

AVIS DE LA COMMISSION

21 juillet 2004

ZELITREX 500 mg, comprimé enrobé
Boîte de 10, boîte de 42, boîte de 112

Laboratoires GlaxoSmithKline

valaciclovir

Liste I

Date de l'AMM et de son rectificatif : AMM du 8 février 1995, rectificatif du 29 mars 2004

Spécialités inscrites sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités

Motif de la demande :

Extension d'indication dans la prévention des infections oro-faciales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunocompétent souffrant au moins de 6 récurrences par an (rectificatif d'AMM du 29 mars 2003).

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

valaciclovir

Le valaciclovir est un précurseur de l'aciclovir.

1.2. Originalité

Il s'agit d'une extension d'indication dans la prévention des infections oro-faciales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunocompétent souffrant d'au moins 6 récurrences par an.

1.3. 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.
- Prévention des récidives d'infections oculaires à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunocompétent :
 - . 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 virus *Herpes simplex* chez le sujet immunocompétent à l'exclusion des atteintes sévères

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 restera donc exposé à la même fréquence de récurrences qu'auparavant.

Extension des indications :

Infections à Virus Herpes simplex :

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

1.4. Posologie (dans l'extension d'indication)

- Prévention des infections oro-faciales récidivantes à virus *Herpes simplex* : 500 mg par jour en une seule prise.
Dans cette indication, une réévaluation de l'intérêt du traitement devra être faite après 6 à 12 mois de traitement.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2004)

J	:	Anti-infectieux à usage systémique
J05	:	Antiviraux à usage systémique
J05A	:	Antiviraux à action directe
J05AB	:	Nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcriptase reverse exclusifs
J05AB11	:	valaciclovir

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison (dans l'extension d'indication)

aciclovir 200 mg comprimé – ZOVIRAX 200 mg et ses génériques.
aciclovir 200 mg/5mL suspension buvable – ZOVIRAX 200 mg/5mL.

Rappel: les indications de ZELITREX 500 mg et de ZOVIRAX 200 mg ne sont pas superposables.

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement :

aciclovir 200 mg comprimé - ZOVIRAX 200 mg, boîte de 25

Le plus économique en coût de traitement :

aciclovir 200 mg comprimé - ACICLOVIR EG 200 mg, boîte de 25

Le dernier inscrit :

aciclovir 200 mg comprimé - ACICLOVIR TEVA 200 mg, boîte de 25 (J.O. du 26 février 2003)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier comporte une analyse poolée de deux études d'efficacité du valaciclovir versus placebo (2002).

3.1. Efficacité

Etude Baker D. et Eisen D. (2002)

Analyse poolée de deux études évaluant l'efficacité du valaciclovir versus placebo, en double aveugle, randomisées réalisées chez 95 patients adultes avec une sérologie positive à *Herpes simplex* (HSV1) et au moins 4 épisodes d'herpès labial dans l'année précédant l'étude.

Les deux études ont été effectuées selon le même protocole. Les patients ont été répartis en deux groupes parallèles et ont reçu 500 mg de valaciclovir ou un placebo une fois par jour pendant 4 mois .

En cas de suspicion de récurrence, les patients ont dû contacter le clinicien. En cas de confirmation du diagnostic clinique de lésion herpétique, le patient a reçu en ouvert 500 mg de valaciclovir 2 fois par jour pendant 5 jours puis a repris le traitement antérieur du protocole.

Critères de jugement :

- nombre de patients sans récurrence pendant les 4 mois de traitement ;
- nombre de récurrences par patient et par mois.

Résultats :

Nombre de patients sans récurrence et nombre de récurrences par patient par mois

Critère	valaciclovir (n=47)	Placebo (n=48)	p
Nombre de patients sans récurrence pendant les 4 mois	28 (60%)	18 (38%)	0,041
Nombre de récurrences par patient et par mois	0,12	0,21	0,042

3.2. Effets indésirables

ZELITREX est commercialisé en France depuis 1996. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont les suivants :

- Troubles gastro-intestinaux :
Fréquents (1/100, <1/10) : nausées

- Troubles neuropsychiatriques :
Fréquents (1/100, <1/10) : céphalées

3.3. Conclusion

Le nombre de patients n'ayant pas eu de récurrence pendant les 4 mois est significativement plus important dans le groupe valaciclovir.

Le nombre de récurrences par patient et par mois est significativement plus important dans le groupe placebo.

ZELITREX est bien toléré.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

(dans la prévention des infections oro-faciales récidivantes à virus *Herpes simplex*)

L'affection concernée par cette spécialité est une pathologie récidivante qui peut présenter un caractère de gravité.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

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

Il existe une alternative.

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ZOVIRAX 200mg comprimé dans l'extension d'indication thérapeutique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le valaciclovir est un traitement préventif de première intention dans les infections oro-faciales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunocompétent souffrant au moins de 6 récurrences par an.

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 n'est 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 spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension de l'indication thérapeutique à la posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement : la firme sollicite l'inscription de plusieurs conditionnements ; le conditionnement en boîte de 10 est le plus adapté aux conditions de prescription, mais ne représente que 10 jours de traitement.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%