

Document modifié le 5 janvier 3907.

AGENCE DU MEDICAMENT

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

Réunion n°11 du 18 décembre 1996

**ZELITREX 500 mg, comprimé enrobé B/10**

**Lab. GLAXO WELLCOME**

*chlorydrate de valaciclovir*

Liste I

Date du modificatif de l'AMM : 13 août 1996

*(ZELITREX 500 mg B/42 est inscrite sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités)*

*Caractéristiques de la demande : Inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités d'un nouveau conditionnement adapté à une indication thérapeutique supplémentaire :*

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

<p><b>I - CARACTERISTQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</b></p>
---

**Principe actif :**

*Le principe actif de cette spécialité est le valaciclovir, ester de la L-valine et de l'aciclovir qui est l'antiviral actif.*

**Originalité :**

*Le valaciclovir est actuellement commercialisé dans la prévention des douleurs associées au zona chez le sujet immunocompétent de plus de 50 ans.*

*Il s'agit d'un nouveau conditionnement adapté à une indication thérapeutique supplémentaire dans le traitement de l'herpès.*

**Propriétés pharmacodynamiques :**

*L'aciclovir est un inhibiteur spécifique des herpès virus, avec une activité in vitro sur les virus Herpès Simplex (HSV) types 1 et 2, Varicelle-Zona (VZV), cytomégalo virus (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. Il n'interfère pas avec le métabolisme des cellules saines.*

**Pharmacocinétique :**

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

*Par rapport à l'aciclovir, le valaciclovir se caractérise au plan cinétique par une meilleure biodisponibilité (54%) et des taux sériques 3 à 4 fois supérieurs.*

### **Indications thérapeutiques globales :**

*Prévention des douleurs associées au zona (réduction de leur durée et de leur fréquence), chez le sujet immunocompétent de plus de 50 ans.  
Le traitement doit être administré précocément, au plus tard avant la 72<sup>ème</sup> heure suivant l'apparition des premières manifestations cutanées.*

L'indication supplémentaire est la suivante :

*Traitement du premier épisode d'infections génitales à virus Herpès simplex et des récurrences ultérieures éventuelles.  
En raison de son mode d'action, la valaciclovir n'éradique pas les virus latents. Après traitement, le malade restera donc exposé à la même fréquence de récurrence qu'auparavant.*

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

*En l'absence de données de tolérance à long terme, le valaciclovir n'est pas indiqué dans l'herpès multirécidivant.*

**Posologie :** en ce qui concerne l'indication supplémentaire.

#### Chez l'adulte

*Traitement des infections génitales à virus Herpès simplex : 1 comprimé à 500 mg x 2/jour pendant 10 jours lors du 1<sup>er</sup> épisode : 1 comprimé à 500 mg x 2/jour pendant 5 jours lors des récurrences.*

#### Chez le sujet âgé

*Aucune adaptation posologique n'est nécessaire sauf en cas d'insuffisance rénale. Un apport hydrique suffisant doit être assuré.*

## 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 : Antiviraux

**Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus**

ZOVIRAX200 mg comprimés  
200 mg/5 ml suspension  
buvable 125 ml  
(adulte et enfant de plus de 2 ans)

ZOVIRAX IV lyophilisat 250 mg

ZOVIRAX crème 10 g

VIRA MP gel

**Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus**

ZOVIRAX comprimés 200 mg B/25 et suspension buvable 200 mg/5 ml 125 ml

**Evaluation concurrentielle**

• *Médicaments de comparaison dans la classe pharmaco-thérapeutique de référence et notamment :*

- les premiers en nombre de journées de traitement :  
ZOVIRAX 200 mg comprimés (B/25)
- les produits les plus économiques en coût de traitement médicamenteux :  
ZOVIRAX 200 comprimés (B/25) et suspension buvable 200 mg/5ml, flacon 125 ml
- le dernier produit inscrit :  
ZOVIRAX 200 mg/5 ml suspension buvable, flacon 125 ml

Source : LIBRA

**III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

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

*Le dossier clinique comporte 4 études :*

- 1 étude dans le traitement du premier épisode herpétique
- 3 études dans le traitement des épisodes de récurrence

*En ce qui concerne le premier épisode herpétique, l'essai réalisé en double aveugle chez environ 650 patients a comparé le valaciclovir (1000 mg ; 2 fois par jour) à l'aciclovir (200*

mg, 5 fois par jour). La durée de traitement était de 10 jours.

En terme d'efficacité, les critères principaux de jugement étaient : clinique (durée de réépithélialisation) et virologique (durée de l'excrétion virale).

En ce qui concerne les récurrences, les essais multicentriques réalisés regroupent environ 3000 patients. La durée de traitement était de 5 jours.

Les essais cliniques ont comparé l'efficacité et la tolérance des traitements suivants, notamment :

- valaciclovir 500 mg x 2/jour  
et aciclovir 200 mg x 5/jour

- valaciclovir 1 g x 2/jour  
valaciclovir 500 mg x 2/jour  
et placebo

En terme d'efficacité, les critères principaux de jugement étaient la durée de l'épisode et le délai de cicatrisation (réépithélialisation complète).

Les résultats des différents essais font apparaître globalement que les deux traitements (valaciclovir et aciclovir) sont en terme d'efficacité supérieurs au placebo et équivalents entre eux.

Au plan de la tolérance, la proportion de patients ayant présenté des effets indésirables a été similaire dans les différents groupes.

### **Service médical rendu**

L'herpès génital est une infection virale sexuellement transmissible, invalidante, fréquente à caractère récurrent dont les complications peuvent être graves en cas de transmission à l'enfant lors de l'accouchement.

L'efficacité du valaciclovir a été démontrée dans la primo-infection et ses récurrences ultérieures éventuelles.

Il existe deux alternatives thérapeutiques par voie orale (aciclovir comprimé et suspension buvable).

La place de ZELITREX est notable dans la stratégie de prise en charge thérapeutique de cette infection virale.

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

Dans le traitement du premier épisode d'infections génitales à virus Herpès simplex et des récurrences ultérieures éventuelles, ZELITREX n'apporte pas d'avantage en terme d'efficacité, ou de tolérance par rapport à l'aciclovir (ZOVIRAX formes orales).

En revanche, cette spécialité représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à ZOVIRAX comprimés et suspension buvable en terme d'observance compte tenu de son schéma d'administration simplifié (2 prises/jour au lieu de 5 prises/jour).

**Stratégie thérapeutique recommandée**

*A la différence de ZOVIRAX formes orales, la spécialité ZELITREX n'est pas indiquée dans la prévention des infections à virus Herpès simplex.*

*Cette spécialité de par son mode d'administration simplifié, se substituera chez l'adulte aux formes orales de ZOVIRAX dans le traitement du premier épisode d'infections génitales à virus Herpès simplex et des récurrences ultérieures éventuelles.*

**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 de ce nouveau conditionnement adapté à l'indication thérapeutique supplémentaire aux posologies correspondantes de l'AMM.*

**Conditionnement**

*La spécialité est actuellement remboursable en B/42.*

*Le conditionnement en B/10 est adapté uniquement aux conditions de prescription du traitement de l'herpès.*

**Taux de remboursement : 65 %**