

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
17 octobre 2018*****valganciclovir*****ROVALCYTE 450 mg, comprimés pelliculés**

B/60 (CIP : 34009 360 136 1 2)

ROVALCYTE 50 mg/ml, poudre pour solution buvable

Flacon de 100 ml (CIP : 34009 386 733 7 1)

Laboratoire ROCHE SAS

Code ATC	J05AB14 (nucléosides et nucléotides)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« ROVALCYTE est indiqué dans le traitement d'attaque et le traitement d'entretien de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les patients adultes atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). ROVALCYTE est indiqué en traitement prophylactique des infections à CMV chez les adultes et les enfants (de la naissance à 18 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : ROVALCYTE 450 mg comprimés pelliculés : 16 octobre 2002 (Procédure de reconnaissance mutuelle) ROVALCYTE 50 mg/ml, poudre pour solution buvable : 2 juillet 2008 (Procédure Décentralisée) Rectificatifs du 04/06/2018 : modifie les rubriques suivantes du RCP : « 4.2 Posologie et mode d'administration », « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions », « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement », « 4.8 Effets indésirables », « 4.9 Surdosage », « 5.2 Propriétés pharmacocinétiques » et « 5.3 Données de sécurité précliniques » PGR Européen
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	Année 2017 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AB Nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcriptase exclus J05AB14 valganciclovir

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 02/12/2013.

Dans son dernier avis de renouvellement (avis de la CT du 18/12/2013) et d'extension d'indication en pédiatrie (avis de la CT du 3 mai 2017), la Commission a considéré que le SMR de ROVALCYTE 450 mg, comprimé pelliculé et ROVALCYTE 50 mg/ml, poudre pour solution buvable était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« ROVALCYTE est indiqué dans le traitement d'attaque et le traitement d'entretien de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les patients adultes atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

ROVALCYTE est indiqué en traitement prophylactique des infections à CMV chez les adultes et les enfants (de la naissance à 18 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR/PBRER couvrant la période du 29 mars 2016 au 28 mars 2017).

► Depuis les modifications de RCP de ROVALCYTE en date du 8 septembre 2015 évaluées par la commission le 3 mai 2017, de nouvelles modifications de RCP ont été réalisées concernant les rubriques suivantes :

- « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de mises en garde liées aux hypersensibilités croisées entre ganciclovir, aciclovir et penciclovir.
- « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement » : ajout de « la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et *pendant au moins 30 jours après le traitement* » ; ajout de données relatives à la fertilité : « *Une étude clinique de faible envergure chez des patients transplantés rénaux recevant ROVALCYTE dans le cadre d'une prophylaxie des infections à CMV jusqu'à 200 jours a démontré un impact du valganciclovir sur la spermatogenèse avec une diminution de la densité et de la motilité des spermatozoïdes mesurés à la fin du traitement. Cet effet semble être réversible, et environ 6 mois après l'arrêt du ROVALCYTE, la densité moyenne et la motilité des spermatozoïdes retrouvent des niveaux comparables à ceux observés chez les témoins non traités. Lors d'études pratiquées chez l'animal, le ganciclovir a altéré la fertilité chez les souris mâles et femelles et il a été montré qu'il inhibait la spermatogenèse et induisait une atrophie testiculaire chez la souris, le rat et le chien à des doses considérées comme cliniquement appropriées. Sur la base d'études cliniques et non cliniques, il est probable que le ganciclovir (et le valganciclovir) puisse provoquer une inhibition temporaire ou permanente de la spermatogenèse chez l'homme (voir section 4.4 et 5.3 du RCP).* »
- « 4.8 Effets indésirables » : ajout d'hypersensibilité, de grippe, d'agranulocytose et de granulocytopénie.

Cf. RCP en vigueur pour plus de précisions sur le profil de tolérance.

► Les spécialités ROVALCYTE font l'objet d'un plan de gestion des risques européen. Les risques importants identifiés ou potentiels et les informations manquantes sont résumés dans le tableau ci-après.

Risques importants identifiés	Cytopénies avec infections et hémorragies associées Hypersensibilité
Risques importants potentiels	Infertilité masculine Effets sur la grossesse Carcinogénicité Risque de surdosage chez les patients avec une insuffisance rénale
Informations manquantes	Tolérance chez les patients avec une diarrhée grave non contrôlée ou atteints de malabsorption Population pédiatrique de moins de 4 mois

Le plan de pharmacovigilance comprend :

- La pharmacovigilance de routine (collection, documentation, analyse, déclaration des effets indésirables, détection de signal, rapports périodiques de tolérance) ;
- La mise en place d'une étude complémentaire pour confirmer ou infirmer le risque potentiel d'infertilité masculine : étude de phase IV sur le risque d'altération de la spermatogenèse chez les hommes adultes transplantés rénaux (étude WV25651). Les résultats de cette étude sont en cours de validation auprès des autorités de santé.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

4.3.1 Etude observationnelle (ORVAL)

Il s'agit d'une étude observationnelle dont l'objectif principal était de décrire les modalités d'utilisation des spécialités ROVALCYTE dans le traitement prophylactique des infections à CMV chez les patients CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide (un ou plusieurs greffons) à partir d'un donneur CMV-positif.

L'étude a été réalisée entre février 2008 et mars 2011, dans 48 centres français, chez des patients ayant subi une transplantation dans les 6 mois qui précédaient la visite d'inclusion et ayant initié un traitement par ROVALCYTE suite à la visite.

Le critère principal de jugement était la description des modalités d'utilisation de ROVALCYTE au cours de la première année post-transplantation.

Les critères secondaires de jugement étaient :

- La description de l'incidence des événements à CMV (infections à CMV, syndromes, maladies invasives et éventuelles complications) survenus suite à un traitement par ROVALCYTE ;
- La recherche des facteurs prédictifs à l'apparition des syndromes liés au CMV ;
- Le suivi des événements liés au greffon dans les deux ans qui ont suivis la transplantation (rejet, perte du greffon) ;
- Le suivi des résistances au ganciclovir dans la deuxième année post-transplantation ;
- La description du profil de tolérance.

► Critère de jugement principal

Parmi les 444 patients inclus dans l'étude, 441 patients ont été analysés. ROVALCYTE était utilisé en traitement prophylactique (71%), en traitement préemptif (21%) et en traitement curatif (8%). Le statut sérologique des patients était principalement D+/R- (35,3%) et D+/R+ (34,6%). Parmi les patients D+/R-, 129 patients (84,3%) étaient traités en prophylaxie.

Parmi les 313 patients recevant ROVALCYTE en prophylaxie, 155 patients (55%) ont eu un ajustement de dose durant la première année post transplantation. Dans la moitié des cas, l'adaptation posologique était liée à la fonction rénale. La durée médiane de traitement des patients traités en prophylaxie était de 139 jours [5 ; 551].

► Critères de jugement secondaires

- L'incidence des événements liés au CMV (Tableau 5)

Parmi les 313 patients recevant ROVALCYTE en prophylaxie, 77 patients (25%) ont eu au moins un événement à CMV observé dans la majorité des cas (69 patients ; 90%) dans l'année qui a suivi la transplantation. Ces événements ont été majoritairement des infections (81%).

Les événements à CMV ont plus fréquents chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire (40%) et chez les patients D+/R- (36%).

Tableau 5 : Patients sous traitement prophylactique (N=313) - Incidence des événements à CMV en fonction de la nature du greffon et du statut sérologique du patient

Patients sous prophylaxie		Total N = 313	Rein N = 171	Foie N = 62	Cœur N = 41	Poumon N = 30	Multi- organe N = 9	D+/R- N = 129	D-/R+ D-/R+ N = 175	D-/R- N = 7
Au moins un événement à CMV	NP DM N (%)	313 0 77 (24,6%)	171 0 45 (26,3%)	62 0 10 (16,1%)	41 0 9 (22,0%)	30 0 12 (40,0%)	9 0 1 (11,1%)	129 0 47 (36,4)	175 0 29 (16,6)	7 0 1 (14,3)
Nature du premier événement à CMV	NP DM N Infection (%) N Syndrome (%) N Maladie (%)	77 0 62 (80,5) 5 (6,5) 10 (13,0)	45 0 40 (88,9) 3 (6,7) 2 (4,4)	10 0 9 (90,0) 1 (10,0) -	9 0 6 (66,7) 1 (11,1) 2 (22,2)	12 0 6 (50,0) - 6 (50,0)	1 0 1 (100,0) - -	47 0 37 (78,7) 5 (10,6) 5 (10,6)	29 0 24 (82,8) - 5 (17,2)	1 0 1 (100,0) - -
Ajustement de dose avant le premier événement à CMV apparu la première année	NP DM N Sous dosage (%) N Surdosage (%) N Ajustement de dose (%)	65 4 16 (24,6) 19 (29,2) 30 (46,2)	ND ND ND ND	ND ND ND ND	ND ND ND ND	ND ND ND ND	ND ND ND ND	40 4 10 (25,0%) 9 (22,5%) 21 (52,5%)	24 0 5 (20,8%) 10 (41,7%) 9 (37,5%)	1 0 1 (100,0%) 1 (100,0%) -

NP : Nombre de patient

DM : Données manquantes

- La recherche des facteurs prédictifs d'apparition de syndromes liés au CMV :

Le statut sérologique à CMV des patients a été associé à l'apparition de syndromes liés au CMV. Les patients D+/R- avaient plus de risque d'événement à CMV que les patients D+/R+ : OR = 2,9 IC95% [1,7 ; 4,9].

- Suivi des événements liés au greffon 24 mois post-transplantation (rejets aigus, rejets chroniques, perte du greffon) :

Durant la période de suivi, 92 rejets aigus de greffon (21%) ont été rapportés. Ils concernaient principalement les greffons cardiaques (44%), pulmonaires (25%) et rénaux (17%).

Des rejets chroniques de greffon ont été rapportés chez 10 patients (2%). Ils concernaient principalement les greffons rénaux (3%).

Des pertes de greffon ont été rapportées chez 16 patients (4%). Elles concernaient principalement les greffes pulmonaires (14%).

- Le suivi des résistances au ganciclovir après la première année post-transplantation chez les patients en traitement prophylactique :

Sur cette période, 19 patients (5%) ont observé au moins un événement à CMV dont 16 patients avaient des données de recherche de résistance au ganciclovir disponibles. Aucune résistance au ganciclovir n'a été reportée pour cette population.

- Profil de tolérance de ROVALCYTE chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide et traités sur 12 mois

L'incidence des événements indésirables a été de 47%.

Les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$) ont été des neutropénies (30%), des anémies (22%) et des diarrhées (12%).

Des événements indésirables graves ont été observés chez 6% des patients et ont été principalement des neutropénies (4% des patients).

4.3.2 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité ROVALCYTE est estimé à 343. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Selon les données GERS, 4 081 flacons de ROVALCYTE 50 mg/ml, poudre pour solution buvable et 14 155 boîtes de ROVALCYTE 450 mg, comprimé pelliculé ont été vendues en 2017.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement de la rétinite à CMV chez les patients atteints du SIDA et la prévention des infections à CMV ayant eu une transplantation d'organe et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

La place de ROVALCYTE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée depuis l'avis précédent de la Commission (avis du 18 décembre 2013).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 18/12/2013 et du 3/05/2017 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Traitement d'attaque et traitement d'entretien de la rétinite à CMV chez les patients adultes atteints de SIDA.

- ▶ Au cours de l'infection par le VIH, la rétinite à CMV, principale manifestation de l'infection à CMV est une maladie grave, chronique qui, en l'absence de traitement, conduit à la cécité.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif et préventif des rechutes.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de première intention.
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables est moyen.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Traitement prophylactique des infections à CMV chez les adultes et les enfants (de la naissance à 18 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.

- ▶ L'infection à CMV peut être associée à une maladie invasive, à une augmentation de la mortalité et de la morbidité après transplantation et à une diminution de la survie du greffon. Le risque est majeur chez le patient transplanté d'organe lorsque le donneur est séropositif pour le CMV et le receveur séronégatif (D+/R-).
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ROVALCYTE reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.