas facile de répondre à la question.

M. LE PRÉSIDENT - Merci beaucoup. C'est très clair.

M. le D^r LENGLINE - Ce n'est jamais facile. Merci beaucoup. L'essentiel a été dit. Encore une fois, nous avons un problème de bras comparateur. Après, il y a eu un cross-over pour quasiment 100 % des patients. Toutes les rechutes dans le bras rituximab/placebo ont eu ibrutinib en deuxième ligne : 30 patients l'ont reçu sur 33 rechutes.

Le fond de la question, c'est : vaut-il mieux l'avoir d'emblée ou plus tard ? C'est un traitement qui semble efficace. Le bénéfice de cette étude de phase III, en tout cas du caractère randomisé, ne nous apporte pas d'information supplémentaire. Je n'ai pas vraiment d'idée sur la question.

Après, j'ai toujours du mal à suivre ces études incluant en même temps des premières lignes et des rechutes. On fait des courbes de survie alors que les patients ne sont pas au même stade de leur maladie.

M^{me} le D^r VIGNON.- Et sans le même recul.

M. le D^r LENGLINÉ.- À la fois, c'est difficile de valoriser dans ce contexte, à la fois, il n'y a aucun essai de phase III dans la maladie de Valdenström. C'est une maladie orpheline. Ce sont des patients qui, pour certains, sont très âgés et très fragiles. L'arsenal thérapeutique est parfois assez limité. C'est un traitement qui a l'air d'avoir une efficacité.

Encore une fois, c'est un peu le même contexte que la LLC : la progression est un événement clinique significatif. Le patient est anémique, fatigué... Ce n'est pas simplement la progression biologique ou quelque chose qui n'a pas forcément un sens médical. Ce n'est pas l'augmentation de la taille de... C'est un événement cliniquement pertinent. Je ne sais pas.

M^{me} le D^r VIGNON.- Une problématique, c'est savoir s'il faut débiter le meilleur traitement dès la première ligne ou garder le traitement pour des patients qui rechutent. Nous n'avons pas la réponse. Si nous faisons l'analogie avec le myélome, il semble important de débiter d'emblée avec les meilleurs traitements. Mais je ne suis pas sûre que nous puissions faire l'analogie. C'est une maladie qui touche des patients plus âgés, qui est plus indolente et avec des patients qui vont aussi décéder d'autre chose que de leur maladie. Nous n'avons pas les éléments pour répondre.

M. le P^r GUILLOT.- Nous avons déjà évalué le produit en 2016. Aujourd'hui, quand on est en difficulté sur un patient parce qu'on hésite à faire une chimio-immunothérapie à cause de son âge, le produit est disponible.

M^{me} le D^r VIGNON.- Nous l'utilisons en monothérapie.

M. le P^r GUILLOT.- Je n'ai pas l'impression d'une perte de chance. Il n'y a aucune démonstration d'intérêt de ce produit en première ligne avec le rituximab, compte tenu du comparateur pris. Aujourd'hui, j'ai l'impression que le besoin est (vous allez le confirmer ou l'infirmier) à peu près couvert compte tenu de l'avis de 2016. En absence de démonstration d'un intérêt supplémentaire avec les études d'aujourd'hui, nous n'avons pas de raison d'augmenter la couverture de prise en charge de ce traitement.

M. le P^r DUFOUR. Concernant le bras comparateur, est-il éthique de donner du rituximab seul dans une telle situation ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Honnêtement, ce n'était pas facile d'inclure dans l'étude. Les patients de faible masse tumorale, nous pouvons discuter, mais l'étude était un peu limitée.

M. LE PRÉSIDENT.- À cause de cela.

M^{me} le D^r VIGNON.- Oui, à cause du bras comparateur. Ce n'est pas le traitement de référence.

M. LE PRÉSIDENT.- On ne le donne pas seul.

M^{me} le D^r VIGNON.- Non, dans les recommandations européennes, les seuls patients chez lesquels on peut discuter de cela seul, c'est les patients unfit non éligibles, qui ont une

faible masse tumorale. Pour le coup, l'association à la chimiothérapie a montré un bénéfice par rapport au rituximab.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il y a eu beaucoup de rechutes dans le protocole ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Ils ont 20 mois de PFS, ce qui n'est pas très bon. Cela correspond aux études de phase II qui validaient le rituximab huit injections. C'est concordant avec les études. Nous avons pu inclure les patients parce qu'il y avait un cross-over et qu'on leur disait qu'ils auraient ibrutinib s'ils rechutaient. C'est comme cela que les patients ont accepté d'être inclus.

M^{me} le D^r DEGOS.- Comment faire un protocole pour être sûr que cela marche.

M. le D^r BLONDON.- La demande de remboursement de l'industriel, c'est dans l'indication maladie de Valdenström globalement ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui.

M. le D^r BLONDON.- Avons-nous la possibilité de restreindre, si nous donnons un SMR suffisant, un SMR à la population en stipulant qu'il y a indication du rituximab seul en sachant que c'est une sous-population.

M. LE PRÉSIDENT.- Elle n'existe pas.

M. le D^r BLONDON.- Les unFIT à faible masse tumorale dans les recommandations de l'ESMO, donc elle existe, ou je me trompe ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Oui, elle existe, mais ce n'est pas la population de l'étude qui n'était pas que des sujets âgés à faible masse tumorale. C'est compliqué.

M. le P^r NIAUDET.- À l'époque où l'étude INNOVATE a été initiée, nous avons déjà la notion que l'ibrutinib était efficace dans le Valdenström. Pourquoi ne pas avoir comparé l'association ibrutinib/rituximab versus ibrutinib/placebo ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Montrer le bénéfice du rituximab. C'est une bonne question. Je pense qu'ils avaient peur que le bénéfice du rituximab soit trop difficile à voir, comme cela été le cas dans le LLC où l'ibrutinib marche tellement bien que l'on ne voit plus le bénéfice du rituximab. Je n'ai pas du tout été dans les discussions, mais j'imagine qu'ils avaient peur de voir un effet trop faible.

M. le P^r NIAUDET.- Rituximab, nous avons peur... Il y a eu du mal à recruter. Ce n'est pas logique.

M^{me} le D^r VIGNON.- ils ont réussi à monter l'étude. Monter une étude dans le Valdenström, c'est difficile. C'est une maladie rare. Comme l'a dit Étienne, nous n'aurons pas tellement plus d'essais randomisés portés par l'industrie qui permettront de répondre.

M. le D^r KOUZAN.- Les résultats de cette étude vous permettent-ils de positionner l'association rituximab et ibrutinib quelque part ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Non. Si nous avons possibilité de l'utiliser en première ligne, il faudra vraiment avoir des réunions de discussion avec les sociétés savantes qui commencent avoir lieu dès maintenant pour savoir quel patient. Il y aura des critères pronostiques à définir des patients qui répondent mieux à ibrutinib et mieux à chimiothérapie. En première ligne, si nous écoutons le patient, nous saurons très bien le positionner. Ce sera compliqué. La plupart des gens préfèrent ne pas avoir de chimiothérapie.

M. Le D^r BINARD.- L'avoir, c'est peut-être une perte de chance pour le patient par rapport au traitement de référence. Nous ne pouvons pas l'exclure.

M^{me} le D^r VIGNON.- Nous n'avons pas d'argument pour l'exclure. Ce sont quand même de bonnes réponses. R-ibrutinib, ce n'est pas un mauvais traitement. La PFS n'est pas atteinte à 30 mois et le taux de réponse globale est de 80 %. Ils ont une bonne réponse, c'est un bon traitement. La question, c'est que nous avons d'autres bons traitements, mais ce n'est pas un mauvais effet. Cela marche.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous sommes dans le cas de figure précédent, cela marche, nous avons des effets très intéressants et nous sommes déçus du comparateur. Les effets sont assez marqués.

M^{me} le D^r VIGNON.- C'est un médicament efficace. Pour utiliser ibrutinib en rechute dans la maladie de Waldenström, c'est un bon très traitement avec peu d'effets secondaires.

M. LE PRÉSIDENT.- Tout le monde est persuadé de l'efficacité du produit, tout le monde est persuadé qu'il rend service et on lui reproche, à juste titre, le design de l'essai.

M^{me} le D^r VIGNON.- exactement.

M. Le D^r BINARD.- Dans l'histoire des recommandations et du design de l'étude, au moment du design, il était admis que rituximab + autre chose était le traitement de référence.

M^{me} le D^r VIGNON.- Oui, rituximab n'était pas le traitement de référence seul. Ils ont choisi un bras comparateur faible.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est plus simple pour démontrer.

M^{me} le D^r VIGNON.- Bien sûr.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans remarque complémentaire, nous vous remercions.

M^{me} le D^r VIGNON.- Merci beaucoup.

(L'experte, Marguerite Vignon, quitte la séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Je n'ai rien à ajouter par rapport à ce que je viens de dire en présence de l'expert. C'est un produit qui est un médicament intéressant avec un essai qui nous déçoit un petit peu quant au choix du comparateur.

Je suis désolé, mais de là à écarter le produit dans le Waldenström !

M. le D^r LENGLINÉ.- Il a été évalué en monothérapie dans un contexte de rechute. Là, l'apport, c'est la bithérapie et l'extension à la première ligne.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous n'avons pas les éléments pour le valoriser en première ligne.

M. le D^r LENGLINÉ.- Nous sommes dans la même problématique que tout à l'heure.

M. Le P^r GUILLOT.- Nous serons en difficulté si nous ne l'avons pas vu il y a quelques années. Là, il est disponible, il couvre. Nous n'avons pas d'argument pour le faire remonter dans la stratégie thérapeutique, puisque l'essai est mal ficelé.

Nous n'aurions pas l'avis de 2016, nous serions ennuyés. Le produit marche et les hématologues s'en servent et vont s'en servir. Dans la mesure où il est disponible en deuxième ligne ou chez les patients qui ne peuvent pas recevoir, je ne crois pas qu'il y ait de perte de chance à ne pas donner un SMR suffisant dans la situation d'aujourd'hui.

M. le D^r LENGLINÉ.- L'essai avait prévu d'inclure des malades en rechute. Ils ont amendé le protocole dans un deuxième temps, car ils ne réussissaient pas à inclure de patients, pour des patients en première ligne. C'est pourquoi il y a un mélange de différentes situations cliniques.

M. le D^r BLONDON.- J'entends ce que dit Bernard. C'est pertinent, mais nous ne pouvons pas l'écarter en première ligne chez les patients qui relèvent de cette indication. Il y a une démonstration d'effet claire.

M. Le D^r BINARD.- Sur la population dont parle Hugues, nous n'avons pas les données (celle qui relève du rituximab en première ligne). Autant parfois nous sommes indulgents sur les comparateurs quand les recommandations évoluent, quand, entre-temps d'un médicament, une nouvelle thérapeutique est arrivée et que nous n'avons pas le comparateur de référence, mais nous ne pouvons pas le reprocher au laboratoire. D'après ce que j'ai compris, le laboratoire a fait le choix volontaire de ne pas prendre le traitement de référence. Ensuite, les choix entraînent des conséquences.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je suis d'accord avec cette analyse.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis d'accord avec ce que vient de dire Aymeric. Je ne pense pas que nous puissions accepter l'extension de l'indication sur le design de cette étude avec un comparateur qui est clairement sous optimal. Ce n'est pas possible. À vouloir gagner trop facilement, on ne prouve rien. D'ailleurs, quand on demande aux experts comment positionner cette association aux futurs résultats de l'étude, la réponse est : on ne sait pas.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pouvez-vous lire l'intitulé d'AMM ?

M. LE PRÉSIDENT.- C'est en association au rituximab pour les patients atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström. C'est l'association au rituximab est évalué.

M. le P^r NIAUDET.- Cette association n'est pas évaluée dans l'étude ?

M. LE PRÉSIDENT.- Si, c'est évalué contre rituximab.

M. le P^r NIAUDET.- Mais le rituximab n'est pas un traitement de référence.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, c'est le reproche que l'on peut leur faire : rituximab seul n'est pas le traitement de référence.

M. le P^r DUFOUR.- Cela me pose problème de valoriser un médicament dans une étude qui n'est pas éthique pour moi.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons passer au vote.

Le SMR demandé est important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : unanimité (19 voix).

Merci. Je vous propose de déjeuner. Nous reprenons à 14 heures.

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