



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 avril 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. DARZALEX – Extension d’indication

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Aucun des membres présents aujourd’hui n’a à quitter la salle.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a une contribution d’une association de patients. Étienne sera rapporteur.

[REDACTED] pour la HAS.- Vous examinez la demande d’inscription sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités de DARZALEX (daratumumab), solution à diluer pour perfusion, en association au bortézomib (VELCADE), au MELPHALAN et à la prednisone dans le traitement des patients adultes atteints d’un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à l’autogreffe de cellules souches.

Pour rappel, DARZALEX a fait l’objet de précédentes évaluations par la Commission dans les indications suivantes : « en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d’un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement », indication pour laquelle la Commission avait conclu dans son avis du 22 novembre 2017, à un SMR important et à l’absence d’ASMR ; et « en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d’un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur », indication pour laquelle la Commission avait considéré le SMR important et l’ASMR mineure.

Pour cette extension d’indication, le laboratoire revendique un SMR important, un ASMR IV par rapport au protocole MPV seul et un ISP.

A l’appui de sa demande, le laboratoire a déposé les résultats d’une étude de phase III randomisée ouverte dans laquelle il comparait le protocole MPV seul en neuf cycles et le protocole DARZALEX + MPV jusqu’à progression de la maladie ou tolérance inacceptable. Les résultats de l’étude seront détaillés par le Docteur Lengliné.

Nous avons reçu une contribution d’une association de patients, AF3M.

M. LE PRÉSIDENT.- Étienne, si tu veux bien t’exprimer.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je vais essayer de résumer le rapport que vous avez reçu. Pour contextualiser, c’est la première demande que nous recevons d’évaluation de DARZALEX en première ligne, qui a été évalué dans des contextes de refus soit en monothérapie soit en association avec d’autres traitements. C’est la première, parce qu’il y a probablement d’autres demandes qui vont suivre d’évaluation en première ligne. Il y a une étude française de l’IFM chez les sujets âgés non éligibles à une autogreffe qui est déjà terminée et présentée. Je ne sais

pas pourquoi cela ne fait pas partie de ce dossier. Il y a des études chez les sujets jeunes éligibles à une autogreffe en cours également.

J'ai rappelé la prise en charge habituelle du myélome, pour comprendre et analyser l'étude. La première étape, c'est d'évaluer l'éligibilité du patient à autogreffe. Une autogreffe, ce n'est pas une grève. C'est un traitement par fortes doses d'alkylant, suivi d'une injection de cellules souches pour qu'il n'y ait pas de toxicité médullaire trop longue. C'est une chimiothérapie. L'éligibilité à l'autogreffe a été consensuelle pendant des années, mais récemment, les critères d'éligibilité ont un peu évolué. Nous considérons que les patients quasiment jusqu'à 70 ans, sans comorbidités, peuvent être éligibles à une autogreffe. C'est éventuellement quelque chose à garder en mémoire quand nous analysons l'essai où certains patients étaient possiblement éligibles à une autogreffe.

Pour ceux qui ne le sont pas, pendant 40 ans, la prise en charge, c'était le protocole MELPHALAN et prednisone, avec des résultats pas très bons. C'est toujours une maladie incurable.

Au début des années 2010, des études ont évalué l'adjonction de thalidomide à ce type de protocole. Cela a été repris dans une méta-analyse en 2010 qui a montré que l'adjonction de thalidomide (donc MELPHALAN-prednisone-thalidomide) permettait d'obtenir un bénéfice en survie globale d'environ six mois.

Les études faites chez cette population ont évolué. Il y a eu une évolution clonale en deux parties. Ce protocole MELPHALAN-prednisone-thalidomide qui était devenu la référence a été comparé dans une étude (FIRST) publiée dans le *New England* au début des années 2010. Elle a comparé ce protocole à l'administration de REVLIMID (lénalidomide) et dexaméthasone pendant une durée limitée ou REVLIMID dexaméthasone jusqu'à progression. C'est particulièrement important pour comprendre l'étude présentée aujourd'hui, car les deux bras ne sont pas équilibrés : un bras a une durée limitée et le bras expérimental est administré jusqu'à progression. L'étude FIRST avait bien montré un net bénéfice à traiter les patients jusqu'à ce qu'il y ait une progression, ce qui peut être éventuellement une critique méthodologique de l'essai qui est présenté. Néanmoins, cela avait permis que le lénalidomide ait une ASMR III dans ce contexte.

Au même moment que l'étude était faite, un autre groupe avait comparé l'adjonction de bortézomib (VELCADE) avec MELPHALAN-prednisone au protocole avec un bénéfice observé, permettant d'avoir une ASMR III au VELCADE, sur une analyse intermédiaire qui montrait un gain en PFS avec un hazard ratio à 0,48.

En gros, aujourd'hui, il y a deux standards de traitement : MELPHALAN, prednisone et VELCADE en durée limitée et le REVLIMID-dexaméthasone jusqu'à progression. En France, la décision pour un protocole ou l'autre n'est pas claire. La moitié des cliniciens prescrit l'un et l'autre moitié l'autre. Cela dépend également de critères liés au patient : peut-il venir à l'hôpital ? Est-il très âgé ? Est-il comorbide ?

Le bras de référence de l'essai présenté aujourd'hui est considéré comme un standard de traitement mais n'est pas le traitement que reçoivent tous les patients non éligibles à une autogreffe en France.

Sur le plan de la méthodologie, c'est un essai de phase III, international, randomisé. La France n'a pas participé à cet essai en raison de l'autre essai qui comparait daratumumab avec le protocole REVLIMID-dexaméthasone. Il n'y avait pas de patients français dans cet essai.

Il est présenté aujourd'hui la première analyse intermédiaire programmée après observation de deux tiers des événements de PFS prévu (c'est toujours la première analyse intermédiaire qui sert à déposer un dossier) avec une médiane de suivi autour de 16 mois. Pour des patients qui sont censés avoir une survie globale autour de cinq ans, il est difficile de se faire une idée. Ils étaient randomisés 1:1 entre un traitement standard VELCADE-MELPHALAN-prednisone et VELCADE-MELPHALAN-prednisone + daratumumab pendant neuf mois. Les patients du bras daratumumab après les neuf mois continuaient à recevoir du daratumumab mensuel jusqu'à progression. On peut noter qu'il y a d'emblée un déséquilibre entre la durée des différents traitements qui peut-être peut contribuer à observer les différences entre les deux bras, bien qu'à la demande de l'EMA, des analyses ont été faites pendant la phase « d'induction » et la phase d'entretien qui sont consistantes.

Sur le plan des critères d'inclusion, c'est standard et pas critiquable. La population globale incluse est exactement similaire à celle qui avait été incluse dans l'essai historique VISTA, permettant de définir le bras standard. Sur le plan du schéma d'administration, le VELCADE est maintenant administré en sous-cutané. C'est devenu le standard de traitement. Plusieurs essais ont montré que cela permettait de limiter la toxicité notamment neurologique et hématologique du VELCADE, donc ce n'est pas critiquable. Sur le plan des résultats, le critère de jugement principal était la survie sans progression. Il y avait des critères de jugement secondaire prévus au protocole avec une analyse hiérarchisée. L'essai est donc considéré comme positif avec une survie sans progression dans le bras contrôle de 18 mois avec un intervalle de confiance entre 16 et 19 mois versus non atteint dans le bras expérimental avec un hazard ratio à 0,5 (intervalle de confiance entre 0,38 et 0,65 %). C'était assez consistant avec des taux de réponse nettement supérieurs dans le bras expérimental, qui sont très impressionnants pour cette population de sujets âgés. Il y avait un des taux de réponse complète très importants. Il y a plusieurs manières d'analyser les réponses complètes, mais quelle que soit la façon y compris avec la maladie résiduelle qui devient le standard d'évaluation de ce type de patients, 22 % des patients obtenaient des maladies résiduelles négatives, ce qui est extrêmement important dans cette population.

La survie globale est un jugement secondaire. Avec un délai de 16 mois d'observation, ce n'est pas possible de penser que l'on peut observer un bénéfice en survie globale. C'est la même chose que toutes les autres études dans ce contexte.

Finalement, sur le plan de la tolérance, on n'a rien de très nouveau. Nous observons les mêmes effets secondaires que ceux qui étaient observés avec daratumumab en contexte de rechute. À

noter un excès d'infection des voies respiratoires et de pneumonies qui sont une complication très habituelle du myélome, pour lequel il ne semble pas y avoir eu un excès de complications mortelles, mais à noter tout de même.

Les principales critiques : l'EMA les avait formulées, et il y a eu des tentatives de réponse : notamment sur les critères d'éligibilité pour les autogreffes, une analyse non prévue a été effectuée chez les patients considérés de façon formelle inéligibles à l'autogreffe avec un bénéfice. Sur le design de l'étude, les seules choses que nous pouvons dire, c'est qu'il y a des réponses plus importantes, en faveur d'un effet du daratumumab pendant la période « d'induction » et non pas de maintenance. Le bénéfice semble persister sur cette période d'induction.

J'ai formulé les principales critiques. Sur le fond du dossier, c'est un médicament qui a l'air d'être efficace ou en tout cas d'augmenter nettement la réponse antitumorale du myélome. Vraisemblablement, dans ce contexte où les réponses sont excellentes, je pense qu'il devrait y avoir un bénéfice en survie, mais c'est impossible à affirmer avec un suivi médian de 16 mois.

La revendication du laboratoire est un ASMR mineur. Je suis plutôt favorable.

Pour l'association de patients, Jean-Pierre.

M. Le P^r THIERRY.- La contribution de l'association prend la forme d'une enquête par questionnaire par internet qu'elle a l'habitude de faire dans une sorte de suivi de cohorte de plusieurs centaines de patients. Elle a eu des réponses pour 91 patients sous DARZALEX ou qui l'ont reçu. Pour 3/10, le médicament était arrêté (dans 80 % des cas pour manque d'efficacité). C'est un mixte entre une étude d'expérience patients et une étude de qualité de vie avec des déclarations spontanées pas forcément standardisée.

Cela montre bien le fardeau de la maladie de façon générale. Pour le DARZALEX, les retours, c'est que c'est supportable, que cela n'altérerait pas trop la qualité de vie. Le reste des commentaires est sur la prise en charge, notamment le poids de la prise en charge de la durée de la perfusion et l'importance de la relation et de la communication avec le médecin.

M. le D^r LENGLINÉ.- Cela s'administre comme le rituximab, en hôpital de jour avec une augmentation du débit pour éviter les réactions immédiates d'infusion qui sont faciles à gérer.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour les réactions et pour ton exposé, Étienne.

M. le D^r DEGOS.- Pour le moment, l'autogreffe chez les patients éligibles à l'autogreffe reste le traitement à privilégier en première intention. Là, il était administré à des malades qui n'étaient pas éligibles à l'autogreffe.

M. le D^r LENGLINÉ.- Tout à fait. Toutes les molécules des 10 dernières années du myélome n'ont pas permis de se passer de l'autogreffe. Il y a même une étude qui a montré qu'il y avait un impact délétère qui avait tenté de randomiser, de ne plus faire d'autogreffe chez les sujets

éligibles. Cela a montré que c'était délétère d'avoir ce type de stratégie. Dans la prise en charge du myélome, pour un patient considéré comme éligible pour recevoir une intensification thérapeutique avec du MELPHALAN à forme dose, cela reste le traitement de référence. Sur le daratumumab chez ces patients en première ligne éligibles, il y a des études en cours, mais elles ne sont pas disponibles.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est important.

M. Le P^r DUFOUR.- Il y a un déséquilibre entre les deux bras puisqu'il y a un traitement d'entretien avec le produit, mais ce traitement est associé à une corticothérapie, qui n'est pas à dose homéopathique. C'est quand même 20 mg de dexaméthasone qui a une activité dans le myélome. Ce n'est pas le cas dans l'autre bras. Est-ce qu'avec le bortézomib, des traitements d'entretien sont faits ? Cela existe avec le REVLIMID ? Avec le bortézomib, est-ce que cela existe ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Le problème de la distraction continue du bortézomib, c'est la toxicité cumulative, notamment neurologique, ce qui est un peu limitant. En pratique, ce n'est pas fait. Concernant la corticothérapie, les patients avant l'injection reçoivent 20 mg de dexaméthasone. Dans la période d'entretien, le traitement est administré mensuellement, donc 20 mg une fois par mois. Dans REVLIMID-dexaméthasone, c'est toutes les semaines et 40 mg. Je ne suis pas certain que cela contribue de façon majeure au bénéfice.

M. Le P^r DUFOUR.- Pour la toxicité, la toxicité pulmonaire n'est pas à la marge avec un certain nombre de pneumonies. C'est une complication du myélome. Entre les deux bras, en ce qui concerne les événements graves, il y a 41 % versus 32, ce qui n'est pas rien. Pour les pneumonies vraiment très graves, c'est 20 versus 3 avec 2 décès. Ce n'est pas anodin. Il y a un gain sur la survie sans progression, mais il y a quand même une toxicité qui n'est pas négligeable et qui peut peut-être poser des problèmes pour la suite des traitements.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est pareil : du coup, la toxicité, les patients qui reçoivent un traitement continu sont exposés en continu, notamment la corticothérapie, un médicament immunomodulateur. Sur l'évaluation de la gravité des événements, elle est difficile. Ce sont des patients fragiles et facilement hospitalisés en cas d'événement infectieux, souvent pour évaluer la situation. Dans les classifications de gravité des événements indésirables, une infection pulmonaire pour laquelle un patient est hospitalisé est un événement de grade III. Il est possible que certains événements respiratoires étaient moins sévères que ce qui semble ressortir.

D'ailleurs, sur la mortalité de ces pneumonies, dans une population de sujets âgés avec un myélome, nous nous attendrions presque à ce qu'elle soit plus importante.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je voudrais faire quelques remarques. Il y a un autre problème méthodologique dans cette étude : c'est une étude en ouvert. C'est gênant quand le critère de jugement est malgré tout subjectif, même si c'est un comité indépendant qui le regarde. Il y a le problème de la dexaméthasone : avant même le traitement d'entretien, dans le bras expérimental, les patients reçoivent de la dexaméthasone, donc les deux bras ne sont pas

vraiment comparables. Est-ce que l'effet lié au DARZALEX n'est pas simplement dû au fait il y ait un traitement d'entretien ?

Je sais qu'une analyse a été faite à la demande de l'EMA sur les 12 premiers mois, donc avant le traitement d'entretien par DARZALEX. C'est une étude post-hoc. Je ne suis pas sûr qu'il y ait eu un ajustement pour la consommation du risque alpha. On a du mal à le prendre en compte.

Pour moi, le plus important, c'est qu'il n'y aura probablement pas d'effet sur la survie globale, quand nous regardons les données à 16 mois, puisque 13,5 % des patients décédés dans le groupe contrôle versus 12,9 dans le bras expérimental avec un p à 0,67 et un risque alpha ajusté à 1 pour 10 000. Dans cette situation, sauf s'il y a une hécatombe dans le bras contrôle, il n'y aura pas d'effet sur la survie globale, d'autant que le risque alpha aura été consommé et qu'il faudra se fixer une limite de significativité encore inférieure.

En conclusion, je me demande si ce produit a réellement un effet en dehors du fait qu'il est pris comme un traitement d'entretien. Sans vouloir être pessimiste, je ne pense pas qu'il y aura d'effet sur la survie globale.

Je rappelle que comme souvent, c'est une étude de phase II certes, mais ouverte et non pas en double insu alors qu'il aurait été possible.

M. le D^r LENGLINÉ. - Sur le déséquilibre des deux bras, nous en avons parlé. Sur le double insu, c'est évident. Après, les critères de jugement dans un myélome, sont quand même assez objectifs. Il est vrai que ce sont des sujets âgés, qui doivent venir recevoir une fois par mois un placebo à l'hôpital. C'est discutable.

Sur le bénéfice en survie globale, évidemment, c'est complètement spéculatif. Nous pouvons dire que globalement, la qualité de la réponse est, à chaque fois que c'est regardé, associée à un bénéfice en survie globale dans les études subséquentes. La qualité des réponses observées dans le bras daratumumab, qui n'est pas liée à l'effet du traitement de maintenance puisque la meilleure réponse obtenue assez précocement, est quand même vraiment impressionnante dans cette population.

M^{me} le D^r DEGOS. - Tu peux commenter la maladie résiduelle ?

M. le D^r LENGLINÉ. - Jusqu'à il n'y a pas très longtemps, l'évaluation de la réponse du myélome était essentiellement basée sur la quantification d'un marqueur tumoral corrélé à la quantité de plasmocytes cancéreux, qui est la production de l'immunoglobuline monoclonale détectée par électrophorèse ou des techniques plus sensibles d'immunofixation.

Aujourd'hui, quand dans certaines hémopathies, nous avons possibilité de quantifier directement le nombre de plasmocytes cancéreux dans la moelle avec des techniques d'immunophénotypage par cytométrie en flux avec des marqueurs qui permettent de cibler cette population, d'analyser de façon plus profonde la quantité de cellules qui restent. Quand nous disons maladie résiduelle indétectable, cela signifie que nous avons analysé des centaines

de milliers d'événements (c'est-à-dire de cellules) dans la moelle osseuse et que nous ne trouvons des plasmocytes tumoraux. Plusieurs études ont montré que la quantité de réponses était associée à l'évolution de la maladie, ce qui est logique.

M. le P^r GUEYFFIER.- Il me semble qu'il y a pas mal d'études en cours qui devraient donner des réponses sur la survie globale, éventuellement dans des indications pas tout à fait les mêmes. Je pense que nous aurons les réponses sur la survie globale, mais qu'aujourd'hui on ne peut pas dire, comme Michel le soulignait. C'est très spéculatif.

M. le D^r KOUZAN.- Y a-t-il une corrélation entre maladie résiduelle indétectable et survie globale ?

Tu disais que dans les sujets inéligibles en France, on se répartit en moitié/moitié deux prises en charge. Est-ce que cette répartition moitié/moitié est identique dans les autres pays, notamment anglo-saxons, ou est-ce variable ?

M. le D^r LENGLINÉ.- La première réponse, c'est oui. Il a été observé une corrélation entre la quantité de maladie résiduelle et la survie. Une étude récente publiée dans *Blood* l'a montré.

La deuxième partie de la réponse, c'est sur la...

M. le D^r KOUZAN.- Dans les autres pays, est-ce la stratégie ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je pense que le bras standard de l'étude est beaucoup plus prescrit dans les pays anglo-saxons. L'attitude REVLIMID-dexaméthasone est plus française. Cela explique que l'intergroupe français du myélome a inclus des patients dans l'autre étude évaluant DARZALEX en première ligne chez les sujets âgés en association avec REVLIMID et dexaméthasone.

M. le D^r KOUZAN.- Nous avons une attitude où il n'y a qu'un traitement d'induction et une autre attitude où il y a traitement d'induction + entretien. Si, dans les autres pays, il n'y a pas de prédominance de l'attitude, pensons-nous que l'entretien amène vraiment quelque chose ?

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est la question. Dans le fond, il n'y a jamais eu de comparaison entre VELCADE-MELPHALAN-prednisone pendant neuf cycles et REVLIMID-dexaméthasone jusqu'à progression qui sont les deux stratégies considérées comme un standard de prise en charge.

Maintenant, nous aurons des réponses, puisqu'il y a un essai qui a déjà été présenté et qui va être publié dans les prochains jours, comparant REVLIMID-dexaméthasone jusqu'à progression et daratumumab-REVLIMID-dexaméthasone jusqu'à progression. On n'aura pas ce problème de déséquilibre entre les deux bras puisque les patients sont traités jusqu'à progression dans les deux bras.

M. le D^r KOUZAN.- Cela montre quoi ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Un bénéfice.

M. le P^r GUEYFFIER.- Sur quel critère ?

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est exactement pareil : première analyse intermédiaire avec un suivi médian de moins de deux ans et...

M. LE PRÉSIDENT.- Nous jugeons sur le dossier à disposition. Nous pourrions en parler en aparté, mais nous devons juger sur pièce.

[REDACTED], pour la HAS.- Sur l'étude MAIA, dont nous avons les premiers résultats publiés en fin d'année 2018, le laboratoire va déposer une extension d'indication pour l'inscrire.

M. le D^r LENGLINÉ.- Ils auraient pu le faire en même temps.

[REDACTED], pour la HAS.- Il y a un décalage. Pensez-vous que les résultats seront meilleurs avec cette association ?

M. LE PRÉSIDENT.- Nous verrons. Ce n'est pas le dossier.

Nous comprenons qu'il y a des limites méthodologiques en termes de durée de suivi, d'évaluation, de non-évaluation de la survie globale. Nous comprenons que l'expert est tout à fait favorable à ce produit d'après les résultats assez spectaculaires sur la survie sans progression et maladie résiduelle. Je pense que la précision demandée par l'EMA est importante, puisque réellement, le traitement d'entretien risque de perturber les résultats.

Le laboratoire prend en considération le fait qu'il n'y a pas de résultat sur la survie globale. Il demande SMR important et ASMR IV en attendant des résultats complémentaires qui ne devraient pas tarder. Il nous appartient de les juger.

Nous passons au vote. Le laboratoire demande un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 17 voix

SMR modéré : 3 voix

Pour l'ASMR le laboratoire demande un ASMR IV. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 11 voix

ASMR V : 9 voix

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Est-ce que des personnes souhaitent être identifiées ?

M. le D^r ROSENHEIM.- Oui, je veux être identifié. Je voudrais justifier mon vote par l'absence prévisible d'effet la survie globale.

M. LE PRÉSIDENT.- D'après toi !

M. le D^r ROSENHEIM.- Non, d'après les données. Je ne vois pas comment on peut passer d'un p à 0,60 à un p inférieur à 10/1000...

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons compris l'argumentaire. Le laboratoire demande un ISP sur nos critères habituels. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

Contre l'ISP : unanimité.

Merci beaucoup.

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

