

**A G E N C E COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES

**PRODUITS DE SANTE****AVIS DE LA COMMISSION**17 novembre 1999ZELITREX 500 mg, comprimés enrobés (112)

Laboratoire GLAXO WELLCOME

Valaciclovir

Liste 1

Date de l'AMM : 29 juillet 1999 et modificatif du 31 août 1999

Caractéristiques de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

**I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ****Principe actif**

Valaciclovir.

**Originalité :**

ZELITREX est la 2<sup>ème</sup> spécialité administrable par voie orale qui possède l'indication thérapeutique dans la prévention des infections et des maladies à cytomégalovirus (CMV), après greffe d'organe, tout particulièrement après transplantation rénale, à l'exclusion des transplantations pulmonaires.

**Propriétés pharmacodynamiques**

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) cytomégalovirus (CMV), Epstein-Barr (EBV) et herpès virus humain 6 (HHV-6).

L'aciclovir après avoir été phosphorylé en aciclovir triphosphate inhibe la synthèse de l'ADN viral. La première étape de la phosphorylation est assurée uniquement par une enzyme virale spécifique.

La phosphorylation de l'aciclovir monophosphate en di- et tri- phosphate est assurée par des kinases cellulaires. L'aciclovir triphosphate est un inhibiteur compétitif sélectif de l'ADN polymérase virale, et l'incorporation de cet analogue nucléosidique stoppe l'élongation de la chaîne d'ADN, interrompant ainsi la synthèse d'ADN viral. La réplication virale est donc bloquée.

Les rares résistances observées sont généralement dues à une thymidine kinase virale déficiente et se traduisent par une moindre virulence.

**Pharmacocinétique :**

Après administration orale, le valaciclovir est bien absorbé et rapidement et largement métabolisé en aciclovir par un fort effet de premier passage notamment hépatique.

La biodisponibilité de l'aciclovir à partir du valaciclovir est de 54 % ; elle n'est pas modifiée par la prise de nourriture.

La liaison de l'aciclovir et du valaciclovir aux protéines plasmatiques est très faible.

Chez les patients ayant subi une transplantation d'organe et recevant 2000 mg de valaciclovir 4 fois par jour, les concentrations plasmatiques maximales en aciclovir sont similaires ou supérieures à celles obtenues chez les volontaires sains recevant la même dose. Les aires sous la courbe sont sensiblement supérieures.

**Indications thérapeutiques***Rappel:*

Prévention des douleurs associés 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<sup>ème</sup> heure suivant l'apparition des premières manifestations cutanées.

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.

*Extension d'indication:*

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 récurrence qu'auparavant.

**Posologie et mode d'administration***Chez l'adulte :*

Prévention des douleurs associées au zona et prévention des complications oculaires du zona ophtalmique : 1000 mg de valaciclovir soit 2 comprimés à 500 mg, 3 fois par jour pendant 7 jours. Le traitement doit être administré le plus tôt possible après le début de l'infection dans les 72 heures de l'apparition des manifestations cutanées.

Traitement des infections génitales à virus Herpès simple : 1 comprimé à 500 mg, 2 fois par jour pendant 10 jours lors du 1<sup>er</sup> épisode ; 2 comprimés à 500 mg par jour en une ou deux prises pendant 5 jours lors des récurrences.

- Prévention des infections génitales récidivantes à virus Herpes simplex : 500 mg par jour

en une ou deux prises (en cas d'échec après administration d'une prise unique de 500 mg/jour ou en cas de récurrences fréquentes ou très symptomatiques, le fractionnement en deux prises (250 mg x 2/jour) a permis d'obtenir de meilleurs résultats. Dans cette indication, une réévaluation de l'intérêt du traitement devra être faite après 6 à 12 mois de traitement.

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

- Prévention des infections et des maladies à cytomégalovirus (CMV) : 2000 mg de valaciclovir, soit 4 comprimés à 500 mg, 4 fois par jour. Le traitement doit être administré le plus tôt possible après la greffe d'organe. La posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine. La durée du traitement est habituellement de 90 jours.

*Chez les sujets âgés :*

La posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale. Un apport hydrique suffisant doit être assuré.

*Chez les patients insuffisants rénaux :*

- Prévention des douleurs associées au zona et des complications oculaires du zona ophtalmique, prévention et traitement des infections génitales à *Herpes simplex* :

La posologie sera adaptée en fonction de la clairance de la créatinine :

CLAIRANCE DE LA CREATININE	POSOLOGIE
15-30 ml/min	<p>Prévention des douleurs associées au zona et des complications Oculaires du zona ophtalmique : 1000 mg, 2 fois par jour.</p> <p>Prévention et traitement des infections génitales à Herpes simplex aucune adaptation de posologie n'est nécessaire.</p>
< 15 ml/min	<p>Prévention des douleurs associées au zona et des complications oculaires du zona ophtalmique : 1000 mg, 1 fois par jour.</p> <p>Traitement des infections génitales à Herpes simplex : 500mg par jour.</p> <p>Prévention des infections génitales récidivantes à virus Herpes simplex : 250 mg par jour.</p> <p>En cas d'hémodialyse, la dose quotidienne sera administrée après la séance.</p>

- Prévention des infections et des maladies à cytomégalovirus (CMV)

La posologie sera adaptée en fonction de la clairance de la créatinine. Celle-ci devra être fréquemment contrôlée, notamment en cas de modification rapide de la fonction rénale après greffe ou lors de la prise du greffon.

CLAIRANCE DE LA CREATININE	POSOLOGIE
50-75 ml/min	1500 mg, 4 fois par jour
	1500 mg, 3 fois par jour
25-50 ml/min	1500 mg, 2 fois par jour
10-25 ml/min	1500 mg par jour
< 10 ml/min	En cas d'hémodialyse, la dose quotidienne sera administrée après la séance

*Chez les patients insuffisants hépatiques :*

Chez les patients ayant une cirrhose légère ou modérée (synthèse hépatique normale) il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie. Chez les patients présentant une cirrhose à un stade avancé (synthèse hépatique réduite et shunt portal), les données pharmacocinétiques n'indiquent pas un besoin d'ajustement de la posologie mais les données cliniques sont encore limitées.

*Chez l'enfant de moins de 12 ans :*

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du valaciclovir chez l'enfant.

## **II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION**

### **Classement dans la classification ATC**

J Antiinfectieux généraux à usage systémique

05 Antiviraux à usage systémique

A Médicaments à usage direct sur le virus

B Nucléosides

11 Valaciclovir

### **Classement dans la nomenclature ACP**

J Antiinfectieux

C3 Infections virales

P1-3 Antiviraux indiqués dans la prévention des douleurs liées au zona

**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**

CYMEVAN lyophilisat pour usage parentéral

CYMEVAN 250 mg gélule

### III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

**I- Une étude multicentrique randomisée en double aveugle contre placebo a été réalisée chez 616 transplantés rénaux.** Une stratification a été effectuée lors de la randomisation en fonction du statut sérologique CMV des couples donneur/receveur.

Le valaciclovir ou le placebo sont administrés dans les 72 heures qui suivent la transplantation rénale. Le traitement est administré pendant une période de 90 jours. Les malades ont été suivis pendant 6 mois après la transplantation.

Le critère principal d'évaluation est la maladie à CMV, définie par les critères suivants :

- diagnostic de présomption (ou syndrome CMV) : fièvre à 38,0° pendant au moins 3 jours consécutifs et au moins l'une des manifestations cliniques (pneumonie, hépatite) ou biologiques (leucopénie, thrombopénie).
- maladie à CMV confirmée par l'existence d'un diagnostic de présomption et un test l'infection à CMV positif.

#### I - Dans le sous groupe de sujets transplantés rénaux CMV séropositifs (donneur+/receveur+)

408 malades ont été inclus, 204 dans chaque bras.

Le valaciclovir diminue significativement l'incidence de la maladie à CMV confirmée pendant la période de l'étude. Par rapport au placebo, le valaciclovir prévient ou retarde 82 % de maladies à CMV.

L'incidence de maladie à CMV à 6 mois est de 6 % dans le groupe placebo et 1 % dans le groupe valaciclovir.

Le valaciclovir réduit significativement l'incidence de la virémie pendant la période d'étude et prévient ou retarde 84 % des infections à herpes *simplex* en comparaison avec le placebo.

Aucun malade sous valaciclovir n'a présenté d'infection à virus VZV, contre 9 (4 %) dans le groupe placebo.

#### II - Dans le sous groupe de sujets transplantés rénaux CMV séronégatifs (donneur+/receveur -)

208 malades ont été inclus, 102 dans le groupe valaciclovir et 106 dans le groupe placebo.

Le valaciclovir diminue significativement l'incidence de la maladie à CMV confirmée pendant la période de l'étude. En comparaison avec le placebo, le valaciclovir prévient ou retarde 78 % de maladies à CMV.

L'incidence de maladie à CMV à 6 mois est de 45 % dans le groupe placebo, et 16 % dans le groupe valaciclovir.

Le valaciclovir réduit significativement l'incidence de la virémie pendant la période d'étude et prévient ou retarde 67% des infections à herpes *simplex* en comparaison avec le placebo.

Aucun malade sous valaciclovir n'a présenté d'infection à virus VZV, contre 2 (2 %) dans le groupe placebo.

## **II- Une étude a été réalisée chez 27 patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque.**

Le valaciclovir a réduit significativement l'incidence de l'infection à CMV (antigénémie).

### Tolérance

Des effets neurologiques ont été rapportés chez 30 % des sujets. Il s'agit notamment d'épisodes hallucinatoires et de confusion mentale. Ces effets surviennent le plus souvent en début de traitement chez des insuffisants rénaux, ayant reçu des doses supérieures à la posologie recommandée ou chez des patients à risque (notamment personnes âgées) .

Il n'existe pas d'étude comparant ZELITREX 500 mg comprimés à CYMEVAN 250 mg gélules.

### **Service médical rendu**

L'infection à CMV, lorsqu'elle est symptomatique, est la plus grave des complications infectieuses du transplanté. Elle constitue la première cause de morbidité et de mortalité.

L'efficacité clinique a été démontrée.

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

Une alternative thérapeutique sous forme orale est actuellement disponible.

Cette spécialité occupe une place essentielle dans la stratégie prophylactique de ces infections virales graves.

Le service médical rendu par cette spécialité dans l'extension d'indication est important.

### **Amélioration du service médical rendu**

La Commission souligne que le nombre de comprimés préconisés par jour (16 comprimés) représente une contrainte pour le patient.

En l'absence d'étude comparative par rapport à CYMEVAN 250 mg gélules, dans la prévention des infections et des maladies à cytomégalovirus (CMV), après greffe d'organe, tout particulièrement après transplantation rénale, à l'exclusion des transplantations pulmonaires,

la Commission estime que ZELITREX comprimés partage l'amélioration du service médical rendu par CYMEVAN 250 mg gélules dans cette indication (amélioration du service médical rendu mineure, niveau IV, par rapport à la forme intraveineuse de CYMEVAN).

### **Stratégie thérapeutique**

#### Définition de la population cible

La population cible est estimée à 2 800 patients.

### **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'extension d'indication thérapeutique et posologies de l'AMM.

Conditionnement :

Le conditionnement est adapté à un traitement de 7 jours.

**Taux de remboursement: 65 %**