



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 novembre 2019

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. FOSCAVIR – Réévaluation du SMR et de l'ASMR

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tout le monde peut assister à ce dossier.

(L'expert entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Nous accueillons le Docteur Alain. Je cède la parole à [REDACTED].

[REDACTED], pour la HAS.- Il s'agit de la réévaluation de la spécialité FOSCAVIR, solution pour perfusion à base de foscarnet, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, sur saisine du Ministère de la Santé. Cette saisine s'inscrit dans le cadre de la mise en place d'un recueil d'information sur les médicaments coûteux consommés dans les établissements d'hospitalisation à domicile.

Son AMM initiale date de 1991 et est réservée à un usage hospitalier.

FOSCAVIR est indiqué dans trois indications : dans le traitement de la virémie à cytomégalovirus chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques et pour lesquels le recours au ganciclovir ne peut être envisagé ; dans le traitement des infections disséminées à CMV au cours du SIDA, et plus particulièrement rétiniennes, digestives, pulmonaires et encéphaliques ; dans le traitement de l'attaque des infections mucocutanées à Herpès simplex virus résistants ou insensibles à l'aciclovir chez les patients immunodéprimés.

Depuis le dernier avis de la Commission de la transparence qui date de 1998, l'indication dans le traitement de la virémie à cytomégalovirus chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques a été ajoutée en 2015 et n'a jamais été évaluée par la Commission de la Transparence.

Dans les indications dans le traitement des infections à CMV au cours du SIDA, et à Herpès simplex virus résistants ou insensibles à l'aciclovir chez les patients immunodéprimés, la Commission a estimé une ASMR de niveau II.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important et une ASMR II dans les trois indications.

Pour ce dossier, nous avons sollicité M. Rosenheim et Madame le Professeur Sophie Alain qui fait partie du centre national de référence sur le CMV au CHU de Limoges et qui a accepté de faire un rapport et je lui laisse la parole.

M^{me} le D^r ALAIN.- Merci beaucoup. En tant que responsable du CNR, je suis confrontée assez souvent au problème des CMV résistant. C'est sous cet angle que j'ai de l'expérience, mais pour me situer, je suis virologue, pas infectiologue ni clinicienne. En tout cas, je ne suis plus clinicienne. Je suis le complément.

Pour rappeler ce qu'est le FOSCAVIR, je vais essayer d'aller plus vite que prévu, puisque le temps est un peu compté. C'est une molécule ancienne. C'est un analogue du pyrophosphate. La molécule va se fixer dans le site pyrophosphate (qui est en bleu) de l'ADN polymérase du

virus. Elle empêche la libération des deux molécules de phosphate quand on accroche à nouveau des désoxynucléotide. Cette molécule est active sur de très nombreuses ADN polymérases virales. Elle a un spectre assez large. C'est aussi une molécule qui est un inhibiteur direct des ADN polymérases. Il n'y a pas de préactivation par une intervention d'une thymidine kinase. C'est une molécule particulièrement puissante.

Elle a un intérêt en termes de virologie qui est important. Le seul problème, c'est que comme elle est à spectre large, elle est liée à sa fixation spécifique sur les ADN polymérases virales. C'est une molécule qui peut bien entendu avoir une toxicité. Vous connaissez déjà sa toxicité rénale importante, qui nécessite une bonne hydratation au moment de l'administration et aussi sa toxicité cutanée, muqueuse et parfois hématologique (mais assez exceptionnellement).

Cette molécule a une bonne biodisponibilité avec une bonne diffusion tissulaire et au niveau du système nerveux central. C'est très intéressant chez des patients qui font des encéphalites ou des rétinites.

C'est une molécule qui a aussi une bonne barrière génétique. La résistance survient par mutation de la polymérase. Un virus qui mute sa polymérase est un virus déjà un peu déficient, qui a du mal à pousser. Nous avons peu de résistances au foscarnet. C'est un atout de cette molécule.

Nous pouvons avoir une résistance croisée avec les autres inhibiteurs de polymérase, mais c'est assez rare. Malheureusement quand nous avons la résistance aux trois inhibiteurs de polymérase (ganciclovir, cidofovir et foscarnet), nous sommes en impasse thérapeutique et nous sommes très ennuyés.

Effectivement, je rappellerai les indications, mais puisqu'on vient d'en parler, je vais passer la diapositive. Simplement pour situer le foscarnet dans les inhibiteurs de polymérase, il y a le valganciclovir, qui est une prodrogue, et le ganciclovir, qui est la molécule active, qui sont aussi des inhibiteurs de la polymérase. C'est la molécule la plus utilisée. Elle a besoin d'une phosphorylation par une kinase virale. Quand le virus devient résistant, il va muter d'abord la kinase, et secondairement, on verra des mutations sur la polymérase. Avec le ganciclovir, nous avons des résistances relativement facilement, quand le virus se réplique de façon intense ou prolongée.

Ensuite, nous avez aussi une molécule qui est connue depuis longtemps, le cidofovir. Il est de moins en moins utilisé et quasiment plus disponible maintenant en dehors d'une ATU. Quand nous avons une résistance au ganciclovir, si on veut utiliser du cidofovir, c'est très compliqué.

La troisième molécule qui est directement active, et est ainsi différente des deux autres, c'est le foscarnet avec très peu de résistances croisées. C'est une molécule de secours pour des patients avec un CMV résistant. Ce que je montre là est vrai aussi pour l'herpès simplex. Quand l'herpès simplex est traité par aciclovir, l'aciclovir est primo-phosphorylé par la kinase de l'herpès simplex. La mutation de la kinase de l'herpès simplex confère une résistance à l'aciclovir. À ce moment, c'est le foscarnet qui est aussi la molécule de secours pour ces patients. C'est vrai aussi pour le virus de la varicelle et du zona.

En fait, le foscarnet est notre molécule de secours quand les patients porteurs d'herpès, de CMV ou de VZV hébergent une souche résistante. Malheureusement, ce sont souvent des immunodéprimés et des patients fragiles.

Je récapitule les atouts et les inconvénients des inhibiteurs polymérase. Ce sont toutes des molécules puissantes. C'est important parce que les nouvelles molécules sont plutôt un peu moins puissantes en termes d'effet antiviral, même si in vitro elles ont des IC50 plutôt basses. Nous avons des cinétiques de décroissance virale avec ces trois inhibiteurs qui sont rapides. Nous pouvons imaginer des données, quand nous en avons besoin, sur des durées relativement courtes. C'est souvent le cas du foscarnet. Nous utilisons 10 ou 15 jours, et puis nous pouvons arrêter le traitement, bien que ce ne soit pas conseillé pour le CMV. En cas de toxicité, nous pouvons avoir un impact rapide sur le virus.

L'intéressant, c'est que ces inhibiteurs (et le foscarnet en fait partie) ont une action sur tous les herpès virus. C'est intéressant. Cela veut dire que quand vous donnez un inhibiteur de la polymérase, vous n'avez pas besoin, si vous avez un herpès en même temps, de donner une autre molécule.

Le corollaire, c'est la toxicité. Elle est essentiellement rénale.

Je ne vais pas beaucoup parler du CMV. Pour parler du virus, je peux vous dire qu'il est extrêmement répandu et surtout pathogène pour la femme enceinte, plus exactement pour le fœtus. C'est la première cause d'infection congénitale virale depuis que l'on vaccine contre la rubéole. Il est extrêmement pathogène pour les immunodéprimés, mais d'autres patients peuvent être touchés par les infections à CMV notamment les patients porteurs de maladies inflammatoires chroniques digestives, sous immunosuppresseurs ou des patients septiques, en réanimation et qui dans la phase d'immunosuppression post-sepsis peuvent faire des infections à CMV.

Chez les immunodéprimés qui vont être la cible principale de ce virus, nous avons moins de CMV chez les patients infectés par le VIH, car nous savons restaurer l'immunité chez les patients VIH. Pour autant, nous avons encore des patients qui arrivent au stade sida et des patients VIH qui font des infections à herpès simplex résistant. Nous n'avons pas complètement supprimé cet aspect-là de l'infection à CMV et il reste des infections à herpès simplex.

Dans les patients greffés, le CMV sera particulièrement pathogène pour les patients greffés de cellules souches et les patients transplantés d'organes. Nous avons des effets directs avec une maladie à CMV, une infection puis une maladie à CMV avec souvent une atteinte colique. Nous pouvons avoir des pneumopathies, des rétinites, donc des atteintes du système nerveux central. En même temps, le CMV va interférer avec le système immunitaire et va modifier la réponse immune. Il va favoriser la réaction du greffon contre l'autre et le rejet en transplantation d'organe.

Tout cela a un coût pour la prise en charge des patients. Il est particulièrement important de disposer d'antiviraux pour prévenir et traiter l'infection à CMV chez les patients à risque.

D'autres patients, les patients qui ont des lymphomes, des leucémies, des déficits immunitaires congénitaux, peuvent être concernés par les infections à CMV.

Qu'est-ce qu'on fait ? On surveille la charge virale et on met en route un traitement.

Nous pouvons prévenir l'infection, c'est-à-dire la mise en route de la réplication du virus en administrant une prophylaxie. À ce jour, cette prophylaxie n'est accessible que pour les transplantés d'organe. Vous verrez pourquoi très rapidement. Quand le virus commence à se répliquer et que la charge augmente, nous pouvons mettre en route un traitement préemptif ou anticipé alors qu'il n'y a pas encore de symptomatologie. Et quand il y a une symptomatologie, nous sommes dans une maladie à CMV, et nous allons donner un traitement curatif.

Quand vous regardez les molécules proposées, on a valganciclovir, ganciclovir, donc la forme orale et la forme IV pour la prophylaxie. Le valganciclovir a une hématotoxicité qui fait qu'elle n'est jamais utilisée pour les receveurs de cellules souches hématopoïétiques.

En traitement anticipé ou préemptif, quand le virus commence à se répliquer, on donne du valganciclovir ou du ganciclovir, en greffe d'organe. On verra plus loin qu'on peut donner le foscarnet en greffe de cellules souches.

En traitement curatif, on a le ganciclovir, le valganciclovir, le foscarnet ou le cidofovir qui n'est plus disponible.

Ce sont les recommandations de la conférence de consensus qui a eu lieu en 2017 et qui ont été publiées début 2018. Voilà les molécules que l'on peut utiliser en greffe d'organe.

Vous avez ici les recommandations pour la prophylaxie. Si vous regardez rapidement le tableau, il y a des recommandations pour chaque type d'immunosuppression et pour chaque type de transplantation, mais jamais n'apparaît en prophylaxie le foscarnet en raison de son administration IV et des complications rénales en greffe d'organes.

Par contre, on retrouve le foscarnet éventuellement dans le traitement des patients résistants. Dans le traitement de la maladie à CMV, la première intention reste le ganciclovir. En greffe d'organe, on l'utilise assez peu en première intention.

En greffe de cellules souches hématopoïétiques, au contraire, nous avons le problème d'hématotoxicité du valganciclovir. Nous ne pouvons pas donner de prophylaxie, car le foscarnet s'administre par voie intraveineuse. On ne va pas en donner pendant six mois. En revanche, on peut utiliser le foscarnet en traitement préemptif court de la réplication du CMV ou en traitement de la maladie à CMV.

Là, il a été clairement montré que toute charge virale détectable chez un patient receveur de cellules souches hématopoïétiques doit être traitée parce que dès que le virus se réplique, nous avons un risque augmenté de maladie à CMV. Nous avons également un risque augmenté de mortalité globale et non pas de mortalité liée à la rechute de la maladie hématologique. Ce qui a été acté dans les recommandations les plus récentes de l'ECIL, publiées en 2019, c'est que la stratégie préemptive réduit significativement le risque de maladie à CMV et que le foscarnet et ganciclovir avaient la même efficacité. Cela a été montré

par plusieurs études, la plus parlante étant celle de 2002 qui montre une efficacité équivalente entre le foscarnet et le ganciclovir, d'où cette recommandation récente (cette « recommandation ») d'utiliser le foscarnet au même titre que le ganciclovir en traitement anticipé de l'infection à CMV après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Nous avons un problème avec ces patients très immunodéprimés, c'est la résistance aux antiviraux. Cela peut arriver, quel que soit le contexte d'immunodépression. Dès lors que le virus se réplique, il peut y avoir émergence de souches résistantes. En particulier, si on administre un antiviral trop longtemps, cela va sélectionner les souches résistantes. C'est toujours la même histoire avec les virus résistants.

C'est un problème chez les patients VIH à partir du moment où ils sont en dessous de 100 CD4, car le CMV va se répliquer. Si on ne restaure pas rapidement l'immunité, nous savons de façon historique, par les études faites au début du VIH, que nous aurons entre 7 et 24 % de virus CMV résistants au traitement dès lors que nous devons prolonger le traitement.

En greffe d'organe, c'est 5 à 12 % des patients qui vont devenir résistants. Ça peut aller jusqu'à 18 % en greffe pulmonaire, donc c'est non négligeable. Cela peut être jusqu'à 31 % en greffe d'intestin ou multiviscérale, car l'immunosuppression est très intense.

Quand on regarde l'apparition des résistances sous prophylaxie, nous sommes entre 0 et 3 %. C'est vrai, quelles que soient les molécules.

En allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, nous avons suivi dans deux cohortes successives les patients français. Nous avons entre 1 et 3 % de patients qui deviennent résistants dès lors qu'ils ont un traitement prolongé pour une infection à CMV alors qu'un tiers des patients ne répond pas au traitement.

C'est quelque chose qui paraît assez peu, mais cela peut être plus important selon le niveau d'immunosuppression nécessaire pour tolérer la greffe et éviter la réaction du greffon contre l'hôte. Vous voyez ici que, pour des greffes haplo-identiques T déplétées, nous avons jusqu'à 9 % des patients qui répliquent leur CMV et finissent par avoir un CMV résistant. Là, nous avons une morbidité associée à la réplication du virus. Nous avons une mortalité qui peut être associée à la maladie à CMV. Nous sommes obligés de changer d'antiviral.

Quand nous regardons ce qui passe au niveau du CNR, nous voyons la première ligne de résistance... Sur le diagramme de gauche, en bleu, nous avons les mutations de la kinase UL97. On voit que c'est la grande majorité. C'est normal. C'est le ganciclovir qui est donné en première intention et c'est sa première ligne de résistance. Puis, 24 % des patients ont des résistances sur UL54. En fait, ce ne sont pas des résistances au foscarnet pour la plupart, ce sont des résistances au cidofovir, car quand on donne du ganciclovir très longtemps, nous pouvons induire, au-delà des mutations de la kinase, des mutations de la polymérase, et elles sont toujours croisées ganciclovir/cidofovir. À ce moment-là, le foscarnet reste le dernier recours.

Si on regarde par pathologie, quasiment tous les types de transplantation sont représentés. Nous avons quelques patients VIH résistants, mais ils sont beaucoup moins nombreux que les patients transplantés.

Je ne vais pas détailler l'algorithme de prise en charge des patients résistants. Il est assez abscons. En revanche, il y a des recommandations claires pour le suivi des patients résistants avec des critères de détection pour induire un génotype de résistance. Si vous regardez un peu plus bas, quand vous avez un génotype avec des résistances, la première ligne, pratiquement, de traitement une fois que nous avons une résistance en ganciclovir, c'est le foscarnet. C'est important, car le cidofovir n'apparaît qu'un peu plus tard, si nous avons une résistance au foscarnet. Le foscarnet est bien la première ligne de traitement chez les patients qui ont un CMV résistant au ganciclovir.

C'est vrai dans tous les contextes.

Ce foscarnet a-t-il encore une place sachant qu'il y a de nouvelles molécules ? La question peut se poser, mais pour l'instant, nous n'avons pas ces nouvelles molécules. La seule que nous avons peut-être une chance d'avoir relativement rapidement, c'est le létermovir, et a priori l'indication revendiquée est uniquement la prophylaxie. Cela ne règle pas le problème des virus résistants. Par ailleurs, c'est une molécule qui a un spectre assez étroit et qui est spécifique du CMV. Cela ne va pas régler les problèmes de l'herpès simplex. Cela obligera à utiliser une molécule pour traiter l'herpès simplex.

Pour vous situer sur le cycle du CMV, à gauche, il y a les antipolymérases, le ganciclovir avec sa prodrogue, le cidofovir et le foscarnet. Les autres molécules ont soit été arrêtées dans le champ du CMV comme le brincidofovir parce qu'il n'y avait pas une preuve d'efficacité suffisante et en avait une toxicité soit le cyclosporine qui est encore tout à fait dans le pipeline.

À droite, vous avez les nouvelles molécules. Le maribavir est encore en phase d'essai clinique. Et pour le létermovir, cette étude de phase III a permis de passer le cap de l'autorisation de la FDA et de l'autorisation en Europe pour la prophylaxie. Nous verrons quand nous pourrons l'avoir en France. Cette prophylaxie est limitée aux patients receveurs de cellules souches hématopoïétiques et à haut risque de CMV. Cela changera peut-être un petit peu le périmètre.

Les qualités et les inconvénients de ces deux molécules : le maribavir ne s'administre que par voie orale. Il n'y a pas de forme IV. Elle est spécifique du CMV. Elle est plus efficace que le ganciclovir, avec une toxicité très faible. On n'a pas besoin d'adapter les doses à la fonction rénale. Cette molécule paraît intéressante. Par contre, elle ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. C'est important. On ne pourra jamais utiliser le maribavir, même en traitement de sauvetage, si on a une atteinte du système nerveux central ou en traitement des rétinites. Elle interagit éventuellement avec le taux de tacrolimus, mais c'est quelque chose que je maîtrise beaucoup moins bien.

Elle a échoué en prophylaxie, elle semble efficace en traitement de sauvetage et elle est en essai de phase III en traitement préemptif. Cette molécule ne sera pas tout de suite sur le marché. Nous avons encore quelques années avant de pouvoir utiliser le maribavir en traitement de sauvetage. Notre expérience au CNR, c'est que, quand nous l'utilisons en traitement de sauvetage, nous avons 14 % de résistance. Nous avons eu l'ATU en France en 2012. C'est une très bonne molécule; très peu toxique, très pratique et facile à utiliser pour les patients, car les patients peuvent rentrer à domicile. Malgré tout, il y a un développement

de résistances avec cette molécule qui est quand même non négligeable. C'est beaucoup plus que le foscarnet. La barrière génétique est beaucoup moins bonne.

La deuxième molécule est le létermovir. Le létermovir est un inhibiteur qui cible l'encapsidation du génome viral. Il est spécifique du CMV comme le maribavir. Il n'est pas actif sur aucun autre herpès virus. L'intérêt, comme pour le maribavir, et qu'il n'y a pas de résistance croisée avec les inhibiteurs de polymérase, mais c'est une molécule à barrière génétique pas forcément très élevée. Dans l'expérience du CNR, quand nous la donnons, dans les quelques publications qui ont été faites, en traitement de sauvetage, nous voyons émerger des résistances. En prophylaxie secondaire, on a quelques résistances. Cette molécule ne va pas arriver forcément tout de suite en traitement de sauvetage, elle va d'abord être développée en prophylaxie. La dose prophylactique est la dose maximale que l'on peut administrer chez le patient. On ne pourra pas augmenter les doses du létermovir.

Malgré l'existence de ces nouvelles molécules, il reste des patients qui ont besoin du foscarnet pour leur infection à CMV. On ne résoudra pas tous les problèmes avec la mise à disposition présente ou future de nouvelles molécules. De toute façon, nous avons cinq ans devant nous avant d'avoir quelque chose qui puisse concurrencer le foscarnet dans cette population.

Pour nous, c'est une molécule qui reste indispensable pour le traitement des infections graves, des infections oculaires et des infections neurologiques.

Quelques diapos pour situer les problèmes de l'herpès. Je me suis permis simplement de rappeler un peu les recommandations de consensus, mais qui sont plus anciennes pour l'herpès. La première ligne de traitement, c'est l'aciclovir ou sa prodrogue le valaciclovir qui permet un traitement prolongé est par voie orale avec très bonne biodisponibilité.

La deuxième ligne de traitement, c'est le foscarnet qui sert dans le traitement d'attaque des infections cutanées ou muqueuses à herpès résistant ou insensible à l'aciclovir chez les patients immunodéprimés. C'est encore un traitement par voie intraveineuse. Le cidofovir n'a pas d'indication.

Le foscarnet reste utile, il y a des résistances. Le poids de la résistance n'est pas forcément négligeable non plus. Ces résistances ne vont pas se voir surtout chez les patients immunocompétents mais chez les patients immunodéprimés (toujours nos patients fragiles) avec des taux de résistance allant de 4 à 13 % avec une première ligne de résistance sur la thymidine kinase qui confère une résistance à l'aciclovir. Ces patients devront être traités par foscarnet.

Chez les greffés de moelle allogénique, le taux de résistance peut aller de 11 à 40 %. Cela dépend du type de conditionnement qui va immunodéprimer le patient et favoriser la réplication de l'herpès.

Sur le varicelle/zona, les résistances existent aussi, mais c'est essentiellement chez les patients infectés par le VIH qui ont reçu de l'aciclovir. C'est beaucoup plus exceptionnel après greffe de cellules souches. Je pense que c'est beaucoup moins fréquent que pour l'herpès simplex.

C'est le bilan des résistances fait en 2018 : 107 patients non-répondeurs pour l'herpès, donc 107 candidats au foscarnet. Cela se répartit dans différents types de patients. Si nous regardons les 107, il y a 45 vraies résistances à l'aciclovir, dont 45 patients qui ont besoin du foscarnet absolument et deux patients qui ont des résistances au FOSCAVIR. Dans les non-répondeurs au virus de la varicelle et du zona, pour le moment, nous n'avons pas identifié de résistance, mais seulement 21 patients nous ont été adressés.

Il y a de nouveaux antiviraux pour l'herpès simplex. Ces nouveaux antiviraux visent le complexe hélicase-primase. C'est un complexe qui détord l'ADN pour permettre la réplication du virus. Ces deux molécules, pritelivir et amenamivir, n'ont pas besoin de la thymidine kinase pour être actives. Théoriquement et en pratique, ils sont actifs sur les virus résistants à l'aciclovir. Le pritelivir marche sur HVS1 et HSV2 et l'amenamivir sur HSV1, HSV2 et VZV. Mais ces molécules ne sont pas encore disponibles pour les patients résistants.

Là, je n'ai pas de compétence suffisante pour juger de leur opportunité, mais nous ne sommes pas du tout au stade de les utiliser dans les cas graves d'infection à herpès ou à VZV résistant.

Pour conclure, il y a une vraie place du FOSCAVIR dans l'arsenal thérapeutique. C'est la première molécule que nous conseillons en tant que CNR quand on a un appel de clinicien pour un patient résistant ou un appel de virologue pour un patient résistant, que ce soit du CMV, de l'herpès ou du VZV. C'est une molécule de niche qui ne concerne pas un grand nombre de patients, mais elle est indispensable pour ces patients très fragiles et difficiles à traiter. C'est une molécule puissante. Il faudra certainement reconsidérer sa place quand nous aurons de nouveaux antiviraux, mais c'est trop tôt pour éliminer le foscarnet des circuits. Même s'il a une forte toxicité rénale et même s'il est administrable par voie intraveineuse, il permet de sauver un grand nombre de ces patients très fragiles.

J'ajoute une dernière phrase pour dire qu'il n'a aucune place dans les infections congénitales à CMV, mais je suis sûr que vous n'alliez pas me poser cette question.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour vos propos complets et didactiques, remarquables de précision.

Je cède la parole à Michel, expert en interne, puis à la DSS pour qu'elle rappelle le contexte de cette évaluation.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je ne reviens pas sur la clinique ni sur l'indication dans les atteintes des organes au cours du sida. Quand apparaissaient des infections à CMV, nous étions bien tard dans ces infections. C'était un moment délicat. Nous étions en dessous de 100 CD4. Nous préférons pour traiter les rétinites, notamment à CMV, utiliser le foscarnet parce que ces patients avaient souvent une neutropénie, qu'ils avaient de l'AZT qui était lui-même neutropéniant et enfin surtout parce que le foscarnet a une petite activité anti-VIH qui est synergique avec l'AZT que l'on utilisait à l'époque. Fort heureusement, nous en voyons maintenant très peu par rapport à ce qu'on avait avant grâce aux traitements qui sont plus efficaces et qui permettent de passer au-dessus de 100 CD4.

Dans l'indication des traitements d'attaque des infections mucocutanées à herpès simplex résistants, il n'y a pas de nouvelles données qui permettraient de modifier le SMR ou l'ASMR.

Je vais me contenter de vous parler du traitement de la virémie à CMV chez les receveurs de cellules souches hématopoïétiques et pour lesquels le recours au ganciclovir ne peut être envisagé. Il y a une étude ancienne, d'une vingtaine d'années. C'est un essai de phase III, randomisé, ouvert. C'est un essai de non-infériorité, foscarnet versus ganciclovir, dans l'indication des patients qui ont une greffe de moelles et qui sont porteurs d'une infection CMV qui était définie par une antigénémie ou une PCR positive.

Les auteurs ont choisi un critère de jugement qu'ils ont dû regretter, puisqu'ils ont pris comme critère de jugement principal l'absence d'apparition d'un événement qu'ils ont défini comme une maladie à CMV ou un décès au cours des 120 jours qui suivent la greffe. La non-infériorité a été considérée comme établie si la limite inférieure de l'intervalle de confiance était à 90 % et non pas 95 % comme maintenant. Il a été arrondi à 90,667 % en raison d'une analyse intermédiaire. Il fallait que cette borne inférieure soit supérieure ou égale à 90,667 %.

113 patients dans le bras foscarnet, 107 dans le bras ganciclovir. Nous avons du mal à savoir combien de patients ont mené l'étude, combien sont sortis. Ce n'est pas explicite. L'analyse porte sur 110 patients et 104 patients respectivement pour le foscarnet ou le ganciclovir. À J180, il n'y avait pas d'événement chez 65 % des patients du bras foscarnet et chez 73 % des patients du bras ganciclovir, soit une différence absolue de -12 % et une limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90,667 de -18 %. Donc, il n'a pas été possible de conclure à la non-infériorité. Si on avait pris comme critère de jugement, ce qui aurait été plus logique, les maladies à CMV, la non-infériorité aurait pu être établie puisqu'il y a eu cinq maladies à CMV dans chaque bras.

Il y avait beaucoup de critères secondaires, mais il n'est pas nécessaire de regarder puisque la non-infériorité n'avait pas été établie sur le critère de jugement principal.

Du point de vue tolérance, on sait, hélas, que le foscarnet a une toxicité rénale. Elle a été plus fréquente dans le bras foscarnet, malgré l'hyperhydratation nécessaire en même temps que la perfusion du produit. Il y a eu quelques perturbations hydroélectrolytiques, puisque le foscarnet capte les ions, le phosphore notamment. Donc, on peut avoir des hypocalcémies, des hypomagnésémies, des hypokaliémies, des hypophosphatémies.

En conclusion, il n'y a pas de nouvelles données permettant de modifier l'indication chez les patients atteints de sida ou porteurs d'un virus résistant au ganciclovir. Dans l'indication actuelle, puisque c'est une situation où il n'y a aucune alternative et que, malgré tout, même si le foscarnet est inférieur au ganciclovir, il a une activité qui n'est pas négligeable, puisque l'événement ne survient que chez 35 % des patients, je propose de ne pas saucissonner ni le SMR ni l'ASMR en lui attribuant dans cette indication la même valorisation que dans les autres, soit SMR important et ASMR de niveau II.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci. Je cède la parole à Mégane Lesaignoux qui représente la DSS pour resituer le contexte.

M^{me} LESAIGNOUX, pour la DSS. - Pour resituer le contexte de la saisine, au ministère, nous avons commencé des travaux avec la DGOS pour établir une sorte de méthodologie qui va permettre l'évolution de la liste des molécules onéreuses dans le secteur de la HAD et une meilleure prise en compte des besoins dans ces établissements.

La liste des molécules onéreuse en HAD, c'est une sorte de pendant liste en sus mais version établissement HAD. Cette méthodologie vise à permettre et à définir un certain nombre de critères d'inclusion permettant l'éligibilité ou non-éligibilité de ces traitements coûteux sur cette liste. Parmi les critères d'inclusion figure le niveau de SMR et d'ASMR des produits. L'objet de la saisine qui comportait deux molécules, c'était d'avoir une évaluation complète et actualisée du niveau de SMR et d'ASMR en particulier de FOSCAVIR pour l'inclure ou non sur cette liste.

En tout cas, cela concernait vraiment le secteur de la HAD. L'idée n'est pas de remettre en cause FOSCAVIR dans l'arsenal thérapeutique, notamment pour le secteur MCO.

M. LE PRÉSIDENT.- Avez-vous des questions à poser à notre expert externe et à Michel ?

M. le P^r NIAUDET.- Dans les indications concernées, on parle de greffes de cellules souches hématopoïétiques pour lesquelles le recours au ganciclovir ne peut être envisagé ? Qu'est-ce que cela inclut ? Est-ce que cela inclut les résistances au ganciclovir ou d'autres indications où il ne peut pas être envisagé ? Quel est le cadre ? Ce n'est pas précis, je trouve.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je peux essayer de répondre. Il y a une toxicité hématologique qui peut être assez limitante dans l'utilisation du ganciclovir dans le contexte de greffe de cellules souches hématopoïétiques, notamment les patients ayant une fonction du greffon qui n'est pas suffisante avec des thrombopénies prolongées qui peuvent parfois justifier l'utilisation de FOSCAVIR versus ganciclovir.

M. le P^r NIAUDET.- Est-ce que la toxicité hématologique justifie que ce soit utilisé en première intention avant ganciclovir ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Oui, la réponse est oui. Dans un contexte de traitement soit préemptif soit curatif de maladie à CMV, il peut être justifié d'utiliser du FOSCAVIR en première intention si nous considérons que le risque de toxicité hématologique va aggraver un greffon de cellules souches hématopoïétiques déjà pas très fonctionnel.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous n'attendez pas la neutropénie sous ganciclovir pour mettre en route le FOSCAVIR.

M. le D^r LENGLINÉ.- Exactement.

M. le P^r NIAUDET.- Cela peut être de première intention.

M^{me} le D^r ALAIN.- Tout à fait. Cela peut être de première intention. C'est proposé clairement par la conférence de consensus au choix du clinicien, selon le contexte du patient, de faire un traitement préemptif soit par foscarnet soit par ganciclovir ou de valganciclovir.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est du bon sens.

M^{me} le D^r ALAIN.- Cela dépend de l'état du patient et de sa récupération hématopoïétique.

M. le D^r BLONDON.- Le ganciclovir dans cette indication traitement préemptif a-t-il une ASMR de niveau II également ?

██████████, pour la HAS.- En fait, l'AMM du CYMEVAN, ganciclovir, c'est précisément dans une greffe d'organe et pas de cellules souches hématopoïétiques. Exactement, c'est chez les patients présentant une immunodépression induite par un traitement médicamenteux.

M. le D^r BLONDON.- L'ASMR ?

██████████, pour la HAS.- Elle est de niveau II.

M. LE PRÉSIDENT.- Avec une indication légèrement différente. Avez-vous d'autres questions ?

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais savoir si ces ASMR II sont spécifiques à l'infectiologie. On a l'impression que c'est un niveau au-dessus des évaluations des autres molécules.

M. le D^r ROSENHEIM.- C'est spécifique à la guérison, de préférence à la survie sans progression.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est le problème. Nous ne sommes pas dans le même contexte d'évolution de la maladie en infectiologie et en cancérologie.

M^{me} le D^r ALAIN.- Nous sommes quand même dans un contexte de patient qui va mourir de son infection de CMV.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour votre exposé remarquable.

M. le D^r ROSENHEIM.- Pour information, hélas, le létermovir a eu un SMR insuffisant parce qu'il y avait une activité sur la virémie à CMV mais pas sur la maladie à CMV. Ils ont mal fait le développement et auraient dû commencer par le curatif avant de viser le marché beaucoup plus large du préemptif.

(L'expert quitte la séance.)

M^{me} le D^r DEGOS.- Avez-vous des questions ?

(Réponse négative)

Voulez-vous dissocier CMV et herpès ou prendre les deux dans le vote ?

M. LE PRÉSIDENT.- Michel a dit que non. J'étais pressé de passer au dossier suivant, excusez-moi.

Quel est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité.

ASMR II : 16 voix

ASMR III : 2 voix

