

AVIS DE LA COMMISSION**11 février 2004****ROVALCYTE 450 mg, comprimé pelliculé****Boîte de 60****Laboratoires ROCHE**

valganciclovir

Liste I

Date de l'AMM : 16 octobre 2002 et rectificatif du 7 août 2003

Spécialité inscrite sur les listes Sécurité sociale et Collectivités

Motif de la demande :

Extension d'indication dans le traitement prophylactique des infections à CMV chez les patients CMV-négatif ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

valganciclovir

1.2. Originalité

valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir (CYMEVAN).

1.3 Indications

Rappel :

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).

Extension de l'indication :

ROVALCYTE est indiqué en traitement prophylactique des infections à CMV chez les patients CMV-négatif ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.

1.3. Posologie

Attention – Il est essentiel d'observer strictement les recommandations posologiques afin d'éviter un surdosage.

Le valganciclovir est rapidement et largement métabolisé en ganciclovir après administration orale. Sur le plan thérapeutique, un traitement par le valganciclovir per os à la posologie de 900 mg deux fois par jour équivaut à un traitement par le ganciclovir administré par voie IV à la posologie de 5 mg/kg deux fois par jour.

Rappel :

Traitement d'attaque de la rétinite à CMV

Pour les patients présentant une rétinite à CMV évolutive, la posologie recommandée est de 900 mg de valganciclovir (deux comprimés de ROVALCYTE dosés à 450 mg) deux fois par jour pendant 21 jours ; les comprimés doivent être pris dans la mesure du possible avec des aliments. Un traitement d'attaque prolongé peut accroître le risque de toxicité médullaire.

Traitement d'entretien de la rétinite à CMV

En poursuite d'un traitement d'attaque ou chez les patients présentant une rétinite à CMV non évolutive, la posologie recommandée est de 900 mg de valganciclovir (deux comprimés de ROVALCYTE dosés à 450 mg) une fois par jour ; les comprimés doivent être pris dans la mesure du possible avec des aliments.

Le traitement d'attaque peut être répété chez les patients dont la rétinite s'aggrave ; toutefois, la possibilité d'une résistance virale au médicament devra être envisagée.

Posologie dans l'extension d'indication :

Traitement prophylactique de la maladie CMV en transplantation d'organes solides :
Chez les patients transplantés, la posologie recommandée est de 900 mg (soit deux comprimés de ROVALCYTE dosés à 450 mg) en une prise par jour, le traitement devant être débuté dans les 10 jours suivant la transplantation et poursuivi jusqu'à 100 jours après celle-ci.

Les comprimés doivent être pris dans la mesure du possible avec des aliments.

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

J	:	Anti-infectieux généraux pour usage systémique
05	:	Antiviraux pour usage systémique
A	:	Antiviraux pour usage systémique
B	:	Antiviraux d'action directe
14	:	Valganciclovir

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison dans l'extension d'indication thérapeutique
ganciclovir 250 et 500 mg – CYMEVAN 250 et 500 mg gélule
valaciclovir 500 mg – ZELITREX 500 mg comprimés

A noter que CYMEVAN et ZELITREX n'ont pas d'indication dans les greffes pulmonaires et seul, ROVALCYTE est limité aux patients CMV- négatif ayant bénéficié d'une transplantation d'organe à partir d'un donneur CMV-positif .

2.2.1 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement
valaciclovir 500 mg – ZELITREX 500 mg comprimés

Le plus économique en coût de traitement
valaciclovir 500 mg comprimé – ZELITREX 500 mg B/112

Le dernier inscrit
valaciclovir 500 mg comprimé – ZELITREX 500 mg B/112 (JO du 30/03/00)

2.3. Médicament à même visée thérapeutique

ganciclovir 500 mg IV–CYMEVAN 500 mg IV

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Une étude clinique comparative versus ganciclovir (CYMEVAN) a été conduite chez 372 patients ayant subi une greffe de cœur, de foie ou de rein et à haut risque de maladie à CMV (Donneur CMV positif+ Receveur CMV négatif).

Les traitements comparés ont été :

- valganciclovir : 900 mg une fois par jour (N=245)
- ganciclovir oral : 1000 mg trois fois par jour (N=127)

Ils ont été administrés dans les 10 jours suivant la transplantation et poursuivis jusqu'à 100 jours après celle-ci.

(Les patients ayant subi une greffe de poumon ou d'intestin n'ont pas été inclus dans cette étude)

Les patients se répartissaient selon l'organe transplanté:

-valganciclovir

cœur :	35
foie :	122
rein :	81
rein/pancréas :	5
foie/rein :	2

- ganciclovir

cœur :	21
foie :	61
rein :	39
rein/pancréas :	6

Critère principal de jugement :

Pourcentage de patients développant une maladie à CMV 6 mois après la transplantation chez des transplantés CMV négatif ayant reçu un greffon d'un donneur CMV positif.

La maladie à CMV a été définie sur la base d'un critère composite qui comprenait : syndrome viral avec virémie à CMV et/ou infection tissulaire invasive à CMV.

Etude de non infériorité : la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence devait être supérieure à - 0,05.

Résultats (Population en per protocole et en ITT) :

Pourcentage de patients ayant développé une maladie à CMV 6 mois après la transplantation :

Patients	CYMEVAN	ROVALCYTE	Borne d'équivalence > -0,05
Patients avec maladie à CMV : (en per protocole)	19 (18,1 %) (N=105)	29 (14,9%) (N=194)	Limite inférieure = - 0,051
Patients avec maladie à CMV (en ITT)	19 (15,2%) (N=125)	29 (12,1%) (N=239)	Limite inférieure = - 0,042

Le pourcentage de patients ayant développé une maladie à CMV 6 mois après la transplantation dans le groupe valganciclovir, n'a pas été inférieur à celui observé dans le groupe ganciclovir.

Dans les critères secondaires d'efficacité il a été constaté notamment que :

- le développement d'une infection à CMV s'est produit dans la majorité des cas après l'arrêt de la prophylaxie (100 jours après la transplantation) avec une apparition en moyenne plus tardive des cas dans le groupe valganciclovir que dans le groupe ganciclovir oral.

- l'incidence du rejet aigu au cours des six premiers mois a été de :
29,7 % chez les patients randomisés dans le groupe valganciclovir
36 % dans le groupe ganciclovir oral

- l'incidence de perte de greffon a été équivalente : chez 0,8 % des patients dans chacun des groupes.

Des patients ayant reçu une greffe de poumon ou d'intestin n'ont pas été inclus dans les essais cliniques. L'expérience chez ces patients transplantés reste limitée.

3.2 Résistance virale dans la prophylaxie de la maladie à CMV en transplantation d'organes

La résistance a été étudiée par une analyse génotypique des CMV :

1) à J100 (fin de la prophylaxie)

Dans le bras valganciclovir, 198 échantillons ont été recueillis pour être testés : aucune mutation de résistance au ganciclovir n'a été observée.

Dans le bras comparateur (ganciclovir oral) : deux mutations de résistance au ganciclovir ont été observées dans les 103 échantillons testés.

2) en cas de suspicion de maladie à CMV jusqu'à 6 mois après transplantation.

Parmi les 245 patients randomisés dans le bras valganciclovir, 50 échantillons issus de patients pour lesquels une maladie à CMV était suspectée ont été testés et aucune mutation de résistance n'a été observée.

Parmi les 127 patients randomisés dans le bras comparateur ganciclovir, 29 échantillons issus de patients pour lesquels une maladie à CMV était suspectée ont été testés et deux mutations de résistance ont été observées soit une incidence de résistance de 6,9 %.

3.3 Effets indésirables

Les effets indésirables sévères ou menaçant le pronostic vital les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques (> 1 %), réalisés dans toutes les indications ont été les suivants : neutropénie , anémie , thrombopénie, pancytopenie , leucopénie, anomalies de la fonction hépatique.

Les diarrhées ont été plus fréquentes lors des traitements valganciclovir et ganciclovir voie orale que lors d'un traitement par ganciclovir voie intraveineuse.

Le valganciclovir est associé à un risque plus important de neutropénie et de leucopénie que le ganciclovir oral. Une neutropénie de caractère sévère (<500 PNN/mm³) a été plus fréquente chez les patients atteints de rétinite à CMV traités par valganciclovir que chez les patients transplantés recevant du valganciclovir et du ganciclovir oral.

3.4 Conclusion

L'efficacité du valganciclovir n'est pas inférieure à celle du ganciclovir.

La tolérance du valganciclovir est globalement comparable à celle du ganciclovir.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.3 Service médical rendu

L'infection à cytomégalovirus, lorsqu'elle est symptomatique, est la plus grave des complications du transplanté. Elle constitue la première cause de morbidité et de mortalité.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives.

Le niveau du service médical rendu pour cette spécialité est important.

4.4 Amélioration du service médical rendu

ROVALCYTE ne présente pas d'amélioration du service médical par rapport à CYMEVAN formes orales dans une population limitée aux patients CMV-négatif ayant bénéficié d'une transplantation à partir d'un donneur CMV-positif .

4.5 Place dans la stratégie thérapeutique

Dans une population limitée aux patients CMV-négatif ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque, hépatique , rénale à partir d'un donneur CMV-positif , cette spécialité peut être une alternative aux spécialités CYMEVAN 250 mg et 500 mg gélules et ZELITREX comprimés 500 mg dans le traitement prophylactique des infections à CMV.

Par rapport aux spécialités CYMEVAN gélules et ZELITREX comprimés, le schéma d'administration de ROVALCYTE comprimés représente une plus grande commodité d'emploi pour le patient en diminuant le nombre de prises chez des patients largement polymédiqués (2 comprimés 1 fois/j au lieu de 2 gélules 3 fois/j pour la présentation CYMEVAN gélules 500 mg).

4.6 Population cible

Le nombre de greffes effectué par type d'organe en 2002 selon l'Etablissement français des Greffes est le suivant :

Coeur = 319

Cœur-poumons = 20

Poumons = 88

Foie = 882

Rein = 2 255

soit un total de 3 564 greffes.

Le pourcentage de patients transplantés bénéficiant d'un traitement prophylactique n'est pas connu.

Selon l'Etablissement français des Greffes (données non publiées) :
environ

- 25% des patients transplantés sont CMV-négatif soit 891 patients
- 75 % des patients transplantés CMV-négatif reçoivent un greffon CMV-positif soit 668 patients

Sur cette base la population cible peut-être estimée de 600 à 700 patients.

4.7 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension de l'indication et posologie de l'AMM.

Conditionnement :

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %