

## ROVALCYTE 450 MG, COMPRIME PELLICULE

### Rapport public d'évaluation

#### INTRODUCTION

Le 7 août 2003 une extension d'indication a été octroyée à la spécialité pharmaceutique Rovalcyte® 450 mg, comprimé pelliculé. Le principe actif de ce médicament est le valganciclovir (VGCV), prodrogue du ganciclovir [rapidement et largement métabolisé en ganciclovir (environ 98%). Le ganciclovir (GCV) est un antiviral qui inhibe la réplication des virus du groupe herpès. Rovalcyte® a déjà obtenu une AMM en octobre 2002 dans le traitement d'attaque et d'entretien de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les patients atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

Rovalcyte® est désormais également 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.

La posologie recommandée est de 900 mg (soit deux comprimés de 450 mg de Rovalcyte®) en une prise par jour. Le traitement doit être débuté dans les 10 jours suivant la transplantation et poursuivi jusqu'à 100 jours après.

Cette extension d'indication a déjà été accordée précédemment au ganciclovir et au valaciclovir (sans préjuger de la séropositivité pour le CMV et à l'exclusion des transplantations pulmonaires).

#### 1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier initial du valganciclovir.

#### 2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier initial du valganciclovir.

#### 3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Les données disponibles montrent que la biodisponibilité du ganciclovir délivré à partir du valganciclovir par voie orale (environ 60%) est considérablement plus élevée que celle du ganciclovir administré par voie orale (environ 6%).

L'élimination du valganciclovir se fait principalement par voie rénale.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1 Justification de la dose

Le choix de la dose s'appuie sur les données cinétiques issues du développement initial mené chez le patient infecté par le VIH. L'étude des propriétés pharmacocinétiques du VGCV chez les patients transplantés repose sur une étude pharmacocinétique en cross-over (WP15711) réalisée chez des sujets transplantés hépatiques (n=28) qui recevaient les 4 schémas suivants:

- ganciclovir (GCV) oral à la dose de 3000 mg en 3 prises
- valganciclovir (VGCV) oral à la dose unique de 450 mg
- VGCV oral à la dose unique de 900 mg
- GCV par voie intraveineuse à la dose unique de 5mg/kg.

Selon les résultats de ces études :

- la dose de 900 mg de VGCV induit une exposition comparable à celle résultant d'une administration intraveineuse de 5 mg/kg de GCV ;
- la dose de 450 mg de VGCV induit une exposition comparable à celle résultant d'une dose de 3000 mg de GCV oral.

Des études antérieures avaient montré que la dose de 3000 mg de GCV oral induisait un niveau d'exposition moindre que celui résultant de l'administration d'une dose intraveineuse de 5 mg/kg de GCV.

De façon parallèle, l'étude pharmacocinétique de population réalisée dans le cadre de l'étude clinique versée au dossier de la firme (PV16000) a montré que la posologie de 900 mg de valganciclovir une fois par jour chez les sujets à fonction rénale normale, ou une posologie adaptée à la clairance de la créatinine chez les autres sujets, permettaient d'obtenir une exposition 1,7 fois supérieure à celle obtenue par l'administration par voie orale de 1000 mg trois fois par jour de ganciclovir chez les patients transplantés rénaux, hépatiques et cardiaques.

Au total, en raison d'une forte amélioration de la biodisponibilité, la dose de 900 mg de VGCV par voie orale permet d'obtenir des niveaux d'exposition en ganciclovir actif plus élevés qu'après administration de 3000 mg de GCV par voie orale, et comparables à ce qui est obtenu après une dose de 5 mg/kg par voie intraveineuse.

## 4.2 Efficacité

L'efficacité du valganciclovir a été évaluée dans une étude (PV16000) multicentrique, randomisée en double-aveugle, le comparant au ganciclovir oral. L'étude a été menée chez 364 patients (valganciclovir : n = 239 ; ganciclovir : n = 125) CMV séronégatifs hospitalisés pour une première greffe de cœur (n=56), de rein (n=120), de foie (n=177) ou de rein-pancréas (n=11), ou une seconde greffe de rein provenant d'un donneur CMV séropositif.

La posologie était de 900 mg en une prise quotidienne pour le valganciclovir et de 1 000 mg trois fois par jour pour le ganciclovir par voie orale. Le traitement débutait dans les 10 jours après la transplantation et se poursuivait jusqu'à 100 jours après celle-ci.

Le critère principal de jugement était la survenue dans chaque groupe d'une maladie à CMV (définie par syndrome viral avec virémie à CMV et/ou maladie à CMV avec invasion tissulaire) dans les 6 mois après la greffe.

A 6 mois, ce pourcentage était de 15,2% dans le groupe GCV et de 12,1% dans le groupe VGCV avec un intervalle de confiance à 95% de la différence de [-4,2% ; 11,0%]. Les résultats étaient en accord avec l'hypothèse pré-définie de non infériorité (la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre le groupe VGCV et le groupe GCV, n'excédant pas 5% en valeur absolue).

Il est à noter que dans des analyses effectuées par type d'organe, des différences d'effet en faveur du valganciclovir d'une part (greffés rénaux) et de ganciclovir d'autre part (greffés hépatiques) ont été observées.

En l'absence de différence significative observée dans l'analyse globale, les analyses en sous-groupe par type d'organe transplanté sont considérées comme non valides et n'ont donc pas été pris en compte.

## 4.3 Tolérance

Les données de tolérance issues du développement initial dans la rétinite à CMV ont montré que le profil des effets indésirables du VGCV était comparable à celui du GCV, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étant la neutropénie, l'anémie et la diarrhée.

Les données de tolérance observées au cours de l'étude clinique décrite ci-dessus ont confirmé ces données et ont montré une plus grande fréquence des neutropénies (8% contre 3%) et des leucopénies (14% contre 7%) dans le groupe valganciclovir par rapport au groupe ganciclovir. A l'inverse, l'anémie était plus fréquente dans le groupe ganciclovir (15% contre 11%).

Au total, 7% des patients du groupe valganciclovir et 6% des patients du groupe ganciclovir ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables, d'anomalie des résultats biologiques ou pour décès. La principale cause des arrêts de traitement était expliquée par la survenue de neutropénie/leucopénie dont l'incidence était comparable entre les deux groupes (environ 2%).

## 5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Le rapport bénéfice/risque du valganciclovir a été considéré comme favorable dans la population la plus à risque d'infection à CMV c'est-à-dire les patients séronégatifs pour le CMV ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur séropositif pour le CMV (population cible de l'essai clinique) sur la base :

- de la démonstration de la non-infériorité entre le valganciclovir et le ganciclovir en terme de survenue de maladie à CMV, 6 mois après la transplantation ;
- d'un profil de sécurité acceptable ;
- d'une simplification du schéma posologique du ganciclovir oral.

Le valganciclovir étant susceptible d'induire plus de complications septiques par rapport au ganciclovir en raison d'une fréquence plus importante de neutropénie/leucopénie, le rapport bénéfice /risque a été jugé défavorable chez les patients séropositifs pour le CMV, à moindre risque de maladie à CMV (réactivation).

Par ailleurs, bien que l'étude clinique réalisée chez les patients transplantés n'ait pas inclus de patients receveurs de greffe pulmonaire ou intestinale (risque majoré de maladie à CMV), une restriction d'indication n'est pas apparue nécessaire. En effet les données pharmacocinétiques et les publications scientifiques permettent d'extrapoler les résultats de l'étude clinique à ces patients. Une vigilance reste toutefois de mise compte tenu de l'absence à ce jour de données cliniques spécifiques à cette population.

Le laboratoire s'est engagé à réaliser une étude pharmacocinétique évaluant la biodisponibilité et le métabolisme du valganciclovir chez des patients mucoviscidosiques, compte tenu des difficultés d'extrapolation des données pharmacocinétiques chez ces patients, présentant souvent des problèmes importants de malabsorption.

## CONCLUSION

Une extension d'indication pour 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 » a été accordée.

Il est rappelé que l'expérience reste limitée en cas de transplantation pulmonaire ou intestinale.