



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 janvier 2012

ZOVIRAX 5 %, crème

Tube de 10 g (CIP : 328 461-8)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

DCI aciclovir

Code ATC (libellé) D06BB03 (antiviral)

**Conditions de
Prescription et de
Délivrance** Liste I

AMM (procédure) 08 janvier 1986 (procédure nationale)

**Motif de
demande/d'examen** Réévaluation du Service Médical Rendu suite à la saisine de la Commission de la transparence du 16 juin 2011 par la Direction de la Sécurité Sociale en vertu de l'article R 163-19/6° du code de la sécurité sociale.

01 Contexte

La Commission de la transparence a été saisie par la Direction de la Sécurité Sociale pour rendre un nouvel avis sur le Service Médical Rendu (SMR) par les spécialités dont le taux de participation de l'assuré a été modifié sur la base d'un SMR faible apprécié par la Commission de la transparence avant le 5 janvier 2010 (décret n°2010-6 du 5 janvier 2010¹).

02 Indication thérapeutique (RCP)

« Traitement de la primo infection génitale à Herpes Virus simplex et des récurrences ultérieures éventuelles.

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 récurrence qu'auparavant ».

03 Posologie

Voie cutanée.

5 applications par jour.

Le traitement doit être débuté le plus tôt possible, dès les premiers signes de l'infection.

La durée du traitement est comprise entre 5 et 10 jours.

04 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel août 2011), la spécialité ZOVIRAX 5% crème (tube de 10 g) a fait l'objet de 143 000 prescriptions, dans la majorité des cas (84%) par des médecins généralistes. Le principal motif de prescription a été le diagnostic clinique « *B00 Infection due au virus de l'herpès* » (68,5%). La posologie moyenne prescrite a été de 4,6 applications par jour, pour une durée moyenne de traitement de 9,7 jours.

05 Rappel des évaluations précédentes par la Commission de la transparence

► Avis du 18 avril 2007 (Renouvellement d'inscription de la gamme ZOVIRAX)

« Les indications de ces spécialités à base d'aciclovir recouvrent des manifestations infectieuses variées.

Le laboratoire a fourni de nouvelles données^{2,3}. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4,5,6}. Elles ne donnent pas lieu à

¹ http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20100106&numTexte=23&pageDebut=00338&pageFin=00338

² UCHOA B. et al. Long-term acyclovir use to prevent recurrent ocular *Herpes simplex virus* infection. *Arch ophthalmol* 2003; 121: 1702-1704.

³ VAN ROOIJ J, RIJNEVELD WJ, REMEIJER L, VOLKER-DIIBEN H, EGGINK C, GEERARDS A, MULDER P, DOORNENBAL P, HOUDJIN BEEKHUIS W. Effect of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpetic keratitis. *Ophthalmology* 2003; 110: 1916-1919.

⁴ Conférence de consensus, du 25 mars 1998, de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française : Prise en charge des infections à VZV

⁵ conférence de consensus de décembre 2001 de l'ANAES sur la prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez les immunocompétents

modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM (à l'exception de ZOVIRAX 5% crème pour lequel le SMR reste faible) ».

06 Analyse des données disponibles

06.1 Nouvelles données cliniques disponibles

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle étude.

Les données acquises de la science sur les affections concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte^{5,7,8}.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription en avril 2007, la place de ZOVIRAX, crème dans la stratégie thérapeutique, décrite ci-après, n'a pas été modifiée.

Stratégie thérapeutique :

Dans le traitement de la primo-infection génitale à HSV et de ses récurrences, les traitements locaux (dont ZOVIRAX 5%, crème) ne sont pas recommandés en raison de l'absence de preuve d'efficacité clinique. Par ailleurs, en raison du risque de sélectionner des souches d'HSV résistances, l'utilisation de l'aciclovir topique devrait être évitée.

Le traitement curatif de la primo-infection génitale à HSV repose sur le valaciclovir (ZELITREX) *per os* ou l'aciclovir (ZOVIRAX *per os*, AMM si sujet immunocompétent). L'aciclovir par voie IV est utilisable dans les formes graves ou lorsque la voie orale est impossible. Notamment au cours du SIDA, lors des manifestations herpétiques graves, l'aciclovir IV est utilisé jusqu'à la guérison complète. En cas d'HSV résistant à l'aciclovir (résistance croisée avec le ganciclovir), le traitement fait appel au foscarnet (FOSCAVIR) intraveineux.

Il est recommandé de ne traiter les récurrences, par l'aciclovir ou le valaciclovir *per os*, qu'en cas de gêne ou de risque de contagion car l'intérêt de ce traitement est limité (diminution du délai de guérison de 1 à 2 jours, en revanche la durée de la douleur n'est pas modifiée).

Un traitement continu et prolongé pendant plusieurs mois, à visé prophylactique, peut être proposé chez les sujets ayant 6 récurrences annuelles d'herpes génital ou cutanéomuqueux. Ce traitement habituellement instauré pendant 6 à 12 mois utilise l'aciclovir ou mieux le valaciclovir *per os*. Ce traitement préventif continu peut être aussi utilisé chez les sujets immunodéprimés ayant plusieurs récurrences. Le risque de sélectionner des souches d'HSV résistantes à l'aciclovir, observé au cours du SIDA (estimé à moins de 5%), doit être pris en compte dans la décision d'initier cette prophylaxie secondaire.

06.2 Nouvelles données de tolérance disponibles

L'analyse des données de pharmacovigilance présentée par la firme (PSUR du 01 juillet 2006 au 30 juin 2009) ne modifie pas le profil de tolérance connu de la spécialité ZOVIRAX 5%, crème.

⁶ Infections à virus Herpes simplex (HSV) / Infections à virus Varicelle-Zona (VZV). In : Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Professeur Patrick Yeni. *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH* : Rapport 2006, pp 254-255

⁷ CMIT. Infections à herpes simplex virus (HSV). In PILLY : Vivactis Plus Ed ; 2010 : 338-341.

⁸ 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.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 18 avril 2007.

07 Réévaluation du Service Médical Rendu

La primo-infection herpétique génitale est souvent asymptomatique ou s'accompagne de lésions minimales ou modérées d'herpès. Elle n'entraîne pas de dégradation marquée de la qualité de vie.

ZOVIRAX 5 % crème entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est modeste.

Cette spécialité est un traitement d'appoint.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par cette spécialité **reste faible**.

08 Recommandations de la Commission

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

- Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.
- Taux de remboursement : 15%.

Cet avis est disponible sur le site de la Haute Autorité de santé : <http://www.has-sante.fr>