

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 NOVEMBRE 2019

foscarnet sodique hexahydraté
FOSCAVIR 6 g/250 ml, solution pour perfusion

Réévaluation et nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la virémie à cytomégalovirus (CMV) chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels le recours au ganciclovir ne peut être envisagé.

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement des infections disséminées à CMV au cours du SIDA et le traitement d'attaque des infections mucocutanées à Herpès simplex virus résistants ou insensibles à l'aciclovir chez les patients immunodéprimés.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique important dans la prise en charge des indications de l'AMM.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique

Dans le traitement de la virémie à CMV chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, FOSCAVIR (foscarnet) est recommandé en 2^{ème} intention en cas de résistance au ganciclovir ou lorsque son administration est impossible du fait notamment de son hématotoxicité.

Dans le traitement de l'infection à CMV chez les patients atteints du VIH, FOSCAVIR est une alternative au ganciclovir et au valganciclovir en l'absence d'insuffisance rénale préalable et en

fonction de l'organe atteint. En cas d'encéphalite, FOSCAVIR est un traitement de choix seul ou en associant au ganciclovir.

Chez les patients immunodéprimés atteints d'infections mucocutanées à HSV, le traitement repose sur FOSCAVIR en cas de résistance à l'aciclovir ou valaciclovir.

► **Extension d'indication :**

Indications concernées	« Traitement de la virémie à cytomégalovirus (CMV) chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels le recours au ganciclovir ne peut être envisagé. »
SMR	Important
ASMR	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de l'efficacité importante du foscarnet avec une barrière génétique de résistance élevée et de son activité en cas de résistance au ganciclovir ou au valganciclovir, - du profil de tolérance connu et similaire du foscarnet dans les indications initialement autorisées, - de son usage déjà établi lorsque l'administration de ganciclovir est impossible, en cas de résistance ou d'intolérance (notamment du fait de son hématotoxicité), - de l'absence d'alternative au foscarnet ayant une AMM et bien tolérée dans le traitement de la virémie à CMV, FOSCAVIR (foscarnet) apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans le traitement de la virémie à CMV chez les receveurs d'une GCSH et pour lesquels le recours au ganciclovir ne peut être envisagé.
ISP	FOSCAVIR est susceptible d'avoir un impact de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	FOSCAVIR (foscarnet) est recommandé en 2 ^{ème} intention en cas de résistance au ganciclovir ou lorsque son administration est impossible du fait notamment de son hématotoxicité.
Population cible	La population cible de FOSCAVIR pour les infections à CMV après une greffe de CSH serait d'environ de 500 patients/an.

► **Réévaluation du SMR et ASMR suite à une saisine du Ministère de la Santé :**

Indications concernées	« Traitement des infections disséminées à CMV au cours du SIDA, et plus particulièrement rétinienes, digestives (colites, œsophagites), pulmonaires et encéphaliques. » « Traitement d'attaque des infections mucocutanées à Herpès simplex virus (HSV) résistants ou insensibles à l'aciclovir chez les patients immunodéprimés ».
SMR	Important
ASMR	En l'absence de nouvelle donnée susceptible de modifier le dernier avis de la commission de la Transparence, FOSCAVIR (foscarnet) conserve une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans ces indications.
ISP	FOSCAVIR est susceptible d'avoir un impact de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans le traitement de l'infection à CMV chez les patients atteints du VIH, FOSCAVIR est une alternative au ganciclovir et au valganciclovir en l'absence d'insuffisance rénale préalable et en fonction de l'organe atteint. En cas d'encéphalite, FOSCAVIR est un traitement de choix seul ou en associant au ganciclovir. Chez les patients immunodéprimés atteints d'infections mucocutanées à HSV, le traitement repose sur FOSCAVIR en cas de résistance à l'aciclovir ou valaciclovir.
Population cible	Dans le traitement de l'infection à CMV chez les patients atteints du VIH, la population cible de FOSCAVIR dans cette indication serait inférieure à 100 patients/an. Dans le HSV, la population cible de FOSCAVIR dans cette indication serait d'environ 500 patients/an.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de réévaluation de la spécialité FOSCAVIR 6 g/250 ml, solution pour perfusion (foscarnet) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications de son AMM, sur saisine du Ministère de la Santé (Direction Générale de l'Offre de Soins et Direction de la Sécurité Sociale), à savoir :

- **Traitement de la virémie à cytomégalovirus (CMV) chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels le recours au ganciclovir ne peut être envisagé.**
- **Traitement des infections disséminées à CMV au cours du SIDA, et plus particulièrement rétiniennes, digestives (colites, œsophagites), pulmonaires et encéphaliques.**
- **Traitement d'attaque des infections mucocutanées à Herpès simplex virus (HSV) résistants ou insensibles à l'aciclovir chez les patients immunodéprimés.**

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'HAD (hospitalisation à domicile).

FOSCAVIR (foscarnet) est un agent antiviral à large spectre qui inhibe in vitro, à des concentrations n'affectant pas la croissance cellulaire normale, tous les virus humains connus du groupe herpès (herpès simplex (HSV) types 1 et 2, herpès 6, varicelle zona, Epstein-Barr et cytomégalovirus (CMV)), en particulier les souches HSV mutantes ayant un déficit en thymidine kinase, et certains rétrovirus y compris le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Il exerce son activité antivirale par inhibition directe de l'ADN polymérase virale spécifique et de la transcriptase inverse.

La spécialité FOSCAVIR (foscarnet) a obtenu une AMM en 1991 et est réservée à un usage hospitalier.

Depuis le dernier avis de la commission de la Transparence¹ datant de 1998, une nouvelle indication dans le « ***traitement de la virémie à cytomégalovirus (CMV) chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)*** » a été ajoutée en 2015 et n'a jamais été évaluée par la commission de la Transparence.

Selon le laboratoire, FOSCAVIR (foscarnet) est actuellement utilisé dans le cadre de l'hospitalisation conventionnelle, ainsi que dans l'HAD sous la supervision de professionnels de la santé spécialisés.

02 POSOLOGIE

« Il est impératif d'adapter les posologies suivantes à l'état de la fonction rénale (voir tableau posologique).

Il est impératif d'associer au traitement une hydratation par perfusion (voir hydratation).

Adultes :

Les posologies ci-après sont exprimées pour un patient à fonction rénale normale.

¹ Avis de la commission de la Transparence du 03/06/1998 relatif à FOSCAVIR. Disponible sur www.has-sante.fr

- Virémie à CMV chez les receveurs d'une greffe de CSH

En traitement d'attaque, le Foscavir sera administré à la dose de 120 mg/kg/j en 2 perfusions espacées de 12 heures pendant au moins 2 semaines. Chaque perfusion durera au moins une heure et devra être associée à une hydratation (voir Hydratation).

En traitement d'entretien, suite au traitement d'attaque de la virémie à CMV, Foscavir sera administré en perfusion journalière pendant environ deux heures à la posologie de 90 à 120 mg/kg, 7 jours par semaine, associé à l'hydratation.

Ces posologies sont à moduler suivant l'état de la fonction rénale (voir Tableau posologique).

Les patients dont l'infection progresse au cours du traitement d'entretien peuvent être soumis à nouveau au traitement d'attaque.

- Atteintes à CMV chez les patients atteints du SIDA

En traitement d'attaque, le foscarnet sera administré à la dose de 180 mg/kg/j en 2 ou 3 perfusions espacées de 12 ou 8 heures d'une heure minimum chacune (60 à 90 min) associée impérativement à une hydratation (voir Hydratation).

En cas de rétinite à CMV, un traitement d'entretien est institué après cicatrisation ou après 2 à 3 semaines de traitement d'attaque.

Le foscarnet est administré en une perfusion journalière d'environ deux heures, à la posologie de 90 à 120 mg/kg, 7 jours par semaine associé à l'hydratation.

Ces posologies sont à moduler suivant l'état de la fonction rénale (voir Tableau posologique).

Si la rétinite progresse au cours du traitement d'entretien, le patient doit être soumis à nouveau au traitement d'attaque.

Pour les atteintes digestives, l'efficacité du traitement n'a pas été établie.

- Infections à HSV

Traitement d'attaque :

Le foscarnet sera administré pendant 2 ou 3 semaines ou jusqu'à cicatrisation des lésions.

La dose habituelle est de 80 mg/kg/j en deux perfusions sur une heure minimum chacune chez les patients à fonction rénale normale. En cas de réponse jugée insuffisante, cette dose pourra être portée à 120 mg/kg/j habituellement en trois perfusions.

La posologie doit être adaptée à l'état de la fonction rénale (voir tableau posologique).

Le traitement doit être associé à une hydratation.

Traitement d'entretien :

L'efficacité du traitement d'entretien des infections à virus Herpès n'a pas été établie.

Chez les patients âgés :

Identique aux adultes.

Population pédiatrique :

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation du foscarnet chez les enfants n'ont pas été établies. Veuillez-vous référer aux rubriques 4.4 et 5.3. du RCP.

Les patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale :

La dose doit être réduite chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale conformément au niveau de clairance de la créatinine comme indiqué dans le tableau ci-dessus. Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients avec insuffisance hépatique.

Patients sous hémodialyse :

Il n'est pas recommandé d'administrer le foscarnet à des patients sous hémodialyse car les posologies n'ont pas été établies. »

03.1 Cytomégalo­virus (CMV) chez les patients immunodéprimés^{2,3}

Le CMV est un virus à ADN de la famille des *Herpesviridae* infectant spécifiquement l'espèce humaine. Les infections à CMV sont endémiques, cosmopolites et sans périodicité annuelle, avec une prévalence inversement corrélée au niveau socio-économique (environ 50 à 80% chez l'adulte dans les pays industrialisés et proche de 90 à 100% dans certaines régions d'Afrique, d'Inde ou d'Amérique du Sud). La transmission est exclusivement interhumaine, le plus souvent via la salive, plus rarement par voie sexuelle ou d'autres liquides biologiques (urines, lait maternel...).

L'acquisition du CMV est suivie d'une phase de dissémination sanguine transitoire ou virémie. Son tropisme cellulaire est large et il peut infecter tous les organes. Après la primo-infection, il persiste de façon latente et définitive (monocytes, polynucléaires neutrophiles, glandes salivaires, cellules épithéliales rénales, cellules endothéliales vasculaires) et peut ensuite se réactiver périodiquement.

Les conséquences cliniques de l'infection à CMV dépendent du statut immunitaire : elles sont le plus souvent bénignes chez les individus immunocompétents (asymptomatique dans 90% des cas) mais peuvent être extrêmement sévères chez les patients immunodéprimés. Par convention, une « infection à CMV » correspond à une réactivation asymptomatique et une « maladie à CMV » à une réactivation symptomatique responsable d'atteintes tissulaires, en particulier en cas de déficit immunitaire.

Les signes biologiques de primo-infection sont un syndrome mononucléosique, une neutropénie, une thrombopénie et une cytolys­e hépatique. Certaines manifestations sont communes au transplanté (greffe de moelle ou d'organe) et au sujet atteint de VIH comme les atteintes hépatiques, gastro-intestinales et les rétinites alors que les pneumopathies à CMV surviennent principalement chez les transplantés.

Après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), les infections à CMV peuvent être liées à la réactivation du virus latent ou associées à une primo-infection chez des patients séronégatifs avec donneur séropositif. Les patients receveurs séropositifs sont à risque plus élevé que les patients séronégatifs, pour lesquels l'incidence de l'infection est d'environ 17%. En l'absence de prévention, l'infection survient classiquement dans les trois premiers mois suivant la transplantation. Elle résulte de la combinaison de l'effet cytopathique direct du virus et d'un conflit immunitaire entre les lymphocytes du donneur et un antigène précoce du CMV. Les conséquences sont de deux types :

- les conséquences directement liées au virus allant de l'absence de symptôme à un « syndrome CMV » (fièvres, malaise général, anorexie), voir jusqu'à des manifestations graves et invasives (colite, pneumopathie, rétinite...);
- les conséquences indirectes, liées aux relations complexes entre le CMV et le système immunitaire. Plus difficiles à identifier cliniquement, elles se traduisent par la survenue d'infections opportunistes, l'altération de la survie du greffon et la contribution à la réaction du greffon contre l'hôte (GvHD).

En cas d'infection à VIH, la maladie à CMV peut intervenir lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 100/mm³ et généralement < 50/mm³ ; la rétinite à CMV est la plus fréquente (80%), après les atteintes digestives (colite, oesophagite et cholangite), pulmonaires puis neurologiques. En traitement préemptif

² CMIT. Infections à cytomégalo­virus. In E.PILLY 26e Edition : ALINEA Plus Ed ; 2018 : pp 425427.

³ HAS. Evaluation de la mesure de la charge virale du cytomégalo­virus par amplification génique chez les receveurs d'allogreffes. Argumentaire. Juillet 2015. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-08/argumentaire_cm_vd.pdf

Après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), les antiviraux utilisés sont : ganciclovir (CYMEVAN), valganciclovir (ROVALCYTE). Le foscarnet (FOSCAVIR) et le cidofovir (VISTIDE) peuvent être utilisés.

En cas d'infection à VIH, l'antiviral utilisé est le valganciclovir (ROVALCYTE).

► En traitement curatif

Après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et en cas d'infection à VIH, les antiviraux utilisés sont le ganciclovir (CYMEVAN), sa prodrogue le valganciclovir (ROVALCYTE), le foscarnet (FOSCAVIR), associé si possible à une diminution du traitement immunosuppresseur. Le cidofovir (VISTIDE) et les immunoglobulines hyper-immunes anti-CMV (CYTOTECT), disponibles en ATU nominative, peuvent également être utilisés. En cas d'encéphalite chez le sujet HIV, FOSCAVIR (foscarnet) est souvent associé au ganciclovir.

03.2 Herpès simplex virus (HSV) chez les patients immunodéprimés⁴

Le HSV est un virus à ADN de la famille des *Herpesviridae* infectant dont deux sont spécifiques à l'espèce humaine : HSV-1 responsable l'herpès oral, oculaire et d'atteintes cérébrales et le HSV-2 responsable de la majorité des atteintes génitales et de l'herpès néonatal. La séroprévalence est de 70% chez l'adulte pour le HSV-1 et de 20% pour le HSV-2. La transmission est exclusivement interhumaine par contact direct cutanéomuqueux, via la salive et les lésions cutanées pour le HSV-1 et par voie sexuelle pour le HSV-2.

L'acquisition du HSV est suivie d'une phase de dissémination sanguine transitoire ou virémie. Après la primo-infection, il persiste de façon latente et définitive au niveau des neurones des ganglions sensitifs et peut ensuite se réactiver périodiquement.

Les conséquences cliniques de l'infection à CMV dépendent du statut immunitaire, elles sont le plus souvent bénignes chez les individus immunocompétents mais peuvent être extrêmement sévères chez les patients immunodéprimés.

En cas d'immunodépression, les récurrences peuvent se traduire par des atteintes cutanées et muqueuses extensives et prolongées : ulcérations buccales, nasales, génitales, ou périnéales, œsophagiennes ou trachéales, risque de dissémination viscérale (pneumonie interstitielle), d'hépatite et de surinfection bactérienne.

Le traitement curatif chez les sujets immunodéprimés et notamment au cours du SIDA, lors de manifestations herpétiques graves, l'aciclovir IV est utilisé jusqu'à guérison complète. En cas de souches d'HSV résistantes de 2,5% à 8%, fréquentes chez les personnes infectées par le VIH, FOSCAVIR (foscarnet) reste sensible. Les récurrences chez l'immunodéprimé peuvent être traitées par ZELITREX (valaciclovir oral) ou famciclovir oral.

En cas de résistance au FOSCAVIR (foscarnet), le dernier recours est le cidofovir.

Dans ses différentes indications, le foscarnet fait partie des antiviraux de choix et contribue de ce fait à la couverture du besoin médical identifié. Néanmoins, du fait de la toxicité importante de ces antiviraux, il persiste un besoin médical important à disposer de nouveaux médicaments ayant des profils d'efficacité, de tolérance, d'interactions médicamenteuses et de résistance améliorés.

⁴ CMIT. Infections à *Herpes simplex* virus. In E.PILLY 26e Edition: ALINEA Plus Ed ; 2018 : pp 417-420.

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

04.1 Traitement de la virémie à cytomégalovirus (CMV) chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels le recours au ganciclovir ne peut être envisagé

4.1.1 Médicaments

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans cette indication.

A noter que d'autres médicaments peuvent être utilisés pour le traitement de la virémie à cytomégalovirus (CMV) chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) : le ganciclovir et le valganciclovir. L'AMM étant restreinte lorsque l'utilisation de ces médicaments ne peut pas être envisagée, ils ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

4.1.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

04.2 Traitement des infections disséminées à CMV au cours du SIDA, et plus particulièrement rétinienes, digestives (colites, œsophagites), pulmonaires et encéphaliques

4.2.1 Médicaments

Il existe deux comparateurs médicamenteux.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
CYMEVAN 500 mg, IV (Ganciclovir) <i>Cheplapharm France</i> et ses génériques <i>Sandoz</i>	Oui	CYMEVAN est indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans pour : - le traitement des infections à cytomégalovirus (CMV) chez les patients immunodéprimés, - la prévention des infections à CMV en utilisant un traitement pré-emptif chez les patients présentant une immunosuppression induite par un traitement médicamenteux (par exemple à la suite d'une greffe d'organe ou d'une chimiothérapie anticancéreuse). [...]	<u>7 octobre 1998</u> : inscription sécurité sociale/levée de la réserve hospitalière	Important	« <u>Dans les infections au cours du SIDA</u> , la spécialité CYMEVAN IV est comparable en terme d'efficacité et de tolérance au FOSCAVIR IV. En Revanche par rapport à FOSCAVIR IV, CYMEVAN représente une plus grande facilité d'administration en traitement d'attaque (2 perfusions d'une heure au lieu de 2 à 3 perfusion d'une heure minimum, chacune associée impérativement à une hydratation par perfusion) <u>Dans les infections à CMV en transplantation</u> , cette spécialité représente la seule possibilité thérapeutique. En conséquence, CYMEVAN représente globalement une ASMR majeure (niveau I). »	Sécu/Coll.
ROVALCYTE 450 mg, comprimé pelliculé et 50 mg/ml, poudre pour solution buvable (Valganciclovir) <i>Roche SAS</i> et ses génériques <i>Accord, Arrow, Biogaran, Cristers, EG, Mylan, Sandoz, Teva, Zentiva</i>	Oui	ROVALCYTE est indiqué dans le traitement d'attaque et le traitement d'entretien de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les patients atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).	<u>18 juin 2003</u> Inscription sécurité sociale et collectivités	Important	« Le valganciclovir (ROVALCYTE) voie orale présente les caractéristiques suivantes : une efficacité non inférieure au ganciclovir I.V. et une tolérance du même ordre à l'exception des effets indésirables digestifs (diarrhée) ; une absence de cathétérisme que nécessite la forme IV (non exposition au risque d'infection lié au cathéter). En conséquence, il représente une ASMR importante (niveau II) en termes de commodité et de sécurité d'emploi (absence de recours à un cathéter) par rapport à CYMEVAN I.V et FOSCAVIR I.V. NB : les médicaments cités ont des indications plus larges que celles de valganciclovir (ROVALCYTE comprimés) »	Sécu/Coll.

4.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de FOSCAVIR sont les médicaments cités dans le tableau.

04.3 Traitement d'attaque des infections mucocutanées à Herpès simplex virus (HSV) résistants ou insensibles à l'aciclovir chez les patients immunodéprimés

4.3.1 Médicaments

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans cette indication.

A noter que les médicaments de première intention pour le traitement des infections à HSV sont l'aciclovir et le valaciclovir. Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique, ils ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

4.3.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

05 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui /Non / En cours Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Pays-Bas	Oui	<ul style="list-style-type: none">- Traitement de la virémie à CMV chez les patients greffés de CSH.- Traitement de la rétinite à CMV chez les patients atteints du SIDA.- Traitement des infections à CMV dans le tractus gastro-intestinal supérieur et inférieur chez les patients atteints du SIDA.- Traitement des infections mucocutanées à HSV ne répondant pas à l'aciclovir chez des patients atteints du SIDA.	Oui	Toutes les indications de l'AMM
Espagne	Oui	<ul style="list-style-type: none">- Traitement de la virémie à CMV chez les patients greffés de CSH lorsque le traitement de 1^{ère} intention ne convient pas.- Traitement de la rétinite à CMV chez les patients atteints du SIDA.- Traitement des infections à CMV dans le tractus gastro-intestinal supérieur et inférieur chez les patients atteints du SIDA.- Traitement des infections mucocutanées à HSV ne répondant pas à l'aciclovir chez des patients atteints du SIDA.	Oui	Toutes les indications de l'AMM

Belgique	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de la virémie à CMV chez les patients greffés de CSH qui sont résistants ou intolérants au ganciclovir. - Traitement de la rétinite à CMV chez les patients atteints du SIDA - Traitement des infections dermatologiques et mucocutanées à HSV ne répondant pas à l'aciclovir chez des patients atteints du SIDA. 	Non	
Italie	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de la rétinite à CMV chez les patients atteints du SIDA. 	Oui	Toute l'indication de l'AMM
Royaume-Uni	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de la rétinite à CMV chez les patients atteints du SIDA. - Traitement des infections mucocutanées à HSV ne répondant pas à l'aciclovir chez des patients atteints du SIDA. <p><i>FOSCAVIR n'est pas recommandé pour le traitement d'infections par le CMV autres que la rétinite ou le HSV, ni pour l'utilisation chez les patients ne souffrant pas du SIDA ou non immunodéprimés.</i></p>	Oui	Toutes les indications de l'AMM
Allemagne	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie à CMV pouvant mettre la vie en danger ou compromettre la vue du patient. - Traitement des infections mucocutanées à HSV résistant à l'aciclovir. En cas de récurrence, la résistance à l'aciclovir doit être réexaminée. <p><i>Jusqu'à ce que d'autres données cliniques soient disponibles, FOSCAVIR ne peut être administré qu'aux patients présentant un déficit immunitaire acquis (SIDA).</i></p>	Oui	Toutes les indications de l'AMM
Suisse		<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de la rétinite à CMV chez les patients atteints du SIDA. - Traitement d'une infection à HSV chez les patients immunodéprimés présentant documentée au niveau clinique ou selon les valeurs de laboratoire résistante à l'aciclovir. 	Non	
USA	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de la rétinite à CMV chez les patients atteints du SIDA. <p>Le traitement d'association avec FOSCAVIR et le ganciclovir est indiqué chez les patients en rechute après la monothérapie avec l'un ou l'autre médicament.</p> <p><i>La sécurité et l'efficacité du FOSCAVIR n'ont pas été établies pour le traitement d'autres infections par le cmv (p. ex. pneumonie, gastro-entérite), maladie CMV congénitale ou néonatale.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement des infections à HSV mucocutanées résistantes à l'aciclovir chez les patients immunodéprimés. <p><i>La sécurité et l'efficacité du FOSCAVIR n'ont pas été établies pour le traitement d'autres infections à HSV (par exemple, rétinite, encéphalite), maladie du HSV congénitale ou néonatale.</i></p>	NA	

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (inscription)	12/06/1991
Indication	<p>Inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités</p> <p>« Traitement des rétinites à CMV chez les patients infectés par VIH au stade SIDA pour un traitement d'attaque en première intention et chez des patients intolérants au ganciclovir</p> <p>Malgré l'absence d'études comparatives, l'efficacité semble similaire à celle du ganciclovir (Cymevan injectable) sur les rétinites à CMV.</p> <p>En traitement d'attaque et éventuellement en traitement d'entretien il peut être justifié en substitution du ganciclovir : cette substitution est nécessaire en cas d'intolérance au ganciclovir, d'échec thérapeutique lié à une résistance du</p>

	virus, en cas de neutropénie et de nécessité de poursuivre simultanément un traitement à l'AZT ».
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Non mentionnée
ASMR (libellé)	« FOSCAVIR apporte une amélioration du service médical rendu dans la mesure où il s'adresse de façon spécifique à une des complications graves du SIDA et où il constitue une alternative potentielle au ganciclovir dans cette indication ».
Etudes demandées	« Après deux années d'utilisation, il conviendra que le laboratoire constitue un dossier actualisé en vue d'un nouvel examen ».

Date du projet d'avis	04/06/1998
Demande de retrait par le laboratoire (Extension d'indication)	Inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux
Indication	- Traitement des infections disséminées à cytomégalovirus (CMV) au cours du SIDA et plus particulièrement rétinienes, digestive (colites, œsophagites), pulmonaires et encéphaliques - Traitement d'attaque des infections mucocutanées à Herpès simplex virus (HSV) résistants ou insensibles à l'aciclovir chez les patients immunodéprimés
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	« Il s'agit d'une alternative à la spécialité CYMEVAN injectable dans les infections disséminées à cytomégalovirus au cours du SIDA et de la seule possibilité thérapeutique dans le traitement d'attaque des infections mucocutanées à herpès simplex virus résistants ou insensibles à l'aciclovir ».
ASMR (libellé)	« De même que le ganciclovir injectable, le foscarnet représente un apport thérapeutique important (de niveau II) dans les infections disséminées à cytomégalovirus au cours du SIDA. Il représente un apport thérapeutique important et occupe une place essentielle dans le traitement d'attaque des infections muco-cutanées à Herpès simplex virus résistants ou insensibles à l'aciclovir chez les patients immunodéprimés ».
Etudes demandées	Non demandée
Efficacité et tolérance	Dans le cadre des infections muco-cutanées à herpès simplex virus, 4 études ont démontré que le foscarnet est une possibilité thérapeutiques réelle qui a prouvé son efficacité chez les patients sidéens présentant des herpès cutanéomuqueux résistants à l'aciclovir (herpès souvent très invalidants). Les effets secondaires rapportés sont identiques à ceux retrouvés dans le traitement de la rétinite à CMV.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Parmi les indications de l'AMM, « le traitement de la virémie à CMV chez les receveurs d'une greffe de CSH » est celle la plus récemment approuvée en France (2015) et qui n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la transparence. Les autres indications sont anciennes (1991 et 1994) et n'ont pas fait l'objet d'études cliniques récentes permettant de réévaluer l'efficacité et la tolérance selon le schéma posologique de l'AMM et les modalités actuelles d'utilisation du foscarnet en France.

Dans le cadre de la réévaluation (objet de cet avis), le laboratoire a fourni les études pivots du dossier d'enregistrement de FOSCAVIR (foscarnet) dans le traitement de la virémie à CMV ainsi

que de nombreuses publications anciennes sur l'utilisation du foscarnet dans les autres indications de l'AMM.

Seules les données cliniques concernant l'indication virémie à CMV sont détaillées dans cet avis.

07.1 Efficacité

7.1.1 Virémie à CMV chez les receveurs d'une greffe de CSH et pour lesquels l'utilisation du ganciclovir ne peut être envisagée

Le laboratoire a fourni :

- deux études prospectives : 1 étude pilote non comparative, portant sur 15 patients (Etude 93-FP-60, réalisée entre 1993 et 1994) et une étude pivot comparative versus ganciclovir (Etude 94-FP-68, réalisée entre 1996 et 1998), pour lesquelles des rapports et des publications d'études cliniques sont disponibles,
- des publications limitées (séries de cas ou études observationnelles) sur l'utilisation du foscarnet (FOSCAVIR).

Seule, l'étude pivot (dont les résultats sont intégrés dans le RCP), ayant comparé l'efficacité du foscarnet versus ganciclovir IV dans le traitement de la virémie à CMV à la posologie de l'AMM, est présentée dans ce document.

Les autres publications ne sont pas prises en compte en raison de leurs faiblesses méthodologiques (analyses descriptives, faibles effectifs ou schémas posologiques hors AMM).

Etude 94-FP-68

► Méthode

Référence	Foscarnet versus Ganciclovir for early treatment of CMV infection after allogeneic bone marrow transplantation or peripheral blood stem cell transplantation ⁵
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : Non disponible
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité du foscarnet versus ganciclovir dans le traitement précoce de l'infection à CMV après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétique (CSH) ou de moelle osseuse (SCT)
Type de l'étude	Etude de phase III de non-infériorité (seuil de non-infériorité de -15%), multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupe parallèle, comparatif versus ganciclovir. Stratifiée par rapport au centre (réactivation du CMV détectée par PCR ou antigénémie) et donneur apparenté / non apparenté.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : Janvier 1996 Etude conduite dans 28 centres dans 12 pays (dont 4 centres en France, le nombre de patients français inclus n'est pas connu).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- patients âgés de 12 ans et plus,- ayant une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétique (CSH) ou de moelle osseuse (SCT)- et une infection à CMV, détectés par une antigénémie ou par PCR dans les leucocytes sanguins.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- maladie à CMV ou examens en cours pour maladie à CMV au moment de la randomisation.- clairance de la créatinine sérique estimée < 60 ml/minute au moment de l'initiation du traitement.- polynucléaires neutrophiles < 0,5 x 10⁹/l au moment de l'initiation du traitement.- impossibilité de maintenir une numération plaquettaire au-dessus de 25 x 10⁹/l au moment de l'instauration du traitement.

⁵ Reusser P et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2002;99(4):1159-64.

	<ul style="list-style-type: none"> - traitement antérieur (dans les 3 mois) ou en cours avec le foscarnet, le ganciclovir, ou d'autres agents ayant une activité potentielle ou prouvée contre le CMV.
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1 : 1), après stratification sur le centre et le type de donneur (donneur apparenté/non apparenté), pour recevoir :</p> <p>➤ <u>Groupe A (foscarnet)</u></p> <p>Traitement d'attaque : perfusion de 60 mg/kg deux fois par jour, pendant 14 jours. La dose de foscarnet a été individualisée selon la fonction rénale du patient. Les perfusions ont été données à un débit constant pendant 1 heure avec hydratation concomitante.</p> <p>Traitement d'entretien : Si le patient était toujours positif pour le CMV à la fin du traitement d'attaque, les perfusions de foscarnet ont été poursuivies à une dose de 90 mg/kg une fois par jour sur 5 jours⁶ par semaine pendant 14 jours.</p> <p>➤ <u>Groupe B (ganciclovir)</u></p> <p>Traitement d'attaque : perfusion de 5 mg/kg deux fois par jour, pendant 14 jours. Chaque perfusion de ganciclovir a été administrée pendant 1 heure. La dose de ganciclovir a été individualisée selon la fonction rénale du patient.</p> <p>Traitement d'entretien : Si le patient était toujours positif pour le CMV à la fin du traitement d'attaque, les perfusions de ganciclovir ont été poursuivies à une dose de 6 mg/kg de poids corporel une fois par jour pendant 5 jours par semaine pendant 14 jours.</p> <p>Schéma de l'étude :</p> <p>Le schéma de l'étude illustre le processus de recrutement et de traitement. Il commence par un recrutement et une randomisation. Les patients sont divisés en deux groupes. Les deux groupes reçoivent un traitement d'attaque de 14 jours (Foscarnet ou Ganciclovir) pendant lequel des tests hebdomadaires pour le CMV sont effectués. À la fin de l'induction, les patients sont classés en CMV+ ou CMV-. Les patients CMV+ entrent dans une phase de maintenance de 14 jours (Foscarnet ou Ganciclovir). Les patients CMV- sont arrêtés. Les patients CMV+ à la fin de la maintenance sont soit arrêtés, soit continuent à recevoir un traitement à la discrétion de l'investigateur.</p>
Critère de jugement principal	<p>La survie sans événements après la greffe (maladie à CMV ou décès) dans les 180 jours. Le seuil de non-infériorité était de -15%.</p>
Critères de jugement secondaires, notamment.	<ul style="list-style-type: none"> - Le délai de survenue de la maladie à CMV jusqu'au jour 180 post-greffe. - La proportion de patients qui restent positifs pour la PCR/antigénémie après la fin du traitement d'entretien jusqu'au jour 100. - La proportion de patients qui ont besoin d'un traitement répété anti-CMV jusqu'au jour 180 (points de contrôle à 100 et 180 jours). - La proportion de patients qui développent la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD).
Taille de l'échantillon	<p>Il était prévu d'inclure 220 patients (110 dans chaque groupe), pour démontrer la non-infériorité (marge de non-infériorité de 15%) avec une puissance de 80%, en supposant un taux de répondeur de 85% pour les deux groupes et un risque alpha unilatéral de 5%.</p>

⁶ A noter que le schéma posologique du foscarnet évalué dans cette étude en traitement d'entretien, n'est pas totalement superposable à celui de l'AMM :

- **En traitement d'attaque** : 120 mg/kg/j en 2 perfusions espacées de 12 heures pendant au moins 2 semaines. Chaque perfusion durera au moins une heure et devra être associée à une hydratation.
- **En traitement d'entretien** : perfusion journalière pendant environ deux heures à la posologie de 90 à 120 mg/kg, 7 jours par semaine, associé à l'hydratation.
Ces posologies sont à moduler suivant l'état de la fonction rénale.

Méthode d'analyse des résultats	<p>Une analyse intermédiaire de la variable d'efficacité primaire a été réalisée lorsque les 110 premiers patients avaient terminé 180 jours de suivi selon la méthode O'Brien-Fleming.</p> <p>Une analyse de survie (Kaplan-Meier, test du log-rank) a également été réalisée pour comparer les deux traitements en ce qui concerne le temps entre la transplantation et la survenue de l'événement (maladie à CMV ou décès).</p> <p>En raison de la nature exploratoire de l'évaluation des objectifs secondaires, ceux-ci ont été effectués en utilisant principalement des statistiques descriptives.</p> <p>La principale population d'analyse était la population de patients qui incluait tous les patients ayant reçu au moins une dose du médicament étudié.</p>
--	---

► Résultats

Au total, 213 patients ont été traités avec du foscarnet (n = 110) ou du ganciclovir (n = 103). L'âge médian des patients était de 40 ans (intervalle 12-61 ans), 60% était des hommes et 96% caucasiens. Les pathologies sous-jacentes les plus fréquentes ont été la leucémie myéloïde aiguë (28%) ou chronique (35%) et la leucémie aiguë lymphoïde (13%). Le type de transplantation a été la greffe de moelle osseuse dans 62% des cas ou la greffe de cellules souches de sang périphérique dans 38% des cas.

La proportion de patients ayant survécu sans événements après la greffe (maladie à CMV ou décès) dans les 180 jours après la greffe a été de 65,5% (72/110) dans le groupe foscarnet et de 72,8% (75/103) dans le groupe à ganciclovir (différence : -7,3 ; IC_{95%} [-17,9 ; 3,2]). **La non-infériorité du foscarnet par rapport au ganciclovir n'a pas été démontrée dans cette étude (limite inférieure de l'intervalle de confiance à -17,9%, inférieure au seuil de non-infériorité prédéfinie de -15 %).**

Pour les deux critères composites, des décès ont été rapportés chez 26,4% (29/110) des patients du groupe foscarnet versus 22,3% (23/103) dans le groupe ganciclovir (p=0,493). Cinq patients dans chacun des groupes foscarnet (4,5%) et ganciclovir (4,8%) ont eu une maladie à CMV, avec un délai médian post-randomisation de 31 jours (ET : 8 - 126 jours) versus 42 jours (3 - 128 jours); et un délai médian post-transplantations de 62 jours (50 - 177 jours) versus 93 jours (43 - 168 jours).

Le pourcentage de patients ayant eu recours à un retraitement entre 7 jours et 100 jours après l'arrêt du traitement pour lequel ils étaient randomisés, a été plus élevé dans le groupe foscarnet que dans le groupe ganciclovir (35,4 % versus 19,1 %, p=NS) avec un délai moyen de 21 jours pour foscarnet et 27 jours pour ganciclovir. A la fin du traitement (phase d'induction et de maintien), 74,5% (82/110) du groupe foscarnet versus 66,0% (68/103) du groupe ganciclovir étaient CMV négatifs (p=NS).

7.1.2 Etudes cliniques dans les autres indications

Le laboratoire a fourni des études cliniques et articles décrivant l'efficacité du foscarnet. Cependant, ces études sont anciennes (réalisées entre 1981 et 1996) et de faible qualité méthodologique : faibles effectifs, différents schémas posologiques, absence de groupe contrôle ou absence de randomisation selon les études. Par conséquent, ces données ne seront pas détaillées dans cet avis.

Une synthèse de l'efficacité selon le RCP en vigueur est rappelée ci-après à titre indicatif.

► Maladie à CMV chez les receveurs d'une greffe de CSH

« Seules des données issues d'études prospectives limitées sont disponibles dans la littérature sur l'utilisation du foscarnet dans la maladie à CMV en dehors de l'infection à VIH dans un contexte d'immunodépression liée à la greffe de moelle avec un traitement d'attaque de 180 mg/kg/jour et un traitement d'entretien de 90-120 mg/kg/jour ».

► Rétinites à CMV chez les patients atteints du SIDA

« Chez l'homme après traitement d'attaque, le foscarnet stabilise les lésions rétiniennes dans environ 90% des cas. Cependant, compte tenu du caractère latent des infections à CMV et de

l'activité virustatique de foscarnet, des rechutes surviennent chez la majorité des patients immunodéprimés après arrêt du traitement ».

Chez les patients présentant une rechute de la rétinite, un nouveau traitement d'attaque présente la même efficacité que le traitement initial ».

► Infections à HSV

« Dans une étude prospective randomisée chez des patients atteints de SIDA, les patients traités par foscarnet (120 mg/kg/j) ont cicatrisé en 11 à 25 jours, avec un arrêt des douleurs en 9 jours et un arrêt de la prolifération d'HSV en 7 jours. »

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été réalisée.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude 94-FP-68

Dans l'étude 94-FP-68, la quasi-totalité des patients (110/110 patients traités avec le foscarnet et 102/103 traités avec le ganciclovir) ont eu au moins un événement indésirable (EI) au cours du traitement. Des EI graves (EIG) ont été rapportés chez 65 (59%) traités avec le foscarnet et 69 (67%) traités avec le ganciclovir, tandis que 34 (31%) versus 26 (25%) sont décédés.

Des EI graves considérés comme liés aux traitements à l'étude ont été rapportés chez 5 patients sous foscarnet (un patient avec une créatinine sérique augmentée, des vomissements, une cystite hémorragique, une neutropénie et un rejet de greffe) et chez 4 patients sous ganciclovir (trois patients avec neutropénie et un patient chacun avec nausée et infection à CMV). Les causes de décès parmi les patients traités par foscarnet et ganciclovir était respectivement une maladie sous-jacente (7 et 4), une infection (12 et 15), la maladie GVH (8 et 3) et diverse (7 et 4).

Sept patients (6%) du groupe foscarnet et 9 patients (9%) du groupe ganciclovir ont arrêté prématurément le traitement à la suite d'un effet indésirable. Parmi les patients traités par le foscarnet, les motifs d'arrêt ont été l'urétrite (1 cas), la balanite (1 cas), la rechute de la maladie sous-jacente (1 cas), des douleurs dans les jambes (1 cas), une infection à CMV (1 cas) et une cystite hémorragique (2 cas). Parmi les patients traités par le ganciclovir, les raisons ont été la neutropénie (5 cas) et la thrombocytopénie (1 cas), la rechute de la maladie sous-jacente (1 cas), la pneumonie interstitielle (1 cas) et l'augmentation de la créatinine sérique (1 cas).

Les perturbations électrolytiques (hypocalcémie, hypomagnésémie, hypokaliémie et hypophosphatémie) ont été plus fréquentes chez les patients traités par le foscarnet, ainsi que la nausée, l'hypertension et l'anémie. L'insuffisance rénale a été de 5% dans le groupe foscarnet versus 2% dans le groupe ganciclovir. L'augmentation de la créatinine sérique n'a pas différencié entre les groupes de traitement. Le ganciclovir a été associé à un risque plus élevé de neutropénie. Au cours de l'étude, les neutropénies sévères ($<500 \times 10^6/L$) ont été plus fréquentes dans le groupe ganciclovir (11%) que le groupe foscarnet (4%).

7.3.2 Données issues du RCP

« La majorité des patients qui reçoivent du Foscavir souffrent d'un système immunitaire gravement compromis et de graves contaminations par virus. L'état physique des patients, la sévérité de la maladie sous-jacente, d'autres virus et thérapies concomitantes contribuent à la présence d'événements adverses lors de l'utilisation de Foscavir.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et après commercialisation avec le Foscavir sont présentés dans le tableau ci-dessous. Ils sont classés par classes de système d'organes (SOC) et par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Notez que durant ces essais cliniques, l'hydratation et l'attention à l'équilibre des électrolytes n'ont pas été fournies de manière cohérente ; la fréquence de certains événements aderses sera inférieure lorsque les recommandations actuelles sont respectées (voir les rubriques 4.2 et 4.4 du RCP).

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables

SOC	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie, granulocytopenie
	Fréquent	Leucopenie, thrombocytopenie, neutropenie
	Peu fréquent	Pancytopenie
Affections du système immunitaire	Fréquent	Sepsis
	Indéterminée	Hypersensibilité (y compris réactions anaphylactiques), réactions anaphylactoïdes
Affections endocriniennes	Indéterminée	Diabète insipide
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte d'appétit, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie
	Fréquent	Hyperphosphatémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang, augmentation des lactodéshydrogénases dans le sang, hypercalcémie, déshydratation
	Peu fréquent	Acidose
	Indéterminée	Hypernatrémie
Affections psychiatriques	Fréquent	Agressivité, agitation, anxiété, état confusionnel, dépression, nervosité
	Indéterminée	Changements de l'état mental
Affections du système nerveux	Très fréquent	Vertiges, céphalées, paresthésie
	Fréquent	Coordination anormale, convulsions, hypoesthésie, contractions musculaires involontaires, neuropathie périphérique, tremblement
	Indéterminée	Encéphalopathie
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations, tachycardie
	Indéterminée	Allongement de l'intervalle QT, arythmie ventriculaire, torsade de pointes
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, hypotension, thrombophlébite ^a
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements
	Fréquent	Douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, pancréatite, hémorragie gastro-intestinale
	Indéterminée	Ulcération oesophagienne
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption
	Fréquent	Prurit
	Peu fréquent	Urticaire, œdème de Quincke
	Indéterminée	Erythème multiforme, épidermolyse aiguë toxique, syndrome de Stevens-Johnson ^b
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgies
	Indéterminée	Faiblesse musculaire, myopathie, myosite, rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, dysurie, polyurie, protéinurie
	Peu fréquent	Trouble tubulaire rénal, glomérulonéphrite, syndrome néphrotique
	Indéterminée	Douleurs rénales, acidose tubulaire rénale, nécrose tubulaire rénale, nécrose tubulaire aiguë, néphropathie à cristaux, hématurie

Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Ulcérations génitales et inconfort ^b
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Asthénie, frissons, fatigue, pyrexie
	Fréquent	Malaise, œdèmes, douleur thoracique ^d , douleur au point d'injection, inflammation du point d'injection
	Indéterminée	Extravasation
Investigations	Très fréquent	Élévation de la créatinine sanguine, baisse de l'hémoglobine
	Fréquent	Baisse de la clairance de la créatinine rénale, EGC anormal, augmentation des gamma-GT, augmentation de l'alanine amino-transférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, lipase accrue
	Peu fréquent	Hausse de l'amylase, élévation de la créatine phosphokinase dans le sang

^a Une thrombophlébite dans les veines périphériques après perfusion de solution foscarnet non diluée a été observée.

^b Des cas d'éruptions vésiculo-bulleuses, dont des érythèmes multiformes, des épidermolyses aiguës toxiques et des syndromes de Stevens-Johnson, ont été signalés. Dans la plupart des cas, les patients prenaient d'autres médicaments, qui ont été associés à l'épidermolyse aiguë toxique ou au syndrome de Stevens-Johnson.

^c Foscarnet passe en fortes concentrations dans l'urine et peut être associé à une irritation significative et une ulcération dans les zones génitales, notamment après un traitement prolongé. Une douleur thoracique transitoire a été signalée parmi les réactions de perfusion au foscarnet. »

7.3.3 Données issues du PSUR

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/04/2012 au 22/06/2018). Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

7.3.4 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

La foscarnet ne fait pas l'objet d'un PGR.

07.4 Données relatives aux études post inscription sollicitées par la CT

Sans objet.

07.5 Données d'utilisation

Selon les données fournies par le laboratoire, le total annuel moyen des ventes de FOSCAVIR (foscarnet) en France (au cours des 5 dernières années, 2014-2018) a été de 18 585 unités, soit environ 1 550 par mois.

07.6 Résumé & discussion

Le foscarnet est un agent antiviral à large spectre incluant, outre les souches de cytomégalovirus (CMV) humain (y compris les souches résistantes au ganciclovir), les autres virus du groupe herpès (herpès simplex types 1 et 2, herpès 6, varicelle zona, Epstein-Barr) et certains rétrovirus y compris le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

La spécialité FOSCAVIR (foscarnet) est disponible en France successivement dans les indications suivantes :

- en 1991, dans le traitement des infections disséminées à CMV au cours du SIDA, et plus particulièrement rétiniennes, digestives (colites, œsophagites), pulmonaires et encéphaliques ;
- en 1994, dans le traitement d'attaque des infections mucocutanées à Herpès simplex virus (HSV) résistants ou insensibles à l'aciclovir chez les patients immunodéprimés.

Ces deux indications ont déjà été évaluées par la commission de la Transparence et n'ont pas fait l'objet d'études cliniques récentes susceptibles de modifier les conclusions précédentes des avis de la Commission (04/06/1998)¹. Le foscarnet (FOSCAVIR) reste une alternative au CYMEVAN injectable (ganciclovir) dans les infections disséminées à CMV au cours du SIDA et la seule possibilité thérapeutique dans le traitement d'attaque des infections muco-cutanées à herpès simplex virus résistants ou insensibles à l'aciclovir.

- en 2015, dans le traitement de la virémie à CMV chez receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques et pour lesquels le recours au ganciclovir ne peut être envisagé.

Cette extension d'indication est fondée sur une étude de phase III, ouverte, de non-infériorité (marge de non-infériorité définie de -15%), ayant comparé l'efficacité du foscarnet à celle du ganciclovir en traitement préemptif de l'infection à CMV (virémie à CMV détectée par une antigénémie ou par PCR dans les leucocytes sanguins) après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétique ou de sang périphérique.

La non-infériorité du foscarnet sur le ganciclovir n'a pas pu être démontrée dans cette étude sur le critère de jugement principal, défini par la proportion de patients ayant survécu sans événements (critères composites : maladie à CMV ou décès) dans les 180 jours après la greffe : 65,5% (72/110) dans le groupe foscarnet versus 72,8% (75/103) dans le groupe ganciclovir (différence : -7,3% ; IC_{95%} [-17,9 ; 3,2]) ; la limite inférieure de l'intervalle de confiance (-17,9%), étant inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de -15%.

Pour les deux critères composites, des décès ont été rapportés chez 26,4% (29/110) des patients du groupe foscarnet versus 22,3% (23/103) dans le groupe ganciclovir. Cinq patients dans chacun des groupes foscarnet (4,5%) et ganciclovir (4,8%) ont eu une maladie à CMV. Le pourcentage de patients ayant eu recours à un retraitement entre 7 jours et 100 jours après l'arrêt du traitement pour lequel ils étaient randomisés, a été plus élevé dans le groupe foscarnet que dans le groupe ganciclovir (35,4% versus 19,1%).

En termes de tolérance, les résultats de cette étude n'ont pas mis en évidence de nouveau signal par rapport aux profils de tolérance connus du foscarnet et du ganciclovir. Les perturbations électrolytiques (hypocalcémie, hypomagnésémie, hypokaliémie et hypophosphatémie) ont été plus fréquentes chez les patients traités par le foscarnet, ainsi que la nausée, l'hypertension et l'anémie. L'augmentation de la créatinine sérique et la survenue d'insuffisance rénale n'ont pas différencié entre les groupes de traitement. Cependant, il est à noter que les patients ayant une clairance de la créatinine sérique estimée < 60 ml/min n'ont pas été inclus dans cette étude et une hydratation suffisante a été systématiquement associée à la perfusion du foscarnet pour prévenir en partie le risque d'insuffisance rénale connu avec le foscarnet. A l'inverse, le ganciclovir est associé à un risque plus élevé de neutropénie, et les patients ayant une neutropénie sévère (< 0,5 G/L) n'ont pas été inclus dans l'étude.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées malgré l'ancienneté du produit, et sur la base de l'expérience de son utilisation, le FOSCAVIR (foscarnet) fait partie des antiviraux indispensables et contribue de ce fait au besoin médical identifié, en particulier chez les patients pour lesquels le recours aux options de première ligne (ganciclovir/valganciclovir pour le CMV ou aciclovir/valaciclovir pour l'HSV) n'est pas envisageable en cas de résistance ou d'intolérance. Il est attendu un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité des patients traités.

En conséquence, FOSCAVIR (foscarnet) apporte une réponse au besoin de santé médical identifié.

07.7 Programme d'études

Sans objet

HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 2

19/27

08.1 Cytomégalo­virus chez les patients immunodéprimés

L'instauration de traitements préventifs de l'infection (prophylaxie) ou de la maladie (traitement préemptif) dans les mois suivant la greffe réduit la fréquence et la gravité de la maladie à CMV.

A noter que la prophylaxie anti-CMV n'est pas consensuelle et reste rarement utilisée en France en raison de ses effets indésirables potentiels, notamment hématologiques^{3,4}.

La prévention de la maladie à CMV est essentiellement basée sur la mesure régulière (hebdomadaire ou bimensuelle) de la charge virale au cours des premiers mois post-transplantation (classiquement trois à quatre mois) conduisant à l'instauration d'un traitement antiviral préemptif (ou traitement anticipé ou présomptif) au-delà d'un seuil considéré comme associé à un risque élevé de survenue de manifestations cliniques (généralement 3 à 4 log de copies/mL).

Les traitements préemptifs de la virémie à CMV^{7,8} chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques sont :

- En 1^{ère} intention, le ganciclovir (CYMEVAN) en particulier en cas de troubles digestifs, et le valganciclovir (ROVALCYTE) plus particulièrement en cas de rétinite ou de relai de la voie IV sont recommandés. Le foscarnet (FOSCAVIR), associé si possible à une diminution du traitement immunosuppresseur, peut aussi être utilisé en 1^{ère} intention, surtout en cas de neutropénie ou de suspicion de résistance au ganciclovir.
- En 2^{nde} intention, le cidofovir (VISTIDE) est recommandé en prenant en compte de la fonction rénale. L'association du ganciclovir et du foscarnet peut être utilisée.
- Chez les patients résistants ou réfractaires, l'artésunate ou le léflunomide peuvent être envisagés. L'association à des immunoglobulines n'est recommandée.

A noter qu'en 3^{ième} intention, le maribavir, letermovir, brincidofovir sont non recommandés par manque de données disponibles.

Les traitements de l'infection à cytomégalo­virus chez les patients atteints du VIH⁹ dépendent du type d'atteintes du CMV.

- Le traitement d'induction de 1^{ère} intention d'une rétinite périphérique à CMV repose sur le valganciclovir (ROVALCYTE) 900 mg x 2/j par voie orale pendant 3 semaines. Le ganciclovir intraveineux (CYMEVAN) n'est réservé qu'aux patients présentant des troubles rendant l'absorption digestive aléatoire.
- En cas d'atteinte centrale de la rétine ou de foyer étendu, il n'est pas possible de recommander un traitement par rapport aux autres. Le choix se fera parmi le valganciclovir (hors AMM), le ganciclovir IV (5 mg/kg x 2/j) (AMM) ou le foscarnet (90 mg/kg x 2/j).
- En cas d'atteinte digestive, le traitement repose sur le ganciclovir ou le foscarnet. Un traitement par valganciclovir (900 mg x 2/j) peut être discuté en cas d'atteinte modérée (prescription hors AMM), sans trouble digestif pouvant impacter sur l'absorption médicamenteuse.
- En cas d'atteinte neurologique centrale, une bithérapie associant ganciclovir et foscarnet est recommandée. La mise en route d'un traitement antirétroviral est primordiale, après la mise en route d'un traitement spécifique et dans un délai de 15 jours sous réserve d'une bonne évolution de l'encéphalite.

⁷ Brissot E, et al. Conduite à tenir devant une réactivation EBV et un syndrome lymphoprolifératif à EBV, une réactivation ou infection à CMV et à HHV-6 après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la SFGM-TC (mises à jour). Bull Cancer. 2017 Dec;104:S181-S187.

⁸ Ljungman P, et al. 2017 European Conference on Infections in Leukaemia group. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis. May 2019.

⁹ Recommandations du groupe d'experts du Conseil national du SIDA et des hépatites virales et de l'Agence autonome de l'Inserm. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Juillet 2018

- En cas d'atteinte pulmonaire, un traitement par ganciclovir ou foscarnet IV initial avec relai possible par valganciclovir oral quand la situation clinique s'est largement améliorée est recommandée.

A noter que le cidofovir (VISTIDE) n'est plus utilisé du fait de sa mauvaise tolérance.

Place de FOSCAVIR dans la stratégie thérapeutique

Dans le traitement de la virémie à CMV chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, FOSCAVIR (foscarnet) est recommandé en 2nde intention en cas de résistance au ganciclovir ou lorsque son administration est impossible du fait notamment de son hématotoxicité.

Dans le traitement de l'infection à CMV chez les patients atteints du VIH, FOSCAVIR (foscarnet) est une alternative au ganciclovir et au valganciclovir en l'absence d'insuffisance rénale préalable et en fonction de l'organe atteint. En cas d'encéphalite, FOSCAVIR (foscarnet) est un traitement de choix seul ou en associant au ganciclovir.

08.2 Herpès simplex virus chez les patients immunodéprimés

Le traitement curatif de la primo-infection génitale à HSV (herpes virus simplex) repose sur le valaciclovir (ZELITREX, per os, immunodéprimé et immunocompétent) ou l'aciclovir (ZOVIRAX per os, AMM si sujet immunocompétent). Le valaciclovir doit être préférentiellement utilisé compte tenu de sa facilité d'utilisation (2 prises par jour au lieu de 5/jour avec le ZOVIRAX). En revanche, ZELITREX n'est pas disponible sous forme de suspension buvable contrairement au ZOVIRAX. L'aciclovir IV garde sa place dans les formes graves ou sévères (notamment au cours du SIDA, manifestations herpétiques graves, formes extensives ou progressant malgré le traitement oral) ou lorsque la voie orale est impossible. Les traitements locaux dont ZOVIRAX 5% crème ne sont pas recommandés pour le traitement de la primo-infection génitale à HSV et de ses récurrences, en raison de l'absence de preuve d'efficacité clinique. Par ailleurs, en raison du risque de sélectionner des souches d'HSV résistantes, l'utilisation de l'aciclovir topique devrait être évitée. La spécialité ZOVIRAX pommade ophtalmique conserve son intérêt notamment dans les kératites herpétiques épithéliales pures où le traitement topique évite ainsi le passage systémique de l'antiviral, et donc d'éventuels effets indésirables.

En cas de souches d'HSV résistantes (3,5%), fréquentes chez les personnes infectés par le VIH, FOSCAVIR (foscarnet) reste sensible.

Place de FOSCAVIR dans la stratégie thérapeutique

Chez les patients immunodéprimés atteints d'infections mucocutanées à HSV, le traitement repose sur FOSCAVIR (foscarnet) en cas de résistance à l'aciclovir ou valaciclovir, administré en perfusion avec une hydratation.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

9.1.1 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

- ▶ L'infection à CMV est une complication infectieuse grave de la GCSH et représente l'une des premières causes de morbidité et de mortalité dans cette situation.
- ▶ FOSCAVIR entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de FOSCAVIR est important, sous réserve du respect des mises en gardes et précautions particulières d'emploi, notamment l'hydratation suffisante pour prévenir en partie le risque d'insuffisance rénale connu avec le foscarnet.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention, lorsque l'administration du ganciclovir est impossible en raison de résistance ou d'intolérance.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative en 2^{ème} intention.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et son incidence,
- du besoin médical mal couvert chez les patients pour lesquels le recours au ganciclovir ne peut être envisagé,
- de la réponse au besoin identifié (impact sur la réduction de la survenue de maladie à CMV et de la morbidité/mortalité associée),
- de l'impact sur le parcours de santé et/ou de vie en raison de son utilisation possible en cas d'impossibilité de prescrire les options de première ligne en raison de résistance ou d'intolérance,

FOSCAVIR est susceptible d'avoir un impact de santé publique dans le traitement de la virémie à CMV chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques et pour lesquels le recours au ganciclovir ne peut être envisagé.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FOSCAVIR est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la virémie à CMV chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques et pour lesquels le recours au ganciclovir ne peut être envisagé et aux posologies de l'AMM.

9.1.2 Traitement des infections disséminées à CMV au cours du SIDA, et plus particulièrement rétinienes, digestives (colites, œsophagites), pulmonaires et encéphaliques

▶ L'infection à CMV est une complication infectieuse grave chez les patients atteints du VIH et représente l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans cette situation, en particulier chez les patients dont le taux de CD4 est inférieur à 50 cellules/mm³. La rétinite à CMV est la complication la plus fréquente, suivie par les atteintes digestives (colite, œsophagite et cholangite), pulmonaires puis neurologiques. Mais grâce aux traitements antirétroviraux hautement actifs, les cas d'infection à CMV chez les personnes séropositives sont devenus relativement rares.

▶ FOSCAVIR entre dans le cadre d'un traitement curatif.

- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de FOSCAVIR est important dans le traitement de l'infection du CMV au cours du SIDA, sous réserve du respect des mises en gardes et précaution particulières d'emploi notamment l'hydratation suffisante pour prévenir en partie le risque d'insuffisance rénale connu avec le foscarnet.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} intention en fonction de l'organe atteint.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et son incidence,
 - du fait que le foscarnet fait partie des antiviraux indispensables dans cette indication et contribue de ce fait au besoin médical identifié,
 - d'un impact supplémentaire sur la morbidité/mortalité, la qualité de vie et sur le parcours de santé et/ou de vie des patients traités, en raison de son utilisation possible chez les patients pour lesquels le recours aux autres options de première ligne (ganciclovir/valganciclovir) n'est pas envisageable en cas de résistance ou d'intolérance,
- FOSCAVIR est susceptible d'avoir un impact de santé publique dans le traitement des infections disséminées à CMV au cours du SIDA, et plus particulièrement rétinienes, digestives (colites, œsophagites), pulmonaires et encéphaliques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FOSCAVIR reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des infections disséminées à CMV au cours du SIDA, et plus particulièrement rétinienes, digestives (colites, œsophagites), pulmonaires et encéphaliques.

9.1.3 Traitement d'attaque des infections mucocutanées à Herpès simplex virus (HSV) résistants ou insensibles à l'aciclovir chez les patients immunodéprimés

- ▶ L'infection à HSV est une complication infectieuse grave chez les patients immunodéprimés.
- ▶ FOSCAVIR entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de FOSCAVIR est important dans le traitement de l'infection au HSV chez les patients immunodéprimés, sous réserve du respect des mises en gardes et précaution particulières d'emploi notamment l'hydratation suffisante pour prévenir en partie le risque d'insuffisance rénale connu avec le foscarnet.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention, lorsque l'administration de l'aciclovir est impossible en raison de résistance ou d'intolérance.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique au foscarnet. C'est la seule possibilité thérapeutique dans le traitement d'attaque des infections muco-cutanées à herpès simplex virus résistants ou insensibles à l'aciclovir.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et son incidence,
- du besoin médical non couvert chez les patients ayant une infection à HSV résistant ou insensible à l'aciclovir, pour lesquels le foscarnet représente la seule option thérapeutique,
- du fait que le foscarnet fait partie des antiviraux indispensables dans cette indication et contribue de ce fait au besoin médical identifié,
- d'un impact supplémentaire sur la morbidité/mortalité, la qualité de vie et sur le parcours de santé et/ou de vie des patients traités, en raison de son utilisation possible chez des patients pour lesquels le recours aux options de première ligne (aciclovir/valaciclovir) n'est pas envisageable en cas de résistance ou d'intolérance.

FOSCAVIR est susceptible d'avoir un impact de santé publique dans le traitement d'attaque des infections mucocutanées à Herpès simplex virus résistants ou insensibles à l'aciclovir chez les patients immunodéprimés.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FOSCAVIR reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement d'attaque des infections mucocutanées à Herpès simplex virus (HSV) résistants ou insensibles à l'aciclovir chez les patients immunodéprimés.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Traitement de la virémie à cytomégalovirus (CMV) chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et pour lesquels le recours au ganciclovir ne peut être envisagé

Compte tenu :

- de l'efficacité importante du foscarnet avec une barrière génétique de résistance élevée et de son activité en cas de résistance au ganciclovir ou au valganciclovir,
- du profil de tolérance connu et similaire du foscarnet dans les indications initialement autorisées,
- de son usage déjà établi lorsque l'administration de ganciclovir est impossible, en cas de résistance ou d'intolérance (notamment du fait de son hématotoxicité),
- de l'absence d'alternative au foscarnet ayant une AMM et bien tolérée dans le traitement de la virémie à CMV,

FOSCAVIR (foscarnet) apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans le traitement de la virémie à CMV chez les receveurs d'une GCSH et pour lesquels le recours au ganciclovir ne peut être envisagé.

Traitement des infections disséminées à CMV au cours du SIDA, et plus particulièrement rétinienes, digestives (colites, œsophagites), pulmonaires et encéphaliques

En l'absence de nouvelle donnée susceptible de modifier le dernier avis de la commission de la Transparence, FOSCAVIR (foscarnet) conserve une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans cette indication.

Traitement d'attaque des infections mucocutanées à Herpès simplex virus (HSV) résistants ou insensibles à l'aciclovir chez les patients immunodéprimés

En l'absence de nouvelle donnée susceptible de modifier le dernier avis de la commission de la Transparence, FOSCAVIR (foscarnet) conserve une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans cette indication.

09.3 Population cible

La population cible de FOSCAVIR (foscarnet) correspond aux patients traités dans les indications de l'AMM.

Les patients adultes receveurs d'une GCSH chez lesquels le ganciclovir ne peut pas être envisagé en raison de la résistance ou de la tolérance notamment hématologique.

Selon l'Agence de Biomédecine, 1 946 allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (moelle osseuse, sang périphérique ou sang placentaire) et 3 188 autogreffes de CSH ont été réalisées en 2018¹⁰ chez des patients adultes.

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques sur les différents statuts sérologiques CMV. En supposant que le taux d'infection à CMV (virémie à CMV) chez les receveurs de greffe serait d'environ 50%, le nombre de patients ayant une infection à CMV serait de 2500.

Les patients infectés par un CMV résistant au ganciclovir seraient compris entre 1 et 10% des receveurs de cellules souches hématopoïétiques et ceux ne pouvant recevoir du ganciclovir du fait de son hématotoxicité seraient d'environ 20% (avis d'expert).

Sur ces bases, la population cible de FOSCAVIR pour les infections à CMV après une greffe de CSH serait d'environ de 500 patients/an.

Les patients atteints du SIDA, et plus particulièrement rétinienes, digestives (colites, œsophagites), pulmonaires et encéphaliques suite à une infection à CMV

Les manifestations cliniques de l'infection à CMV commencent à un stade avancé de l'immunosuppression, chez les patients présentant un taux de CD4+ inférieur à 50 cellules/mm³.

On estime que 153 400 personnes vivaient avec le VIH en France en 2013¹¹ et en 2014 le nombre de patients en ALD (Affection Longue durée) au titre du VIH pris en charge dans le cadre du régime général (et des sections locales mutualistes) était de 104 442¹².

En extrapolant les données du régime général (et des sections locales mutualistes), à l'ensemble de la population en France, on peut estimer le nombre de personnes prises en charge pour l'infection au VIH à 118 684 personnes en 2015.

En 2011, selon la cohorte ANRS C04 FHDH, l'incidence des infections à CMV était de 1,7/1000 années-patients, soit environ 200 années-patients.

Sur ces bases, le foscarnet étant généralement utilisé en 2^{ème} intention en cas d'impossibilité de prescrire le ganciclovir, la population cible de FOSCAVIR dans cette indication serait vraisemblablement très restreinte, inférieure à 100 patients/an.

Les patients atteints d'infections mucocutanées à HSV et qui présentent une résistance ou insensibilité à l'aciclovir chez les patients immunodéprimés

Les principales causes d'immunosuppression en France sont :

- Les patients atteints du VIH soit 71 672 cas de SIDA déclarés en France, dont 389 en 2017¹³ ;
- Les patients traités par chimiothérapie antinéoplasiques soit 316 972 patients ont été en France en 2016¹⁴ ;
- Les patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse soit 5 224 patients en 2010¹⁵ .

En France, la population de patients immunodéprimés peut être estimée à environ 400 000 personnes.

¹⁰ Agence de la Biomédecine. Le rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine 2018. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/09-pediatrie/synthese.htm>

¹¹ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Épidémiologie de l'infection à VIH en France. Rapport MORLAT 2017. Disponible sur : https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih_epidemio.pdf

¹² Données CNAMTS 2015. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/VIH_2015.pdf [consulté le 16/07/2018]

¹³ InVS-Santé Publique France, dernière mise à jour le 06/18

¹⁴ Données de l'INCa (Rapport annuel Inca 2017)

¹⁵ Agence de la Biomédecine, 2017

Dans la population générale, la prévalence de l'herpès génital est estimée à environ 2%¹⁶. En l'absence de données spécifiques, ce pourcentage peut être extrapolé à la population immunodéprimée soit environ 8 000 patients.

Compte tenu d'un taux de 5 à 12% de résistance ou d'échec à l'aciclovir/valaciclovir, la population cible de FOSCAVIR dans cette indication serait d'environ 500 patients/an.

En conclusion

Sur ces bases, la population cible de FOSCAVIR ne devrait pas excéder 1000 patients/an.

¹⁶ Dréno B, Ramel F, Aymard M, Braig S, Judlin P, Malkin JE, et al. L'Herpès vu par les Français : résultat d'une enquête portant sur 10 000 personnes. Pathol Biol (Paris). 2002 Aug;50(7):436-9.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 6 novembre 2019 Date d'adoption : 20 novembre 2019
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>FOSCAVIR 6 g/250 ml, solution pour perfusion</u> 250 ml en flacon (CIP : 34009 346 445 0 4)
Demandeur	Laboratoire MEDIPHA SANTE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 12/04/1991 Dates des rectificatifs et teneur (extensions d'indication) - 1994 : traitement d'attaque des infections mucocutanées à Herpès simplex virus résistants ou insensibles à l'aciclovir chez les patients immunodéprimés - 2015 : 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)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	J05AD01