

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 septembre 2019

Date d'examen par la Commission : 4 septembre 2019

ganciclovir

CYMEVAN 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

B/1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 347 804 4 8)

Laboratoire CHEPLAPHARM

Code ATC	J05AB06 (Antiviral)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	Prévention des infections à CMV en utilisant une <u>prophylaxie universelle</u> chez les patients présentant une immunodépression induite par un traitement médicamenteux (par exemple suite à une greffe d'organe ou une chimiothérapie anticancéreuse) <u>dès la naissance jusqu'à 11 ans.</u>

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint de l'indication

SMR	<u>Important</u> uniquement dans le traitement prophylactique des infections à cytomégalo­virus (CMV) chez les enfants (de la naissance à 11 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif et lorsque la voie orale n'est pas utilisable. <u>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale</u> dans les autres situations cliniques, notamment dans le traitement prophylactique des infections à cytomégalo­virus (CMV) chez les enfants (de la naissance à 11 ans) ayant une immunodépression induite par une chimiothérapie anticancéreuse.
ASMR	<u>Chez les enfants (de la naissance à 11 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif, prenant en compte :</u> - les données d'efficacité très limitées chez l'enfant reposant exclusivement sur une extrapolation des résultats observés chez l'adulte à partir des données de pharmacocinétique, - du profil de tolérance de CYMEVAN (ganciclovir) chez l'enfant similaire à celui connu dans la population adulte et celui de sa prodrogue ROVALCYTE (valganciclovir), avec un risque accru de cytopénies chez les nouveau-nés et des incertitudes sur la tolérance à long terme (effets cancérogènes et toxicité sur la reproduction), la commission de la Transparence considère que CYMEVAN (ganciclovir) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ROVALCYTE (valganciclovir). <u>Dans les autres situations cliniques</u> : sans objet
ISP	CYMEVAN n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Considérant : - la variabilité du risque de primo-infection ou de réactivation du CMV en fonction du statut sérologique du donneur et du receveur à savoir : - o plus élevé lorsque la sérologie CMV du donneur est positive et celle du receveur négative (situation D+/R-), - o moins élevé lorsque la sérologie CMV du donneur et du receveur est positive (D+/R+) ou lorsque seule la sérologie CMV du receveur est positive (D-/R+) et, - o faible lorsque la sérologie CMV de l'un et l'autre est négative (D-/R-). - l'absence de données cliniques étayant l'intérêt clinique du CYMEVAN (ganciclovir) chez les patients, âgés de 0 à 11 ans, immunodéprimés lors d'une transplantation d'organe solide, selon les différents statuts sérologiques, - l'absence de données cliniques concernant les patients immunodéprimés dans le cadre du traitement d'un cancer (chimiothérapie anticancéreuse), la Commission considère que CYMEVAN (ganciclovir) est une option thérapeutique de deuxième intention uniquement en prophylaxie des infections à cytomégalo­virus (CMV) chez les enfants (de la naissance à 11 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif et lorsque la voie orale n'est pas utilisable. Le ganciclovir n'a pas de place dans les autres situations cliniques.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure reconnaissance mutuelle) : 19/08/1988 Date de rectificatif (26/03/2018) : extension d'indication	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
	J05	Antiviraux à usage systémique
	J05A	Antiviraux à action directe
	J05AB	Nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcriptase exclus
	J05AB06	Ganciclovir

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité CYMEVAN (ganciclovir) 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités, dans une **extension d'indication dans la population pédiatrique de la naissance aux adolescents de 11 ans** pour la prévention des infections à cytomégalo virus (CMV) en **utilisant une prophylaxie universelle** chez les patients ayant une immunodépression induite par un traitement médicamenteux (par exemple suite à une greffe d'organe ou une chimiothérapie anticancéreuse).

Auparavant, CYMEVAN (ganciclovir) était indiqué **chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans** dans :

- le traitement des infections à CMV chez les patients immunodéprimés ;
- **la prévention des infections à CMV**, chez les patients présentant une immunosuppression induite par un traitement médicamenteux (par exemple à la suite d'une greffe d'organe ou d'une chimiothérapie anticancéreuse).

Le Résumé Caractéristique des Patients (RCP) de CYMEVAN (ganciclovir) ne précisait pas le type de prévention dans l'indication (rubrique 4.1. Indication) mais distinguait la posologie (rubrique 4.2. Posologie) en cas de traitement en **prophylaxie** et de traitement **pré-emptif** chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans ayant une fonction rénale normale.

Par ailleurs, le RCP mentionnait que « La sécurité et l'efficacité de ganciclovir n'ont pas encore été établies chez l'enfant dans des études cliniques appropriées et contrôlées. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée ».

Désormais, le libellé de l'AMM de CYMEVAN (ganciclovir) (rubrique 4.1. Indication) précise les différents types de prévention utilisée pour des infections à CMV en distinguant l'âge autorisé (cf. rubrique 12, annexe des modifications apportées au RCP) :

- une utilisation en traitement pré-emptif à partir de 12 ans et ;
- une utilisation en prophylaxie **universelle dès la naissance (extension d'indication pédiatrique faisant l'objet de cet avis)**.

A noter que la prophylaxie universelle consiste à administrer le médicament antiviral à tous les patients à risque pour le CMV pour une durée déterminée. L'approche pré-emptive consiste à surveiller la virémie et à administrer un traitement antiviral seulement en cas d'une virémie positive, avant l'apparition des symptômes.

Dans l'avis d'extension d'indication pédiatrique (enfants de moins de 12 ans) de ROVALCYTE (valganciclovir) en date du 03/05/2017, la Commission a souhaité une actualisation du RCP de CYMEVAN (ganciclovir) pour refléter les modalités d'utilisation dans la population pédiatrique (enfants de moins de 12 ans) conformément à la pratique clinique.

A noter que les spécialités ROVALCYTE 450 mg, comprimé pelliculé et 50 mg/ml, poudre pour solution buvable (valganciclovir) a une AMM plus précise que celle du ganciclovir dans le traitement prophylactique des infections à CMV-négatifs chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.

Sur la base de données de pharmacocinétiques et de tolérance en pédiatrie, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR V.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« CYMEVAN est indiqué chez les adultes et les adolescents ≥ 12 ans pour :

- le traitement des infections à cytomégalovirus (CMV) chez les patients immunodéprimés
- la prévention des infections à CMV en utilisant un traitement pré-emptif chez les patients présentant une immunosuppression induite par un traitement médicamenteux (par exemple à la suite d'une greffe d'organe ou d'une chimiothérapie anticancéreuse).

CYMEVAN est également indiqué **dès la naissance** pour la :

- prévention des infections à CMV en utilisant une **prophylaxie universelle** chez les patients présentant une immunodépression induite par un traitement médicamenteux (par exemple suite à une greffe d'organe ou une chimiothérapie anticancéreuse).

Il convient de prendre en compte les recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des agents antiviraux.

04 POSOLOGIE

« Prophylaxie des infections à CMV utilisant un traitement pré-emptif »

Adultes et population pédiatrique ≥ 12 ans ayant une fonction rénale normale

Traitement d'induction : 5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse d'une heure toutes les 12 heures pendant 7 à 14 jours.

Traitement d'entretien : 5 mg/kg par perfusion intraveineuse d'une heure une fois par jour 7 jours par semaine, ou 6 mg/kg une fois par jour 5 jours par semaine. La durée du traitement d'entretien doit être déterminée selon le risque d'infection à CMV ; les recommandations thérapeutiques locales doivent être consultées.

Population pédiatrique de la naissance à < 12 ans

Les données pédiatriques actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2 du RCP, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Prévention des infections à CMV en utilisant une prophylaxie universelle

Adultes et population pédiatrique > 16 ans

5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse pendant une heure une fois par jour pendant 7 jours par semaine, ou 6 mg/kg une fois par jour pendant 5 jours par semaine. La durée est basée sur le risque de contracter une infection à CMV, tout en tenant compte des recommandations thérapeutiques locales.

Population pédiatrique de la naissance à ≤ 16 ans

La dose unique quotidienne recommandée de ganciclovir administrée par perfusion intraveineuse pendant une heure est déterminée en fonction de la surface corporelle (SC) au moyen de la formule de Mosteller et de la clairance de la créatinine dérivée de la formule de Schwartz (CrCLS). Elle se calcule à l'aide des équations ci-dessous. La durée du traitement prophylactique universel est basée sur le risque de contracter une infection à CMV et doit être déterminée au cas par cas.

Dose pédiatrique (mg) = 3 x SC x CrCLS (voir ci-dessous la formule de Mosteller pour le calcul de la SC et la formule de Schwartz pour le calcul de la clairance de la créatinine).

Si la clairance de la créatinine calculée par la formule de Schwartz excède 150 ml/min/1,73 m², une valeur maximale de 150 ml/min/1,73 m² doit être utilisée dans l'équation :

$$SC \text{ Mosteller (m}^2\text{)} = \sqrt{[\text{Taille (cm)} \times \text{Poids (kg)}] / 3600}$$

$$\text{Clairance de la créatinine de Schwartz (ml/mn/1,73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Taille (cm)}}{\text{Créatinine sérique (mg/dl)}}$$

où k = 0,33 pour les patients < 1 an dont le poids de naissance est bas, 0,45 pour les patients < 2 ans, 0,55 pour les garçons âgés de 2 à < 13 ans et pour les filles âgées de 2 à 16 ans, et 0,7 pour les garçons âgés de 13 à 16 ans. Se reporter au dosage pour les adultes pour les patients âgés de plus de 16 ans.

Les valeurs de k fournies sont basées sur la méthode de Jaffé pour mesurer la créatinine sérique et peuvent nécessiter une correction lorsque les méthodes enzymatiques sont utilisées.

Il est recommandé de surveiller régulièrement le taux de créatinine sérique, ainsi que les changements dans la taille et le poids et, au besoin, d'adapter la dose.

Instructions posologiques particulières

Insuffisance rénale

Les patients pédiatriques de la naissance à ≤ 16 ans avec une insuffisance rénale recevant une dose prophylactique de ganciclovir calculée à l'aide de l'algorithme de dosage de 3 x SC x CrCLS n'ont pas besoin d'une modification supplémentaire de la dose car celle-ci est déjà ajustée en fonction de la clairance de la créatinine.

Chez les patients insuffisants rénaux âgés de 12 ans et plus traités sur la base d'un poids corporel en mg/kg pour un traitement pré-emptif et un traitement contre les infections à CMV, la dose en mg/kg de ganciclovir doit être modifiée selon la clairance de la créatinine comme indiqué dans le tableau ci-dessous (voir les rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Modifications posologiques chez les patients insuffisants rénaux recevant des doses en mg/kg :

ClCr	Dose d'induction	Dose d'entretien
>70 mL/min	5,0 mg/kg toutes les 12h	5,0 mg/kg/jour
50-69 mL/min	2,5 mg/kg toutes les 12h	2,5 mg/kg/jour
25-49 mL/min	2,5 mg/kg/jour	1,25 mg/kg/jour
10-24 mL/min	1,25 mg/kg/jour	0,625 mg/kg/jour
<10 mL/min	1,25 mg/kg 3x/sem après l'hémodialyse	0,625 mg/kg 3x/sem après l'hémodialyse

Une estimation de la clairance de la créatinine peut être calculée à partir de la créatininémie en utilisant la formule suivante :

$$\text{Pour un homme : } \frac{(140 - \text{âge [années]}) \times (\text{poids corporel [kg]})}{72 \times (0,011 \times \text{créatininémie [micromole/l]})}$$

Pour une femme : 0,85 x valeur pour un homme

La créatininémie ou la clairance estimée de la créatinine doit être surveillée car des modifications de posologie sont recommandées chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de CYMEVAN n'ont pas été étudiées chez l'insuffisant hépatique (voir rubrique 5.2).

Leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie ou pancytopénie sévère

Voir rubrique 4.4 du RCP avant l'initiation du traitement.

Si la numération sanguine diminue significativement au cours du traitement par ganciclovir, un traitement par facteurs de croissance hématopoïétique et/ou l'arrêt de l'administration du ganciclovir doivent être envisagés (voir les rubriques 4.4 et 4.8 du RCP).

Patients âgés

Aucune étude de l'efficacité ou de la sécurité d'emploi du ganciclovir chez les patients âgés n'a été menée. Étant donné que la fonction rénale diminue avec l'âge, le ganciclovir doit être administré aux patients âgés avec une attention particulière sur l'état de leur fonction rénale (voir rubrique 5.2. du RCP) ».

05 BESOIN MEDICAL^{1,2,3,4}

Le CMV est un virus à ADN de la famille des Herpes viridae infectant spécifiquement l'espèce humaine. Les infections à CMV sont endémiques, cosmopolites et sans périodicité annuelle, avec une prévalence inversement corrélée au niveau socio-économique (environ 50 à 80% chez l'adulte dans les pays industrialisés et proche de 90 à 100% dans certaines régions d'Afrique, d'Inde ou d'Amérique du Sud).

La transmission est exclusivement interhumaine, le plus souvent via la salive, plus rarement par voie sexuelle ou d'autres liquides biologiques (urines, lait maternel...). L'acquisition du CMV est suivie d'une phase de dissémination sanguine transitoire ou virémie. Son tropisme cellulaire est large et il peut infecter tous les organes.

Après la primo-infection, il persiste de façon latente et définitive (monocytes, polynucléaires neutrophiles, glandes salivaires, cellules épithéliales rénales, cellules endothéliales vasculaires) et peut ensuite se réactiver périodiquement.

Les conséquences cliniques de l'infection à CMV dépendent du statut immunitaire : elles sont le plus souvent bénignes chez les individus immunocompétents (asymptomatique dans 90% des cas) mais peuvent être extrêmement sévères chez les patients immunodéprimés.

Par convention, une « infection à CMV » correspond à une réactivation asymptomatique et une « maladie à CMV » à une réactivation symptomatique responsable d'atteintes tissulaires.

Certaines manifestations sont communes au transplanté (greffe de moelle ou d'organe) et au sujet atteint de VIH comme les atteintes hépatiques, gastro-intestinales et les rétinites alors que les pneumopathies à CMV surviennent principalement chez les transplantés.

Le risque de primo-infection est majeur chez le patient transplanté d'organe lorsque le donneur est séropositif pour le CMV et le receveur séronégatif (D+/R-). Chez le receveur CMV séropositif, le

¹ CMIT. Infections à cytomégalovirus. In E.PILLY 26e Edition : ALINEA Plus Ed ; 2018 : pp 425427.

² HAS. Evaluation de la mesure de la charge virale du cytomégalovirus par amplification génique chez les receveurs d'allogreffes. Argumentaire. Juillet 2015. Disponible en ligne : https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-08/argumentaire_cmv_vd.pdf

³ Kotton CN, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. Transplantation 2013;96(4):333-60

⁴ Haut Conseil de la santé publique. RAPPORT relatif à la prévention de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte et chez le nouveau-né. Décembre 2018

virus endogène peut se réactiver suite à l'immo-suppression et/ou à la stimulation allergénique consécutive à la greffe. La réplication du CMV peut être asymptomatique (infection à CMV) correspondant soit à un syndrome viral à CMV associant fièvre, cytolysé hépatique, leucopénie, neutropénie et thrombopénie soit à une atteinte tissulaire invasive qui peut initialement se localiser au niveau de l'organe transplanté puis se disséminer avec en particulier des localisations pulmonaires souvent sévères. D'autres atteintes viscérales peuvent s'observer : gastrite, colite, hépatite, pneumopathie, plus rarement encéphalite. La maladie à CMV favorise le rejet du transplant et les surinfections bactériennes ou fongiques et les récurrences sont fréquentes (environ 20% des transplantés). Son rôle est suspecté dans les situations de rejet de greffe lié à une sténose des artères coronaires (transplantation cardiaque) ou à une bronchiolite oblitérante (transplantation pulmonaire).

Les infections opportunistes surviennent entre le 1^{er} et le 6^e mois. L'instauration de traitements préventifs de l'infection (prophylaxie) ou de la maladie (traitement anticipé ou traitement préemptif) dans les mois suivant la greffe réduit la fréquence et la gravité de la maladie à CMV.

Les antiviraux utilisés en traitement préemptif sont : CYMEVAN (ganciclovir), ROVALCYTE (valganciclovir), FOSCAVIR (foscarnet), associé si possible à une diminution du traitement immunosuppresseur. Bien que les traitements préemptifs actuellement disponibles permettent de réduire l'incidence des réactivations et des complications de la maladie à CMV chez les receveurs séropositifs [R+], leur profil de tolérance est marqué par une toxicité rénale et hématologique.

La prophylaxie anti-CMV n'est pas consensuelle et reste rarement utilisée en France en raison de ses effets indésirables potentiels, notamment hématologiques. La prévention de la maladie à CMV est essentiellement basée sur la mesure régulière (hebdomadaire ou bimensuelle) de la charge virale au cours des premiers mois post transplantation (classiquement trois à quatre mois) conduisant à l'instauration d'un traitement antiviral préemptif (ou traitement anticipé ou présomptif) au-delà d'un seuil considéré comme associé à un risque élevé de survenue de manifestations cliniques (généralement 3 à 4 log de copies/mL).

Selon les recommandations internationales sur les greffes d'organes solides³, la prophylaxie est systématique seulement chez les patients séronégatifs pour le CMV qui reçoivent un organe séropositif (D+/R-) et chez les patients séropositifs (R+) à risque (en cas de traitement d'induction avec des anti-corps anti-lymphocytaire ou une greffe pulmonaire) ; les antiviraux utilisés en prophylaxie sont : ROVALCYTE per os (valganciclovir), ou CYMEVAN IV (ganciclovir), d'une durée variable selon l'organe greffé (6-12 mois).

Il existe un besoin médical à disposer de nouveaux antiviraux utilisables en prophylaxie de la réactivation du CMV ayant des profils d'efficacité, de tolérance et de résistance améliorés afin d'éviter le recours au traitement préemptif, l'impact de la maladie à CMV et le développement des résistances des antiviraux.

06 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de CYMEVAN (ganciclovir) sont les médicaments indiqués pour la prévention des infections à CMV en utilisant une prophylaxie universelle chez les patients ayant une immunodépression induite par un traitement médicamenteux (par exemple suite à une greffe d'organe ou une chimiothérapie anticancéreuse) **dès la naissance à 11 ans** qui comprend :

- les donneurs CMV-positif / receveurs CMV-négatif (D+/R-),
- les donneurs CMV-positif / receveurs CMV-positif (D+/R+),
- les donneurs CMV-négatif / receveurs CMV-positif (D-/R+).

- les donneurs CMV-négatif / receveurs CMV-négatif (D-/R-).

Médicament antiviral autorisé chez les enfants dès la naissance à 11 ans :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ROVALCYTE 450 mg, comprimé pelliculé et 50 mg/ml, poudre pour solution buvable (Valganciclovir) Roche SAS	Oui	Traitement prophylactique des infections à cytomégalovirus (CMV) chez les enfants (de la naissance à 18 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif (D+/R-).	3 mai 2017	Important	NA	Sécu/Coll.

*classe pharmaco-thérapeutique

ROVALCYTE (valganciclovir) est la seule spécialité autorisée chez les enfants dès la naissance à 11 ans, cependant elle est indiquée uniquement chez les patients receveur négatif ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un CMV-donneur positif (D+/R-).

La spécialité ZELITREX (valaciclovir) est indiquée en **prophylaxie** des infections et maladies à CMV, après transplantation d'organe mais elle n'est autorisée que chez **l'adulte et l'adolescent** (SMR important - Avis de renouvellement d'inscription du 03/05/2017), elle n'est donc pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent chez les enfants de 0 à 11 ans.

A noter que la spécialité PREVYMIS (letermovir) est indiquée **chez l'adulte** dans la **prophylaxie** de la réactivation du cytomégalovirus (CMV) et de la maladie à CMV chez les patients séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de **cellules souches hématopoïétiques** (SMR important - Avis d'inscription du 05/09/2018), elle n'est donc pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Dans la population pédiatrique dès la naissance à 11 ans :

- ROVALCYTE (valganciclovir) cité dans le tableau est le comparateur cliniquement pertinent de CYMEVAN (ganciclovir) uniquement chez les patients receveur négatif ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un CMV-donneur positif (D+/R-) ;
- Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent chez les patients ayant une immunodépression induite par un traitement médicamenteux suite à une greffe d'organe (D+/R+), (D-/R+), (D-/R-) ou une chimiothérapie anticancéreuse.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	AMM	Indication
Union Européenne	Oui	CYMEVAN est indiqué dès la naissance pour la prévention des infections à CMV en utilisant une prophylaxie universelle chez les patients présentant une immunodépression induite par un traitement médicamenteux (par exemple suite à une greffe d'organe ou une chimiothérapie anticancéreuse). CYMEVAN est indiqué chez les adultes et les adolescents ≥ 12 ans pour : - le traitement des infections à cytomegalovirus (CMV) chez les patients immunodéprimés ; - la prévention des infections à CMV en utilisant un traitement préemptif chez les patients présentant une immunosuppression induite par un traitement médicamenteux (par exemple à la suite d'une greffe d'organe ou d'une chimiothérapie anticancéreuse).
Canada	Oui	CYTOVENE est indiqué en traitement des rétinites à CMV chez les immunodéprimés (dont les patients avec syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)). CYTOVENE est indiqué en traitement prophylactique des infections à CMV chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe, à risque d'infection CMV.
Etats-Unis	Oui	CYTOVENE est indiqué en traitement des rétinites à CMV chez les immunodéprimés (dont les patients avec syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et l'immunodépression iatrogène associée à la greffe de cellules souches hématopoïétiques, de moelle osseuse ou d'un organe solide, où une chimiothérapie anticancéreuse). CYTOVENE est indiqué en traitement prophylactique des infections à CMV chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe, à risque d'infection CMV.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	NA	
Allemagne	Oui	
Pays-Bas	NA	
Belgique	NA	
Espagne	NA	
Italie	Evaluation en cours	

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

CYMEVAN 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral

Date de l'avis (motif de la demande)	Renouvellement d'inscription en date de 07/10/1998
Indication	<u>Syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA)</u> Traitement des infections disséminées à cytomégalovirus (CMV) au cours du SIDA, et plus particulièrement rétinienes, digestives (colites, œsophagites), pulmonaires et encéphaliques. <u>En transplantation</u> - Traitement des atteintes viscérales suivantes chez les greffés de moëlle osseuse et les transplantés d'organes: pneumonies, colites et autres atteintes du tube digestif, rétinies. - Traitement précoce, exclusivement chez les greffés de moëlle allogénique: l'institution du traitement doit être envisagée dès la mise en évidence d'une excrétion virale de CMV (virémie, isolement du virus dans le lavage broncho-alvéolaire), car ces facteurs sont prédictifs de la survenue d'une localisation pulmonaire grave. - Traitement prophylactique après greffe d'organe à risque accru d'infection symptomatique à CMV en raison d'un traitement immuno-suppresseur lourd, si le receveur est pré-immunisé vis-à-vis du CMV (présence d'anticorps anti-CMV dans le sérum avant la greffe) particulièrement en transplantation cardiaque.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	CYMEVAN représente une amélioration du service médical rendu Majeure (I)

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Le dossier s'appuie sur des études de pharmacocinétique (étude WP16296 et WP16303), dont l'objectif principal était de définir les posologies permettant d'obtenir un profil pharmacocinétique comparable à celui des adultes.

Il s'agit de deux études de phase I/II (étude WP16296 et WP16303) multicentriques, en ouvert, réalisées aux Etats-Unis, chez des patients, âgés de 3 mois à 16 ans, transplantés d'organe solide et à risque de développer une infection à CMV (D+/R+, D+/R- ou D-/R+ pour le statut CMV).

L'étude WP16296, ayant inclus 26 patients transplantés rénaux, avait pour objectif principal de :

- déterminer la dose journalière de valganciclovir en solution buvable équivalente à celle du ganciclovir en IV, en termes d'aire sous la courbe (AUC) ;
- déterminer les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir selon une administration de ganciclovir IV et une administration de valganciclovir par voie orale.

L'âge moyen des patients était de 12 ans avec 6 patients âgés ≤ 6 ans, 19 patients âgés de plus de 6 ans et un patient âgé de 16 ans.

La majorité des patients étaient D+/R+ pour le statut CMV (24 patients, 92%) ; deux patients étaient D-/R- pour le statut CMV (8%).

L'étude WP16303, ayant inclus 20 patients transplantés hépatiques, avait pour objectif principal de :

- déterminer et de comparer le profil pharmacocinétique du ganciclovir IV par voie orale par rapport au valganciclovir par voie orale dans les 14 jours après une transplantation hépatique ;
- décrire le profil de tolérance du ganciclovir IV et du valganciclovir en solution buvable dans les 14 jours après une transplantation hépatique.

L'âge moyen des patients était de 2 ans avec 9 patients âgés de 3 à 24 mois, 6 patients âgés de 2 ans à 6 ans et 5 patients âgés de 6 à 16 ans.

La majorité des patients étaient D+/R+, D+/R- ou D-/R+ pour le statut CMV (20%, 30%, 10% respectivement) ; huit patients étaient D-/R- pour le statut CMV (40%).

L'exposition systémique moyenne au ganciclovir chez les greffés pédiatriques était similaire après l'administration de ganciclovir IV (200 mg / m²) et de valganciclovir par voie orale (520 mg / m²).

Ces données ont permis d'extrapoler les données d'efficacité des adultes aux enfants et de proposer des recommandations posologiques dans la population pédiatrique, dans le traitement prophylactique des infections à CMV.

Le RCP de CYMEVAN a été mis à jour afin de refléter les données pédiatriques issues des études pharmacocinétiques (cf. annexe).

09.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été réalisée.

09.3 Tolérance/Effets indésirables

► Données issues des études de pharmacocinétiques

Etude WP16296

Durant la période de l'étude (4 jours puis 28 jours de suivi), sur 26 patients, la majorité des enfants a eu au moins un EI (13 patients (50%) sous ganciclovir IV et 8 patients (32%) sous valganciclovir par voie orale.

Au total, 21 EI ont été rapportés durant la période d'administration du ganciclovir par voie IV et 22 EI lors de l'administration de valganciclovir par voie orale. Les EI les plus fréquemment observés ont été la diarrhée, des nausées et des vomissements (4 patients (15 %) sous ganciclovir et 5 patients (20%) sous valganciclovir). Au total, 4 patients ont eu des EI considérés comme liés au traitement (3 patients ont eu des nausées, vomissements et maux de tête sous valganciclovir par voie orale et un patient a eu une thrombocytopénie sous ganciclovir IV). Les EI graves ont été considérés comme non liés au traitement. Il n'y a pas eu d'arrêt de traitement suite à des EI, ni de décès.

Etude WP16303

Durant la période de l'étude (14 jours puis 42 jours de suivi), la majorité des enfants recevant le ganciclovir par voie IV a eu au moins un EI (90%). Sur 20 patients, seuls 2 patients ont eu des EI sous valganciclovir. Les EI les plus fréquemment observés ont été les troubles du système gastro-intestinal (55%), les infections (40%) et les troubles vasculaires dont de l'hypertension (30%).

La majorité des EI a été d'intensité légère ou modérée. Cependant, 2 EI ont été considérés comme menaçant le pronostic vital (2 cas d'hémorragie postopératoire). Au total, 32 EIG ont été recensés au cours de l'étude, dont deux ont été considérés comme liés au ganciclovir IV. Deux patients ont arrêté prématurément le traitement suite à des EI qui n'ont pas été considérés comme liés au traitement. Il n'y a pas eu de décès au cours de l'étude.

► Données issues des PBRER

CYMEVAN (ganciclovir) est autorisé depuis juin 1988 dans l'Union Européenne (70 pays).

D'après le dernier PBRER disponible, couvrant la période du 15/06/2017 au 14/06/2018, l'exposition cumulée a été estimée à 843 224 patients.

A noter que le profil de sécurité de CYMEVAN (ganciclovir) établi au début de la période du dernier PBRER était comme suit :

- Risques importants identifiés :
 - Cytopénies avec infections et hémorragies associées
 - Hypersensibilité
- Risques importants potentiels :
 - Infertilité masculine
 - Effets sur la grossesse
 - Carcinogénicité
 - Risque de surdosage chez les patients avec une insuffisance rénale
- Informations manquantes : NA

Dans le cadre du plan de pharmacovigilance, une étude de phase IV sur le risque d'altération de la spermatogénèse chez les hommes adultes transplantés rénaux (étude WV25651) traité par du valganciclovir a confirmé le risque important potentiel d'infertilité masculine qui était devenu un risque important identifié en juillet 2017.

A ce jour, il n'y a plus de risque important identifié, potentiel ou d'information manquante dans la dernière version du plan de gestion des risques européen (PGR) en vigueur de CYMEVAN (version 9.1) date du 17/01/2018.

► Données issues du RCP

Résumé du profil de tolérance

« Le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir, les effets indésirables associés au valganciclovir peuvent être attendus avec le ganciclovir. Le ganciclovir oral n'est plus disponible, mais les effets indésirables rapportés lors de son utilisation peuvent être également attendus chez les patients recevant le ganciclovir intraveineux. Les effets indésirables rapportés avec le ganciclovir intraveineux ou oral ou avec le valganciclovir sont donc inclus dans le tableau des effets indésirables.

Chez les patients traités par le ganciclovir/valganciclovir, les effets indésirables les plus graves et les plus fréquents sont hématologiques, notamment neutropénie, anémie et thrombopénie (voir rubrique 4.4 du RCP). D'autres effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous. [...]

Le profil de sécurité du ganciclovir/valganciclovir est cohérent entre les populations de patients infectés par le VIH et les patients transplantés à l'exception du décollement de la rétine qui a uniquement été rapporté chez les patients VIH avec une rétinite à CMV. Cependant, il y a des différences dans la fréquence de certaines réactions.

Le ganciclovir intraveineux est associé à un risque plus faible de diarrhée comparé au valganciclovir oral. La fièvre, les infections à candida, la dépression, les neutropénies sévères (NAN <500/ μ L) et les réactions cutanées sont plus fréquemment rapportées chez les patients infectés par le VIH. Des dysfonctionnements rénaux et hépatiques sont rapportés plus fréquemment chez les receveurs de greffe d'organe. [...]

Description de certains effets indésirables

Neutropénie

Le risque de neutropénie ne peut être anticipé sur la base du nombre de polynucléaires neutrophiles avant traitement. La neutropénie apparaît habituellement durant la première ou la deuxième semaine du traitement d'induction et à la suite de l'administration d'une dose cumulée $\leq$ 200 mg/kg. La numération des polynucléaires neutrophiles se normalise habituellement en 2 à 5 jours après l'arrêt du médicament ou une réduction de sa dose (voir rubrique 4.4 du RCP).

Neutropénie sévère

Des cas de neutropénie sévère sont plus fréquemment rapportés chez les patients VIH (14%) recevant un traitement de maintenance par valganciclovir ou par ganciclovir par voie orale ou par voie intraveineuse (n=1704) que chez les patients ayant reçu une greffe d'organe sous traitement par valganciclovir ou ganciclovir par voie orale. Chez les patients recevant du valganciclovir ou du ganciclovir oral jusqu'au 100^{ème} jour après la transplantation, l'incidence d'une neutropénie sévère était respectivement de 5% et 3%, alors que chez les patients recevant du valganciclovir jusqu'au 200^{ème} jour après la transplantation, l'incidence de neutropénie sévère était de 10%.

Thrombopénie

Le risque de survenue d'une thrombopénie est plus élevé chez les patients dont la numération plaquettaire est initialement basse (< 100 000/ μ l). Les patients présentant une immunosuppression iatrogène due à un traitement par des médicaments immunosuppresseurs sont exposés à un risque plus élevé de thrombopénie que les patients atteints du sida (voir rubrique 4.4 du RCP). Une thrombopénie sévère peut être associée à une hémorragie pouvant engager le pronostic vital.

Crises d'épilepsie

Des crises d'épilepsie ont été rapportées chez des patients traités par imipénème-cilastatine et ganciclovir (voir les rubriques 4.4 et 4.5 du RCP).

Décollement de la rétine

Cet effet indésirable a uniquement été rapporté dans des études chez des patients porteurs du VIH et traités par CYMEVAN pour une rétinite à CMV.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection surviennent fréquemment chez les patients traités par ganciclovir. CYMEVAN doit être administré comme indiqué dans la rubrique 4.2 du RCP afin de réduire le risque d'irritation tissulaire locale.

Population pédiatrique

Aucune étude sur la sécurité du ganciclovir n'a été menée chez des enfants ≤ 12 ans mais, sur la base de l'expérience acquise avec le valganciclovir, une prodrogue du ganciclovir, le profil global de sécurité d'emploi du médicament actif est similaire chez les enfants et les adultes. La neutropénie est plus fréquente chez les patients pédiatriques, mais aucune corrélation n'a été constatée entre la neutropénie et des effets indésirables infectieux dans la population pédiatrique. Un risque accru de cytopénies chez les nouveau-nés et les nourrissons nécessite de surveiller étroitement la numération sanguine dans ces groupes d'âges (voir rubrique 4.4 du RCP). Seules des données limitées sont disponibles chez les nouveau-nés ou les nourrissons infectés par le VIH/atteints de sida ou présentant une infection congénitale à CMV traités par valganciclovir ou ganciclovir, cependant le profil de sécurité d'emploi semble être conforme au profil de sécurité d'emploi connu du valganciclovir/ganciclovir. »

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« Ganciclovir doit être utilisé avec une extrême prudence, en particulier chez l'enfant en raison du risque potentiel d'effets cancérogènes à long terme et de toxicité sur la reproduction. Dans tous les cas, les bénéfices du traitement doivent être soigneusement évalués et doivent nettement justifier les risques encourus (voir rubrique 4.2 du RCP) ».

09.4 Résumé & discussion

CYMEVAN (ganciclovir) est désormais indiqué dans la population pédiatrique **dès la naissance au lieu de 12 ans en prévention des infections à cytomégalo virus (CMV) en utilisant une prophylaxie universelle** chez les patients ayant une immunodépression induite par un traitement médicamenteux (par exemple suite à une greffe d'organe ou une chimiothérapie anticancéreuse). Aucune étude clinique comparative, n'a été réalisée en prophylaxie universelle chez les patients présentant une immunodépression chez les nourrissons, les enfants et les adolescents de moins de 12 ans. L'efficacité chez l'enfant est extrapolée des données observées chez l'adulte.

L'extension d'indication est fondée sur les résultats de deux essais de phase I/II (études WP16296 et WP16303), ayant permis de définir les posologies permettant d'obtenir un profil pharmacocinétique comparable à celui des adultes et d'évaluer la tolérance. Ces études ont été réalisées chez des patients âgés de 3 mois à 16 ans, transplantés rénaux (étude WP16296) ou hépatiques (étude WP16303).

Dans ces études, le profil de tolérance du ganciclovir par voie IV, chez les patients pédiatriques transplantés rénaux et hépatiques, a été cohérent avec celui connu dans la population adulte et les informations disponibles dans le RCP. Les effets indésirables liés au ganciclovir les plus fréquents ont été la diarrhée, des vomissements et des infections. Seuls 2 patients ont interrompu le traitement à cause de la survenue d'événements indésirables qui ont été considérés comme non liés au traitement. Conformément au RCP, un risque accru de cytopénies chez les nouveau-nés et les nourrissons nécessite de surveiller étroitement la numération sanguine dans ces groupes d'âges.

A noter que le risque est majeur chez le patient transplanté d'organe lorsque le donneur est séropositif pour le CMV et le receveur séronégatif (D+/R-).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées chez l'enfant, et sur la base l'expérience de son utilisation chez l'adulte, il est attendu un impact sur la morbi-mortalité des enfants traités.

En conséquence, CYMEVAN (ganciclovir) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

09.5 Programme d'études

Aucune étude n'est en cours, à ce jour.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans la population pédiatrique, les traitements sont insuffisamment validés et doivent être prescrits dans le cadre de protocoles par des équipes spécialisées capables d'assurer un suivi adapté.

Selon les guidelines internationales³, les principes qui guident l'approche du traitement prophylactique des infections à CMV sont similaires chez les adultes et les enfants et sont **définies par le type de transplantation ainsi que par le statut CMV du donneur et du receveur**, en particulier chez les nourrissons de moins de 12 mois.

La prophylaxie universelle est recommandée systématiquement chez les patients les plus à risque (D+/R-) et possible chez les receveurs positifs (R+) à haut risque.

La prophylaxie antivirale fait appel au ganciclovir injectable ou par voie orale, sous forme de valganciclovir⁵.

Le besoin de données dans la population pédiatrique a été souligné dans ces guidelines.

Le protocole recommandé pour la prévention du CMV chez l'enfant est le suivant :

⁵ Le ganciclovir par voie orale n'est plus commercialisé en raison d'une biodisponibilité insuffisante, de l'ordre de 6% versus 60% pour le valganciclovir.

TABLE 9. Recommended regimens for CMV prevention in children

Organ	Serostatus ^a	Risk level	Recommended	Alternate
All, except small bowel	D-/R-	Lowest ^b	Monitoring for clinical symptoms	Preemptive monitoring
Kidney	R+	Low	2–4 weeks IV GCV/VGC with sequential monitoring ^c	3–6 months of VGCV as recommended in adults ^c
	D+/R-	Intermediate to high	2–4 weeks IV GCV/VGC with sequential monitoring OR 3–6 months of IV GCV/VGC as recommended in adults ^c	
Liver	R+	Intermediate	2 weeks of IV GCV/VGC with sequential monitoring ^c (VGCV not FDA approved in liver)	3–4 months of VGCV OR Preemptive monitoring ^c
	D+/R-	Intermediate to high	2 weeks of IV GCV/VGC with sequential monitoring ^c (VGCV not FDA approved in liver) OR 3–4 months of IV GCV/VGC	Preemptive monitoring ^c
Heart	R+	Intermediate to high	2–4 weeks IV GCV/VGC with sequential monitoring OR 3 months of IV GCV/VGC ^c	Some experts add CMV Ig
	D+/R-	High	4 weeks IV GCV/VGC with sequential monitoring OR 3 months of IV GCV/VGC ^c	Some experts add CMV Ig
Lung	R+ or D+/R-	High	3–6 months of IV GCV/VGC	Shorter courses have been used with sequential monitoring
Small bowel ^d	D-/R-	Low	Preemptive monitoring OR 2 weeks IV ganciclovir with sequential monitoring	Some experts add CMV Ig
	R+	High	2 weeks IV GVC with sequential monitoring OR 3–12 months IV GCV/VGC +/- CMV Ig	
	D+/R-	High	3–12 months IV GCV/VGC + CMV Ig	

^a Refer to serostatus recommendation for infants <12 months.

^b Risk of CMV infection in D-/R- is ~5–7% within 12 months of transplantation.

^c T-cell-depleting induction is associated with increased risk of CMV DNAemia and disease; consider prolonged prophylaxis or more intensive monitoring.

^d VGCV should be used with extreme caution due to concerns for malabsorption in small bowel transplant recipients.

Some experts recommend CMV Ig for intermediate- and higher-risk recipients, but there are no randomized studies indicating that CMV Ig is any better than ganciclovir or valganciclovir alone. The above regimens do not imply an exclusive course of action.

IV, intravenous; GCV, ganciclovir; PO, oral; VGCV, valganciclovir.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

Place de CYMEVAN (ganciclovir) dans la stratégie thérapeutique

Considérant :

- la variabilité du risque de primo-infection ou de réactivation du CMV en fonction du statut sérologique du donneur et du receveur à savoir :
 - o plus élevé lorsque la sérologie CMV du donneur est positive et celle du receveur négative (situation D+/R-),
 - o moins élevé lorsque la sérologie CMV du donneur et du receveur est positive (D+/R+) ou lorsque seule la sérologie CMV du receveur est positive (D-/R+) et,
 - o faible lorsque la sérologie CMV de l'un et l'autre est négative (D-/R-).
- l'absence de données cliniques étayant l'intérêt clinique du CYMEVAN (ganciclovir) chez les patients, âgés de 0 à 11 ans, immunodéprimés lors d'une transplantation d'organe solide, selon les différents statuts sérologiques,
- l'absence de données cliniques concernant les patients immunodéprimés dans le cadre du traitement d'un cancer (chimiothérapie anticancéreuse),

la Commission considère que CYMEVAN (ganciclovir) est une option thérapeutique de deuxième intention uniquement en prophylaxie des infections à cytomégalovirus (CMV) chez les enfants (de la naissance à 11 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif et lorsque la voie orale n'est pas utilisable.

Le ganciclovir n'a pas de place dans les autres situations cliniques.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ 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. Le risque est majeur chez le patient transplanté d'organe lorsque le donneur est séropositif pour le CMV et le receveur séronégatif (D+/R-).
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de deuxième intention, lorsque la voie orale ne peut être utilisable.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans le traitement des infections à CMV en utilisant une prophylaxie universelle chez les patients, âgés de 0 à 11 ans, présentant une immunodépression induite par un traitement médicamenteux (par exemple suite à une greffe d'organe ou une chimiothérapie anticancéreuse), est mal établi.
- ▶ Il existe peu d'alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et sa prévalence,
 - du besoin médical à disposer de nouveaux antiviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance, d'interactions médicamenteuses et de résistance améliorés chez les enfants dès la naissance, et qui viendrait encadrer un usage hors AMM cité dans les recommandations internationales,
 - de la réponse partielle au besoin identifié en raison de l'impact sur la réduction du recours au traitement préemptif et de la morbidité associée, mais de l'absence de données cliniques comparatives,
 - de l'absence d'impact prévisible sur la qualité des soins et l'organisation des soins,
- CYMEVAN n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette extension d'indication pédiatrique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CYMEVAN (ganciclovir) est :

- **important** uniquement dans le traitement prophylactique des infections à cytomégalovirus (CMV) chez les enfants (de la naissance à 11 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif et lorsque la voie orale n'est pas utilisable.
- **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques, notamment dans le traitement prophylactique des infections à cytomégalovirus (CMV) chez les enfants (de la naissance à 11 ans) ayant une immunodépression induite par une chimiothérapie anticancéreuse.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication pédiatrique et aux posologies de l'AMM chez les enfants (de la naissance à 11 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.

La Commission donne un avis défavorable dans les autres situations, notamment chez les enfants (de la naissance à 11 ans) immunodéprimés par une chimiothérapie anticancéreuse.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Chez les enfants (de la naissance à 11 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif, prenant en compte :

- les données d'efficacité très limitées chez l'enfant reposant exclusivement sur une extrapolation des résultats observés chez l'adulte à partir des données de pharmacocinétique,
- du profil de tolérance de CYMEVAN (ganciclovir) chez l'enfant similaire à celui connu dans la population adulte et celui de sa prodrogue ROVALCYTE (valganciclovir), avec un risque accru de cytopénies chez les nouveau-nés et des incertitudes sur la tolérance à long terme (effets cancérogènes et toxicité sur la reproduction),

la commission de la Transparence considère que CYMEVAN (ganciclovir) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ROVALCYTE (valganciclovir).

Dans les autres situations cliniques : sans objet.

011.3 Population cible

La population cible de CYMEVAN correspond à la population pédiatrique CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.

Selon l'Agence de Biomédecine, 251 greffes d'organes solides ont été effectuées en 2017 chez des receveurs âgés de moins de 18 ans lors de la greffe. Les greffes d'organes réalisées le plus couramment sur des receveurs inscrits avant l'âge de 18 ans ont été la greffe rénale (122 greffes) et la greffe hépatique (88 greffes)⁶.

Environ 50% des patients greffés seraient séropositifs au CMV avant la greffe.

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques sur les différents statuts sérologiques CMV et la proportion d'enfants à risque pouvant bénéficier d'une prophylaxie contre le CMV.

Néanmoins, la population cible de CYMEVAN est vraisemblablement très restreinte compte tenu du pourcentage assez faible de patients qui seraient plus particulièrement éligibles pour ce traitement (population pédiatrique CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif et lorsque la voie orale est impossible).

Au total, la population cible de CYMEVAN dans cette indication serait inférieur à 100 enfants par an.

⁶ Agence de la Biomédecine. Le rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine 2017. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/09-pediatrie/synthese.htm>

Résumé des caractéristiques du produit Version initiale (RCP du 20 octobre 2017)	Résumé des caractéristiques du produit Version actuelle (RCP du 26 mars 2018)
4.1 Indications thérapeutiques	
CYMEVAN est indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de ≥ 12 ans pour : - le traitement des infections à cytomégalovirus (CMV) chez les patients immunodéprimés - la prévention des infections à CMV chez les patients présentant une immunosuppression induite par un traitement médicamenteux (par exemple à la suite d'une greffe d'organe ou d'une chimiothérapie anticancéreuse). Il convient de prendre en compte les recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des agents antiviraux.	CYMEVAN est indiqué chez les adultes et les adolescents $\geq$ à partir de 12 ans pour : - le traitement des infections à cytomégalovirus (CMV) chez les patients immunodéprimés - la prévention des infections à CMV en utilisant un traitement pré-emptif chez les patients présentant une immunosuppression induite par un traitement médicamenteux (par exemple à la suite d'une greffe d'organe ou d'une chimiothérapie anticancéreuse). CYMEVAN est également indiqué dès la naissance pour la : prévention des infections à CMV en utilisant une prophylaxie universelle chez les patients présentant une immunodépression induite par un traitement médicamenteux (par exemple suite à une greffe d'organe ou une chimiothérapie anticancéreuse). Il convient de prendre en compte les recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des agents antiviraux.
4.2 Posologie et mode d'administration	
Posologie <u>Traitement des infections à CMV</u> <i>chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans ayant une fonction rénale normale</i> - Traitement d'induction : 5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse d'une heure toutes les 12 heures pendant 14 à 21 jours. - Traitement d'entretien : un traitement d'entretien peut être administré aux patients immunodéprimés exposés à un risque de rechute. 5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse d'une heure une fois par jour 7 jours par semaine, ou 6 mg/kg administrés une fois par jour 5 jours par semaine. La durée du traitement d'entretien doit être déterminée au cas par cas en tenant compte des recommandations thérapeutiques locales. - Traitement d'une progression de la maladie : Le traitement peut être réadministré à la posologie indiquée pour le traitement d'induction chez tout patient dont l'infection à CMV progresse sous traitement d'entretien ou suite à l'arrêt du traitement par ganciclovir. <i>Prophylaxie ou traitement pré-emptif des infections à CMV chez les adultes et les</i>	Posologie <u>Traitement des infections à CMV</u> chez les Aadultes et les adolescents population pédiatrique $\geq$ à partir de 12 ans ayant une fonction rénale normale - Traitement d'induction : 5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse d'une heure toutes les 12 heures pendant 14 à 21 jours. - Traitement d'entretien : un traitement d'entretien peut être administré aux patients immunodéprimés exposés à un risque de rechute. 5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse d'une heure une fois par jour 7 jours par semaine, ou 6 mg/kg administrés une fois par jour 5 jours par semaine. La durée du traitement d'entretien doit être déterminée au cas par cas en tenant compte des recommandations thérapeutiques locales. - Traitement d'une progression de la maladie : Le traitement peut être réadministré à la posologie indiquée pour le traitement d'induction chez tout patient dont l'infection à CMV progresse sous traitement d'entretien ou suite à l'arrêt du traitement par ganciclovir. Population pédiatrique de la naissance à < 12 ans : Les données pédiatriques actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques

adolescents à partir de 12 ans ayant une fonction rénale normale

- Prophylaxie :

5 mg/kg par perfusion intraveineuse d'une heure une fois par jour 7 jours par semaine, ou 6 mg/kg une fois par jour 5 jours par semaine. La durée du traitement prophylactique doit être déterminée selon le risque d'infection à CMV en tenant compte des recommandations thérapeutiques locales.

- Traitement pré-emptif :

Traitement d'induction : 5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse d'une heure toutes les 12 heures pendant 7 à 14 jours.

Traitement d'entretien : 5 mg/kg par perfusion intraveineuse d'une heure une fois par jour 7 jours par semaine, ou 6 mg/kg une fois par jour 5 jours par semaine. La durée du traitement d'entretien doit être déterminée selon le risque d'infection à CMV ; les recommandations thérapeutiques locales doivent être consultées.

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux, la dose de ganciclovir doit être modifiée selon la clairance de la créatinine comme indiqué dans le tableau ci-dessous (voir les rubriques 4.4 et 5.2).

Modifications posologiques chez les patients insuffisants rénaux :

ClCr	Dose d'induction	Dose d'entretien
>70 mL/min	5,0 mg/kg toutes les 12h	5,0 mg/kg/jour
50-69 mL/min	2,5 mg/kg toutes les 12h	2,5 mg/kg/jour
25-49 mL/min	2,5 mg/kg/jour	1,25 mg/kg/jour
10-24 mL/min	1,25 mg/kg/jour	0,625 mg/kg/jour
<10 mL/min	1,25 mg/kg 3x/sem après l'hémodialyse	0,625 mg/kg 3x/sem après l'hémodialyse

Une estimation de la clairance de la créatinine peut être calculée à partir de la créatininémie en utilisant la formule suivante :

Pour un homme :
$$\frac{(140 - \text{âge [années]}) \times (\text{poids corporel [kg]})}{72 \times (0,011 \times \text{créatininémie [micromole/l]})}$$

Pour une femme : 0,85 x valeur pour un homme

La créatininémie ou la clairance estimée de la créatinine doit être surveillée car des modifications de posologie sont recommandées chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique

5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Prophylaxie ou traitement pré-emptif des infections à CMV utilisant un traitement pré-emptif

chez les Adultes et les adolescents population pédiatrique ≥ à partir de 12 ans ayant une fonction rénale normale

- Prophylaxie :

5 mg/kg par perfusion intraveineuse d'une heure une fois par jour 7 jours par semaine, ou 6 mg/kg une fois par jour 5 jours par semaine. La durée du traitement prophylactique doit être déterminée selon le risque d'infection à CMV en tenant compte des recommandations thérapeutiques locales.

- Traitement pré-emptif :

Traitement d'induction : 5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse d'une heure toutes les 12 heures pendant 7 à 14 jours.

Traitement d'entretien : 5 mg/kg par perfusion intraveineuse d'une heure une fois par jour 7 jours par semaine, ou 6 mg/kg une fois par jour 5 jours par semaine. La durée du traitement d'entretien doit être déterminée selon le risque d'infection à CMV ; les recommandations thérapeutiques locales doivent être consultées.

Population pédiatrique de la naissance à < 12 ans

Les données pédiatriques actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Prévention des infections à CMV en utilisant une prophylaxie universelle

Adultes et population pédiatrique > 16 ans

5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse pendant une heure une fois par jour pendant 7 jours par semaine, ou 6 mg/kg une fois par jour pendant 5 jours par semaine. La durée est basée sur le risque de contracter une infection à CMV, tout en tenant compte des recommandations thérapeutiques locales.

Population pédiatrique de la naissance à ≤ 16 ans

La dose unique quotidienne recommandée de ganciclovir administrée par perfusion intraveineuse pendant une heure est déterminée en fonction de la surface corporelle (SC) au moyen de la formule de Mosteller et de la clairance de la créatinine dérivée de la formule de Schwartz (CrCLS). Elle se calcule à l'aide des équations ci-dessous. La durée du traitement prophylactique universel est basée sur le risque de contracter une infection à CMV et doit être déterminée au cas par cas.

Dose pédiatrique (mg) = 3 x SC x CrCLS (voir ci-dessous la formule de Mosteller pour le calcul de la SC et la formule de Schwartz pour le calcul de la clairance de la créatinine).

Si la clairance de la créatinine calculée par la formule de Schwartz excède 150 ml/min/1,73 m², une valeur maximale de 150 ml/min/1,73 m² doit être utilisée dans l'équation :

La sécurité et l'efficacité de CYMEVAN n'ont pas été étudiées chez l'insuffisant hépatique (voir rubrique 5.2).

Leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie ou pancytopenie sévère

Voir rubrique 4.4 avant l'initiation du traitement.

Si la numération sanguine diminue significativement au cours du traitement par ganciclovir, un traitement par facteurs de croissance hématopoïétique et/ou l'arrêt de l'administration du ganciclovir doivent être envisagés (voir les rubriques 4.4 et 4.8).

Patients âgés

Aucune étude de l'efficacité ou de la sécurité d'emploi du ganciclovir chez les patients âgés n'a été menée. Étant donné que la fonction rénale diminue avec l'âge, le ganciclovir doit être administré aux patients âgés avec une attention particulière sur l'état de leur fonction rénale (voir rubrique 5.2.).

Population pédiatrique

Les informations sur la sécurité et l'efficacité du ganciclovir chez enfants de moins de 12 ans, y compris les nouveau-nés, sont limitées (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1). Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Les recommandations thérapeutiques doivent être consultées.

Mode d'administration

Attention :

Le ganciclovir doit être administré par perfusion intraveineuse d'une heure à une concentration ne dépassant pas 10 mg/mL. Ne pas administrer par injection intraveineuse rapide ou en bolus, car les concentrations plasmatiques excessives qui en résulteraient peuvent augmenter la toxicité du ganciclovir.

Ne pas administrer par injection intramusculaire ou sous-cutanée, car cela peut provoquer une irritation tissulaire sévère due au pH élevé (~11) de la solution de ganciclovir (voir rubrique 4.8).

Ne pas dépasser la posologie, la fréquence et la vitesse de perfusion recommandées.

CYMEVAN est une poudre pour solution à diluer pour perfusion. Après reconstitution, CYMEVAN est une solution incolore à légèrement jaunâtre pratiquement dépourvue de particules visibles.

La perfusion doit être administrée dans une veine dont le débit sanguin est adéquat, de préférence au moyen d'une canule en plastique.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

SC Mosteller (m²) = $\sqrt{[\text{Taille (cm)} \times \text{Poids (kg)}] / 3600}$

Clairance de la créatinine de Schwartz (ml/mn/1,73 m²) = $\frac{k \times \text{Taille (cm)}}{\text{Créatinine sérique (mg/dl)}}$

où k = 0,33 pour les patients < 1 an dont le poids de naissance est bas, 0,45 pour les patients < 2 ans, 0,55 pour les garçons âgés de 2 à < 13 ans et pour les filles âgées de 2 à 16 ans, et 0,7 pour les garçons âgés de 13 à 16 ans. Se reporter au dosage pour les adultes pour les patients âgés de plus de 16 ans.

Les valeurs de k fournies sont basées sur la méthode de Jaffé pour mesurer la créatinine sérique et peuvent nécessiter une correction lorsque les méthodes enzymatiques sont utilisées.

Il est recommandé de surveiller régulièrement le taux de créatinine sérique, ainsi que les changements dans la taille et le poids et, au besoin, d'adapter la dose.

Instructions posologiques particulières

Insuffisance rénale

Les patients pédiatriques de la naissance à ≤ 16 ans avec une insuffisance rénale recevant une dose prophylactique de ganciclovir calculée à l'aide de l'algorithme de dosage de 3 x SC x CrCLS n'ont pas besoin d'une modification supplémentaire de la dose car celle-ci est déjà ajustée en fonction de la clairance de la créatinine.

Chez les patients insuffisants rénaux âgés de 12 ans et plus traités sur la base d'un poids corporel en mg/kg pour un traitement pré-emptif et un traitement contre les infections à CMV, la dose en mg/kg de ganciclovir doit être modifiée selon la clairance de la créatinine comme indiqué dans le tableau ci-dessous (voir les rubriques 4.4 et 5.2).

Modifications posologiques chez les patients insuffisants rénaux, recevant des doses en mg/kg :

ClCr	Dose d'induction	Dose d'entretien
>70 mL/min	5,0 mg/kg toutes les 12h	5,0 mg/kg/jour
50-69 mL/min	2,5 mg/kg toutes les 12h	2,5 mg/kg/jour
25-49 mL/min	2,5 mg/kg/jour	1,25 mg/kg/jour
10-24 mL/min	1,25 mg/kg/jour	0,625 mg/kg/jour
<10 mL/min	1,25 mg/kg 3x/sem après l'hémodialyse	0,625 mg/kg 3x/sem après l'hémodialyse

Une estimation de la clairance de la créatinine peut être calculée à partir de la créatininémie en utilisant la formule suivante :

Le ganciclovir étant considéré comme potentiellement tératogène et cancérigène chez l'homme, des précautions doivent être prises lors de sa manipulation (voir rubrique 6.6).

Pour un homme :
$$\frac{(140 - \text{âge [années]}) \times (\text{poids corporel [kg]})}{72 \times (0,011 \times \text{créatininémie [micromole/l]})}$$

Pour une femme : 0,85 x valeur pour un homme

La créatininémie ou la clairance estimée de la créatinine doit être surveillée car des modifications de posologie sont recommandées chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de CYMEVAN n'ont pas été étudiées chez l'insuffisant hépatique (voir rubrique 5.2).

Leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie ou pancytopenie sévère

Voir rubrique 4.4 avant l'initiation du traitement.

Si la numération sanguine diminue significativement au cours du traitement par ganciclovir, un traitement par facteurs de croissance hématopoïétique et/ou l'arrêt de l'administration du ganciclovir doivent être envisagés (voir les rubriques 4.4 et 4.8).

Patients âgés

Aucune étude de l'efficacité ou de la sécurité d'emploi du ganciclovir chez les patients âgés n'a été menée. Étant donné que la fonction rénale diminue avec l'âge, le ganciclovir doit être administré aux patients âgés avec une attention particulière sur l'état de leur fonction rénale (voir rubrique 5.2.).

Population pédiatrique

~~Les informations sur la sécurité et l'efficacité du ganciclovir chez enfants de moins de 12 ans, y compris les nouveau-nés, sont limitées (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1). Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Les recommandations thérapeutiques doivent être consultées.~~

Mode d'administration

Attention :

Le ganciclovir doit être administré par perfusion intraveineuse d'une heure à une concentration ne dépassant pas 10 mg/mL. Ne pas administrer par injection intraveineuse rapide ou en bolus, car les concentrations plasmatiques excessives qui en résulteraient peuvent augmenter la toxicité du ganciclovir.

Ne pas administrer par injection intramusculaire ou sous-cutanée, car cela peut provoquer une irritation tissulaire sévère due au pH élevé (~11) de la solution de ganciclovir (voir rubrique 4.8).

Ne pas dépasser la posologie, la fréquence et la vitesse de perfusion recommandées.

CYMEVAN est une poudre pour solution à diluer pour perfusion. Après reconstitution,

	CYMEVAN est une solution incolore à légèrement jaunâtre pratiquement dépourvue de particules visibles. La perfusion doit être administrée dans une veine dont le débit sanguin est adéquat, de préférence au moyen d'une canule en plastique. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6. <i>Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :</i> Le ganciclovir étant considéré comme potentiellement tératogène et cancérigène chez l'homme, des précautions doivent être prises lors de sa manipulation (voir rubrique 6.6).
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	
Myélosuppression CYMEVAN doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une cytopénie préexistante ou des antécédents de cytopénie d'origine médicamenteuse, ainsi que chez les patients recevant une radiothérapie. Des cas sévères de leucopénie, de neutropénie, d'anémie, de thrombopénie, de pancytopenie et d'insuffisance médullaire ont été observés chez des patients traités par ganciclovir. Le traitement ne doit pas être instauré si la numération des polynucléaires neutrophiles est inférieure à 500 cellules/μl ou si la numération plaquettaire est inférieure à 25 000 cellules/μl ou si l'hémoglobémie est inférieure à 8 g/dl (voir les rubriques 4.2 et 4.8). Il est recommandé de surveiller la numération-formule sanguine complète, avec numération plaquettaire, durant le traitement. Une surveillance hématologique plus étroite peut être nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Durant les 14 premiers jours d'administration, il est recommandé de surveiller la numération des leucocytes (de préférence avec la formule leucocytaire) tous les deux jours ; cette surveillance doit être quotidienne chez les patients dont la numération des polynucléaires neutrophiles est initialement basse (< 1 000 polynucléaires neutrophiles/μl), chez ceux ayant présentés une leucopénie au cours d'un traitement précédent par une autre substance myélotoxique et chez les patients insuffisants rénaux. Chez les patients présentant une leucopénie, une neutropénie, une anémie et/ou une thrombopénie sévère, il est recommandé d'envisager un traitement par facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou l'interruption du traitement par ganciclovir (voir les rubriques 4.2 et 4.8).	Myélosuppression CYMEVAN doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une cytopénie préexistante ou des antécédents de cytopénie d'origine médicamenteuse, ainsi que chez les patients recevant une radiothérapie. Des cas sévères de leucopénie, de neutropénie, d'anémie, de thrombopénie, de pancytopenie et d'insuffisance médullaire ont été observés chez des patients traités par ganciclovir. Le traitement ne doit pas être instauré si la numération des polynucléaires neutrophiles est inférieure à 500 cellules/μl ou si la numération plaquettaire est inférieure à 25 000 cellules/μl ou si l'hémoglobémie est inférieure à 8 g/dl (voir les rubriques 4.2 et 4.8). Il est recommandé de surveiller la numération-formule sanguine complète, avec numération plaquettaire, durant le traitement. Une surveillance hématologique plus étroite peut être nécessaire chez les patients insuffisants rénaux et chez les nouveau-nés et les nourrissons (voir rubrique 4.8). Durant les 14 premiers jours d'administration, il est recommandé de surveiller la numération des leucocytes (de préférence avec la formule leucocytaire) tous les deux jours ; cette surveillance doit être quotidienne chez les patients dont la numération des polynucléaires neutrophiles est initialement basse (< 1 000 polynucléaires neutrophiles/μl), chez ceux ayant présentés une leucopénie au cours d'un traitement précédent par une autre substance myélotoxique et chez les patients insuffisants rénaux. Chez les patients présentant une leucopénie, une neutropénie, une anémie et/ou une thrombopénie sévère, il est recommandé d'envisager un traitement par facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou l'interruption du traitement par ganciclovir (voir les rubriques 4.2 et 4.8).
4.8 Effets indésirables	
<u>Décollement de la rétine</u> Cet effet indésirable a uniquement été rapporté dans des études chez des patients atteints du SIDA et traités par CYMEVAN pour une rétinite à CMV.	<u>Décollement de la rétine</u> Cet effet indésirable a uniquement été rapporté dans des études chez des patients atteints du SIDA porteurs du VIH et traités par CYMEVAN pour une rétinite à CMV.

Population pédiatrique

Aucune étude sur la sécurité du ganciclovir n'a été menée chez des enfants âgés de moins de 12 ans mais, sur la base de l'expérience acquise avec le valganciclovir, une prodrogue du ganciclovir, le profil global de sécurité d'emploi du médicament actif est similaire chez les enfants et les adultes. Certains effets indésirables tels que la pyrexie et les douleurs abdominales, qui peuvent être caractéristiques de la population pédiatrique, sont cependant plus fréquents chez les enfants que chez les adultes. La neutropénie est également plus fréquente chez les patients pédiatriques, mais aucune corrélation n'a été constatée entre la neutropénie et des effets indésirables infectieux dans la population pédiatrique.

Population pédiatrique

Aucune étude sur la sécurité du ganciclovir n'a été menée chez des enfants ~~âgés de moins de 12 ans~~ mais, sur la base de l'expérience acquise avec le valganciclovir, une prodrogue du ganciclovir, le profil global de sécurité d'emploi du médicament actif est similaire chez les enfants et les adultes. ~~Certains effets indésirables tels que la pyrexie et les douleurs abdominales, qui peuvent être caractéristiques de la population pédiatrique, sont cependant plus fréquents chez les enfants que chez les adultes.~~ La neutropénie est également plus fréquente chez les patients pédiatriques, mais aucune corrélation n'a été constatée entre la neutropénie et des effets indésirables infectieux dans la population pédiatrique. **Un risque accru de cytopénies chez les nouveau-nés et les nourrissons nécessite de surveiller étroitement la numération sanguine dans ces groupes d'âges (voir rubrique 4.4).**

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du ganciclovir ont été évaluées chez des patients séropositifs pour le VIH et le CMV, chez des patients atteints de sida et de rétinite à CMV et chez des patients ayant reçu une greffe d'organe solide.

L'exposition systémique ($ASC_{0-\infty}$) rapportée après administration d'une dose unique de 5 mg/kg de ganciclovir par perfusion intraveineuse d'une heure chez des patients adultes transplantés hépatiques était en moyenne de 50,6 µg.h/ml (CV de 40 %). Chez cette population de patients, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) était en moyenne de 12,2 µg/ml (CV de 24 %). ~~Les propriétés pharmacocinétiques du ganciclovir ont été évaluées chez des patients séropositifs pour le VIH et le CMV, chez des patients atteints de sida et de rétinite à CMV et chez des patients ayant reçu une greffe d'organe solide.~~

Population pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir intraveineux ont été évalués chez des nouveau-nés âgés de 2 à 49 jours à la suite d'une dose de 4 mg/kg ($N \pm 14$) et de 6 mg/kg ($N \pm 13$). La C_{max} moyenne a été de $5,5 \pm 6$ µg/ml à 4 mg/kg et de $7,0 \pm 1,6$ µg/ml à 6 mg/kg. Les valeurs moyennes du volume de distribution à l'état d'équilibre ($0,7$ l/kg) et de la clairance systémique ($3,15 \pm 0,47$ ml/min/kg à 4 mg/kg et $3,55 \pm 0,35$ ml/min/kg à 6 mg/kg) ont été similaires à celle observées chez des adultes dont la fonction rénale était normale.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques du ganciclovir par voie IV administré à une dose de 200mg/m² ont été étudiées dans deux études chez des patients pédiatriques transplantés hépatiques ($n = 18$) et rénaux ($n = 25$) âgés de 3 mois à 16 ans et évaluées à l'aide d'un modèle pharmacocinétique de population. La clairance de la créatinine ($CrCL$) a été identifiée comme covariable statistiquement significative pour la clairance du ganciclovir et la taille du patient comme covariable statistiquement significative pour la clairance du ganciclovir, le volume de distribution à l'état d'équilibre et le volume de distribution périphérique. Quand la $CrCL$ et la taille sont incluses dans le modèle, les différences apparentes de la pharmacocinétique du ganciclovir entre différents groupes d'âge ont été prises en compte et ni l'âge, ni le sexe, ni le type de greffe d'organe n'étaient une covariable significative dans ces populations. Le tableau 1 indique les paramètres pharmacocinétiques estimés par groupe d'âge.

Les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir intraveineux ont été également étudiés chez des nourrissons et des enfants âgés de 9 mois à 12 ans dont la fonction rénale était normale. Les caractéristiques pharmacocinétiques du ganciclovir ont été identiques après des doses intraveineuses uniques et multiples (toutes les 12 heures) de 5 mg/kg. L'exposition mesurée par l' $ASC_{0-\infty}$ aux jours 1 et 14 a été respectivement de $19,4 \pm 7,1$ et $24,1 \pm 14,6$ µg.h/ml, et les valeurs correspondantes de la C_{max} ont été de $7,59 \pm 3,21$ µg/ml (jour 1) et $8,31 \pm 4,9$ µg/ml (jour 14).

Tableau 1 Paramètres pharmacocinétiques médians (min.-max.) après administration par voie IV de ganciclovir basé sur la SC (200mg/m²) chez des patients ayant subi une greffe d'organe solide rénale et hépatique.

L'éventail des expositions a été similaire à celle observée chez les adultes. Les valeurs correspondantes de la clairance systémique moyenne, de la clairance rénale moyenne et de la demi-vie d'élimination moyenne ont été respectivement de $4,66 \pm 1,72$ ml/min/kg, $3,49 \pm 2,40$ ml/min/kg et $2,49 \pm 0,57$ h. Les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir intraveineux chez les nourrissons et les enfants ont été cohérents avec ceux observés chez les nouveau-nés et les adultes.

< 6 ans	6 à < 12 ans	≥ 12 à ≤16 ans
n = 17	n = 9	n = 17

CL(l/h)	4,23 (2,11-7,92)	4,03 (1,88-7,8)	7,53 (2,89-16,8)
Vc (l)	1,83 (0,45-5,05)	6,48 (3,34-9,95)	12,1 (3,6-18,4)
Vp (l)	5,81 (2,9-11,5)	16,4 (11,3-20,1)	27 (10,6-39,3)
Vss (l)	8,06 (3,35-16,6)	22,1 (14,6-30,1)	37,9 (16,5-57,2)
AUC _{0-24h} (µg.h/mL)	24,3 (14,1-38,9)	40,4 (17,7-48,6)	37,6 (19,2-80,2)
Cmax (µg/mL)	12,1 (9,17-15)	13,3 (4,73-15)	12,4 (4,57-30,8)

Les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir intraveineux ont été évalués chez des nouveau-nés âgés de 2 à 49 jours à la suite d'une dose de 4 mg/kg (N = 14) et de 6 mg/kg (N = 13). La Cmax moyenne a été de 5,5 ± 6 µg/ml à 4 mg/kg et de 7,0 ± 1,6 µg/ml à 6 mg/kg. Les valeurs moyennes du volume de distribution à l'état d'équilibre (0,7 l/kg) et de la clairance systémique (3,15 ± 0,47 ml/min/kg à 4 mg/kg et 3,55 ± 0,35 ml/min/kg à 6 mg/kg) ont été similaires à celle observées chez des adultes dont la fonction rénale était normale.

De plus, Les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir intraveineux d'une dose administrée selon le schéma thérapeutique autorisé chez l'adulte (perfusion IV d'une dose de 5 mg/kg administrée pendant 1 heure) ont été également étudiés chez un petit groupe chez des nourrissons et d'es enfants âgés de 9 mois à 12 ans dont la fonction rénale était normale (n=10, âge moyen 3,1 ans). Les caractéristiques pharmacocinétiques du ganciclovir ont été identiques après des doses intraveineuses uniques et multiples (toutes les 12 heures) de 5 mg/kg. L'exposition mesurée par l'ASC_{0-∞} à aux jours 1 (n=10) et ASC₀₋₁₂ et jour 14 (n=7) a été respectivement de 19,4 ± 7,1 et 24,1 ± 14,6 µg.h/ml avec, et d'es valeurs correspondantes de la Cmax ont été de 7,59 ± 3,21 µg/ml (jour 1) et 8,31 ± 4,9 µg/ml (jour 14). Une tendance vers des expositions plus faibles chez des patients pédiatriques plus jeunes a été observée à une posologie basée sur le poids dans cette étude. Chez les patients pédiatriques âgés de 5 ans maximum, les valeurs moyennes de l'ASC_{0-∞} au Jour 1 (n = 7) et l'ASC_{0-12h} au Jour 14 (n = 4) étaient de 17,7±5,5 et de 17,1±7,5 µg.h/ml.

Le schéma posologique du ganciclovir par voie IV basé sur la SC et la fonction rénale (3 x SC x CrCLS) dérivé de l'algorithme de dosage pédiatrique du valganciclovir, permet d'obtenir des expositions similaires au ganciclovir dans la population pédiatrique âgée de 0 à 16 ans (voir tableau 2).

Tableau 2 : Simulation* de l'ASC_{0-24h} du ganciclovir (µg • h/ml) chez les patients pédiatriques traités par une dose (mg) de ganciclovir de 3 x SC x CrCLS administrée par perfusion d'1 heure.

	< 4 mois	≥ 4 mois à ≤ 2 ans	> 2 à < 6 ans	≥ 6 à < 12 ans	≥ 12 à ≤ 16 ans	Tous les patients
Nombre de patients (simulation)	781	384	86	96	126	1 473
Médiane	55,6	56,9	54,4	51,3	51,4	55,4
Moyenne	57,1	58,0	55,1	52,6	51,8	56,4
Min	24,9	24,3	16,5	23,9	22,6	16,5
Max	124,1	133,0	105,7	115,2	94,1	133,0
Patients ASC < 40 µg • h/ml	89 (11 %)	38 (10 %)	13 (15 %)	23 (24 %)	28 (22 %)	191 (13 %)
Patients ASC 40–60 µg • h/ml	398 (51 %)	195 (51 %)	44 (51 %)	41 (43 %)	63 (50 %)	741 (50 %)
Patients ASC > 60 µg • h/ml	294 (38 %)	151 (39 %)	29 (34 %)	32 (33 %)	35 (28 %)	541 (37 %)

ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps ;
SC = surface corporelle ; CrCL = clairance de la créatinine ; max = maximum ;
min = minimum.

* Les simulations ont été effectuées à l'aide d'un modèle PK de population pédiatrique validée et de données démographiques issues de patients pédiatriques recevant un traitement par le valganciclovir ou le ganciclovir dans des études cliniques (n=1 473 données enregistrées)

~~L'éventail des expositions a été similaire à celle observée chez les adultes. Les valeurs correspondantes de la clairance systémique moyenne, de la clairance rénale moyenne et de la demi-vie d'élimination moyenne ont été respectivement de $4,66 \pm 1,72$ ml/min/kg, $3,49 \pm 2,40$ ml/min/kg et $2,49 \pm 0,57$ h. Les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir intraveineux chez les nourrissons et les enfants ont été cohérents avec ceux observés chez les nouveau-nés et les adultes.~~