



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 septembre 2019

seul l'avis de la CT fait foi - Occupations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. CYMEVAN – Extension d'indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Nous faisons entrer M^{me} Simonin. Personne ne doit quitter la salle.

(L'expert, M. Bay, entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons parler du CYMEVAN. Nous accueillons Jacques-Olivier Bay que tout le monde connaît. La chef de projet, [REDACTED], va nous exposer les principales lignes concernant ce produit.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est une demande d'inscription de CYMEVAN, ganciclovir, en poudre pour solution à diluer pour perfusion. La demande est sur la liste aux collectivités.

C'est une demande de l'extension d'indication dans la population pédiatrique de la naissance aux adolescents de 11 ans pour la prévention des infections à CMV en utilisant une prophylaxie universelle chez les patients ayant une immunodépression induite par un traitement médicamenteux. Il est précisé dans l'AMM entre parenthèses : par exemple, suite à une greffe d'organe ou à une chimiothérapie anticancéreuse.

Auparavant, le CYMEVAN était indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans, dans le traitement d'une part et dans la prévention de façon générale, sans préciser s'il s'agissait d'une prévention en prophylaxie ou en préemptif. Désormais, le libellé de l'AMM de CYMEVAN précise les différents types de préventions utilisées pour les infections au CMV en distinguant un traitement préemptif à partir de 12 ans et une prophylaxie universelle dès la naissance.

La demande fait suite à une recommandation de la commission de la transparence, qui avait évalué ROVALCYTE (valganciclovir) en mai 2017. La Commission avait souhaité une actualisation un RCP de CYMEVAN pour refléter les modalités d'utilisation dans la population pédiatrique en dessous de 12 ans, lors de l'évaluation de ROVALCYTE.

À noter que la spécialité ROVALCYTE, comprimé et poudre, a une AMM plus précise que celle du ganciclovir, dans le traitement de la prophylaxie, des infections à CMV négatif chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV positif.

Sur cette base des données de pharmacocinétique et de tolérance en pédiatrie, le laboratoire recommande un SMR important et une ASMR V dans la stratégie).

Je laisse la parole à M. Bay.

M. le P^r BAY.- Merci. Vous m'avez demandé mon avis sur cette molécule. Finalement, je trouve que cela représente un peu toute l'évolution de l'histoire des infections virales depuis 20 ou 30 ans avec des molécules qui sont apparues, des AMM pour certaines et pas d'autres, beaucoup de variabilités et une évolution de la prise en charge médicale au lit du patient avec notamment

la possibilité d'avoir les PRC virales et le suivi beaucoup plus strict des patients immunodéprimés.

L'utilisation du CYMEVAN est spécifique. J'exclus tout de suite ce qui concerne la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ce qui est demandé concerne les greffes d'organe. Dans cette pratique, il y a quand même habituellement une prophylaxie qui est faite, antivirale, notamment quand un donneur est positif. Cette prophylaxie est faite par ZELITREX ou ROVALCYTE. Le CYMEVAN est très peu utilisé, pour ne pas dire jamais, en raison de la toxicité hématopoïétique qui n'est pas toujours très simple à gérer, une toxicité rénale, mais aussi une difficulté d'accessibilité au sang. Cela se fait de façon directe mais avec des perfusions alors que les autres molécules sont per os. Très souvent à cause des toxicités rénales, on doit faire non pas une grande hyperhydratation mais une hydratation.

La prophylaxie par le CYMEVAN chez ce type de patients paraît un peu compliquée. Ce n'est pas du tout la pratique courante.

Par contre, en cas de non-prise orale possible, par exemple chez des patients transplantés qui ont des complications post-transplantation et qui dans ce contexte ne peuvent pas avoir une prise orale, nous pouvons imaginer que le CYMEVAN ait une indication. Quoiqu'il y a aussi le FOSCAVIR. Je parle plus dans le domaine dans l'hématologique. On utilise plus souvent du FOSCAVIR que du CYMEVAN pour des raisons de toxicité moins importante. C'est une molécule que l'on préfère.

Se pose la question de savoir ce qu'il faut faire dans la prophylaxie, c'est-à-dire à qui il faut la donner. Il est vrai que cela paraît évident de la donner quand un donneur est positif. La question reste entière par rapport à un receveur positif et un donneur négatif. Il est vrai qu'en transplantation de cellules souches hématopoïétiques, on fait assez systématiquement une prophylaxie, pour beaucoup de raisons différentes, même si a priori, nous pourrions imaginer que le CMV est lui-même détruit par la destruction de la moelle autologue. Dans le contexte d'une transplantation d'organe chez un receveur CMV positif, personnellement, j'aurais aussi envie de faire une prophylaxie. Ayant pris un peu avis auprès de mes collègues qui font transplantation d'organe, c'est aussi habituellement une prophylaxie qu'ils font par ZELITREX (certains par ROVALCYTE, mais majoritairement par ZELITREX).

Personnellement, j'ai eu des difficultés sur le dossier pour deux raisons principales. La première est que je n'avais pas compris que c'était une demande de la Commission de la Transparence auprès du laboratoire pour faire ce dossier. Je ne comprenais pas qu'un laboratoire puisse passer en commission avec demande d'ASMR niveau V. J'ai mieux compris.

Je pense que CYMEVAN ne pose pas de problème dans le fait de se calquer au regard du ROVALCYTE, même s'il y a toujours la problématique du receveur positif alors que le donneur pourrait être négatif. L'utilisation pratique est extrêmement faible. Je serai incapable de dire combien de patients par an sont traités par CYMEVAN dans ces contextes, mais l'immense majorité des greffeurs d'organes vont privilégier le ROVALCYTE ou le ZELITREX quand les gens

peuvent avoir un abord oral. Pour la pédiatrie, je ne suis pas compétent, notamment au regard de ce qui sort de la cancérologie.

Avez-vous des questions ?

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons écouter les experts internes et nous cumulons les questions.

Nous écoutons Michel, Jean-Christophe et Étienne.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je ne reviens pas sur l'infection CMV. Entre 90 et 100 % des greffes ont été infectés par le CMV. Du point de vue des médicaments, dans le domaine du CMV, nous avons le ZELITREX. On dispose également du foscarnet, mais à ma connaissance, il n'était indiqué que dans l'infection à VIH. Thierno m'a dit que l'indication a été élargie, mais dans le Vidal, je n'ai trouvé que l'infection à VIH. Nous avons beaucoup utilisé ces médicaments pour traiter des patients infectés par le VIH, notamment les rétinites à CMV. C'était un problème de traitement d'entretien.

Nous avons deux médicaments dans le domaine du ganciclovir, le ganciclovir injectable et le valganciclovir, prodrogue administrable par voie orale.

Le dossier de la firme est un dossier parfaitement biologique, puisque c'est un recyclage à 100 % du dossier ROVALCYTE vu en 2017 dans son extension à la population pédiatrique. On reprend exactement les mêmes dossiers avec les mêmes numéros. À l'époque, l'objectif était de déterminer la posologie du ganciclovir injectable chez l'enfant par rapport au ganciclovir oral. Là, la question est l'inverse : quelle doit être la posologie du ganciclovir injectable chez l'enfant par rapport à la posologie du valganciclovir chez l'enfant ?

Il y a une formule établie par la firme. C'est ce dossier qu'on nous présente qui est essentiellement la validation d'une formule de posologie chez l'enfant.

Ce qui m'étonne, c'est l'intitulé de l'AMM. Là, c'est « prophylaxie universelle ». Pour moi, l'interprétation du terme « universelle », c'est tous les patients qui sont dans l'indication. Or ceux qui sont vraiment à risque d'avoir une maladie à CMV, et non pas simplement une simple infection à CMV, ce sont les patients dont le donneur a une sérologie positive pour le CMV et qui eux sont négatifs pour la sérologie du CMV. Dans cette population, l'intérêt de la prophylaxie se discute relativement peu.

Dans les autres populations, c'est-à-dire les patients qui ont une sérologie positive et dont le greffon provient également d'un donneur positif, le risque est plus faible et il l'est encore plus pour les patients dont le donneur est négatif et qui sont eux-mêmes négatifs en ce qui concerne la sérologie CMV. Il n'y a pas d'étude clinique démontrant que le rapport bénéfice/risque est plus favorable dans les populations moins à risque d'infection à CMV.

Je propose d'attribuer pour ce produit un SMR important mais uniquement pour les patients qui sont négatifs pour le CMV et dont le greffon provient d'un donneur positif pour le CMV. Cela

reprend l'indication du ROVALCYTE, puisque l'indication du ganciclovir par voie orale est celle-ci : chez les patients qui sont qualifiés de D+/R- (donneur positif/receveur négatif) pour le CMV.

Deuxième étonnement pour l'indication du ganciclovir, ce sont les patients cancéreux. Là encore, de façon universelle. Il n'y a pas de données cliniques montrant l'intérêt du produit chez les patients d'autant que, comme cela a été souligné, c'est un produit dont les effets indésirables essentiels sont hématologiques, avec notamment un risque de leucopénie, mais également d'anémies et de neutropénies. Cela peut se cumuler avec des effets de la chimiothérapie. Je propose de nous en tenir sur les indications strictes du ROVALCYTE, c'est-à-dire transplantés d'organes solides, ce qui exclut les greffes de moelle, et uniquement chez les patients D+/R-.

Enfin, la firme revendique que le produit soit un produit de première ligne. Bien entendu, cela ne peut pas être un produit de première ligne, car il est par voie veineuse et qu'on préfère toujours la voie orale. Je propose de mettre dans l'avis que le SMR est en deuxième ligne.

Quant à l'ASMR, c'est une ASMR V non pas dans la stratégie, comme je l'écris dans mon rapport par méconnaissances de la subtilité de ces points, mais ASMR V par rapport au ROVALCYTE.

Enfin, je me demande s'il ne serait pas utile de mettre dans notre avis définitif la formule qui permet de calculer la posologie du ganciclovir injectable chez l'enfant parce que je ne suis pas sûr que tous les pédiatres la connaissent par cœur, même ceux qui transplantent des organes.

M. LE PRÉSIDENT.- Par rapport à ce qu'a dit Jacques-Olivier, il y a la transplantation d'organe. Tu avais parlé de la transplantation au sens large. Michel semble le limiter aux transplantations d'organes solides.

M. le P^r BAY.- Non, il faut considérer uniquement la transplantation d'organes solides. C'est simplement pour qu'il n'y ait pas de méprise. La seule question, c'est vraiment le problème du donneur négatif/receveur positif. L'immense majorité des greffeurs fait une prophylaxie, qu'elle soit à juste raison ou pas. En greffe de cellules souches hématopoïétiques, c'est également le cas. Quand le receveur est positif et le donneur est négatif, on fait une prophylaxie, alors qu'elle a même moins de raisons intellectuellement d'exister, puisque par définition, les cellules qui stockent le CMV sont détruites par le conditionnement. Mais on fait quand même une prophylaxie.

C'est la pratique. Je n'ai pas la réponse. Si vous posez la question de savoir s'il y a un rationnel pour le faire. Il y a un rationnel théorique, intellectuel, et encore ! Mais c'est une pratique déduite potentiellement de données claires de la littérature.

M. le P^r NIAUDET.- Je suis d'accord que les infections à CMV après transplantation d'organe sont plus sévères quand le donneur est positif et le receveur négatif, mais il y a aussi les réactivations qui peuvent être sévères et qui peuvent déclencher aussi des phénomènes de rejet. Je pense que sur l'indication, quand ils parlent de prophylaxie universelle, je ne suis pas d'accord sur l'indication receveur négatif/donneur négatif. Par contre, si le receveur est positif,

il a un risque de réactivation et même de réinfestation par une autre source en cas de donneur positif/receveur positif. En pratique, le traitement prophylactique ne se fait pas uniquement dans l'indication D-/R-, mais beaucoup d'équipes donnent une prophylaxie pour les patients CMV positifs à cause du risque de réactivation. Je ne serai pas aussi limitant dans l'indication de donneur positif/receveur négatif.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord, c'est la notion que tu apportes.

M. le D^r ROSENHEIM.- Le problème, c'est que nous n'avons pas de données. Ici, nous sommes supposés réfléchir en termes de niveau de preuve. Le niveau de preuve chez les patients en dehors des D+/R- n'est pas évalué comme on nous dit. Cela fait partie des pratiques mais des pratiques qui ne reposent pas sur des données. D'autre part, je vois mal comment on pourrait aller au-delà des indications du ROVALCYTE, puisque pour le ROVALCYTE l'indication (c'est clairement indiqué dans l'AMM, sauf erreur de ma part), c'est pour les situations où le donneur est positif et le receveur négatif.

■, vous confirmez ?

M. le P^r NIAUDET.- Je veux bien revoir la littérature de ce point de vue, mais je pense qu'il y a des études qui montrent que la prophylaxie est indiquée dans d'autres situations qu'uniquement donneur +/receveur -.

M. le D^r ROSENHEIM.- Il n'y a rien dans le dossier.

M. le P^r NIAUDET.- Je parle de la littérature en général. Il y a eu beaucoup d'essais sur la prophylaxie qui sont assez convaincants.

M. le P^r BAY.- En hématologie, c'est clair, mais ce n'est pas les transplantations des cellules souches hématopoïétiques. Un receveur négatif et un donneur positif CMV ont tous une prophylaxie et personne n'oserait ne pas le faire.

M. LE PRÉSIDENT.- D'autres experts sont sollicités. Étienne et Jean-Christophe.

M. Le P^r MERCIER.- J'ai fait passer un rapport dans lequel j'apporte quelques éléments supplémentaires. Il y a l'infection congénitale à CMV. Ce sont des fœtus exposés via leur mère à une infection à CMV. Ils naissent symptomatiques. Il y a eu un essai thérapeutique publié dans le *New England journal of medicine* de 2015 qui essaie de répondre à deux questions : premièrement, la posologie optimale, et deuxièmement, dans la vraie vie, les inconvénients en termes de cytopénie. C'était un essai randomisé contrôlé.

Quant à la posologie, il semblerait que la posologie de valganciclovir (ce n'était pas du ganciclovir) était de 17 mg/kg, ce qui permet d'ajuster puisque nous recherchons la dose optimale pour les transplantés.

Pour l'efficacité dans cette infection materno-fœtale, 96 nourrissons ont été randomisés entre six semaines et six mois de traitement. Le traitement de six mois était supérieur à six mois sur l'audition à 12 et 24 mois d'évolution et une neutropénie de grade III et IV était observée d'environ 20 % des nourrissons traités par six semaines six mois de traitement par valganciclovir. Il s'agit bien de valganciclovir oral et donc pas de CYMEVAN.

Mais cela permet, puisqu'il s'agit de nouveau-nés, d'apporter quelques précisions. Dans ce que j'ai retrouvé pour le ganciclovir CYMEVAN, la firme avait donné une formule qui était de sept fois la surface corporelle multipliée par le débit de filtration glomérulaire pour avoir la bonne posologie. Cependant, en 2010, la FDA avait émis un signal d'alerte sur un risque de surdosage, mais je n'ai pas pu aller plus loin sur les corrections.

Pour CYMEVAN, la posologie est de 5 mg/kg toutes les 12 heures en une perfusion d'une heure et doit être à la clairance de la créatinine selon les différents modes. On tombe sur l'équivalent de ce qui été recommandé chez l'adulte.

On nous fournit dans le dossier deux études WP16 296, et WP16 295, réalisées en 2001 (c'est-à-dire il y a 18 ans), sur un tout petit nombre de sites aux États-Unis, sur 26 patients, dont 6 âgés de moins de six ans et 20 patients dont 9 nourrissons âgés de trois mois à de deux ans. On se contente de montrer que l'aire sur la courbe est à peu près équivalente à ce que l'on obtient chez l'adulte.

Dans les données de tolérance, on n'a pas grand-chose. On me dit qu'il y a une cytopénie fréquente. C'est pourquoi, à dessein, j'ai rappelé ce qui a été publié dans le *New England* chez les nouveau-nés : 20 % d'effets indésirables. Par contre, il y a des données françaises d'utilisation du CYMEVAN, avec 561 cas rapportés, dont 420 graves, et 45 d'évolution fatale chez 10 patients porteurs HIV, 16 transplantations d'organes et 19 pathologies lourdes. Il est difficile de savoir si c'est lié au CYMEVAN et non pas à la pathologie sous-jacente.

Ma conclusion était que sur le dossier fourni, le SMR me semblait important et l'ASMR V. Je rejoins les conclusions de Michel Rosenheim et probablement...

M. LE PRÉSIDENT - Chienne, l'avantage et l'inconvénient d'intervenir en dernier, c'est qu'en plus de tout ce que tu voulais dire, il y a des points discordants : le problème des donneurs positifs et des réactivations possibles et le problème des chimiothérapies. Que faut-il faire ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je n'ai pas fait de rapport écrit, je suis désolé, mais je suis assez d'accord avec une grande partie des choses dites.

Dans le fond, concernant la problématique de ce dossier, il y en a plusieurs, trois intriqués dont nous discutons, et cela rend peut-être à un problème simple une allure complexe.

La première problématique, c'est la validation de l'indication dans une population pédiatrique. C'est finalement plutôt la teneur du dossier que nous avons reçu. Les deux autres problématiques pour le coup ne sont pas adressées par le dossier de l'industriel, c'est

premièrement la stratégie thérapeutique dans le sens approche de prophylaxie universelle, qui est discutable dans un certain nombre d'indications par rapport par exemple à des stratégies de traitement préemptif basé sur la surveillance particulière d'une PCR dans une population à risque ou une stratégie d'emblée thérapeutique. Le dossier ne contient pas ces données.

La dernière problématique, c'est la population d'indication. Le cadre de l'AMM est extrêmement à la fois flou et large. On conseille d'utilisation d'une stratégie prophylactique chez des patients ayant reçu certaines chimiothérapies qui ne sont pas précisées. Le dossier ne contient pas d'élément permettant de recommander une prophylaxie dans le cadre de chimiothérapies anticancéreuses.

Concernant l'utilisation en transplantation, je rejoins ce qui a été dit par mes collègues. Nous sommes obligés de juger à la fois la stratégie prophylactique et la population. C'est compliqué. En greffe de moelle, par exemple, nous pouvons être amenés à utiliser une stratégie de traitement préemptif, c'est-à-dire de surveillance de la PCR CMV, pas forcément une prophylaxie qui a sa toxicité et qui va exposer au médicament des patients qui n'auraient pas forcément bénéficié d'une stratégie par rapport à une stratégie de traitement préemptif, traitement que nous n'introduisons que quand la PCR est positive.

Finalement, le principal point sur lequel on peut juger, c'est la validation dans la population pédiatrique. Je rejoins à la fois Michel et le docteur Mercier sur l'alignement avec l'évaluation du ROVALCYTE : SMR important et ASMR V. On ne peut pas dire plus. Après, c'est des problèmes d'utilisation du médicament chez les médecins transplantateurs pour lesquels nous n'avons pas les données dans le dossier.

M. Le P^r MERCIER.- [REDACTED], avez-vous pu joindre le Professeur Jean-Hugues Dalle ?

[REDACTED], pour la HAS.- Non.

M. Le P^r MERCIER.- Je passais par vous. J'aurais dû lui demander s'il était utilisé à Robert Debré, car ils ont quand même une activité de transplantation importante, rénale d'un côté mais surtout de greffe de moelle et de greffe de cordon.

M. le P^r BAY.- Je l'ai eu. La population pédiatrique m'ennuyait. J'ai demandé à Jean-Hugues ce qu'il faisait. Il fait une prophylaxie dans les populations que j'ai décrites, c'est-à-dire tout ce qui est positif.

M. Le P^r MERCIER.- Est-ce qu'on peut dire que le CYMEVAN par voie injectable est utilisé quand on ne peut pas utiliser la voie orale et le reste est par voie orale.

M. le P^r BAY.- C'est cela, mais se pose aussi la question du FOSCAVIR. C'est la pratique. C'est pourquoi en introduction je disais qu'une histoire s'est développée, en parallèle des médicaments, au lit du malade. Le CYMEVAN est très peu utilisé pour ces raisons de toxicité. On préférera même le FOSCAVIR au CYMEVAN. C'est ce que fait Jean-Hugues.

M. Le P^r MERCIER.- Ils utilisent ?

M. le P^r BAY.- En prophylaxie, à partir du moment où la forme per os n'est plus possible, ils utilisent le FOSCAVIR, puis en dernier lieu, le CYMEVAN.

M. Le P^r GUILLOT.- C'est encore un dossier un peu bizarre dans sa présentation. Si nous lisons l'AMM, je ne comprends pas le caractère universel. Tout enfant de la naissance à 11 ans ayant une immunodépression par greffe ou chimiothérapie devrait avoir ce type de traitement. Déjà, je ne comprends pas cette caractéristique.

Deuxièmement, sur la chimiothérapie, au cours des chimiothérapies anticancéreuses, sauf si elle est aplasante, on n'utilise jamais de prévention ni chez les adultes ni chez les enfants.

Enfin, avec les niveaux de preuve, comment aller plus loin que ROVALCYTE. Il a une indication très précise sur les D+/R-. C'est raisonnable. Ce sont des gens qui peuvent tirer bénéfice du produit qui peut avoir des effets secondaires mais dont le rapport bénéfice/risque est favorable. Dans les autres situations, on n'a rien qui nous démontre que le rapport bénéfice/risque est favorable. Je ne sais pas comment aller au-delà de ROVALCYTE, même s'il y a des incertitudes sur les D-/R+, les réactivations. Aujourd'hui, nous n'avons pas de données. En plus, c'est un médicament par voie veineuse. Je ne vois pas comment privilégier ce produit par rapport à ROVALCYTE dans ses indications.

Je parle des indications. L'ASMR sera V, mais il n'y a pas de raison d'étendre les indications par rapport à ROVALCYTE.

M. le P^r BAY.- Je ne peux pas ne pas être d'accord. Il n'y a pas d'argument. C'est illogique d'avoir un raisonnement différent que celui qu'on a eu pour le ROVALCYTE. Mais ce n'est pas la pratique. La pratique ne prend pas en compte le fait qu'un certain nombre de patients le recevront de toute façon.

M. le D^r ROSENHEIM.- Comme le disait mon voisin, l'homéopathie est très utilisée en pratique. Ce n'est pas une raison pour la valoriser.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous te remercions beaucoup.

(L'expert Jacques-Olivier Bay, quitte la séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a deux points.

La prophylaxie universelle n'a pas l'air de nous convenir, faute de preuve, donc on va restreindre les choses. Deuxième point majeur, les indications du ROVALCYTE nous conviennent bien. Il faut savoir si nous modifions, si ajoutons des notions aux indications du ROVALCYTE. Ce que disait Michel reprenait les indications du ROVALCYTE. En cas de cancer et de chimiothérapie, il n'y a pas de preuve. En cas de transplantation, nous réservions cela aux

organes solides. C'était cité pour le ROVALCYTE également. Les chimiothérapies en soi sont exclues. Tout cela est calé sur ROVALCYTE. Il a l'air d'y avoir unanimité sur tous ces points.

Ensuite, il y a le point soulevé par Patrick. Le risque de réactivation n'avait pas l'air d'émouvoir Jacques-Olivier ou Michel. Est-ce que tu veux ajouter un mot ? Faut-il en parler, ce qui sous-entend qu'il faut parler des receveurs positifs ?

M. le P^r NIAUDET.- J'ai essayé de retrouver. Il y a des guidelines internationales sur la prise en charge des infections à cytomégalovirus. Ils recommandent soit la prophylaxie soit le traitement préemptif pour les D+/R- (donneurs positifs/receveurs négatifs) ou les receveurs séropositifs au moment de la greffe. Ils favorisent plutôt la prophylaxie chez les D+/R-. Dans ces guidelines, le traitement prophylactique est aussi indiqué chez les receveurs positifs. C'est notre pratique en transplantation rénale chez l'enfant. Cela augmente le risque de rejet plus la maladie virale elle-même. Ne pas indiquer les receveurs positifs, cela m'ennuie.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela nous arrive de temps en temps, ce genre de problème. Il y a la pratique, qui repose sur un raisonnement logique, bien évidemment, et étayé. Il y a les études qui manquent de façon précise. Nous sommes typiquement dans ce cas pour rajouter les receveurs positifs. Si nous ajoutons les receveurs positifs, pourquoi ROVALCYTE ne les aurait pas également ? Il y aurait une discordance entre deux produits qui nous paraissent avoir le même niveau de preuve, non ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous pouvons nous en sortir en disant que le problème des receveurs positifs demande une étude complémentaire et reste à la liberté des prescripteurs.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est lié aux données historiques. Nous avons retrouvé un avis qui date de 98. En transplantation cardiaque, l'étude avait été réalisée chez les patients receveurs de greffe cardiaque pré-immunisés contre le CMV ou recevant un greffon donneur séropositif à CMV. Cela pourrait justifier cette différence entre ROVALCYTE et CYMEVAN. Mais c'est uniquement en transplantation cardiaque.

M. LE PRÉSIDENT.- Avec un donneur positif.

[REDACTED], pour la HAS.- Le ROVALCYTE n'a été évalué que chez les patients receveurs négatifs et donneurs positifs. Le CYMEVAN chez l'adulte avait une évaluation un peu plus large. Dans l'essai, les patients avaient une transplantation cardiaque, étaient pré-immunisés contre le CMV. Donc ils étaient positifs. En termes d'efficacité, comme pour l'ensemble des dossiers pédiatriques, généralement n'extrapole d'efficacité à partir des données de l'adulte. Chez l'enfant, nous n'avons pas d'étude de phase III robuste pour démontrer l'efficacité en prophylaxie, mais chez l'adulte, nous avons les données cliniques.

M. LE PRÉSIDENT.- Le ROVALCYTE avait une étude spécifique.

[REDACTED], pour la HAS.- ROVALCYTE, c'était uniquement chez des receveurs négatifs et donneurs positifs, d'où la restriction de l'AMM qui est calée sur l'étude clinique. La différence

d'AMM entre ROVALCYTE et CYMEVAN chez l'adulte est liée au fait que le ROVALCYTE n'a été développé que chez les patients receveurs négatifs et donneurs positifs. Il n'y a pas eu d'étude avec le ROVALCYTE chez les patients receveurs positifs.

M. LE PRÉSIDENT.- Là non plus.

[REDACTED], pour la HAS.- Là, pour l'adulte, le CYMEVAN avait une étude chez les patients en transplantation cardiaque qui étaient receveurs positifs vis-à-vis du CMV, mais pas en pédiatrique.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je ne veux pas revenir sans arrêt sur cela, mais ici, nous sommes censés raisonner sur des niveaux de preuve et le niveau de preuve des guidelines des sociétés dites savantes ne me semble pas suffisant pour être pris en charge. En cas de réactivation, comme l'a dit Étienne, nous avons d'autres possibilités pour le CMV : le traitement préemptif. Les patients qui ont une infection à CMV sont surveillés. On recherche le génome ou l'ADN du virus par PCR ou les antigènes. Dans ces cas-là, nous pouvons mettre en route un traitement. Le ganciclovir n'est pas un traitement anodin. Ce n'est pas le ZELITREX. Il donne des pancytopenies et d'autres problèmes de toxicité non négligeables.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pourrions demander une étude complémentaire chez ces patients.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous ne pouvons pas demander plus, mais nous pouvons laisser une porte ouverte. Les gens vont prévenir le risque de réactivation dès qu'ils en auront la notion.

M. le D^r ROSENHEIM.- Nous ne sommes pas démunis vis-à-vis du risque de réactivation. Il faudrait démontrer une différence entre la prophylaxie et le traitement préemptif.

M. le P^r NIAUDET.- Dans la littérature, dans les essais contrôlés, cela a été fait en mélangeant les receveurs négatifs/donneurs positifs et les receveurs positifs. Ils sont mixés. C'est là que prévention versus observation montre que c'est efficace. Si nous regardons les essais chez l'adulte, les deux populations étaient mixées.

M. le P^r MERCIER.- Ayant fait un premier rapport, puisque j'avais confondu le valganciclovir et le ganciclovir, j'avais retrouvé deux petites études. La première en transplantation cardiaque était probablement celle citée par [REDACTED] en 2016. Tout à fait récemment, en juin 2019, dans *Transplantation*, a été publiée la plus grosse étude sur les enfants ayant reçu une transplantation hépatique. C'est une étude monocentrique chez 83 enfants ayant reçu une transplantation hépatique. Le protocole comportait du valganciclovir (ROVALCYTE par voie orale) à une posologie donnée à 17 mg/kg, puisqu'il y avait le débat sur la posologie optimale. Il est intéressant de voir qu'il y avait des effets indésirables certes mais pas énormes, des leuconeutropénies et que 12 épisodes d'infection à CMV ont été diagnostiqués dans les six mois de l'étude pendant la période de prophylaxie et 11 pendant le suivi d'un an. Six cas correspondent à des virémies asymptomatiques, six cas à des CMV symptomatiques sans

atteinte viscérale sévère. Aucun n'avait de maladie sévère viscérale. Chez quatre de ces 12 patients, la prophylaxie par valganciclovir avait été arrêtée prématurément, d'où la réactivation. Ils considéraient que c'était la plus grosse étude monocentrique observationnelle publiée jusqu'à présent dans le monde (*Transplantation*, juin 2019).

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut se caler sur ROVALCYTE. Ça reste une évidence. Il reste les receveurs positifs pour lesquels il y a quand même des études qui ont été réalisées chez l'adulte. Nous pourrions reprendre le libellé de ROVALCYTE, tel qu'il est : traitement prophylactique des infections à CMV chez les adultes et les enfants (de la naissance à 18 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.

Cela paraît clair.

Pour respecter les modalités de prescription, est-ce que nous ne pourrions pas ajouter que pour les donneurs positifs, le niveau de preuve est insuffisant et que cela mériterait une étude complémentaire ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Les receveurs.

Voilà ! De toute façon, nous ne pourrions pas aller plus loin.

M. le P^r NIAUDET.- Pour les receveurs positifs, le risque d'affection à CMV existe de la même façon que pour les donneurs positifs/receveurs négatifs, mais le risque de maladie à CMV est moins important. Sans traitement préventif, une affection active à CMV et la maladie à CMV surviennent chez 67 % et 20 % des patients respectivement, c'est-à-dire une maladie avec les symptômes de maladie à CMV (pneumonies, etc.) chez 20 % des patients, alors que, chez les receveurs négatifs, c'est 56 %. Il y a moins de risques de maladie sévère à CMV, mais la réactivation est pratiquement du même niveau.

M. le P^r MERCIER.- Il faut bien distinguer la virémie asymptomatique, la virémie avec un peu plus, la réactivation et la maladie avec CMV avec une atteinte viscérale. Celle-là est exceptionnelle. Il faut bien catégoriser les situations à risque.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je rappelle l'évaluation que nous avons fait d'un autre anti-CMV, le létermovir, qui avait montré qu'il est capable de prévenir la réactivation à CMV mais pas la maladie à CMV. Il avait eu un SMR insuffisant.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous ne sommes pas tout à fait dans ce cas.

M. le D^r ROSENHEIM.- Cela prouve que prévenir l'infection à CMV ne signifie pas prévenir la maladie à CMV.

M. LE PRÉSIDENT.- Patrick, tu faisais la nuance.

M. le P^r NIAUDET.- En absence de traitement préventif chez les receveurs positifs, 20 % de patients développent une maladie active à CMV.

M. le D^r KOUZAN.- Michel, tu parlais du valaciclovir.

M. le D^r ROSENHEIM.- Non du letermovir.

M. le D^r KOUZAN.- Je ne connais pas le niveau d'activité antivirale, mais si on compare le valaciclovir et le ganciclovir, il y a un saut quantique en termes d'activité antivirale.

M. le D^r ROSENHEIM.- Il y a le valaciclovir, le valganciclovir et le ganciclovir. Je parlais du letermovir, qui a un autre anti-CMV. Il interfère avec une enzyme virale et non pas une enzyme humaine.

M. LE PRÉSIDENT.- Je propose de voter le niveau de SMR en se calant sur l'indication de ROVALCYTE. On réserverait ce qu'a dit Patrick à un paragraphe explicatif dans la stratégie thérapeutique peut-être. Je ne sais pas si nous pouvons. C'est plutôt un complément d'information, pour ne pas passer sous silence ce point. On n'a pas un niveau de preuve extraordinaire, mais ce que tu soulignes paraît important.

M. le P^r NIAUDET.- J'ajoute que cela dépend du protocole d'immunosuppression. Chez des patients retransplantés, on va probablement utiliser une immunosuppression plus forte en augmentant le risque d'infection au CMV. Si on prend des sérums anti-lymphocytaires, cela augmente le risque par rapport à des anticorps anti-IL2, etc. D'autres facteurs interviennent.

Je vous propose de voter sur l'indication, qui ne serait pas une prophylaxie universelle, mais qui serait collée sur celle de ROVALCYTE.

En miroir, nous pourrions dire SMR insuffisant. Mais dans ce cadre, qui est pour un SMR important demandé par le laboratoire.

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité.

Comme ces études méritent d'être prises en considération ainsi que les habitudes des prescripteurs, on pourrait le point que nous pourrions voir dans le libellé de façon plus précise avec Patrick dans la rédaction du projet d'avis.

En miroir, il y a des SMR négatifs. La chimiothérapie, en soi. Il était demandé immunosuppression induite par un traitement médicamenteux (par exemple à la suite d'une greffe d'organe ou d'une chimiothérapie anticancéreuse). La chimiothérapie est le SMR en miroir. Nous ne pouvons pas dire que le traitement est indiqué dans la chimiothérapie anticancéreuse.

Qui est pour un SMR insuffisant en cas de chimiothérapie anticancéreuse comme traitement prophylactique ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : unanimité.

Maintenant, il faut passer à l'ASMR. Celui demandé par le laboratoire était un ASMR de niveau V.

Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité.

Avons-nous été suffisamment précis ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Nous précisons que c'est versus ROVALCYTE.

M. le D^r ROSENHEIM.- Par rapport à ROVALCYTE.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Cela valait la peine de passer un peu de temps, je crois.

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

