



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

12 novembre 2008

**ROVALCYTE 50 mg/ml, poudre pour solution buvable,
B/1, flacon de 100 ml (CIP : 386 733-7)**

Laboratoire ROCHE

Chlorhydrate de valganciclovir

Liste I

Code ATC (2008) : J05AB14

Date de l'AMM (décentralisée) : 02 juillet 2008

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Chlorhydrate de valganciclovir

1.2. Originalité

Il s'agit d'une nouvelle forme galénique, en poudre pour solution buvable, du valganciclovir (prodrogue du ganciclovir) indiquée chez l'adulte.

1.3. Indications

- « Traitement d'attaque et traitement d'entretien de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les patients atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).
- 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. »

1.4. Posologie

« Posologie standard chez l'adulte »

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 fois par jour pendant 21 jours. Un traitement d'attaque prolongé peut accroître le risque de toxicité médullaire (voir rubrique 4.4).

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 une fois par jour. 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.

Traitement prophylactique de la maladie à CMV en transplantation d'organes solides :

Chez les patients transplantés, la posologie recommandée est de 900 mg une fois par jour, le traitement devant être débuté dans les 10 jours suivant la transplantation et poursuivi jusqu'à 100 jours après celle-ci.

Instructions posologiques particulières

Insuffisants rénaux

La créatinine sérique ou la clairance de la créatinine doivent être étroitement surveillées. La posologie doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine comme indiqué dans le tableau ci-dessous (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Une estimation de la clairance de la créatinine (ml/min) peut être obtenue à partir de la valeur de la créatinine sérique au moyen de la formule suivante :

$$\text{Chez l'homme} = \frac{(140 - \text{âge [ans]}) \times (\text{poids corporel [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{créatinine sérique [micromoles/l]})}$$

Chez la femme = 0,85 x la valeur chez l'homme

CICr (ml/min)	Posologie du valganciclovir	
	Traitement d'attaque	Traitement d'entretien / Prophylaxie
≥ 60	900 mg 2 fois par jour	900 mg 1 fois par jour
40 - 59	450 mg 2 fois par jour	450 mg 1 fois par jour
25 - 39	450 mg 1 fois par jour	225 mg 1 fois par jour
10 - 24	225 mg 1 fois par jour	125 mg 1 fois par jour
< 10	200 mg 3 fois par semaine après dialyse	100 mg 3 fois par semaine après dialyse

Patients hémodialysés

Une adaptation posologique est nécessaire pour les patients sous hémodialyse (CICr < 10 ml/min) (voir rubriques 4.4 et 5.2) et une posologie recommandée est indiquée dans le tableau ci-dessus.

Enfants et adolescents (en dessous de 18 ans)

ROVALCYTE ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans suite à un manque de données concernant sécurité et efficacité dans cette population (voir rubrique 4.4).

Patients âgés

La sécurité et l'efficacité de ROVALCYTE n'ont pas été établies dans cette population.

Insuffisants hépatiques et Patients présentant une leucopénie, une neutropénie, une anémie, une thrombopénie ou une pancytopénie de caractère sévère : cf RCP »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

J	:	Anti-infectieux généraux à action systémique
05	:	Antiviraux à action systémique
A	:	Antiviraux à action systémique directe
B	:	Antiviraux à action systémique directe de type nucléosides/nucléotides
14	:	Valganciclovir

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicament de comparaison

ROVALCYTE 450 mg (valganciclovir), comprimé pelliculé

2.2.2 Médicaments non strictement comparables

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

CYMEVAN par voie I.V. (ganciclovir), collectivités.

FOSCAVIR par voie I.V. (foscarnet sodique), collectivités et réservé à l'usage hospitalier : administration non recommandée à des patients sous hémodialyse car les posologies n'ont pas été établies.

VISTIDE par voie I.V. (cidofovir), collectivités et réservé à l'usage hospitalier : traitement de 2^{ème} intention chez des patients ne présentant pas d'insuffisance rénale.

- 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.

CYMEVAN par voie I.V. (ganciclovir), collectivités

ZELITREX 500 mg comprimé (valaciclovir), sécurité sociale et collectivités : posologie à adapter en fonction du degré d'insuffisance rénale et en cas d'hémodialyse.

A noter que :

- CYMEVAN par voie I.V. n'est indiqué que si le receveur est pré-immunisé vis-à-vis du CMV, ZELITREX cp n'a pas d'indication dans les greffes pulmonaires et que seul, ROVALCYTE est limité aux patients CMV-négatif ayant bénéficié d'une transplantation d'organe à partir d'un donneur CMV-positif.

- CYMEVAN 250 mg et 500 mg gélule (ganciclovir) ne sont plus commercialisés par le laboratoire ROCHE.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Aucune étude clinique n'a été versée au dossier.

Une étude de pharmacocinétique¹, réalisée chez des patients transplantés rénaux, a démontré la bioéquivalence entre la solution buvable et la forme comprimé.

3.2. Effets indésirables

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés suite à l'administration de valganciclovir chez les adultes sont la neutropénie, l'anémie et la diarrhée.

Le valganciclovir oral est associé à un risque plus élevé de diarrhée que le ganciclovir utilisé par voie intraveineuse.

La neutropénie sévère (< 500 PNN/mm³) est plus fréquente chez les patients atteints de rétinite à CMV que chez les patients transplantés d'organe(s) solide(s).

3.3. Conclusion

La demande d'inscription s'appuie sur une étude de pharmacocinétique qui a démontré la bioéquivalence entre la forme solution buvable et la forme comprimé.

Le profil de tolérance ROVALCYTE en solution buvable semble similaire à celui de la spécialité ROVALCYTE sous forme de comprimé.

¹ PESCOVITZ M.D. et al. Establishing pharmacokinetic bioequivalence of valganciclovir oral solution versus the tablet formulation. *Transplantation Proceedings* 2007, 39: 3111–3116

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

- 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.

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.

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.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence de donnée clinique, ROVALCYTE, en poudre pour solution buvable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à ROVALCYTE, comprimé.

4.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'AMM.

4.3.1 Conditionnement

Le conditionnement en flacon de 100 ml contenant un volume utile de 88 ml est adapté à 2 jours dans le traitement d'attaque de la rétinite à CMV et à 5 jours dans le traitement préventif de la rétinite à CMV et des infections à CMV après transplantation d'organe solide.

4.3.2 Taux de remboursement : 65 %