

AVIS DE LA COMMISSION

24 janvier 2001

ZOVIRAX 200 mg, comprimés B/25

ZOVIRAX 200 mg/5 ml, suspension buvable, flacon de 125 ml

Laboratoire GLAXOWELLCOME

Aciclovir

Liste I

Date de l'AMM : 8 août 2000

Spécialités inscrites sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités

Motif :

Extension des indications au

- traitement des infections herpétiques cutanées ou muqueuses sévères (autres que génitale) en particulier gingivo-stomatites herpétiques aiguës
- traitement et à la prévention d'infections oculaires à HSV .

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif :

Aciclovir

Originalité :

Dans le cadre de la révision des indications des spécialités contenant de l'aciclovir par voie orale, les indications thérapeutiques ont été élargies au :

- **traitement des infections herpétiques cutanées ou muqueuses sévères autres que génitale**
(en particulier gingivo-stomatites herpétiques aiguës)
- **traitement et à la prévention d'infections oculaires à HSV .**

En revanche, le traitement oral n'est plus indiqué dans le traitement de la primo-infection génitale des infections à virus HSV chez les sujets immunodéprimés.

Propriétés pharmacodynamiques :

Antiviral.

L'aciclovir est un inhibiteur spécifique des herpès virus, avec une activité in vitro sur les virus *Herpes simplex* (HSV) types 1 et 2, Varicelle-zona (VZV).

L'étude d'un grand nombre d'isolats cliniques lors de traitement curatif ou préventif par l'aciclovir a montré qu'une diminution de la sensibilité à l'aciclovir est extrêmement rare chez le sujet immunocompétent. Chez les sujets immunodéficients (tels que transplantés d'organe ou de moëlle osseuse, sujets recevant une chimiothérapie anticancéreuse et sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) une diminution de sensibilité a été mise en évidence de façon occasionnelle.

Pharmacocinétique :

Après prise orale de 200 mg d'aciclovir, environ 20 pour cent de la dose est résorbée. La concentration plasmatique maximale est obtenue en une à deux heures. La demi-vie plasmatique est d'environ 3 heures.

L'aciclovir diffuse dans les tissus notamment cerveau, reins, poumons, foie, muscles, sécrétions vaginales, liquide vésiculaire herpétique.

Les taux dans le liquide céphalorachidien sont environ 50 % des concentrations plasmatiques.

L'aciclovir est peu lié aux protéines plasmatiques (9 à 33 pour cent).

Biotransformation: l'aciclovir est peu métabolisé. Le principal métabolite, la 9-(carboxyméthoxyméthyl)guanine, possède de faibles propriétés antivirales.

Élimination : la voie majeure d'élimination est rénale. Les deux tiers de l'aciclovir sont ainsi éliminés sous forme inchangée et les quantités d'aciclovir et de métabolites retrouvées dans les urines de 24 heures sont comprises entre 70 et 99 % de la dose injectée.

Indication :

Chez le sujet immunodéprimé :

Prévention des infections à Virus Herpes Simplex chez les sujets immunodéprimés.

Chez le 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 gingivo-stomatites 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'œil,

Traitement des kératites et kérato-uvéites à HSV.

Posologie :

La forme comprimé est réservée à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

Chez l'immunodéprimé

Prévention des infections à Virus Herpes Simplex chez le sujet immunodéprimé : 4 comprimés à 200 mg ou 4 doses de 200 mg (5 ml) par jour, à prendre à intervalles réguliers, tout au long de la phase d'immunodépression pendant laquelle une prophylaxie antiherpétique est souhaitée.

Chez le sujet immunocompétent

Infections cutanées ou muqueuses

- Traitement des infections herpétiques cutanées ou muqueuses sévères : 5 comprimés à 200 mg ou 5 doses de 200 mg (5 ml) par jour, à prendre à intervalles réguliers, pendant 5 à 10 jours.

- Traitement des récurrences d'herpès génital : 5 comprimés à 200 mg ou 5 doses de 200 mg (5 ml) par jour, à prendre à intervalles réguliers, pendant 5 jours. Le traitement doit être commencé le plus tôt possible, dès l'apparition des symptômes.

- Prévention des infections à Virus Herpes Simplex, chez les sujets souffrant d'au moins 6 récurrences par an : 4 comprimés à 200 mg ou 2 doses de 400 mg (10 ml) par jour, répartis en 2 prises. Le traitement sera réévalué à des intervalles de temps de 6 à 12 mois, afin d'évaluer tout changement possible lié à l'évolution naturelle de la maladie.

Infections ophtalmologiques

Prévention des récurrences d'infections oculaires à HSV :

- kératites épithéliales après 3 récurrences par an, kératites stromales et kérato-uvéites après 2 récurrences par an : 4 comprimés à 200 mg ou 2 doses de 400 mg (10 ml) par jour, répartis en 2 prises. Le traitement sera réévalué à des intervalles de temps de 6 à 12 mois, afin d'évaluer tout changement possible lié à l'évolution naturelle de la maladie.
- en cas de chirurgie de l'œil : 4 comprimés à 200 mg ou 2 doses de 400 mg (10 ml) par jour, répartis en 2 prises.

Traitement des infections oculaires à HSV :

kératites et kérato-uvéites : 10 comprimés à 200 mg par jour, répartis en 5 prises.

Forme comprimé : chez l'enfant de plus de 6 ans la posologie est la même que chez l'adulte.

Forme suspension buvable : chez l'enfant de plus de 2 ans, la posologie est la même que chez l'adulte.

Chez l'insuffisant rénal : se référer au résumé des caractéristiques du produit

II – MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC 2000

J	:	Anti-infectieux généraux à usage systémique
05	:	Antiviraux à usage systémique
A	:	Médicaments à usage direct sur le virus
B	:	Nucléosides
01	:	Aciclovir

Classement dans la nomenclature ACP

J	:	Anti-infectieux
C3	:	Infections virales
P1-2	:	Antiviraux actifs sur les herpès virus
	:	Aciclovir

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Infections herpétiques cutanées ou muqueuses sévères (l'herpes génital était déjà mentionné) en particulier gingivo-stomatites herpétiques aiguës

Médicaments de comparaison : spécialités contenant de l'aciclovir voie orale au même dosage

Aciclovir BIOGARAN 200 mg comprimés
Aciclovir GNR 200 mg comprimés
Aciclovir Merck 200 mg comprimés
Aciclovir RPG 200 mg comprimés

Médicaments à même visée thérapeutique (les indications ne sont pas strictement superposables):

ZELITREX 500 mg comprimé (indication commune = prévention des infections à virus Herpes Simplex et traitement du premier épisode d'infections génitales) ne possède pas d'indications ophtalmologiques dans l'herpes, en revanche possède des indications dans la prévention des douleurs associées au zona et prévention des complications oculaires du zona ophtalmique.

ORAVIR 125 mg dans l'indication : (indication commune = traitement du premier épisode d'infections génitales (non commercialisé)

Indications ophtalmologiques

Médicament de comparaison :

spécialités contenant de l'aciclovir voie orale au même dosage

Aciclovir BIOGARAN 200 mg comprimés
Aciclovir GNR 200 mg comprimés
Aciclovir Merck 200 mg comprimés
Aciclovir RPG 200 mg comprimés

Médicaments à même visée thérapeutique :

(traitement de certaines kératites superficielles : médicaments à usage local)

Aciclovir MERCK pommade ophtalmique
TRIFLURIDINE
TRIPHERPINE VIRGAN gel ophtalmique
VIROPHTA collyre
ZOVIRAX pommade ophtalmique

Evaluation concurrentielle

. Médicaments de comparaison au titre de l'article R.163-18 du code de la sécurité sociale, et notamment :

- le premier en nombre de journées de traitement :
ZOVIRAX mg comprimé
- le plus économique en coût de traitement journalier :
Aciclovir GNR 200 mg comprimé
- le dernier inscrit :
Aciclovir BIOGARAN 200 mg comprimé

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (1999)
Journal Officiel

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Des données et des avis d'experts ont confirmé l'efficacité de l'aciclovir dans ces nouvelles indications.

Service médical rendu

Les infections à virus HSV (cutanées, muqueuses ou oculaires) peuvent évoluer vers des formes graves.

Dans les nouvelles indications, le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Les alternatives sont peu nombreuses.

Il s'agit d'un traitement curatif ou préventif.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement de première intention.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Amélioration du service médical rendu

Le niveau d'amélioration du service médical rendu précédemment attribué à ZOVIRAX 200 mg (voie orale) est confirmé par son intérêt dans les nouvelles indications.

Stratégie thérapeutique

Infections herpétiques cutanées ou muqueuses sévères (autres que génitales) :

- panaris herpétiques, primo-infection cutanée du visage....
- gingivo-stomatites herpétiques aiguës chez les patients présentant un tableau clinique de « primo-infection ».

Cette infection est courante chez l'enfant, avec un pic de fréquence entre 2 et 7 ans. L'aciclovir est préférentiellement utilisé par voie intra-veineuse en raison d'une gêne fonctionnelle fréquente qui rend difficile le traitement par voie orale.

Il n'y a pas de différence en terme d'efficacité entre les voies orale et injectable.

Infections oculaires à HSV

L'administration de l'aciclovir par voie générale permet d'éviter de recourir aux fortes doses d'antiviraux locaux et d'éviter ainsi l'aggravation des lésions épithéliales.

Cependant les antiviraux disponibles actuellement ne permettent pas la suppression de la latence virale et donc l'apparition des récurrences herpétiques.

Population cible

Les extensions d'indication thérapeutique de ZOVIRAX telles que définies par le nouveau libellé de l'autorisation de mise sur le marché ne sont que la reconnaissance de pratiques établies.

Ces extensions d'indication thérapeutique ne devraient donc pas entraîner d'augmentation sensible du nombre de patients actuellement traités par ZOVIRAX.

Recommandations de la Commission de la Transparence

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

Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %