

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la Commission

9 janvier 2002

ZELITREX 500 mg, comprimé pelliculé B/10 – B/42 – B/112 - B/80

Laboratoires GLAXOSMITHKLINE

valaciclovir

Liste I

Date de l'AMM : 8 février 1995 rectificatif 24 septembre 2001

Spécialités inscrites sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités : B/10 – B/42 – B/112

Spécialité inscrite sur la liste d'agrément à l'usage des Collectivités : B/80

Motif de la demande :

Extension des indications thérapeutiques chez le sujet immunocompétent au traitement et à la prévention des récurrences d'infections oculaires à virus *Herpes simplex*

1 - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif :

valaciclovir

1.2 Indications (Rappel) :

Infections à Virus Varicelle-Zona :

- 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.

Infections à Virus Herpes simplex :

- Traitement du premier épisode d'infections génitales à virus *Herpes simplex* et des récurrences ultérieures éventuelles.

Le valaciclovir n'a pas été évalué dans le traitement de l'herpès génital de l'immunodéprimé.

- Prévention des infections génitales récidivantes à virus Herpes simplex chez le sujet immunocompétent souffrant au moins de 6 récurrences par an.

Infections à Cytomégalovirus :

- Prévention des infections et des maladies à cytomégalovirus (CMV), après greffe d'organe, tout particulièrement après transplantation rénale, à l'exclusion des transplantations pulmonaires.

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

Extension des indications :

Infections à Virus Herpes simplex

- **Prévention des récurrences d'infections oculaires à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunocompétent :**
 - . Kératites épithéliales après 3 récurrences par an 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 virus *Herpes simplex* chez le sujet immunocompétent à l'exclusion des atteintes sévères.***

1.3 Posologie (dans l'extension d'indication):

Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans :

- Prévention des récurrences d'infections oculaires à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunocompétent :
 - . Kératite épithéliale après 3 récurrences par an, kératite stromale et kérato-uvéite après 2 récurrences par an : 1 comprimé à 500 mg par jour. 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 : 1 comprimé à 500 mg par jour.
- Traitement des kératites et kérato-uvéites à virus *Herpes simplex* : 2 comprimés à 500 mg par jour en 1 ou 2 prises.

Chez les sujets âgés et les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques et chez l'enfant de moins de 12 ans : se référer au résumé des caractéristiques du produit

1.4 Pharmacocinétique :

Le valaciclovir est un précurseur de l'aciclovir.

La biodisponibilité de l'aciclovir à partir du valaciclovir est de 54 %.

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement dans la classification ATC 2001

J	:	Anti-infectieux généraux à usage systémique
05	:	Antiviraux à usage systémique
A	:	Médicaments à usage direct sur le virus
B	:	Nucléoside
11	:	valaciclovir

2-2 Médicaments à même visée thérapeutique dans les infections à Virus Herpes simplex (traitement de certaines kératites superficielles : médicaments à usage local)

ZOVIRAX pommade ophtalmique

Aciclovir MERCK pommade ophtalmique

Aciclovir RPG pommade ophtalmique

TRIPHERPINE VIRGAN gel ophtalmique

VIROPHTA collyre

2-3 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique dans les infections à Virus Herpes simplex

aciclovir 200mg comprimé (ZOVIRAX 200 mg comprimés) et ses génériques
aciclovir BIOGARAN 200 mg comprimés
aciclovir GNR 200 mg comprimés
aciclovir MERCK 200 mg comprimés
aciclovir RPG 200 mg comprimés

ZOVIRAX 200 mg suspension buvable

2- 4 Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison :

- le premier en nombre de journées de traitement :
aciclovir 200mg comprimé (ZOVIRAX 200 mg comprimés)
- les plus économiques en coût de traitement journalier :
aciclovir BIOGARAN 200 mg comprimés
aciclovir MERCK 200 mg comprimés
aciclovir RPG 200 mg comprimés
- le dernier inscrit :
aciclovir RPG 200 mg comprimé

3 – ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier comporte :

- notamment une étude de pharmacocinétique évaluant la pénétration intra-oculaire de l'aciclovir après administration par voie orale d'aciclovir ou de valaciclovir .
- une revue bibliographique confirmant l'efficacité de l'aciclovir dans ces nouvelles indications.

4 – CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LATRANS-PARENCE

4-1 Service médical rendu

Les infections oculaires à virus Herpes simplex 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.

4-2 Amélioration du service médical rendu

Cette spécialité représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à ZOVIRAX 200 mg comprimés et suspension buvable 200mg/5ml en terme de commodité d'emploi compte tenu de son schéma d'administration simplifié :

- dans la prévention des récurrences d'infections oculaires à virus *Herpes simplex* et en cas de chirurgie de l'œil : 1 comprimé/jour au lieu de 4 comprimés à 200 mg/jour ou 2 doses de suspension buvable de 400 mg (10 ml) répartis en 2 prises par jour.
- dans le traitement des kératites et kérato-uvéites à virus *Herpes simplex* : 2 comprimés à 500 mg, en 1 ou 2 prises au lieu de 10 comprimés ou 5 doses de suspension buvable de 400 mg/jour répartis en 5 prises par jour.

Il est à noter que ZELITREX comprimé n'est indiqué qu'à partir de l'âge de 12 ans (ZOVIRAX comprimé et ses génériques sont indiqués à partir de l'âge de 6 ans ZOVIRAX suspension buvable : posologie mentionnée dès l'âge de 2 ans).

4-3 Place dans la stratégie thérapeutique

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

4- 4 Population cible

L'extension des indications de ZELITREX telles que définies par le nouveau libellé de l'autorisation de mise sur le marché ne sont que la reconnaissance de pratiques établies.

Cette extension des indications ne devrait pas entraîner d'augmentation sensible du nombre de patients actuellement traités par ZELITREX.

4-5 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 l'indication et posologie de l'AMM.

Conditionnement : La firme propose plusieurs conditionnements ; seul le conditionnement en boîte de 10 est adapté aux conditions de prescription .

Taux de remboursement : 65%