



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 février 2023

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. LIVTENCITY - Examen – Post-AMM – Première demande/LIVTENCITY — Examen – Inscription (CT)

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous passons à LIVTENCITY. Nous faisons entrer Madame Alain et Guillaume Martin-Blondel.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Ils ne sont pas encore arrivés.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous commençons par le droit commun puis l'accès précoce ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous pouvons traiter les deux dossiers en même temps puis faire le vote de l'un puis l'autre.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous ferons le droit commun d'abord, puisque ce matin nous avons fait pareil.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Exactement.

(Sophie Alain et Guillaume Martin-Blondel rejoignent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Bienvenue à nos deux experts pour évaluer le dossier LIVTENCITY. Le dossier va être présenté par notre chef de projet. Il y aura ensuite nos deux experts externes et également Séverine Ansart et Elisabeth Aslangul en ce qui concerne les rapporteurs spécialistes internes, et Sylvie Chevret sur le plan méthodologique. Il y aura également une contribution écrite de l'association Renaloo. Nous voyons à la fois le droit commun et l'accès précoce.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Martin-Blondel en situation de conflit d'intérêts. La commission a souhaité auditionner Madame Alain dans le cadre de la dérogation permise par la charte de l'expertise sanitaire malgré les liens identifiés.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez la demande d'inscription en droit commun, aux collectivités et en ville, de la spécialité LIVTENCITY, ainsi qu'une demande d'accès précoce post-AMM.

Cette spécialité à base de maribavir a actuellement une AMM avec le schéma posologique de 400 milligrammes deux fois par jour pendant 8 semaines, par voie orale. L'indication est la suivante. Il s'agit du traitement de l'infection et/ou de la maladie à cytomégalovirus réfractaire (avec ou sans résistance) à un ou plusieurs traitements antérieurs, y compris le ganciclovir, le valganciclovir, le cidofovir ou le foscarnet, chez les patients adultes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en compte les recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des agents antiviraux.

Ce produit a bénéficié d'ATU nominatives depuis décembre 2017, puis, dans le nouveau régime, d'une autorisation d'accès compassionnel depuis octobre 2021.

Les revendications du laboratoire sont une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM et, dans le cadre du droit commun, un SMR important, un ISP et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique.

Comme cela a été rappelé, nous avons sollicité en expertise externe le Professeur Martin-Blondel. La commission a souhaité auditionner le Professeur Alain. Nous avons également un rapport commun d'expertise de Séverine et Elisabeth ainsi qu'un avis méthodologique de Sylvie. Une contribution d'association de patients a été fournie pour ce dossier, à savoir l'association Renaloo. Je vous repasse la parole pour les experts, Michel.

Michel Clanet, Vice-Président.- Qui commence, entre Madame Alain et Monsieur Martin-Blondel ? Madame Alain ?

Sophie Alain.- Oui, si vous voulez. Je vous remercie de m'avoir invitée à participer à cette commission. Je précise juste que je ne suis pas infectiologue, mais virologue. Je ne suis donc pas prescripteur direct des molécules, mais je me contente de donner des conseils en fonction de ce que nous savons au niveau du CNR.

J'ai fait assez sommaire. L'objectif est surtout de vous poser le cadre dans lequel le bénéfice du médicament pourrait être le plus intéressant. J'ai répondu aux questions que vous m'aviez données.

La première question est celle de la pathologie et de sa gravité. Il faut savoir que les pathologies liées au CMV sont responsables d'une très forte morbidité et mortalité en post-greffe, que ce soit la greffe d'organe ou que ce soit la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Malgré l'introduction des traitements prophylactiques qui sont maintenant anciens, puisqu'ils datent de 2006 avec les traitements prophylactiques efficaces pour les greffes d'organe, le valganciclovir, et l'introduction toute récente du letermovir en prophylaxie pour les receveurs de cellules souches hématopoïétiques, quand on regarde les études on voit qu'il persiste des infections liées au CMV après l'arrêt de la prophylaxie, que l'on appelle des infections tardives.

Elles ont des conséquences variables, mais elles peuvent avoir comme conséquence des maladies à CMV quand on laisse évoluer la réplication du CMV sans traitement.

Dans ces infections et ces maladies à CMV, il y en a un certain nombre qui sont dites réfractaires. Cela veut dire qu'elles ne répondent pas au traitement antiviral, soit parce que la charge virale persiste ou ne diminue pas de plus de 1 log, soit parce qu'on a une persistance et une évolution des signes cliniques. Dans ce cas, il est recommandé au niveau international, et c'est ce que nous recevons au CNR, de faire une recherche de résistance.

Ici, dans le graphique qui s'appelle « nombre de recherches de résistances et mutations réalisées par le CNR de Limoges de 2006 à 2022 », donc avec uniquement les patients que nous recevons ici à Limoges et pas les patients parisiens par exemple, vous voyez en rouge le nombre de demandes. Cela vous donne approximativement, parce que certains patients ont deux ou trois recherches, l'idée de la fréquence des infections réfractaires qui justifient un génotype. En bleu, vous avez le nombre de recherches qui aboutissent à la découverte d'une mutation connue, donc une mutation reconnue comme étant responsable de résistance. Vous

voyez que c'est un peu plus du tiers de ces demandes. Vous voyez aussi à côté que nous avons parfois des mutations nouvelles qu'il faut identifier, et cela fait partie du travail du CNR aussi.

Quand on regarde par pathologie les infections réfractaires, qui sont donc soit réfractaires sans résistance soit réfractaires avec une résistance, on voit que ce sont essentiellement, pour la majorité des patients, des receveurs de cellules souches hématopoïétiques et des receveurs de reins.

Pour vous donner une idée du suivi que réalise le CNR à travers ses cohortes, nous avons une première cohorte française et une deuxième cohorte française. Celle de 2006 à 2010, c'était l'époque où nous avons une prophylaxie en greffe d'organe qui était réservée aux R- et pas de prophylaxie en greffe de cellules souches, et puis il y a Orphavic, qui n'a toujours pas de prophylaxie en greffe de cellules souches et une prophylaxie plus universelle en greffe d'organe.

En fait, quand on regarde « Total SOT et CSH », on voit qu'on a toujours des infections réfractaires, soit avec un génotype positif, donc avec une souche résistante, soit en non-réponse sans résistance, c'est-à-dire celles qui sont réfractaires sans résistance. Vous voyez qu'en fait, nous avons véritablement une persistance de ces infections même avec l'introduction des prophylaxies. C'est quelque chose que nous voyons encore maintenant, même avec l'introduction de la prophylaxie par le letermovir.

Voilà à peu près le poids de ces infections au sein des infections à CMV traitées chez les patients. Nous avons essayé de rapporter les infections résistantes, et pas les réfractaires, parce que pour l'instant nous n'avons pas tous ces chiffres. Les résistances, c'est quelque chose qui reste rare. C'est entre 1 % et 2 % de l'ensemble des greffes selon le type de greffe en 2021.

Par contre, c'est grave parce que dès lors qu'on a une infection qui ne disparaît pas ou qui ne se résout pas spontanément, il faut traiter, mais traiter ne suffit pas, il faut également réduire l'immunosuppression. C'est dans toutes les recommandations internationales. Or, réduire l'immunosuppression augmente le risque de rejet ou de réaction du greffon contre l'hôte, évidemment, quand il s'agit d'une greffe de moelle.

Les traitements alternatifs, qui sont ganciclovir quand on a mis du foscarnet en premier, ou le foscarnet et éventuellement le cidofovir — qui est très peu utilisé — quand on a mis du ganciclovir en premier pour traiter l'infection, ont une toxicité hématologique pour le ganciclovir, avec des neutropénies et des lymphopénies, et une toxicité rénale pour le foscarnet, avec une tubulopathie qui apparaît environ dans les 10 jours après la première administration. En particulier chez les greffés rénaux, le foscarnet est quelque chose que personne n'aime utiliser.

Nous avons donc en plus une difficulté d'adaptation du ganciclovir ou du valganciclovir à la fonction rénale, avec des recommandations qui font qu'on change tout le temps de dose. Cette fonction rénale qui est très fluctuante, notamment en greffe de rein, qui est notre grand pourvoyeur d'infections réfractaires, fait que nous avons une efficacité moindre du ganciclovir ou du valganciclovir. Cela a donc un impact sur l'émergence de résistances et cela peut aussi avoir un impact sur la sélection de résistances qui sont ce que l'on appelle des multiple drug

resistances, donc des résistances dans l'ADN polymérase, avec une impasse thérapeutique potentielle.

Je ne voudrais pas être trop longue donc je vais aller un peu plus vite. Sur la diapositive suivante, je vous ai récapitulé les forces et faiblesses des inhibiteurs de polymérase qui sont les traitements actuels, donc avant l'implémentation potentielle du maribavir. Ce sont des molécules qui sont puissantes, et c'est quelque chose qui n'est pas du tout discuté. Elles diminuent rapidement la charge virale. Elles permettent d'atteindre une indétectabilité rapidement, en 1 à 3 semaines. Elles se concentrent bien dans les tissus et le liquide céphalo-rachidien et malheureusement, elles ont quelques inconvénients. Le premier inconvénient est la toxicité hématologique et rénale pour ces antiviraux. C'est également le fait que le cidofovir et le foscarnet sont des antiviraux à large spectre, donc ils ont une toxicité qui est rénale, mais qui est aussi parfois muqueuse et parfois hématologique.

Le cidofovir a une demi-vie assez longue et donc il n'est pas toujours très facile à gérer, et ces deux molécules s'administrent sous forme intraveineuse. Évidemment, le principal problème est également l'émergence de résistances croisées aux trois molécules ou au moins à deux d'entre elles, ganciclovir et cidofovir. Sur la diapositive suivante, vous allez voir pourquoi.

Si vous regardez ce schéma que nous avons publié dans la Revue française des laboratoires, vous voyez que les trois molécules, ganciclovir, cidofovir et foscarnet, de même que l'aciclovir d'ailleurs, ciblent l'ADN polymérase du virus. Le ganciclovir est primophosphorylé par la kinase virale d'UL97 et les deux autres sont directement actifs, directement pris en charge dans la cellule infectée.

En fait, dès qu'on met du ganciclovir, la première ligne de résistance, si le virus émerge, est la kinase UL97. La deuxième ligne de résistance est la polymérase. Si on a d'emblée des mutations dans la polymérase, on va avoir une résistance croisée au moins au cidofovir et potentiellement au foscarnet. C'est ce qui pose le principal problème de l'administration prolongée de ces antiviraux d'un point de vue virologique et pas du point de vue de la toxicité.

Sur la diapositive suivante, je vous ai juste montré que le maribavir était une molécule assez différente. En fait, le maribavir agit par compétition avec la kinase virale UL97. Cela veut dire qu'on ne peut jamais le donner avec le ganciclovir. Du coup, son mode d'action est qu'il va bloquer principalement la sortie des capsides néoformées hors du noyau, mais la kinase virale est une kinase ubiquitaire, donc elle agit aussi au niveau de la phosphorylation de la protéine accessoire de la polymérase virale. Elle agit également à différents autres niveaux du cycle viral. C'est donc un médicament qui a comme principal effet de bloquer la sortie des capsides néoformées, mais qui a également un potentiel sur la réplication et éventuellement sur l'encapsidation du virus, mais je pense que c'est plus mineur.

Il est actif sur le CMV résistant aux inhibiteurs de polymérase et il a une très bonne tolérance. Il a comme inconvénient d'inhiber la phosphorylation du ganciclovir, évidemment.

Quelle est la stratégie thérapeutique actuelle ? Évidemment, j'ai mis un peu la charrue avant les bœufs. En cas de non-réponse, il s'agit premièrement de baisser l'immunosuppression, d'essayer de changer de molécule et de faire un génotype de résistance. D'emblée, on baisse l'immunosuppression. Quand on change de molécule, c'est ce que je vous ai dit tout à l'heure,

s'il y a du ganciclovir, on donne du foscarnet, avec donc une toxicité rénale à gérer. Si on a donné du foscarnet en première intention, ce qui est le cas parfois en greffe de cellules souches hématopoïétiques, on va donner du ganciclovir en deuxième intention avec risque de toxicité hématologique. Les infectiologues et les cliniciens choisissent cela un peu en fonction du profil de leur patient.

Quand on a un échec de ces molécules, la deuxième ligne thérapeutique est éventuellement l'autre molécule qui n'a pas encore été utilisée, voire le cidofovir. Le maribavir s'insère ici, en deuxième ligne de traitement, en cas de non-réponse à la première ligne de traitement, avec un seul bémol qui est son absence de pénétration correcte au niveau des tissus ophtalmiques et neurologiques qui fait que l'on ne peut pas la donner pour traiter des maladies ophtalmiques et neurologiques, mais c'est dans les RCP du produit.

En cas de maladie menaçant le pronostic vital, on propose parfois d'associer des antiviraux. Quand il y a une maladie qui menace le pronostic vital, un patient qui est en réanimation, nous proposons d'associer éventuellement au maribavir ou à la ligne thérapeutique actuelle un deuxième antiviral. Le problème est que quand on associe ganciclovir et foscarnet, on a la double peine, en termes de toxicité. Quand on a du maribavir, étant donné qu'il n'y a pas d'antagonisme, on peut également associer les autres antiviraux.

En cas de résistance au maribavir, on peut encore proposer un anti-polymérase, s'il n'y avait pas déjà une résistance à cette molécule, parce que de par les molécules qui correspondent à la résistance du maribavir dans la protéine UL97, le maribavir ne confère pas de résistance croisée aux autres antiviraux. Il est très exceptionnel d'avoir du maribavir et de sélectionner, à cause du maribavir, une résistance au ganciclovir. Il est impossible de sélectionner une résistance au foscarnet ou au cidofovir, parce que le mécanisme et la cible sont complètement différents.

Quand on a une maladie qui est réfractaire parce que le virus échappe au traitement parce qu'on a diminué les doses de ganciclovir ou de foscarnet, pour une question d'intolérance ou une question d'altération de fonction rénale, nous suggérons, au niveau du CNR, d'utiliser le maribavir le plus tôt possible. C'est le conseil que nous donnons en général, de manière à limiter la toxicité en se disant que de toute façon, même s'il y a une résistance qui émerge, on pourra toujours traiter par les médicaments plus toxiques. Tout cela est évidemment à adapter au cas de chaque patient.

Concernant la question des comparateurs cliniquement pertinents, j'ai déjà répondu. Oui, il y a des comparateurs cliniquement pertinents, mais qui ont un problème majeur de toxicité. Quelque part, ce sont des comparateurs qui ont des inconvénients qui peuvent empêcher de les utiliser.

Le besoin médical est-il actuellement couvert ? Non, et c'est la raison pour laquelle quand le protocole SOLSTICE s'est mis en place, en tant que CNR nous avons réclamé à cor et à cri la mise en place d'une ATU pour le maribavir en plus du protocole SOLSTICE, parce qu'en fait, et je pense que vous pourrez interroger l'ensemble des cliniciens, il y avait une demande extrêmement forte d'avoir cette molécule en accès potentiel pour des patients qui justement ne pouvaient pas tolérer la mise en route du foscarnet, en particulier en greffe rénale.

Sur la diapositive suivante, il y avait la critique des données disponibles, mais peut-être que nous le discuterons tous ensemble. Je pense que vous allez avoir une intervention là-dessus. Voulez-vous que je passe plus vite ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous allons demander l'intervention de Guillaume Martin-Blondel, peut-être.

Guillaume Martin-Blondel.- À votre convenance. Merci, Madame Alain. Je ne suis pas virologue, mais clinicien. On m'a demandé surtout de focaliser mes propos sur les données publiées dans l'essai SOLSTICE, qui représentent la plus grande partie des données générées dans l'indication curative qui nous intéresse aujourd'hui.

C'est une étude de phase 3 multicentrique en ouvert qui a inclus un nombre relativement important de patients au vu de la rareté de la pathologie, avec 352 patients transplantés d'organe solide ou allogreffés de plus de 12 ans ayant une maladie qui est pertinente parce que c'est une infection à CMV réfractaire, définie comme l'absence de décroissance d'au moins 1 log de l'ADNémie CMV après au moins 14 jours de traitement bien conduit par les alternatives dont vous avez entendu parler juste avant.

Les patients étaient randomisés entre recevoir 400 milligrammes de maribavir deux fois par jour par voie orale pendant 8 semaines ou recevoir le traitement décidé par l'investigateur, qui était ces molécules dont vous avez entendu parler, le ganciclovir ou le valganciclovir principalement pour 48 %, le foscarnet pour 40 %, le cidofovir pour 5 %, et une bithérapie foscarnet-ganciclovir chez 6 % des patients pendant 8 semaines, avec possibilité en cas d'échec, dans le bras IAT, de recevoir le maribavir en sauvetage.

Il y avait donc 235 patients traités par maribavir et 117 dans le groupe IAT sur une randomisation 2 pour 1, avec 60 % de transplantés d'organe solide, principalement rénaux, et 40 % d'allogreffés de cellules souches, avec une ADNémie qui est globalement superposable entre les deux groupes. Nous pourrions le discuter, et c'est probablement là que Madame Alain aura des choses à dire, mais j'identifiais un déséquilibre entre les groupes avec peut-être une proportion plus importante de patients ayant une infection réfractaire avec résistance prouvée dans le groupe traitement décidé par l'investigateur.

Le critère de jugement principal était la négativation de l'ADNémie à S8, soit à la fin du traitement par maribavir, et ce critère de jugement principal était significativement plus souvent atteint dans le groupe maribavir. Il y a une analyse en sous-groupe qui comme d'habitude est limitée par ce caractère d'analyse en sous-groupe, qui montre que le bénéfice est maintenu en fonction de l'âge, du type de greffe, du niveau de l'ADNémie initial, mais on a l'impression que le bénéfice était surtout patent chez les patients qui avaient une infection réfractaire avec des mutations de résistance documentées pour les molécules utilisées dans le bras IAT, et que dans l'analyse en sous-groupe il n'y avait pas de différence significative lorsque c'était des infections réfractaires sans résistance documentée.

Le critère de jugement secondaire était évalué à 16 semaines, soit 8 semaines après la fin du traitement par maribavir, et était représenté par la proportion de patients ayant une clairance virale et une maladie CMV contrôlée. Là encore, ce critère de jugement secondaire était plus souvent atteint dans le groupe maribavir.

Je trouvais que cela mettait bien en évidence l'extrême fragilité de ces patients parce que finalement, la proportion de patients ne remplissant pas ce critère de jugement secondaire était très élevée dans les deux groupes, mais donc aussi dans le groupe maribavir, avec des patients qui étaient de nouveau affectés par une symptomatologie en lien avec la maladie CMV et/ou une réplication virale. Ceci laisse penser que 8 semaines de traitement par maribavir, au vu de la fragilité de ces patients et de leur degré d'immunodépression, ne régleront pas définitivement le problème, ce qui pose la question d'un traitement plus prolongé que 8 semaines et de la nécessité de retraiter ces patients ensuite.

Clairement, et Madame Alain l'a beaucoup mis en avant, la tolérance dans le groupe maribavir était meilleure que dans le groupe IAT, avec notamment :

- une moindre proportion de patients qui ont dû arrêter le traitement par maribavir du fait d'effets indésirables en lien avec le traitement, ces effets indésirables étant principalement la dysgueusie ;
- une proportion bien moindre de toxicités rénales quand on comparait au foscarnet ;
- une proportion bien moindre de toxicités hématologiques quand on comparait au ganciclovir ou valganciclovir.

Je rejoins complètement Madame Alain pour dire que pour les cliniciens prenant en charge des patients transplantés d'organe solide ou allogreffés de cellules souches hématopoïétiques ayant une infection à CMV réfractaire, qu'elle soit associée ou non à une mutation, les stratégies thérapeutiques ont un index thérapeutique qui est étroit parce que l'efficacité est imparfaite et parce que la tolérance est très rapidement un facteur limitant sur le plan hématologique avec le ganciclovir et sur le plan néphrologique avec le foscarnet et avec le cidofovir.

Clairement, le maribavir par voie orale, alors que les autres stratégies thérapeutiques sont par voie intraveineuse, semble associé à un réel avantage permettant de répondre à un besoin qui n'est clairement pas couvert, dans une population très particulière de patients extrêmement fragiles sur le plan immunitaire. C'est justement cette immunodépression qui est responsable de ces réplifications CMV non contrôlées, qui à l'occasion d'une pression de sélection liée à un traitement antiviral utilisé à des posologies non adéquates, posologies qui ont été diminuées pour des problématiques de toxicité, vont générer de la résistance.

Il y a donc un avantage, semble-t-il, en termes d'efficacité. Il y a un avantage qui semble net en termes de tolérance. Les questions que les résultats m'ont fait me poser étaient les suivantes, et je pense que Madame Alain en discutera par rapport à cette analyse en sous-groupe et à sa pertinence dans le groupe n'ayant pas de mutation détectée, parce que j'imagine qu'il y a des infections réfractaires pour lesquelles les mutations ne sont pas forcément détectées.

Il y a la question du risque d'émergence de résistance au maribavir, et Madame Alain pourra commenter aussi. Cela semble être un événement qui n'est pas rare dans le groupe maribavir et qui pose la question de la barrière génétique à la résistance de cette molécule.

Il y a l'avantage de la voie orale.

Il y a une grosse limite du maribavir, à savoir l'absence de diffusion au niveau du système nerveux central et au niveau oculaire, qui fait que ce ne sera pas une alternative dans les infections qui sont pourtant les plus difficiles à traiter, à savoir celles du système nerveux central.

La population cible, d'après les données présentées, est celle des patients immunodéprimés, allogreffés ou transplantés d'organe solide qui présentent une infection à CMV réfractaire, avec des données qui sont plus solides pour ceux qui ont une résistance documentée, je pense, les données étant à mon sens à consolider quand il n'y a pas de résistance documentée.

On pourra se poser la question, et c'est le clinicien infectiologue qui prend en charge, notamment des populations qui ne sont pas forcément transplantées d'organe ou pas forcément allogreffées de cellules souches hématopoïétiques. Il n'y a pas de données ici, mais il y aura des besoins parce ce que ce sont des situations qui peuvent affecter aussi nos patients vivant avec le VIH ou des patients ayant une hémopathie maligne. Ce sera plus rare que chez les patients transplantés d'organe solide ou allogreffés de cellules souches hématopoïétiques, mais il y aura des demandes, pour lesquelles les réponses sont systématiquement négatives jusqu'à présent, de pouvoir obtenir du maribavir soit parce qu'on a une infection résistante soit parce qu'on a une toxicité importante des traitements antiviraux utilisés.

Au sein des options thérapeutiques chez ces patients ayant une infection à CMV réfractaire ou résistante, le maribavir représente une alternative qui répond à un besoin non couvert au vu des stratégies thérapeutiques actuellement disponibles.

Je suis à votre disposition si vous avez des questions.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci. Nous allons demander à Séverine et Élisabeth de nous dire ce qu'elles en pensent. Avez-vous prévu de parler toutes les deux ou que l'une d'entre vous parle pour les deux ?

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Nous parlons toutes les deux, mais les deux topos ont été extrêmement complets, à la fois sur la prise en charge des patients virémiques le plus souvent et immunodéprimés secondairement à une greffe d'organe solide ou de cellules hématopoïétiques. La stratification dans la thérapeutique a bien été rappelée.

En fait, j'avais une question pour Madame Alain. On a cru comprendre dans la publication que 21 % des sujets avaient un changement d'acide aminé dans le groupe maribavir, qui potentiellement pouvait conférer une résistance au maribavir. Avons-nous des données plus précises sur la sélection de la résistance par le produit ?

Sophie Alain.- En fait, il y a deux choses. Il y a deux types de mutations. Dans l'analyse qui a été faite, sur laquelle je me suis un peu penchée, il y a quelques mutations qui sont présélectionnées par le ganciclovir, et pour moi, c'est quelque chose qui justifie un génotype avant le traitement. Il y a quelques mutations qui sont sélectionnées par le ganciclovir, et nous l'avons vu chez plusieurs patients. Nous en avons publié un et nous avons vu deux autres patients avec ces cas de mutation.

Clairement, il faut les détecter parce qu'elles ne donnent pas forcément une résistance de haut niveau au ganciclovir, donc les patients végétent un peu sous ganciclovir et si on ne les détecte pas, on aura un échec du maribavir. Je ne sais plus vous dire combien de patients, mais il y avait quelques patients dans ces 20 % qui étaient de ce type.

Il y a en parallèle l'émergence potentielle de résistance au maribavir, et c'est quelque chose qui existe, qui a été assez bien analysé dans l'étude de phase 2 où ils ont trouvé 12 % ou 14 % de résistances, si je ne dis pas de bêtise. Quand nous avons regardé la toute première ATU où le maribavir était encore chez VIROPHARMA, puisque nous avons eu la chance en France d'avoir des patients qui ont eu le maribavir, nous étions aussi à 14 %.

Ce chiffre de résistance de 14 %, ou 12 %, ou peut-être 20 % - mais je trouve quand même que cela fait beaucoup -, est celui que nous retrouvons, puisque nous avons eu aussi 30 patients dans le dernier PUT, qui ont eu du maribavir tout récemment. Nous avons eu 30 patients qui ont eu des recherches de résistance, et c'est pareil, nous avons eu 5 patients avec des mutations de résistance. Nous sommes donc sur quelque chose d'assez stable, finalement. Je pense que c'est à prendre en compte tel quel. Il ne faut pas le surestimer ni le sous-estimer.

Je ne vous ai pas mis le graphique, mais en revanche, ce qui est intéressant, c'est que quand on regarde les mutations qui émergent, ce sont essentiellement des mutations dans un domaine d'UL97 de la kinase qui n'est pas du tout concerné par le ganciclovir, pour le coup. C'est 409, 411, qui sont les mutations majoritaires, et ces mutations ne croisent pas du tout avec le ganciclovir, et évidemment, on ne sélectionne pas de mutation aux autres antiviraux.

En fait, quelque part, si on « gâche » le maribavir pour des questions de tolérance ou si on souhaite l'utiliser en premier justement pour des questions de tolérance, normalement on ne doit pas avoir d'impact sur des traitements futurs, donc a priori pas de perte de chance pour des traitements futurs pour les patients. C'est un peu dans cet état d'esprit que nous l'avons recommandé aussi pour des patients réfractaires quand il y a eu les ATU, même s'il n'y avait pas de résistance, en nous disant que le bénéfice sur la toxicité était un bénéfice en soi. Je ne sais pas si nous avons eu raison, mais c'était l'idée de notre façon de faire. Je ne sais pas si j'ai répondu à votre question.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Si, vous avez répondu. Votre réponse est très intéressante pour nous.

La deuxième question sur laquelle nous voulions revenir est la suivante. Finalement, nous avons vu une utilisation de la molécule pendant 8 semaines. Or, le plus souvent, ces patients rechutent. En tout cas, leur virémie rechute.

La question est la suivante, mais elle est aussi pour Monsieur Martin-Blondel. Est-ce qu'il y aura besoin d'un traitement d'entretien ? Va-t-on enchaîner les cures, les cycles de traitement avec le maribavir ? C'est un peu la question de toute la prise en charge ultérieure, parce qu'une fois qu'on l'aura prescrit une première fois et qu'on aura négativé la charge CMV, elle risque quand même de réapparaître, et alors qu'en sera-t-il, puisqu'on va essayer de ne pas diminuer le traitement immunosuppresseur le plus possible ?

Guillaume Martin-Blondel.- C'est ce que je suggérais sur l'analyse du critère de jugement secondaire. En fait, c'est très révélateur du degré d'immunosuppression de ces patients. C'est la vraie vie de patients qui restent immunodéprimés du fait de leur allogreffe de cellules souches compliquée d'une GVH, compliquée de complications qui vont nécessiter de poursuivre un traitement immunosuppresseur, ou chez les transplantés d'organe solide.

Dans les documents fournis, la firme évoque elle-même la possibilité d'avoir des traitements plus prolongés éventuellement. L'idée que je m'en fais, mais Madame Alain aura probablement son opinion sur la question, c'est la discussion sur l'intérêt d'une prophylaxie secondaire chez ces patients qui ne me semble pas avoir été appliquée dans l'étude SOLSTICE, et la position éventuelle du letermovir en prophylaxie secondaire chez les patients qui ont des risques importants de réactiver à partir du moment où ils ont négativé sous maribavir et où on n'expose pas le letermovir à une réplication virale CMV. Il y a donc cette possibilité-là, de leur proposer une prophylaxie secondaire.

Il y a aussi la possibilité d'avoir à être confronté à plusieurs épisodes récurrents d'infection à CMV et de nécessiter plusieurs lignes thérapeutiques réutilisant le maribavir. Cela me semble assez probable dans le contexte d'immunodépression important de ces patients.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Merci.

Michel Clanet, Vice-Président.- Séverine ?

Séverine Ansart, membre de la CT.- Je n'ai pas d'élément autre à ajouter puisque je crois que tout a été détaillé. Je vais peut-être juste insister sur la tolérance. Cela a été souligné, mais nous avons 9 % de neutropénies dans le groupe maribavir contre 22 % dans le groupe « IAT », donc une tolérance satisfaisante, avec comme principal effet secondaire la dysgueusie qui a nécessité un arrêt de traitement dans seulement 0,9 % des cas. Cela reste un arrêt de traitement lié à cela qui est modeste.

La seule chose que nous voulions éventuellement ajouter, c'est que dans la population d'étude qui a été très bien décrite par Guillaume, on avait 29 patients, c'est-à-dire environ 9 % de la population, qui avaient des signes cliniques, en tout cas qui avaient soit un syndrome viral, soit une maladie à CMV en tant que telle. Pour le reste des patients qui ont été inclus, on était sûr de la réplication virale.

Sinon, merci pour les éléments sur la résistance.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Séverine. Nous écoutons Sylvie Chevret, puis l'association Renaloo.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je vais juste ajouter quelques petites choses, notamment le fait que la population était hétérogène, de mon point de vue, puisque notamment la randomisation a été stratifiée sur la valeur de la charge virale initiale et il y avait quand même trois groupes. Cela allait de bas à intermédiaire ou élevé. Notamment, et pour le coup ce n'était pas stratifié, mais la proportion de malades n'était pas du tout majoritaire. La plupart des malades avaient une infection, mais pas une maladie. Il y en avait quand même. D'ailleurs,

c'était un sous-groupe qui a été défini comme intéressant, puisqu'il y avait une analyse en sous-groupe chez les malades symptomatiques qui devait être analysée séparément.

La deuxième chose est que le comparateur était au choix de l'investigateur, et je me suis interrogée sur l'hétérogénéité potentielle du choix de ces traitements, d'autant plus que la population incluse pouvait avoir une résistance ou pas à l'un de ces traitements, comme vous l'avez souligné.

Ce qui m'a frappée, c'est que dans cette population contrôle il y avait une hypothèse d'efficacité sur le critère de jugement principal qui était de 40 % dans le bras contrôle, et en fait, quand on regarde les données observées, ce n'est même pas un quart. Cela m'a étonnée de voir que l'effet était moindre dans le bras traité, puisqu'ils escomptaient 60 % de réponse et ils n'en ont observé que 55 %, mais surtout le fait que ce qui a pesé dans la comparaison, c'est le très mauvais résultat dans le bras contrôle. Je ne savais pas si vous aviez des éléments à ajouter sur ce mauvais résultat.

Enfin, c'était une étude en ouvert sur un critère biologique mesuré à la semaine 8. On m'avait sollicitée pour une question précise concernant le fait qu'en cas de traitement de secours les malades étaient considérés comme des échecs, ce qui représente quand même un quart des malades en échec du bras expérimental et du bras contrôle. C'est la même chose dans les deux bras. Vous m'avez interrogée sur le biais d'attrition que cela pouvait donner. Ce n'est pas un biais d'attrition, puisqu'ils sont considérés comme des échecs. Au pire cela pouvait être un biais de mesure, mais comme il n'est pas différentiel cela ne me semble pas très gênant.

Il y a quand même beaucoup de données manquantes. Il faut que vous sachiez qu'un échec sur deux s'explique soit par un changement de traitement, soit par une donnée manquante à la semaine 8. Ce pourcentage élevé de données manquantes m'a semblé assez étonnant aussi. Elles sont liées à des sorties prématurées de l'étude dont les causes précises ne semblent pas avoir été clairement rapportées, en termes de mesures manquantes sur la CV qui s'expliquent par une sortie prématurée de l'étude, puisque c'est 21 sur 24 dans le bras contrôle et 16 sur 17 dans le bras expérimental.

Voilà, je crois que j'ai dit tout ce que je voulais ajouter par rapport à ce qui n'a pas été dit auparavant. Merci.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Sylvie. Nous avons une contribution de l'association Renaloo. Qui la présente ?

Fatiha Barka, membre de la CT.- C'est moi. Renaloo est une association agréée au niveau national qui recense plus de 8 000 adhérents. En ce qui concerne l'impact de la maladie, ils évoquent un quotidien lourd, généré par de fréquentes hospitalisations, avec un besoin d'être accompagné par des proches aidants, ce qui a également un impact financier vis-à-vis des personnes qui les accompagnent, sur lequel ils insistent énormément dans leur contribution.

Concernant les traitements actuels utilisés, ils évoquent les antiviraux spécifiques parfois sous forme d'injection intraveineuse tels que le ganciclovir, le valganciclovir, le cidofovir et le foscarnet, qu'ils considèrent comme étant actuellement très efficaces malgré :

- le fait que 3 mois de prophylaxie orale anti-CMV génère des virémies hebdomadaires puis deux fois par semaine ;
- au moins deux semaines de traitement de l'infection à CMV à domicile avec des perfusions d'antiviraux matin et soir et la pose d'un cathéter au cou ;
- une hospitalisation fréquente ;
- un suivi post-hospitalisation avec un contrôle mensuel pendant 2 mois.

Ils reviennent sur les effets indésirables des différents traitements que j'ai évoqués préalablement, avec un risque sur la fonction et la survie du greffon.

Ils indiquent que les traitements actuels ne couvrent pas les besoins puisque la néphrotoxicité, qui nécessite d'ajuster les traitements antirejet, génère un risque de perte du greffon, et les besoins non couverts du fait de l'importance des effets indésirables des traitements font naître eux-mêmes d'autres besoins.

En ce qui concerne les principales attentes par rapport aux traitements actuels, ils évoquent :

- une efficacité pour lutter contre le CMV, en indiquant que les essais montrent qu'il serait 3 fois plus efficace que les traitements actuels contre les CMV résistants ;
- une action multicible ;
- une réduction du risque de perte du greffon, une réduction du risque d'infection ;
- la facilitation du mode d'administration ;
- la facilitation de la prescription en ville ou à l'hôpital,
- une bonne tolérance, avec une incidence plus faible des neutropénies liées au traitement et des lésions rénales par rapport aux autres médicaments ;
- la réduction des effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement ;
- la facilitation du suivi sérologique.

Les principales craintes seraient les effets indésirables observés en conditions réelles d'utilisation, le défaut d'efficacité et défaut de sécurité, l'inégalité d'accès au traitement et les prescriptions exclusivement hospitalières.

Concernant les informations essentielles que les patients pourraient recueillir eux-mêmes, ils souhaiteraient pouvoir noter la tolérance du médicament, notamment chez les femmes ménopausées, les précautions liées à la grossesse, l'adhésion au traitement, les interactions médicamenteuses, les risques d'allergie, les contraintes liées à la régularité et à la fréquence des prises à articuler avec la prise des médicaments antirejet, le niveau d'information des patients sur le virus, la maladie, la sérologie, les traitements et les risques, l'impact du traitement sur le développement de la maladie.

En ce qui concerne les conditions à réunir pour que les patients puissent collecter eux-mêmes les données, ils reviennent sur le fait que l'on puisse adapter les applications via les smartphones pour que les patients puissent recueillir les données en temps réel, avec la possibilité pour les aidants proches de recueillir eux-mêmes les données concernant les patients.

Je crois que j'ai donné tous les éléments relatés au sein de la contribution.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Fatiha. Je vois une question d'Elisabeth.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- J'ai oublié de demander une chose. Tout à l'heure, Madame Alain, vous nous avez expliqué qu'il y avait des souches qui étaient mutées d'emblée du fait d'un traitement antérieur par ganciclovir. Recommanderiez-vous un génotype systématique dans cette population de patients réfractaires ? Du coup, il faudrait que nous le mettions dans notre avis.

La deuxième question est la faisabilité de ces génotypes en pratique courante.

Sophie Alain.- Merci beaucoup. Je vais essayer de répondre très simplement. Oui, je pense que c'est mieux de faire un génotype avant de mettre les patients qui ont du ganciclovir sur maribavir, même si ces mutations sont très peu fréquentes puisque depuis le début, non pas dans SOLSTICE mais dans notre surveillance, nous avons eu entre 3 et 5 patients alors que nous sommes à plus de 100 patients qui ont reçu du maribavir. Dans les 30 derniers, nous avons dû avoir 2 mutations comme cela. C'est assez peu, mais je pense que cela justifie de le faire.

Quelle était la deuxième question ?

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- C'est la faisabilité du génotype. C'est aussi pour Guillaume Martin-Blondel. Il ne faudrait pas que cela retarde la prescription, bien évidemment, mais est-ce très facilement faisable, actuellement en France ?

Guillaume Martin-Blondel.- Il faut que ce soit Madame Alain qui réponde à cette question parce que c'est elle qu'on sollicite à chaque fois. Je répondrais « oui » pour le clinicien et je laisse Madame Alain répondre.

Sophie Alain.- Cela ne pose pas de problème dans la mesure où cela correspond à ce que nous faisons d'habitude au CNR, donc nous avons l'habitude. La plupart des laboratoires de virologie savent très bien comment faire pour nous envoyer les prélèvements et par contre, nous rendons le résultat en trois jours. Il faut quand même un peu de temps. Ceci dit, cela n'empêche pas de démarrer le traitement éventuellement et de réadapter secondairement. On fait cela pour les antibiotiques, on fait cela pour le VIH, et on va s'habituer doucement à le faire aussi pour les anti-CMV.

Si je puis me permettre, je voulais juste rebondir sur ce qu'avait dit le Docteur Martin-Blondel sur la durée de traitement. Peut-être qu'il faudrait que nous ayons une recommandation sur la possibilité de traiter plus longtemps ces patients pour « consolider » la négativation de la virémie, parce qu'il ne faut pas oublier que c'est une molécule qui a certes des atouts, mais qui a un mécanisme un peu différent des inhibiteurs de la polymérase. Il lui faut du temps

pour tout négativer, pour bien éliminer les cellules qui répliquent le CMV. Je pense que cela peut expliquer qu'il y ait des rechutes. Même si elles ne sont pas extrêmement nombreuses, il y en a. Nous en avons eu dans l'ATU.

Nous avons les patients qui avaient eu l'ATU et les patients qui n'avaient pas eu l'ATU. Sur 8 patients qui ont eu l'ATU, il y a eu 1 rechute. Il me semble qu'il y avait 30 patients qui n'avaient pas eu l'ATU et il y a eu 2 rechutes. Vous voyez que c'est quelque chose qui existe avec tous les antiviraux, mais comme cela a été mis en évidence ici, dans SOLSTICE, je pense qu'il est important de pouvoir traiter un peu plus longtemps les patients.

Dans notre expérience, nous avons retraité des patients par maribavir. Il est quasiment impossible d'avoir une deuxième dose de maribavir actuellement, et pourtant il y a des patients chez lesquels nous avons validé qu'il n'y avait pas de mutation de résistance, que nous pouvions tout à fait les retraiter, et nous n'avons pas pu obtenir le maribavir et c'est vraiment dommage.

La troisième question était celle d'éventuellement mettre une prophylaxie secondaire. Là, je vais un peu aussi dans le sens du Docteur Martin-Blondel. En fait, c'est à adapter à chaque patient. C'est-à-dire qu'il y a des patients dont on sait évidemment que de toute façon ils vont recommencer à répliquer dès qu'on arrêtera l'antiviral, et on verra cela avec n'importe quel antiviral. Ceux-là, il serait vraiment bien de pouvoir leur donner une prophylaxie secondaire.

Par contre, je ne pense pas qu'il faille donner de faibles doses de maribavir. Ce n'est pas la bonne solution. La bonne solution, c'est vraiment de changer de molécule et de les mettre sous letermovir en prophylaxie secondaire. Il y a toutes les études antérieures sur le maribavir en prophylaxie, et on sait que ce n'est pas la dose efficace de toute façon.

Guillaume Martin-Blondel.- Puis-je me permettre une question ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense qu'il faut que nous allions un peu vite parce que nous allons prendre beaucoup de retard. Il y a Séverine et Serge pour deux questions très courtes, et nous nous arrêtons, sinon nous aurons trop de retard.

Séverine Ansart, membre de la CT.- C'est très rapide. Je voulais juste poser une question sur les interactions médicamenteuses, puisque cela s'adresse à des patients qui sont polymédiqués et j'ai pu voir qu'il y avait des interactions avec les inducteurs du cytochrome 3A4. Je ne sais pas s'il y a des recommandations particulières de surveillance, notamment avec tous les traitements immunosuppresseurs.

Guillaume Martin-Blondel.- De ce que j'avais pu voir, assez peu. Par rapport au letermovir, par exemple, j'ai l'impression qu'il y a un profil d'interaction qui est moindre, donc cela ne me semble pas être une limite d'utilisation importante du maribavir dans les populations sous immunosuppresseur par ailleurs.

Séverine Ansart, membre de la CT.- Merci.

Michel Clanet, Vice-Président.- Serge, rapidement ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voulais savoir rapidement s'il y avait, de manière documentée, des effets sur la morbidité du maribavir et s'il était prévu qu'il y ait des données recueillies dans ce sens.

Guillaume Martin-Blondel.- Dans SOLSTICE, il n'y a pas de différence en termes de mortalité toutes causes. En termes de morbidité, on peut vraisemblablement interpréter le critère de jugement secondaire comme un bénéfice en termes de réduction de la morbidité sur les limitations, au moins avec le recul de l'étude, des nouveaux événements et avec le CMV, même si nous avons vu que c'était loin d'être parfait et loin d'être prolongé après l'interruption du traitement.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Et sur la durée de vie des greffons, par exemple ?

Guillaume Martin-Blondel.- Non.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous allons vous remercier de vos éclaircissements importants et nous allons vous libérer. Merci à vous. Bonne soirée.

(Sophie Alain et Guillaume Martin-Blondel quittent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Avant de voter, avez-vous un commentaire, Séverine ou Elisabeth ?

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Il y a le problème du génotype qui, je crois, n'est pas dans l'avis. C'est important.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vais l'ajouter.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Il faut le mettre dans la recommandation.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est également notifié dans les mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP du maribavir de rechercher un génotypage. Je vous l'affiche à l'écran rapidement. « Il convient de surveiller les concentrations d'ADNémie CMV et de rechercher les mutations de résistance chez les patients qui ne répondent pas au traitement. »

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Oui, mais peut-être que dans le cadre de l'avis, on pourrait le spécifier. C'est-à-dire que quand on s'apprête à prescrire le maribavir, il faut faire un génotype. Cela avait l'air assez clair.

Thierno Diatta, pour la HAS.- C'est la même stratégie que le VIH. Il faut toujours un génotypage préalable. C'est ce qui est fait dans la pratique, en fait. Nous pouvons le préciser dans l'avis.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Oui, je pense que c'est mieux.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Nous le recommandons systématiquement dans les avis sur le VIH. Notamment chez les patients en échec ou résistants, il faut systématiquement faire un génotypage à la recherche de mutations.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Ce n'est pas beaucoup, ce sont 10 % ou 12 %, mais il faut quand même le savoir. C'est tout ce que je voulais ajouter à l'avis pour le compléter.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous allons voter. Le SMR nous paraissait important, bien sûr, avec un ISP. Ensuite, sur l'ASMR, nous étions partagés entre le niveau III et le niveau IV. Nous avons entendu les limites, les quelques limites méthodologiques. En tant que neurologue, cela me gêne que l'on ne puisse pas traiter dans ce contexte les maladies neurologiques, mais bon. Je ne sais pas ce que vous en pensez, Elisabeth et Séverine. Est-ce qu'il faut réfléchir et fonctionner un peu comme nous le faisons pour les antibiotiques, dans la mesure où quand même, nous l'entendons, c'est un traitement de recours ? Qu'envisagez-vous de votre côté ?

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Nous ne savons pas. Entre III et IV, nous ne savons pas.

Séverine Ansart, membre de la CT.- J'ai la même hésitation.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Nous avons la même hésitation entre III et IV, et je n'ai pas plus avancé là.

Michel Clanet, Vice-Président.- Moi non plus. Très bien, nous allons voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 20 voix favorables pour l'ISP et 1 abstention. Il y a 20 voix pour un SMR important et 1 abstention. C'est une ASMR de niveau IV à 15 voix, contre 5 voix pour une ASMR III et 1 abstention.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est donc un ISP, un SMR important et une ASMR IV.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Tout à fait.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous passons à l'accès précoce. Nous étions pour un accès précoce favorable, donc nous votons pour ou contre l'accès précoce dans son entièreté.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 20 voix favorables à l'accès précoce.

Thierno Diatta, pour la HAS.- L'adoptons-nous sur table ?

Michel Clanet, Vice-Président.- À partir du moment où l'on ajoute ce qui a été dit tout à l'heure concernant le génotypage, cela ne pose pas de problème. D'accord.