



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 janvier 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 04/02/2007 (JO du 04/11/2008).

ZOVIRAX 200 mg, comprimé

B/25 (CIP 327 081 7)

ZOVIRAX 800 mg, comprimé

B/35 (CIP 334 112 1)

ZOVIRAX 200 mg/5ml, suspension buvable en flacon

1 flacon de 125 ml (CIP 334 113 8)

ZOVIRAX 800 mg/10ml, suspension buvable en flacon

1 flacon de 180 ml (CIP 335 939 7)

ZOVIRAX 250 mg, poudre pour solution injectable (IV)

B/1 flacon (CIP 326 068 7)

ZOVIRAX 500 mg, poudre pour solution injectable (IV)

B/1 flacon (CIP 336 393 8)

ZOVIRAX 3%, pommade ophtalmique

Tube de 4,5g (CIP 325 395 4)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

aciclovir

Code ATC

- **J05AB01 (antiviraux à usage systémique):** ZOVIRAX 200 mg, ZOVIRAX 200 mg/5 ml, ZOVIRAX 800 mg, ZOVIRAX 800mg/10 ml, ZOVIRAX 250 mg et ZOVIRAX 500 mg injectable (IV)
- **S01AD03 (antiviraux à usage ophtalmique) :** ZOVIRAX 3%

Liste I

Date des AMM (procédure nationale) :

ZOVIRAX 200 mg, comprimé : 13/06/1984

ZOVIRAX 200 mg/5 ml, suspension buvable en flacon : 26/09/1991

ZOVIRAX 3 %, pommade ophtalmique : 19/03/1982

ZOVIRAX 250 mg, poudre pour solution injectable (IV) : 19/10/1982

ZOVIRAX 500 mg, poudre pour solution injectable (IV) : 24/12/1993

ZOVIRAX 800 mg, comprimé : 24/07/1992

ZOVIRAX 800 mg/10 ml, suspension buvable en flacon : 2/03/1993

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

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

Caractéristiques du médicament

Indications thérapeutiques

ZOVIRAX 200 mg/5ml, suspension buvable en flacon

ZOVIRAX 200 mg, comprimé

« *Sujet immunodéprimé* :

- Prévention des infections à virus Herpes simplex (HSV).

Sujet immunocompétent :

- Infections cutanées ou muqueuses :

- Traitement des infections herpétiques cutanées ou muqueuses sévères (il s'agit en général de primo-infections), en particulier de l'herpès génital et des gingivostomatites herpétiques aiguës.

En raison de son mode d'action, l'Aciclovir n'éradique pas les virus latents. Après traitement, le malade restera donc exposé à la même fréquence de récurrences qu'auparavant.

- Traitement des récurrences d'herpès génital.
- Prévention des infections à virus *Herpes simplex*, chez les sujets souffrant d'au moins 6 récurrences par an.

- Infections ophtalmologiques :

- Prévention des récurrences d'infections oculaires à HSV :
 - kératites épithéliales après 3 récurrences par an ou en cas de facteur déclenchant connu ;
 - kératites stromales et kérato-uvéites après 2 récurrences par an ;
 - en cas de chirurgie de l'oeil.
- Traitement des kératites et kérato-uvéites à HSV ».

ZOVIRAX 500 mg, poudre pour solution injectable (iv)

ZOVIRAX 250 mg, poudre pour solution injectable (iv)

« *Sujet immunodéprimé* :

- Infections à virus varicelle-zona (VZV).
- Infection à virus Herpes simplex (HSV).

Sujet immunocompétent :

- Infections à VZV :

- Zona grave par l'extension ou par l'évolutivité des lésions.
- Varicelle chez la femme enceinte, dont l'éruption survient dans les 8 à 10 jours avant l'accouchement.
- Varicelle du nouveau-né.
- Nouveau-né avant toute éruption, lorsque la mère a débuté une varicelle dans les 5 jours précédant et les 2 jours suivant l'accouchement.
- Formes graves de varicelle chez l'enfant de moins de 1 an.
- Varicelle compliquée, en particulier de pneumopathie varicelleuse.

- Infections à HSV :

- Primo-infection génitale herpétique sévère.
- Traitement des gingivostomatites herpétiques aiguës, lorsque la gêne fonctionnelle rend la voie orale impossible.
- Traitement du syndrome de Kaposi-Juliusberg.
- Traitement de la méningo-encéphalite herpétique ».

ZOVIRAX 3%, pommade ophtalmique

« Kératite herpétique ».

ZOVIRAX® 800 mg/10 ml, suspension buvable en flacon

ZOVIRAX® 800 mg, comprimé

« Prévention des complications oculaires du zona ophtalmique, en administration précoce ».

Posologie (cf. RCP)

Données de prescription

Données de prescription selon le panel IMS (cumul mobil annuel août 2011) :

| | Nombre de prescriptions |
|--|-------------------------|
| ZOVIRAX 200mg, comprimé B/ 25 | 91 000 |
| ZOVIRAX 200mg/5ml, suspension buvable F/125ml | 47 000 |
| ZOVIRAX 3%, pommade ophtalmique T/4,5g | 44 000 |
| ZOVIRAX 800 mg, comprimé B/ 35 | 5 000 |
| ZOVIRAX 250 mg, poudre pour solution injectable en flacon, (B/1) | 1 000 |

Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Les spécialités ZOVIRAX 500 mg poudre pour solution injectable et ZOVIRAX 800 mg/ 10 ml, suspension buvable, ne sont pas suffisamment prescrites pour apparaître dans les panels de prescriptions dont nous disposons.

Actualisation des données cliniques

Efficacité

Le laboratoire a présenté 2 publications :

- une étude pilote¹ comparant l'efficacité d'un an de traitement par valaciclovir versus aciclovir dans la prévention des récurrences de l'herpès oculaire ;
- une revue Cochrane² comparant l'efficacité de l'aciclovir systémique versus placebo dans la gingivostomatite herpétique primaire.

Tolérance

L'analyse des données de tolérance présentées par la firme (PSUR du 01 juillet 2006 au 30 juin 2009) ne modifie pas le profil de sécurité d'emploi des spécialités ZOVIRAX. Les modifications de RCP, actuellement en attente d'évaluation par l'Afssaps, visent essentiellement à renforcer les mises en garde sur la fonction rénale et le risque de survenue d'effets neuropsychiatriques avec les formes orales et injectables de ZOVIRAX (cf annexe).

Les données acquises de la science sur les affections concernées et leurs modalités de prise en charge ont été également prises en compte^{3,4,5,6}. La place des spécialités ZOVIRAX dans la stratégie thérapeutique, n'a pas été modifiée.

Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission du 18 avril 2007.

¹ Miserocchi E, Modorati G, Galli L and Rama P. Efficacy of valacyclovir vs acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex eye disease: a pilot study. 2007 BY ELSEVIER INC.

² Nasser M, Fedorowicz Z, Khoshnevisan MH, Shahiri Tabarestani M. Acyclovir for treating primary herpetic gingivostomatitis (review). 2008 The Cochrane Collaboration.

³ Conférence de consensus, du 25 mars 1998, de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française : Prise en charge des infections à VZV.

⁴ conférence de consensus de décembre 2001 de l'ANAES sur la prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez les immunocompétents.

⁵ CMIT. Infections à herpes simplex virus (HSV). In PILLY : Vivactis Plus Ed ; 2010 : 338-341.

⁶ Infections à virus *Herpes viridae*. In : Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Professeur Patrick Yeni. *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH* : Rapport 2010, pp 314.

Réévaluation du Service Médical Rendu

Les infections à virus HSV et à VZV sont généralement bénignes, mais certaines formes sont particulièrement graves et peuvent mettre en jeu le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications.

ZOVIRAX 200 mg, comprimé et ZOVIRAX 200 mg/ 5 ml, suspension buvable en flacon

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif.

Le rapport efficacité/ effets indésirables est moyen chez l'immunocompétent dans les indications suivantes :

- Prévention des infections à virus Herpes simplex, chez les sujets souffrant d'au moins 6 récurrences par an.
- Traitement de la primo-infection génitale à virus Herpes simplex et des récurrences ultérieures éventuelles.

Le rapport efficacité/ effets indésirables est important dans les indications suivantes :

- Prévention des infections à Virus Herpes simplex chez l'immunodéprimé.
- Chez les sujets immunocompétent dans les infections herpétiques cutanées ou muqueuses sévères (il s'agit en général de primo-infections), en particulier des gingivostomatites herpétiques aiguës.
- Infections ophtalmologiques.

Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans les indications de l'AMM.

ZOVIRAX 800 mg, comprimé et ZOVIRAX 800 mg/10 ml, suspension buvable en flacon

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif des complications oculaires du zona ophtalmique, en administration précoce.

Le rapport efficacité/ effets indésirables de ces spécialités est moyen.

Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans l'indication de l'AMM.

ZOVIRAX 250 mg, poudre pour solution injectable

ZOVIRAX 500 mg, poudre pour solution injectable

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif des infections à HSV / VZV sévères ou lorsque la voie orale est impossible.

Le rapport efficacité/ effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans les indications de l'AMM.

ZOVIRAX 3%, pommade ophtalmique

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de la kératite herpétique.

Le rapport efficacité/ effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité **reste important** dans l'indication de l'AMM.

Le service médical rendu par les spécialités ZOVIRAX reste important dans l'ensemble des indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Annexe : Principales modifications du RCP des spécialité ZOVIRAX

| Rubrique concernée du RCP | Forme de ZOVIRAX concernée | Nature de la DMI | Etat d'avancement | Commentaires |
|---|---|---|-----------------------------------|--|
| Rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » du RCP + Notice | Formes orales et injectable | <ul style="list-style-type: none"> Ajout de la recommandation d'un apport hydrique suffisant, lors de l'administration d'aciclovir à des patients présentant une fonction rénale altérée, associé chez le sujet âgé à une adaptation posologique en fonction de la clairance de la créatinine. (DMI du 24 octobre 2007). | En cours d'Evaluation | Mise en conformité avec la GDS* « Global Data Sheet » (version n° 23 du 4 mai 2005) |
| | Crème dermique | <ul style="list-style-type: none"> Modification de l'information sur la durée de traitement. (DMI du 23 Juin 2006) | Rectificatif d'AMM du 19 mai 2011 | |
| | Forme injectable | <ul style="list-style-type: none"> Ajout d'une section relative à la posologie chez l'enfant et le nourrisson (DMI du 11 juillet 2011) | En cours d'évaluation | Procédure de Paediatric Worksharing EU*** |
| Rubrique 4.3 « Contre-indications » + Notice | Toutes les formes | <ul style="list-style-type: none"> Ajout d'une contre-indication en cas d'hypersensibilité au valaciclovir. (DMI du 27 mai 2011) | En cours d'évaluation | Procédure européenne de PSUR Worksharing** |
| Rubrique 4.4 « Mises en garde et Précautions particulières d'emploi » du RCP + Notice | Formes orales et injectable | <ul style="list-style-type: none"> Modification du libellé de la mise en garde chez le patient insuffisant rénal et le sujet âgé (dont la fonction rénale est potentiellement diminuée) par rapport au risque de survenue de troubles neurologiques. (DMI du 24 octobre 2007). | En cours d'évaluation | Mise en conformité avec la GDS (version n°23 du 4 mai 2005) |
| | Formes orales et injectable | <ul style="list-style-type: none"> Mise en garde sur la survenue d'une douleur rénale pouvant révéler une insuffisance rénale et nécessiter un arrêt du traitement. (DMI du 24 octobre 2007) | En cours d'évaluation | Mise en conformité avec la GDS (version n°25 du 31 août 2007). |
| | Toutes les formes exceptée la pommade ophtalmique | <ul style="list-style-type: none"> Ajout d'une recommandation d'un apport hydrique suffisant chez les patients recevant des doses élevées d'aciclovir et de la nécessité de diminuer la posologie d'aciclovir chez les sujets âgés susceptibles de présenter une fonction rénale diminuée. (DMI déposée le 27 mai 2011). | En cours d'évaluation | Procédure européenne de PSUR Worksharing** |
| Rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » du RCP. | Forme orale comprimé et forme injectable | <ul style="list-style-type: none"> DMI sur le risque de majoration de la néphrotoxicité lors de l'utilisation concomitante de médicaments avec une toxicité rénale propre ou encore sur le risque de majoration des effets secondaires de l'aciclovir en cas de co-administration de médicaments qui entrent en compétition avec l'aciclovir pour l'élimination (élimination rénale). (DMI déposé le 01 mars 2011) | En cours d'évaluation | Harmonisation des libellés de la rubrique 4.5 pour l'ensemble de la gamme ZOVIRAX (modifications précédemment sollicitées dans le cadre des projets REX (« Reprise de l'Existant ») « A Compléter » reçus de l'AFSSAPS pour la forme suspension buvable. |
| Rubrique 4.6 « Grossesse et | Toutes les formes | <ul style="list-style-type: none"> Ajout d'une section « Fertilité » avec renvoi à la rubrique 5.1 (données des études cliniques). (DMI du | En cours d'évaluation | Mise en conformité avec la GDS version n°24 du 13 septembre 2006 |

| | | | | |
|---|---|---|--|---|
| allaitement » | Toutes les formes | 6 avril 2007). | En cours d'évaluation | pour les formes orales et injectable et version n°17 pour les formes topiques. |
| | Toutes les formes | <ul style="list-style-type: none"> • Ajout des données du registre de grossesse post-commercialisation (DMI du 27 mai 2011). • Mise en garde sur le risque d'utilisation de ZOVIRAX au cours de l'allaitement. (DMI du 27 mai 2011) • Ajout des données grossesse chez l'animal et chez l'Homme (DMI du 13 avril 2001) | En cours d'évaluation | Procédure européenne de PSUR Worksharing** |
| | Crème dermique et pommade ophtalmique | | Rectificatif d'AMM du 19 mai 2011 (pour la crème) Rectificatif d'AMM du 12 juin 2007 (pour la pommade ophtalmique). | Procédure européenne de PSUR Worksharing** |
| Rubrique 4.8 « Effets indésirables » du RCP + Notice | Formes orales et injectable | <ul style="list-style-type: none"> • Ajout des effets indésirables « anémie » « douleurs abdominales », « atteinte hépatique aiguë » et « fièvre » (DMI du 6 avril 2007). | En cours d'évaluation | DMI du 6 avril 2007 : modifications demandées lors d'une précédente DMI déposée en avril 2001 et refusée par le CRPV de Lyon. Nouveau dépôt pour mise en conformité avec la GDS, complété d'une mise à jour des line-listing des cas correspondant aux effets sollicités. |
| | Forme pommade ophtalmique | <ul style="list-style-type: none"> • Ajout de l'effet indésirable « blépharite » (DMI du 6 avril 2007). | En cours d'évaluation | Mise en conformité avec la GDS (version n°25 du 31 août 2007) |
| Rubrique 4.8 « Effets indésirables » du RCP + Notice | Formes orales et injectable | <ul style="list-style-type: none"> • Ajout de l'effet indésirable douleur rénale comme effet pouvant être associé à une insuffisance rénale (DMI du 24 octobre 2007). • Précision concernant les augmentations rapides des taux plasmatiques d'urée et de créatinine qui pourraient être liées aux pics de concentration plasmatique ainsi qu'à l'état d'hydratation du patient. Perfusion lente préconisée sur une période d'une heure afin d'éviter cet effet. (DMI du 27 mai 2011) | En cours d'évaluation | Procédure européenne de PSUR Worksharing** |
| | Forme injectable | | En cours d'évaluation | |
| | Formes topiques (Crème dermique, pommade ophtalmique) | <ul style="list-style-type: none"> • Ajout de cas exceptionnels de réactions d'hypersensibilité immédiate incluant des angioedèmes (DMI du 13 avril 2001). | Rectificatif d'AMM du 19 mai 2011 pour la crème. Rectificatif d'AMM du 12 juin 2007 pour la pommade ophtalmique. | |
| Rubrique 4.9 « Surdosage » | Formes orales et injectable | <ul style="list-style-type: none"> • Modification du libellé sur les signes et symptômes d'un surdosage et ajout de la CAT en cas de surdosage (DMI du 27 mai 2011). | En cours d'évaluation | Procédure européenne de PSUR Worksharing** |

| | | | | |
|--|-----------------------------|--|--|---|
| Rubrique 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » | Toutes les formes | <ul style="list-style-type: none"> Ajout des données des essais cliniques concernant l'absence d'effet de l'aciclovir sur les paramètres de fertilité masculine. Précision quant à l'absence d'information sur l'effet de l'aciclovir sur la fertilité chez la femme. (DMI du 6 avril 2007). | En cours d'évaluation | Mise en conformité avec la GDS version n°24 du 13 septembre 2006 pour les formes orales et injectable et version n°17 pour les formes topiques. |
| Rubrique 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques » | Formes orales et injectable | <ul style="list-style-type: none"> Ajout des données pharmacocinétiques chez l'adulte, les enfants et les nouveaux-nés/nourrissons (DMI du 11 juillet 2011) | En cours d'évaluation | |
| Rubrique 6.5 « Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation » | Forme injectable | <ul style="list-style-type: none"> Proposition de modification de libellé afin de réduire le risque d'erreurs médicamenteuses. (DMI d'octobre 2008) Proposition de schéma explicatif des modalités de reconstitution (DMI de mars 2010). | En cours d'évaluation En cours d'évaluation | DMIs demandées par l'Afssaps, suite à la notification de l'Afssaps en septembre 2008 d'erreurs médicamenteuses survenues lors de l'administration de la spécialité ZOVIRAX 500 mg, poudre pour solution injectable (IV) |
| Notice uniquement | Pommade ophtalmique | <ul style="list-style-type: none"> Modification mineure de la notice au niveau des rubriques 3.b) « Attention / Mises en garde spéciales » et 4.a) « Comment utiliser ce médicament / Posologie » (modification dans le cadre du bon usage du médicament, visant à clarifier les informations délivrées aux patients dans la notice concernant les modalités d'application de la pommade ophtalmique) (DMI du 31 juillet 2008). | Rectificatif d'AMM reçu le 25/11/2008 | |

*La GDS « Global Data Sheet » est le document de référence international sur les caractéristiques du produit, interne au laboratoire. Le RSI « Reference Safety Information » concernent les rubriques 4.3 « Contre-indications », 4.4 « Mises en garde et Précautions particulières d'emploi », 4.5 « Interactions », 4.6 « Grossesse et Allaitement », 4.8 « Effets indésirables » et 4.9 « Surdosage » de la GDS et est utilisé par le laboratoire pour évaluer et mettre à jour le caractère attendu/inattendu des EI rapportés dans les rapports internationaux de tolérance.

** procédure de PSUR Worksharing EU n° DK/H/PSUR/0035/001 pour ZOVIRAX (période du 1er juillet 2006 au 30 juin 2009), à l'issue de laquelle les informations de tolérance ont été revues et un « Core Safety Profile » (CSP) approuvé par les Etats Membres.

*** procédure de Paediatric Worksharing EU n° DK/W/011/pdWS/001 pour ZOVIRAX à l'issue de laquelle les informations concernant les données pédiatriques ont été mises à jour et approuvées par les Etats membres.