

## **VALCYTE<sup>MC</sup> – Infection à cytomégalovirus (CMV)**

**JUIN 2011**

**Marque de commerce :** Valcyte

**Dénomination commune :** Valganciclovir

**Fabricant :** Roche

**Formes :** Comprimé et suspension orale

**Teneurs :** 450 mg et 50 mg/ml

### **Modification d'une indication – Médicament d'exception – Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique**

---

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Le valganciclovir est un antiviral rapidement transformé en sa forme active, le ganciclovir, après administration orale. Le valganciclovir est indiqué chez les adultes pour « la prévention de la maladie à cytomégalovirus (CMV) chez les patients ayant subi une transplantation d'organe solide et courant un risque de contracter une telle maladie [...] ». Un changement à la monographie a été apporté, en mai 2010, pour une prolongation de la prophylaxie jusqu'à 200 jours chez les receveurs d'une transplantation rénale à risque élevé (D+R-) d'infection à CMV. Actuellement, le valganciclovir est inscrit à la section des médicaments d'exception pour divers usages. La durée maximale de l'autorisation pour une prophylaxie, chez les greffés d'organe solide (D+R-), est de 100 jours. Le ganciclovir intraveineux (Cytovene<sup>MC</sup>), inscrit à la section régulière des listes, est aussi utilisé pour la prophylaxie de l'infection à CMV chez les transplantés.

Il s'agit de la première évaluation pour la prolongation à 200 jours de la prophylaxie par le valganciclovir pour la prévention de l'infection à CMV chez les greffés rénaux à risque élevé, soit les D+R-, par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

#### **BREF HISTORIQUE**

Juin 2004      Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception – pour la prophylaxie de l'infection à CMV chez les personnes D+R- ayant subi une transplantation d'organe solide. La durée maximale de l'autorisation est de 100 jours.

#### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique du valganciclovir pour une prolongation à 200 jours de la prophylaxie chez les greffés rénaux (D+R-), les publications de Humar (mai 2010, décembre 2010) qui portent sur la même étude ont été analysées.

L'essai randomisé de Humar (mai 2010) compare, après une année, l'efficacité et l'innocuité d'une prophylaxie de 100 jours par le valganciclovir à celles d'une prophylaxie de 200 jours chez 326 individus. À la suite de la transplantation, le ganciclovir est administré par voie intraveineuse pour une période maximale de dix jours. Le valganciclovir est ensuite administré, à double insu, à raison de 900 mg une fois par jour pour 100 jours ou pour 200 jours. Le tiers

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

des patients dans chacun des groupes reçoit des anticorps antilymphocytes. Les principaux résultats observés 52 semaines après la transplantation sont les suivants :

- une maladie à CMV, caractérisée par un syndrome viral ou une invasion tissulaire, est apparue chez 16 % des individus recevant 200 jours de prophylaxie comparativement à 37 % de ceux recevant 100 jours ( $p < 0,0001$ );
- le pourcentage d'individus qui présentent une virémie à CMV est de 37 % avec la prophylaxie de 200 jours comparativement à 51 % avec celle de 100 jours ( $p = 0,02$ );
- le pourcentage de rejet aigu de greffe ne diffère pas entre les deux groupes;
- le pourcentage de sujets qui ont développé une infection opportuniste est significativement plus faible dans le groupe recevant 200 jours de prophylaxie (13 %) comparativement au groupe recevant 100 jours (27 %) ( $p = 0,001$ );
- une leucopénie est survenue chez 38 % des individus recevant 200 jours de prophylaxie comparativement à 26 % de ceux recevant 100 jours de prophylaxie. L'usage d'agents stimulants de colonies de granulocytes humains (G-CSF) est cependant similaire dans les deux groupes;
- les hospitalisations dues à une maladie à CMV sont moindres dans le groupe recevant 200 jours de prophylaxie (10 %) comparativement à l'autre groupe (21 %). Cependant, la proportion d'hospitalisations totales est semblable entre les deux groupes.

Il s'agit d'une étude bien construite et qui comporte un grand nombre de greffés rénaux. Toutefois, certaines caractéristiques des patients diffèrent entre les groupes. Les traitements immunosuppresseurs utilisés ne sont pas précisés et l'apparition d'une maladie à CMV n'a pas été comparée selon l'usage d'anticorps antilymphocytes. Une définition du syndrome à CMV différente de celle de l'étude de Paya (2004) est utilisée. Cela pourrait expliquer les résultats différents observés dans ces études. Entre autres, à la suite de 100 jours de prophylaxie par le valganciclovir, une maladie à CMV est apparue à un an chez 37 % des greffés dans l'étude de Humar comparativement à 17 % dans l'étude de Paya. Néanmoins, les résultats montrent que la prolongation à 200 jours de la prophylaxie par le valganciclovir, comparativement à celle de 100 jours, réduit significativement l'apparition d'une maladie à CMV et d'une virémie à CMV au cours de l'année suivant la transplantation rénale. Cependant, aucun effet n'est démontré sur le rejet aigu de greffe, la perte de greffon ou la mortalité. Quant aux effets indésirables associés à cette prolongation, ils ne diffèrent généralement pas de ceux observés avec la prophylaxie de 100 jours.

Par ailleurs, des données de suivi à 2 ans (Humar décembre 2010) de la plupart des patients ( $n = 318$ ) de l'étude décrite précédemment montrent que l'effet de la prophylaxie de 200 jours par le valganciclovir est durable. En effet, à 2 ans, une maladie à CMV est apparue chez 21 % des greffés rénaux recevant 200 jours de prophylaxie comparativement à 39 % de ceux recevant 100 jours ( $p < 0,001$ ). La prévention prolongée permet donc d'éviter, et non seulement de retarder, l'apparition d'une maladie à CMV. Toutefois, aucune différence significative n'est observée entre les groupes sur les pourcentages de rejet aigu de greffe et de perte de greffon ainsi que sur la mortalité.

La validité externe de cette étude est contestable puisque, dans le contexte clinique actuel, il est possible d'amorcer un traitement préemptif lors d'une réactivation du CMV à la suite d'une prophylaxie de 100 jours par le valganciclovir chez les greffés d'organe solide.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

En conclusion, l'INESSS reconnaît les bénéfices associés à une prolongation à 200 jours de la prophylaxie par le valganciclovir pour la prévention de l'infection à CMV chez les greffés rénaux (D+R-).

#### JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le coût pour 100 jours de prophylaxie avec le valganciclovir, à raison d'une dose de 900 mg une fois par jour, est de 4 482 \$. Ce coût est doublé (8 964 \$) lorsque la prophylaxie est prolongée à 200 jours.

D'un point de vue pharmacoéconomique, une étude non publiée évalue le ratio coût-utilité différentiel de la prolongation de l'usage du valganciclovir de 100 jours à 200 jours pour la prévention d'une maladie à CMV chez les personnes à risque élevé (D+R-) ayant subi une transplantation rénale. Le modèle présente les caractéristiques suivantes :

- [REDACTED];
- un horizon temporel de 10 ans;
- des données d'efficacité provenant de [REDACTED];
- des mesures d'utilité provenant de [REDACTED];
- une perspective d'un ministère de la santé incluant notamment le coût de la prophylaxie, le coût d'une maladie à CMV, le coût d'un rejet aigu de la greffe, le coût d'une perte de greffon et le coût de la dialyse. Une perspective sociétale est également considérée et incorpore en plus une perte en productivité.

#### Ratio coût-utilité différentiel de la prolongation de la prophylaxie par le valganciclovir de 100 jours à 200 jours chez les greffés rénaux (D+R-), perspective d'un ministère de la santé

Stratégie	Différentiel de coût	Différentiel de QALY	Ratio coût-utilité différentiel
<b>Étude non publiée</b>			
200 jours c. 100 jours	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analyses de sensibilité	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Courbe d'acceptabilité	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>INESSS</b>			
Ratio coût-utilité	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Cette étude pharmacoéconomique respecte les recommandations de l'ACMTS. Étant donné l'incertitude dans l'estimation des pertes de productivité, la perspective d'un ministère de la santé a été privilégiée à la perspective sociétale.

Le ratio coût-utilité de cette étude est faible, mais sous-estimé. Cela s'explique par le fait que des probabilités accrues de perte de greffon et de mortalité, soit 2,7 fois plus élevées, sont

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

considérées chez les personnes qui ont eu une maladie à CMV par rapport à celles qui n'en ont pas eu. Toutefois, ces probabilités ne sont pas appuyées adéquatement par les articles scientifiques :

- selon une analyse censurée pour la mortalité, l'étude de Kliem (2008) ne permet pas de démontrer qu'une maladie à CMV augmente le risque d'une perte de greffon ( $p = 0,0564$ ), le résultat étant à la limite de la signification statistique. La validité de ce dernier est remise en doute, puisque les caractéristiques des sujets ayant eu ou non une maladie à CMV ne sont pas présentées. Cela serait important, particulièrement dans ce type d'étude, afin de comparer les groupes;
- [REDACTÉ] ne reflète pas la pratique actuelle puisque les sujets à l'étude ne recevaient pas de prophylaxie. Ainsi, le risque relatif de mortalité de [REDACTÉ] chez les individus qui ont eu une maladie à CMV comparativement à ceux qui n'en ont pas eu n'est pas applicable au contexte québécois;
- l'étude de Humar (décembre 2010) à 2 ans ne montre pas de différence statistiquement significative sur la perte de greffon, ni sur le décès entre le groupe recevant 100 jours et celui recevant 200 jours de prophylaxie par le valganciclovir.

Les bénéfices cliniques, tels que ceux sur la perte de greffon et le décès, attribuables à la prolongation de la prophylaxie à 200 jours, apparaissent donc surestimés dans le modèle.

Par contre, deux éléments peuvent affecter à la baisse la valeur du ratio :

- le coût de traitement d'une maladie à CMV considéré [REDACTÉ], est sous-estimé. Selon la pratique québécoise, dans laquelle le valganciclovir est administré pendant quatre à six semaines à raison de 900 mg deux fois par jour, le coût de traitement varierait plutôt entre 2 689 \$ et 3 765 \$;
- l'usage d'une prophylaxie prolongée permettrait d'économiser environ 455 \$ en tests de détection de la virémie à CMV (PCR) pendant la période de suivi, ce qui n'a pas été considéré dans l'étude pharmacoéconomique.

Les répercussions de ces aspects sur la valeur du ratio sont toutefois mineures.

En tenant compte de l'ensemble de ces considérations, le ratio coût-utilité devient très élevé et dépasse les valeurs jugées acceptables, particulièrement étant donné la surestimation des bénéfices cliniques. Ainsi, la prolongation de la prophylaxie à 200 jours par le valganciclovir ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique chez les greffés rénaux à risque élevé.

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

Les conséquences de la prolongation de la prophylaxie à 200 jours par le valganciclovir sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects économique et pharmacoéconomique. Certaines conséquences significatives ne peuvent cependant être entièrement traduites par ces critères.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Par ailleurs, actuellement, à la suite des 100 jours de prophylaxie par le valganciclovir, les greffés sont suivis de façon régulière notamment à l'aide de tests de détection de la virémie à CMV, jusqu'à un an suivant la greffe. Ces tests sont accessibles partout au Québec. Le fait de prolonger la prophylaxie à 200 jours pourrait permettre d'éviter sept tests par individu, ce qui réduirait le fardeau sur ces derniers mais, aussi le recours à des ressources tertiaires et quaternaires.

La rareté des organes et l'importance de leur préservation pour la survie des greffés ont été des préoccupations importantes. En effet, l'application de la Loi 125 permettant la création d'un registre de donneurs d'organes solides après décès expose clairement l'importance sociétale accordée au don d'organe au Québec. De plus, la greffe d'organes solides génère des coûts importants en soins de santé et ces coûts varient selon l'organe greffé. En comparaison, le coût associé à la prolongation de la prophylaxie à 200 jours est faible. Cependant, sur la base des données analysées, il est impossible de conclure que la prolongation de la prophylaxie diminuera les pertes de greffon et les décès, ni qu'elle évitera de compromettre les sommes investies.

En somme, l'INESSS est d'avis que l'ensemble de ces considérations ne permet pas de contrebalancer le ratio coût-utilité très élevé associé à une prolongation à 200 jours de la prophylaxie par le valganciclovir chez les greffés rénaux à risque élevé.

## RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de ne pas modifier l'indication reconnue de Valcyte<sup>MC</sup> pour prolonger à 200 jours la prophylaxie de l'infection à CMV chez les greffés rénaux (D+R-), car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Dmitrienko S, Yu A, Balshaw R, et coll.** The use of consensus guidelines for management of cytomegalovirus infection in renal transplantation. *Kidney Int* 2007; 72:1014-22.
- **Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, et coll.** The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant* May 2010; 10(5):1228-37.
- **Humar A, Limaye AP, Blumberg EA, et coll.** Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. *Transplantation* Dec 2010; 90(12):1427-31.
- **Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, et coll.** Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. *Am J Transplant* 2008; 8:975-83.
- **Laupacis A, Keown P, Pus N, et coll.** A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996, 50:235-42.
- **Paya C, Humar A, Dominguez E, et coll.** Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4(4):611-20.
- **Sagedal S, Rollag H, Hartmann A.** Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients is associated with impaired survival irrespective of expected mortality risk. *Clin Transplant* 2007; 21:309-13.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).