

AVIS DE LA COMMISSION

18 juin 2003

**ROVALCYTE 450 mg, comprimés pelliculés B/60**

**Laboratoires ROCHE**

Chlorhydrate de valganciclovir

Liste I

Date de l'AMM : 16 octobre 2002

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

AVIS 1

6-1

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

chlorhydrate de valganciclovir

### 1.2. Originalité

Ce principe actif est la prodrogue du ganciclovir (CYMEVAN voie orale et intraveineuse)

### 1.3. Indications

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).

### 1.4. Posologie

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.

Posologie standard de l'adulte :

#### Traitement d'attaque

Pour les patients présentant une rétinite à CMV évolutive, la posologie recommandée est de 900 mg de valganciclovir (2 comprimés de ROVALCYTE dosés à 450 mg) 2 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

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 (2 comprimés de ROVALCYTE dosés à 450 mg) 1 fois par jour.

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

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

Patients hémodialysés- Insuffisants rénaux- Enfants- Patients âgés  
Patients présentant une leucopénie, une neutropénie, une anémie, une thrombopénie ou une pancytopénie de caractère sévère(se référer au RCP)

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2002

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

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison (rétinite à cytomégalovirus chez les patients atteints de syndrome d'immunodéficience acquise) :

- traitement d'attaque :

foscarnet (FOSCAVIR IV) : agréé à l'usage des Collectivités

ganciclovir (CYMEVAN IV) : agréé à l'usage des Collectivités

cidofovir (VISTIDE perf.) : traitement de 2<sup>ème</sup> intention, agréé à l'usage des Collectivités

- traitement d'entretien :

foscarnet (FOSCAVIR IV) : agréé à l'usage des Collectivités

ganciclovir (CYMEVAN IV) : agréé à l'usage des Collectivités

cidofovir (VISTIDE perf.) : traitement de 2<sup>ème</sup> intention, agréé à l'usage des Collectivités

ganciclovir (CYMEVAN 250 mg et 500 mg gélule) remboursable et agréé à l'usage des Collectivités

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1 Pharmacocinétique

La biodisponibilité absolue du ganciclovir est de 60 % après administration du valganciclovir.

Après administration du valganciclovir, la cinétique du ganciclovir est linéaire dans un intervalle de doses de 450 mg à 2625 mg.

L'exposition systémique résultante au ganciclovir (issu du valganciclovir oral) est similaire à celle obtenue après administration de ganciclovir IV.

### 3.2 Efficacité

- Une étude de non infériorité

Patients ayant une rétinite à CMV nouvellement diagnostiquée :

Groupe 1 = valganciclovir (ROVALCYTE) 900 mg deux fois par jour (N=70)

Groupe 2 = ganciclovir (CYMEVAN) intraveineux 5 mg/kg deux fois par jour (N= 71) 80 80

Durée du traitement : 4 semaines

Critère de jugement : nombre de patients avec progression de la rétinite par analyse photographique à la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement.

Résultats :

Groupe 1 (valganciclovir) : 7 patients sur 70

Groupe 2 (ganciclovir I.V) : 7 patients sur 71

Après le traitement d'attaque, tous les patients de cette étude ont reçu un traitement d'entretien par (valganciclovir) ROVALCYTE à la dose de 900 mg 1 fois par jour. Le traitement d'entretien étant maintenu jusqu'à progression de la rétinite.

Un des critères secondaires : délai médian de progression de la rétinite à CMV par examen photographique dans le cadre du traitement d'entretien suite au traitement d'attaque.

Résultats :

Groupe 1 : 160 jours dans le groupe ayant reçu un traitement d'attaque et un traitement d'entretien par valganciclovir (ROVALCYTE)

Groupe 2 : 126 jours dans le groupe ayant reçu un traitement d'attaque par le ganciclovir (CYMEVAN) intraveineux et un traitement d'entretien par (valganciclovir) ROVALCYTE

Les résultats sont comparables dans les 2 groupes

### **3.1. Effets indésirables**

Les réactions indésirables le plus fréquemment rapportées (> 1 %) durant le traitement d'attaque et le traitement d'entretien par le valganciclovir, ayant été considérées comme sévères ou menaçant le pronostic vital, étaient les suivantes :

neutropénie (12,5%), anémie (7,5%), thrombopénie (2%), pancytopénie (1,5%), leucopénie (1,5%) et rares anomalies de la fonction hépatique.

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

### **3.3 Résistance virale**

Des résistances virales peuvent apparaître après traitement chronique par le valganciclovir.

En conséquence, au cours du traitement d'entretien une surveillance virologique est recommandée.

### 3.4 Conclusion

En traitement d'attaque valganciclovir voie orale (900 mg 2 fois/jour) est non inférieur en terme d'efficacité au ganciclovir IV (5 mg/kg 2 fois/jour) .

En traitement d'entretien, l'efficacité est maintenue (critère secondaire) dans le groupe valganciclovir voie orale (900 mg 1fois/jour) suite à un traitement d'attaque par valganciclovir voie orale.

La tolérance du valganciclovir voie orale et du ganciclovir IV sont du même ordre à l'exception des effets indésirables digestifs (diarrhée).

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.4 Service médical rendu

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.

Le rapport efficacité / effets indésirables est moyen.

Il s'agit d'un traitement curatif et préventif des rechutes.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de première intention .

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité est important

### 4.2 Amélioration du service médical rendu

valganciclovir (ROVALCYTE) voie orale présente les caractéristiques suivantes :

- en traitement d'attaque :

- . une efficacité non inférieure au ganciclovir I.V.
- . une tolérance du même ordre que celle du ganciclovir I.V. à l'exception des effets indésirables digestifs (diarrhée)

- en traitement d'entretien :

- . une efficacité maintenue (critère secondaire)
- . une tolérance du même ordre que celle du ganciclovir I.V. à l'exception des effets indésirables digestifs (diarrhée).

et en traitement d'attaque et d'entretien : absence de cathétérisme que nécessite la forme I. V (non exposition au risque d'infection lié au cathéter).

en conséquence, valganciclovir (ROVALCYTE) représente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) en terme de commodité et de sécurité d'emploi (absence de recours à un cathéter)

- en traitement d'attaque par rapport à :  
foscarnet (FOSCAVIR I.V.)  
ganciclovir (CYMEVAN I.V.)

- en traitement d'entretien par rapport à :  
ganciclovir (CYMEVAN gélules 250 mg et 500 mg)  
ganciclovir (CYMEVAN I.V.)  
foscarnet (FOSCAVIR I.V.)

NB : les médicaments cités ont des indications plus larges que celles de valganciclovir (ROVALCYTE comprimés)

#### **4.3 Place dans la stratégie thérapeutique**

Valganciclovir (ROVALCYTE comprimés) est :  
- la seule possibilité thérapeutique par voie orale dans le cadre d'un traitement d'attaque  
- une nouvelle forme orale dans le cadre du traitement d'entretien.

##### Traitement d'attaque en première intention :

valganciclovir (ROVALCYTE comprimés)  
ganciclovir (CYMEVAN I.V.)  
foscarnet (FOSCAVIR I.V.)

Dans certaines localisations de la rétinite menaçant directement la fonction visuelle : foscarnet (FOSCAVIR I.V.) peut être associé au ganciclovir par voie intravitréenne (voie d'administration ne figurant pas dans l'AMM du ganciclovir)

##### Traitement d'entretien en première intention:

valganciclovir (ROVALCYTE comprimés)  
ganciclovir (CYMEVAN gélules)

ganciclovir (CYMEVAN I.V.)  
foscarnet (FOSCAVIR I.V.)

#### **4.4 Population cible**

L'incidence de la rétinite à CMV serait de l'ordre de 60 à 80 nouveaux patients chaque année. Cette estimation est faite à partir des données suivantes :

30 à 40 nouveaux cas de rétinite à CMV sont observés en moyenne chaque année selon les données de la base RICE/DMI 2 (la base RICE/DMI 2 comprend environ 50% des patients suivis à l'hôpital)

Cette estimation ne prend pas en compte les patients atteints des rétinites à CMV et non suivis à l'hôpital. Leur nombre serait cependant limité.

#### **4.5 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 l'indication et posologie de l'AMM.

##### **3.1.1 Conditionnement :**

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription du traitement d'entretien.

##### **3.1.2 Taux de remboursement : 65 %**