



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 juillet 2012

ORAVIR 125 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 10 (CIP : 352 369-0)

ORAVIR 500 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 21 (CIP : 341 382-0)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

famciclovir

ATC : J05AB09 (antiviral à usage systémique)

Liste I

Dates des AMM (Procédure de reconnaissance mutuelle)

- ORAVIR 125 mg, comprimé pelliculé : 20 octobre 1999
- ORAVIR 500 mg, comprimé pelliculé : 8 juillet 1996

Motif de la demande : Modification des conditions d'inscription

Rectificatif d'AMM du 22 août 2011 suite à la procédure européenne d'arbitrage conformément à l'article 30 de la directive 2001/83/CE, en vue d'une harmonisation des RCP au niveau européen :

- Harmonisation des indications des deux dosages d'ORAVIR (125 mg et 500 mg)
- Extension d'indications :
 - o ***traitement du zona chez le patient adulte immunodéprimé***
 - o ***traitement des récurrences d'épisodes d'herpès génital chez le patient adulte immunodéprimé***
 - o ***prévention des récurrences d'herpès génital chez le patient adulte immunocompétent et chez le patient adulte immunodéprimé.***

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Famciclovir

1.2. Indication thérapeutiques (incluant les extensions d'indication en gras)¹

« Infections à Virus Varicelle-Zona (VZV) - Zona

ORAVIR est indiqué dans :

- le traitement du zona et du zona ophtalmique chez le patient adulte immunocompétent
- ***le traitement du zona chez le patient adulte immunodéprimé***

Infections à virus Herpes simplex (HSV) - herpès génital

ORAVIR est indiqué dans :

- le traitement du premier épisode et des récurrences d'herpès génital chez le patient adulte immunocompétent
- ***le traitement des récurrences d'épisodes d'herpès génital chez le patient adulte immunodéprimé***
- ***la prévention des récurrences d'herpès génital chez le patient adulte immunocompétent et chez le patient adulte immunodéprimé***

Les études cliniques n'ont été réalisées que chez des patients immunodéprimés infectés par le virus HSV dont l'immunodépression était due au VIH (voir rubrique 5.1 du RCP) ».

Note : Le nouveau libellé des indications des spécialités ORAVIR fait suite à une demande d'harmonisation de l'EMA au titre de l'article 30 de la Directive 2001/83/CE. Auparavant le libellé des indications thérapeutiques était le suivant :

▪ ORAVIR 125 mg, comprimé pelliculé :

« Traitement du premier épisode d'infections génitales à virus Herpès simplex et des récurrences ultérieures éventuelles chez le sujet immunocompétent. »

▪ ORAVIR 500 mg, comprimé pelliculé :

« Prévention des douleurs associées au zona (réduction de leur durée et de leur fréquence) chez le sujet immunocompétent de plus de 50 ans.

Prévention des complications oculaires du zona ophtalmique chez le sujet adulte immunocompétent. »

Le traitement doit être administré précocement, au plus tard avant la 72^{ème} heure suivant l'apparition des premières manifestations cutanées. »

1.3. Posologie (cf. RCP)

▪ **Zona chez le patient adulte immunocompétent**

500 mg trois fois par jour pendant sept jours.

Le traitement doit être débuté le plus tôt possible après le diagnostic du zona.

▪ **Zona chez le patient adulte immunodéprimé**

500 mg trois fois par jour pendant dix jours.

Le traitement doit être débuté le plus tôt possible après le diagnostic du zona.

▪ **Herpès génital chez le patient adulte immunocompétent**

Premier épisode d'herpès génital : 250 mg trois fois par jour pendant cinq jours. Le traitement doit être débuté dès que possible après le diagnostic du premier épisode d'herpès génital.

¹ Suite à la procédure européenne d'harmonisation, les indications de l'AMM des spécialités ORAVIR 125 mg et 500 mg, comprimé pelliculé, sont dorénavant communes.

Traitement épisodique des récurrences d'herpès génital : 125 mg deux fois par jour pendant cinq jours. Le traitement doit être débuté le plus tôt possible après l'apparition des symptômes prodromaux (par exemple picotements, démangeaisons, brûlure, douleurs) ou des lésions.

▪ **Récurrences d'herpès génital chez le patient adulte immunodéprimé**

Traitement épisodique des récurrences d'herpès génital : 500 mg deux fois par jour pendant sept jours. Le traitement doit être débuté le plus tôt possible après l'apparition des symptômes prodromaux (par exemple picotements, démangeaisons, brûlures, douleurs) ou des lésions.

▪ **Prévention des récurrences d'herpès génital chez le patient adulte immunocompétent**

250 mg deux fois par jour. Le traitement préventif doit être arrêté après un maximum de 12 mois de traitement antiviral continu afin de réévaluer la fréquence et la sévérité des récurrences. La période minimale de réévaluation doit inclure deux récurrences. Les patients pour lesquels l'infection est toujours importante pourront être amenés à recommencer un traitement préventif.

▪ **Prévention des récurrences d'herpès génital chez le patient adulte immunodéprimé**

500 mg deux fois par jour.

▪ **Sujet âgé (65 ans ou plus)**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en dehors d'une insuffisance rénale.

▪ **Enfant et adolescent**

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant et chez l'adolescent de moins de 18 ans en raison de l'absence de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité.

Cf. RCP pour les populations particulières : insuffisance rénale, insuffisance hépatique.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2012)

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 inverse exclus
 J05AB09 : Famciclovir

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

• Infections à Virus Varicelle-Zona (VZV) – Zona

DCI	Nom de la spécialité	Forme pharmaceutique	Indications (cf. Résumé des caractéristiques des produits)
Aciclovir	ZOVIRAX	800 mg, comprimé et ses génériques	Prévention des complications oculaires du zona ophtalmique, en administration précoce.
		800 mg/10 ml, suspension buvable en flacon	
		250 mg et 500 mg, poudre pour solution injectable et ses génériques	<u>Chez le sujet immunodéprimé :</u> - infections à virus Varicelle Zona (VZV), <u>Chez le sujet immunocompétent :</u> <u>Infections à VZV</u> - 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, - le nouveau-né avant toute éruption, lorsque la mère a débuté une varicelle dans les 5 jours précédents et les 2 jours suivants l'accouchement, - formes graves de varicelle chez l'enfant de moins de 1 an, varicelle compliquée, en particulier de pneumopathie varicelleuse.
Valaciclovir	ZELITREX	500 mg, comprimé pelliculé et ses génériques	<u>Infections à Virus Varicelle-Zona (VZV)</u> ZELITREX est indiqué dans le traitement du zona et du zona ophtalmique chez l'adulte immunocompétent (voir rubrique 4.4 du RCP). ZELITREX est indiqué dans le traitement du zona chez le patient adulte présentant une immunodépression légère ou modérée (voir rubrique 4.4 du RCP).

* à noter que ZELITREX et ses génériques possèdent également une indication dans la prophylaxie des infections et maladies à CMV, après transplantation d'organe, chez l'adulte et l'adolescent.

- **Infections à virus *Herpes simplex* (HSV) - herpès génital**

DCI	Nom de la spécialité	Posologie / Forme pharmaceutique	Indications (cf. RCP))
Aciclovir	ZOVIRAX	200 mg, comprimé et ses génériques	<u>Chez les sujets immunodéprimés</u> • prévention des infections à Herpes Simplex Virus (HSV) <u>Chez le sujet immunocompétent</u> • infections cutanées ou muqueuses : - Traitement des infections herpétiques cutanées ou muqueuses sévères, en particulier de l'herpès génital et des gingivo-stomatites herpétiques aiguës. - Traitement des récurrences d'herpès génital. - Prévention des infections à HSV chez les sujets souffrant d'au moins 6 récurrences par an. • infections ophtalmologiques
		200 mg/5 ml, suspension buvable en flacon	
		250 mg et 500 mg, poudre pour solution injectable et ses génériques	<u>Chez le sujet immunodéprimé</u> • infection à HSV <u>Chez le sujet immunocompétent</u> • Infections à HSV - primo-infection génitale herpétique sévère, - traitement des gingivo-stomatites herpétiques aiguës, lorsque la gêne fonctionnelle rend la voie orale impossible, - traitement du syndrome de Kaposi Juliusberg, • traitement de la méningo-encéphalite herpétique.
Valaciclovir	ZELITREX *	500 mg, comprimé pelliculé et ses génériques	<u>Infections à Virus Herpes Simplex (HSV)</u> ZELITREX est indiqué : • dans le traitement et la prévention des infections cutanées et muqueuses à HSV, incluant : - le traitement du premier épisode d'herpès génital chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immuno-déprimé, - le traitement des récurrences d'herpès génital chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé, - la prévention des récurrences d'herpès génital chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé, • dans le traitement et la prévention des infections récurrentes oculaires à HSV. Les études cliniques n'ont été réalisées que chez des patients immunodéprimés infectés par le HSV, dont l'immunodépression était due au VIH.

* à noter que ZELITREX et ses génériques possèdent également une indication dans la prophylaxie des infections et maladies à CMV, après transplantation d'organe, chez l'adulte et l'adolescent.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- ZOVIRAX crème, indiqué dans le traitement de la primo-infection d'herpès génital et des récurrences ultérieures éventuelles ; et dans le traitement de l'herpès labial.
- FOSCAVIR 6 g/250 ml, solution injectable pour perfusion en flacon, indiqué dans le traitement d'attaque des infections muco-cutanées à HSV résistants ou insensibles à l'aciclovir chez les patients immunodéprimés.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

➤ Indications préexistantes

• Infections à Virus Varicelle-Zona (VZV) - Zona

Les précédentes indications de ORAVIR 500 mg ont été étendues à ORAVIR 125 mg suite à la procédure européenne d'harmonisation, sans nouvelle étude *ad hoc*. Elles avaient été préalablement octroyées sur la base des études d'enregistrement de phase III d'efficacité et de tolérance :

- versus aciclovir (étude 007) et versus placebo (étude 008) dans le traitement du zona chez les patients immunocompétents,
- versus aciclovir (étude 098) dans le traitement du zona ophtalmique chez les patients immunocompétents.

• Infections à virus Herpes simplex (HSV) - herpès génital

Les précédentes indications de ORAVIR 125 mg ont été étendues à ORAVIR 500 mg suite à la procédure européenne d'harmonisation, sans nouvelle étude *ad hoc*. Elles avaient été préalablement octroyées sur la base des études d'enregistrement de phase III d'efficacité et de tolérance,

- versus aciclovir dans le traitement du premier épisode d'herpès génital chez les patients immunocompétents (études 004, 011 et 040),
- versus placebo dans le traitement des récurrences d'épisodes d'herpès génital chez les patients immunocompétents (études 035 et 036).

➤ Extension des indications des deux dosages d'ORAVIR (125mg et 500 mg)

Le dossier comporte plusieurs études cliniques contrôlées, randomisées, double aveugle, réalisées entre 1993 et 1996.

- traitement du zona chez les patients immunodéprimés : étude 086 de phase III, ayant démontré une efficacité du famciclovir à la dose de 500 mg 3 fois par jour pendant 10 jours équivalente à celle de l'aciclovir à la dose de 800 mg 5 fois par jour pendant 10 jours chez 148 patients âgés de 13 à 86 ans (moyenne d'âge 42 ans), immunodéprimés (Grefe de moelle osseuse, chimiothérapie) et ayant un zona sans complications nécessitant une administration IV d'aciclovir. Le traitement a été débuté dans les 72 heures suivant l'apparition du rash.
 - La proportion de patients avec de nouvelles lésions au cours du traitement (critère principal d'efficacité) a été de 77,5% (55/71) dans le groupe famciclovir versus 72,7% (56/77) dans le groupe aciclovir, soit une différence 4,7% ; IC95% [-9,2% ; 18,6%].
 - Le délai médian de cicatrisation complète a également été comparable entre les 2 groupes (20 jours versus 21 jours).
- traitement des récurrences d'épisodes d'herpès génital chez les patients immunodéprimés : étude 083 de phase III, ayant démontré une efficacité du famciclovir à la dose de 500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours équivalente à celle de l'aciclovir à la dose de 400 mg 5 fois par jour pendant 7 jours chez 352 patients âgés de 22 à 58 ans (moyenne d'âge 35 ans) infectés par le VIH (taux de CD4+ < 200 cellules/mm³ dans 48%) et ayant une récurrence d'épisodes d'herpes génital espacée d'au moins 2 semaines avec la lésion précédente. Le traitement a été débuté dans les 48 heures suivant l'apparition des lésions.

- La proportion de patients avec la formation d'au moins une nouvelle lésion au cours du traitement (critère principal) a été de 16,7% (25/150) dans le groupe famciclovir versus 13,3% (19/143) dans le groupe aciclovir, soit une différence de 3,4% ; IC95% [-4,8 ; 11,5].
- Le délai médian de cicatrisation a également été comparable entre les deux groupes (7 jours), ainsi que le délai médian jusqu'à l'arrêt de l'excrétion virale (2 jours) et la disparition des symptômes associés aux lésions (4 jours).
- **prévention des récurrences d'épisodes d'herpès génital chez les patients immunocompétents** : études 033 et 049 de phase III, ayant démontré après 52 semaines de traitement, une efficacité supérieure du famciclovir 250 mg 2 fois par jour par rapport au placebo chez des patients âgés d'au moins 18 ans et avec au moins 6 récurrences d'épisodes d'herpès génital dans les 24 mois précédents (> 12 récurrences/24 mois dans plus de 60% des cas).
- Le délai médian d'apparition de la première récurrence d'épisodes d'herpès génital cliniquement confirmée (critère principal d'efficacité) a été plus long dans le groupe famciclovir que dans le groupe placebo : 365 jours versus 67 jours (HR=2,8, IC95 [1,9 ; 4,1]) dans l'étude 033 et 336 jours versus 47 jours (HR=3,3, IC95 [2,3 ; 4,8]) dans l'étude 049.
- La proportion de patients sans récurrence d'épisodes d'herpès génital cliniquement confirmée à 12 mois a été plus importante dans les groupes famciclovir que dans les groupes placebo (46% versus 13% dans l'étude 033 et 45% versus 12% dans l'étude 049 ; p<0,001).
- Le nombre annuel médian de récurrences cliniquement confirmées a été de 0 versus 3,8 dans l'étude 033 et 1 versus 4,4 dans l'étude 049 (p=0,0001).
- **prévention des récurrences d'épisodes d'herpès génital chez les patients immunodéprimés** : étude 102 de phase IIb (étude pilote), ayant montré une efficacité supérieure du famciclovir 500 mg 2 fois par jour pendant 8 semaines par rapport au placebo chez 48 patients âgés de plus de 18 ans (moyenne d'âge 37,5 ans) infectés par le VIH (taux de CD4+ moyen 353 cellules/mm³), sans antécédent de récurrences sévères nécessitant systématiquement un traitement par aciclovir. La proportion de jours avec une excrétion virale dans la zone anogénitale (critère principal d'efficacité) a été de 0,8% vs 9,1%. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ce bénéfice, notamment sur des critères plus solides (récurrence sous traitement), compte tenu de la faiblesse des effectifs inclus et de la durée de suivi limitée.

3.2. Tolérance

Les résultats issus des nouvelles études chez les sujets immunodéprimés, n'ont pas mis en évidence de profil de tolérance particulier dans cette population par rapport à celui observé chez l'immunocompétent. Les données pharmacovigilance (PSUR couvrant la période du 1^{er} Janvier 2007 au 31 décembre 2011) ne modifient pas le profil de tolérance connu du famciclovir.

3.3. Conclusion

Dans le traitement du zona chez les patients immunodéprimés, le famciclovir à la dose de 500 mg 3 fois par jour pendant 10 jours a été aussi efficace que l'aciclovir à la dose de 800 mg 5 fois par jour pendant 10 jours chez des patients immunodéprimés (Grefe de moelle osseuse, chimiothérapie) ayant un diagnostic clinique de zona non compliqué.

Dans le traitement des récurrences d'épisodes d'herpès génital chez les patients immunodéprimés, le famciclovir à la dose de 500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours a été aussi efficace que l'aciclovir à la dose de 400 mg 5 fois par jour pendant 7 jours chez des patients infectés par le VIH avec déficit immunitaire modéré à sévère.

Dans la prévention des récurrences d'épisodes d'herpès génital chez les patients immunocompétents, l'efficacité du famciclovir 250 mg 2 fois par jour a été démontrée par rapport à un placebo, pendant 52 semaines, chez des patients avec au moins 6 récurrences d'épisodes d'herpès génital dans les 24 mois précédents (> 12 récurrences/24 mois dans plus de 60% des cas).

Dans la prévention des récurrences d'épisodes d'herpès génital chez les patients immunodéprimés, l'efficacité du famciclovir 500 mg 2 fois par jour par a été évaluée versus placebo dans une étude pilote chez des patients infectés par le VIH avec déficit immunitaire modéré. Dans cette indication, le niveau de preuve d'efficacité est plus faible que celui des autres antiviraux (aciclovir ou valaciclovir)².

Les données disponibles montrent un profil de tolérance satisfaisant chez les sujets immunodéprimés et comparable à celui observé chez l'immunocompétent.

3.4. Place dans la stratégie thérapeutique

➤ Prise en charge du Zona³

• *Patients immunocompétents*

Les antiviraux sous forme topique ne sont pas efficaces dans le traitement du zona. Seuls les antiviraux systémiques (aciclovir⁴ à la dose de 800 mg 5 par jour pendant 7 à 10 jours, **famciclovir à la dose de 500 mg 3 fois par jour pendant 7 jours** et valaciclovir à la dose de 1 000 mg 3 fois par jour pendant 7 jours) sont très fortement recommandés chez les patients immunocompétents avec :

- un âge d'au moins 50 ans,
- une douleur modérée à sévère,
- un rash modéré à sévère,
- sans lésions sur le tronc.

Pour les autres patients, à plus faible risque, le niveau de preuve d'efficacité des antiviraux systémiques n'est pas établi. L'utilisation de ces traitements peut cependant être utile pour prévenir les douleurs post-zostériennes.

² Conant MA, Valaciclovir versus acyclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals : two randomised trials. International Journal of STD & AIDS 2002; 13 : 12-21.

³ Dworkin R. Johnson R. Breuer J. et al. Recommendations for the management of herpes zoster. Clinical Infectious Diseases 2007;44:S1-26

⁴ Forme orale indiquée dans le cadre de son AMM uniquement au traitement du zona ophtalmique chez le patient immunocompétent.

- *Patients immunodéprimés*

Chez les patients avec une transplantation d'organe, une greffe de moelle osseuse ou sous chimiothérapie antinéoplasique, l'aciclovir par voie intraveineuse est le traitement de choix des patients avec une immunodépression sévère ou chez les sujets immunodéprimés avec une suspicion de forme disséminée au niveau viscérale. Lorsque l'infection est contrôlée, un relais par voie orale peut être mis en place. Chez les patients avec une immunodépression peu sévère, un traitement par antivirale systémique administrée par voie orale (aciclovir à la dose de 800 mg 5 fois par jour⁴, **famciclovir à la dose de 500 mg 3 fois par jour** et valaciclovir à la dose de 1 000 mg 3 fois par jour) avec un suivi clinique est recommandé. Compte tenu de la plus grande facilité d'utilisation, le famciclovir et le valaciclovir sont à privilégier par rapport à l'aciclovir par voie orale.

Un traitement par antiviral systémique administré par voie orale (aciclovir, **famciclovir** et valaciclovir) est recommandé jusqu'à la cicatrisation complète des lésions chez les patients séropositifs au VIH. Il est également recommandé de traiter systématiquement les patients avec un zona ophtalmique. Une résistance à l'aciclovir (mutation du gène codant pour la thymidine kinase) a été rarement observée chez des patients immunodéprimés, plus particulièrement chez ceux avec le VIH. Dans ce cas, un traitement alternatif (administration intraveineuse de foscarnet ou de cidofovir⁵) doit être débuté.

➤ Prise en charge des infections à HSV – Herpès génital⁶

Traitement curatif

- *Traitement de la primo-infection chez les patients immunocompétents*

Dans les 5 jours suivants les premiers signes cliniques ou si des lésions continuent à se former, il est recommandé de traiter les patients pendant 5 jours par des antiviraux oraux, qui permettent une réduction de la durée et de la sévérité du premier épisode d'herpès génital (Ib,A). Les antiviraux à usage topique ne sont pas recommandés. Les antiviraux à usage parentérale sont uniquement recommandés pour les patients ayant des problèmes de déglutition ou présentant des vomissements sévères.

Les antiviraux oraux recommandés sont :

- l'aciclovir à la dose de 200 mg 5 fois par jour ou de 400 mg 3 fois par jour,
- le famciclovir à la dose de 250 mg 3 fois par jour,
- le valaciclovir à la dose de 500 mg 2 fois par jour.

Les patients avec des symptômes généraux, le développement de nouvelles lésions ou des complications au-delà des 5 jours de traitement doivent poursuivre le traitement.

- *traitement des récurrences chez les patients immunocompétents*

La décision de traiter repose sur la fréquence des récurrences d'épisodes d'herpès génital, la sévérité des symptômes et l'activité sexuelle du patient. En cas de nécessité d'un traitement pharmacologique, il est recommandé de traiter dès les premiers symptômes cliniques les patients pendant 5 jours par des antiviraux oraux, qui permettent une réduction de la durée médiane de l'épisode de 1 à 2 jours (Ib,A). Les antiviraux oraux recommandés sont :

- l'aciclovir à la dose de 200 mg 5 fois par jour ou de 400 mg 3 fois par jour,
- **le famciclovir à la dose de 125 mg 2 fois par jour,**
- le valaciclovir à la dose de 500 mg 2 fois par jour.

Des schémas avec une durée de traitement plus courte sont également possibles avec une efficacité comparable (Ib,A) :

- l'aciclovir à la dose de 800 mg 3 fois par jour pendant 2 jours,
- **le famciclovir à la dose de 1 000 mg 2 fois par jour pendant 1 jour,**
- le valaciclovir à la dose de 500 mg 2 fois par jour pendant 3 jours.

⁵ Hors indication de l'AMM.

⁶ Patel R. Alderson S. Geretti A. et al. European guideline for the management of genital herpes, 2010. Int J STD AIDS. 2011 Jan;22:1-10.

- *Traitement des récurrences chez les patients immunodéprimés*

Chez les patients avec une immunodépression avérée, il est recommandé de doubler les doses standards (Ib,B) et de continuer le traitement au-delà de 5 jours. L'efficacité des schémas avec une durée de traitement plus courte n'ont pas été évalués chez ce type de patients.

Prévention

- *Prévention des récurrences chez les patients immunocompétents*

La décision du traitement préventif repose sur la fréquence des récurrences d'épisodes d'herpès génital, l'impact de la maladie sur le patient et les inconvénients de la prise d'un traitement continu. Elle doit être réévaluée annuellement.

Les antiviraux oraux recommandés sont :

- l'aciclovir à la dose quotidienne de 800 mg en plusieurs prises par jour,
- **le famciclovir à la dose de 250 mg 2 fois par jour,**
- le valaciclovir à la dose de 250 mg 2 fois par jour.

En cas d'échec du traitement préventif, les doses quotidiennes de famciclovir ou de valaciclovir peuvent être doublées.

- *Prévention des récurrences chez les patients immunodéprimés*

Un traitement préventif par valaciclovir à la dose de 500 mg 2 fois par jour ou par aciclovir à la dose de 400 mg 2 fois par jour est recommandé (Ib,A). En cas d'échec du traitement préventif, les doses quotidiennes de valaciclovir ou d'aciclovir peuvent être doublées. Si le traitement préventif n'est toujours pas suffisamment efficace, il est recommandé d'utiliser le **famciclovir à la dose de 500 mg 2 fois par jour** (IIa,B).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Indications préexistantes

Le nouveau libellé des indications des spécialités ORAVIR (125 mg et 500 mg), suite à la procédure européenne d'harmonisation, précise certaines indications préexistantes sans réellement les modifier.

Le service médical rendu des spécialités ORAVIR est :

- **important** dans le traitement du zona et du zona ophtalmique chez le patient adulte immunocompétent
- **important** dans le traitement du premier épisode et des récurrences d'herpès génital chez le patient adulte immunocompétent

Extension d'indications

Par ailleurs, des indications correspondant à des populations restreintes (notamment sujets immunodéprimés), ont été rajoutées en cohérence avec la pratique clinique :

Traitement du zona chez le patient adulte immunodéprimé

La gravité du zona est liée aux éventuelles atteintes oculaires et aux douleurs résiduelles possibles. Les douleurs d'origine neuropathique altèrent la qualité de vie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ORAVIR est moyen.

Il s'agit d'un traitement préventif.

ORAVIR est un traitement de première intention.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

En cas d'immunodépression, le zona, quelle que soit la forme justifie un traitement par aciclovir IV. Un traitement oral par valaciclovir ou famciclovir peut être envisagé pour les patients ayant une immunodépression stable, non sévère (tumeur solide en dehors des phases de traitement, infection à VIH avec déficit immunitaire modéré), sous réserve d'une localisation initiale monométamérique et d'une surveillance clinique rapprochée.

Le service médical rendu par ORAVIR **est important** dans le traitement du zona chez le patient adulte présentant une immunodépression légère ou modérée.

Traitement des récurrences d'épisodes d'herpès génital chez le patient adulte immunodéprimé.

Le premier épisode d'infection génitale à virus *Herpes simplex* et les récurrences ultérieures éventuelles peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie. Chez les patients immunodéprimés ces infections sont généralement plus sévères et sont plus fréquemment susceptibles d'entraîner des complications.

ORAVIR entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/ effets indésirables d'ORAVIR est moyen.

ORAVIR est un traitement de première intention.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu d'ORAVIR dans cette indication **est important**.

Prévention des récurrences d'herpès génital chez le patient adulte immunocompétent et chez le patient adulte immunodéprimé.

La survenue répétée de récurrences d'infections génitales à virus *Herpes simplex* entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie. Chez les patients immunodéprimés ces

infections sont généralement plus sévères et plus fréquemment susceptibles d'entraîner des complications.

ORAVIR entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables d'ORAVIR est important. Cependant, chez le patient immunodéprimé, le niveau de preuve d'efficacité est plus faible que celui des autres antiviraux (aciclovir ou valacicvir).

ORAVIR est un traitement de première intention chez les sujets immunocompétents et de deuxième intention chez les sujets immunodéprimés.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu d'ORAVIR dans cette indication **est important**.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ORAVIR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'herpès chez l'immunodéprimé et l'immunocompétent, ainsi que dans la prise en charge du zona chez l'immunodéprimé, par rapport à l'aciclovir et au valaciclovir par voie orale.

4.3. Population cible

L'harmonisation des indications préexistantes des deux spécialités ORAVIR (125 mg et 500 mg) et l'extension des indications, notamment au traitement des infections à VZV et au traitement des infections à HSV chez l'adulte immunodéprimé, telle que définie par le nouveau libellé de l'autorisation de mise sur le marché correspond à la reconnaissance de pratiques établies et ne devrait pas entraîner d'augmentation sensible du nombre de patients actuellement traités par ORAVIR toutes indications confondues. Selon les données de ventes (GERS 2011), en 2011, le nombre d'unités vendues a été de 2 990 en ville et 459 à l'hôpital.

Estimation de la population cible dans les nouvelles indications

➤ Dans le traitement du zona chez le patient immunodéprimé

Les étiologies de l'immunodépression sont variées. Il est possible d'estimer le nombre d'immunodéprimés en France à partir des données suivantes :

- d'après les données de l'InVS⁷, 35 800 personnes infectées par le VIH étaient au stade SIDA en France en 2009,
- d'après les données de l'INCa⁸, 273 300 patients ont été traités par une chimiothérapie antinéoplasique en France en 2009,
- le rapport de l'Agence de la biomédecine⁹ fait état de 4 708 greffes d'organes et 4 718 greffes de moelle osseuse réalisées en France en 2010.

Ces étiologies représentent les principales causes d'immunodépression en France. Au final, la population des patients immunodéprimés peut être estimée à environ 320 000 personnes. L'ensemble de ces personnes présente un risque élevé de réactivation du VZV et de développement d'un épisode de zona. Aucune donnée ne permet cependant d'évaluer la prévalence du zona chez les immunodéprimés. Il est toutefois possible de supposer que, chez ces personnes à risque, l'incidence est au moins égale à celle observée en population générale, soit 1,2 à 3,4/1 000 personnes par an. Par conséquent, un minimum de 400 à 1 000 patients serait concerné par cette indication.

⁷ Cazein F., Lot F., Pillonel J. et al. Surveillance de l'infection à VIH-sida en France, 2009. BEH thématique 2010 ; 45-46. Disponible sur http://opac.invs.sante.fr/doc num.php?explnum_id=140

⁸ Institut National du Cancer. Situation de la chimiothérapie des cancers en 2010. Disponible sur : http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/5771-situation-de-la-chimiotherapie-des-cancers-en-2010

⁹ Agence de la Biomédecine. Rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe 2010. Disponible en ligne : <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2010/accueil.htm> .

➤ Traitement des récurrences d'épisodes d'herpès génital chez le patient adulte immunodéprimé

Comme estimé précédemment, environ 320 000 personnes seraient immunodéprimées en France. Aucune donnée ne permet d'évaluer la prévalence de l'herpès génital chez les immunodéprimés. Il est toutefois possible de supposer que, chez ces personnes à risque, la prévalence est au moins égale à celle observée dans la population générale¹⁰, soit 2,5%. Par conséquent, au minimum 8 000 patients seraient concernés par cette indication.

➤ Prévention des récurrences d'herpès génital chez le patient adulte immunocompétent et chez le patient adulte immunodéprimé

Aucune donnée ne permet d'évaluer le nombre de personnes immunocompétentes ou immunodéprimées, ayant présenté un premier épisode d'herpès génital et à risque de récurrences.

4.4. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les extensions d'indications et posologies de l'AMM.

4.4.1. Conditionnements

ORAVIR 125 mg, comprimé (B/10) est plus particulièrement adapté à la prise en charge des infections à HSV du fait des posologies plus faibles dans cette indication.

En revanche, ORAVIR 500 mg, comprimé convient aux traitements nécessitant des doses de 500 mg par prise, notamment chez les patients immunodéprimés.

4.4.2. Taux de remboursement : 65%

¹⁰ Bossi P. Genital herpes: epidemiology, transmission, clinic, asymptomatic viral excretion, impact on other sexually transmitted diseases, prevention, and treatment. Ann Dermatol Venereol. 2002 ;129:477-93.