

AVIS DE LA COMMISSION

26 juin 2002

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de trois ans par avis de renouvellement d'inscription à compter du 21 septembre 1999 (JO du 4 novembre 1999)

ZELITREX 500 mg comprimés B/42

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

valaciclovir

Liste I

AMM du 8 février 1995 – Rectificatifs du : 2 octobre 1997, 15 décembre 1997, 30 janvier 1998, 29 juillet 1999, 24 septembre 2001

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Renouvellements conjoints de la spécialité :

- ZELITREX 500 mg comprimés B/10

Renouvellement à compter du 4 février 2001 (JO du 5 avril 2001)

AMM du 13 août 1996 – Rectificatifs du : 2 octobre 1997, 15 décembre 1997, 30 janvier 1998, 29 juillet 1999, 24 septembre 2001

- ZELITREX 500 mg comprimés B/112

Renouvellement à compter du 4 février 2001 (JO du 5 avril 2001)

AMM du 29 juillet 1999 – Rectificatifs du 24 septembre 2001

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

valaciclovir

1.2. Indications

- 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 récurrences 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.

1.3. Posologie

Chez l'adulte :

Infections à Virus Varicelle-Zona :

- Prévention des douleurs associées au zona et prévention des complications oculaires du zona ophtalmique : 1 000 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.

Infections à Virus *Herpes simplex* :

- Traitement des infections génitales à virus *Herpes simplex* : 1 comprimé à 500 mg, 2 fois par jour pendant 10 jours lors du premier 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 par 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 :

Infections à Virus *Herpes simplex* :

- 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, en 1 ou 2 prises par jour.

Infections à Cytomégalovirus :

Prévention des infections et des maladies à cytomégalovirus (CMV) : 2 000 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 (cf. 2^{ème} tableau ci-après).

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 : se référer au RCP.

Chez les insuffisants hépatiques : se référer au RCP.

Chez l'enfant de moins de 12 ans :

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

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

- ZELITREX 500 mg comprimés enrobés B/42

Avis de la Commission du 4 octobre 1995

Lors de sa première inscription dans le **traitement préventif des douleurs associées au zona**, ZELITREX 500 mg a obtenu un niveau d'amélioration du service médical rendu modeste de niveau III en terme d'efficacité et de tolérance par rapport à la stratégie thérapeutique actuellement utilisée.

La Commission soulignant qu'il convenait de prendre en compte tout particulièrement l'amélioration apportée dans la mesure où le médicament s'adressait à des sujets âgés de plus de 50 ans.

Avis de la Commission du 8 avril 1998

La Commission a considéré que dans la **prévention des complications du zona ophtalmique chez le sujet adulte immunocompétent**, ZELITREX 500 mg n'apporte pas d'avantage en terme d'efficacité et de tolérance par rapport à l'aciclovir (ZOVIRAX 800 mg formes orales).

En revanche ZELITREX représente une ASMR mineure (niveau IV) par rapport à l'aciclovir (ZOVIRAX 800 mg formes orales) en terme d'observance compte tenu de son schéma d'administration simplifié (3 prises par jour au lieu de 5).

Avis de la Commission du 26 juillet 1999

Avis favorable au maintien à l'inscription.

- ZELITREX 500 mg comprimés enrobés B/10

Avis de la Commission du 18 décembre 1996

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 termes 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)

Avis de la Commission du 22 avril 1998

Dans la **prévention des infections génitales récidivantes à virus Herpes simplex chez le sujet immunocompétent** souffrant au moins de 6 récurrences par an, ZELITREX n'apporte pas d'avantage en terme d'efficacité et de tolérance par rapport à l'aciclovir (ZOVIRAX 200 mg 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 (1 ou 2 prises/jour au lieu de 4 prises/jour) dans le cadre d'un traitement préventif.

- ZELITREX 500 mg comprimés enrobés B/112

Avis de la Commission du 17 novembre 1999

En 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).

- ZELITREX 500 mg comprimés enrobés B/10 – B/112

Avis de la Commission du 8 novembre 2000

Avis favorable au maintien de l'inscription.

- ZELITREX 500 mg comprimés enrobés B/10 - B/42 - B/112
Avis de la Commission du 9 janvier 2002

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

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.

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).

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

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement 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

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison

- Infections à Virus Varicelle-Zona :

- Prévention des douleurs associées au zona chez le sujet immunocompétent de plus de 50 ans.

famciclovir 500 mg comprimé – ORAVIR 500 mg

- Prévention des complications oculaires du zona ophtalmique chez le sujet adulte immunocompétent.

aciclovir 800 mg comprimé - ZOVIRAX 800 mg et ses génériques

aciclovir 800 mg suspension buvable - ZOVIRAX 800 mg/10 ml

famciclovir 500 mg comprimé – ORAVIR 500 mg

- Infections à Virus *Herpes simplex* :

- Prévention et traitement des infections génitales à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunocompétent

aciclovir 200 mg comprimé - ZOVIRAX 200 mg et ses génériques

aciclovir 200 mg suspension buvable - ZOVIRAX 200 mg/5 ml

famciclovir 125 mg comprimé – ORAVIR 125 mg (n'a pas l'indication dans la prévention)

- Prévention et traitement de l'herpès oculaire à virus *Herpes simplex*

aciclovir 200 mg comprimé - ZOVIRAX 200 mg et ses génériques

aciclovir 200 mg suspension buvable - ZOVIRAX 200 mg/5 ml

- 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.

ganciclovir 250 et 500 mg gélule – CYMEVAN 250 et 500 mg

3.2.2 Evaluation concurrentielle

- Infections à Virus Varicelle-Zona :

- Prévention des douleurs associées au zona chez le sujet immunocompétent de plus de 50 ans.

Le premier en nombre de journées de traitement
valaciclovir 500 mg comprimé – ZELITREX 500 mg B/42

Le plus économique en coût de traitement
valaciclovir 500 mg comprimé – ZELITREX 500 mg B/42

Le dernier inscrit
famciclovir 500 mg comprimé – ORAVIR 500 mg (JO du 01/06/97)

- Prévention des complications oculaires du zona ophtalmique chez le sujet adulte immunocompétent.

Le premier en nombre de journées de traitement
valaciclovir 500 mg comprimé – ZELITREX 500 mg B/42

Le plus économique en coût de traitement
aciclovir 500 mg comprimé – ZOVIRAX 800 mg B/35

Le dernier inscrit
Aciclovir 800 mg comprimé – aciclovir G GAM 800 mg (JO du 14/04/02)

- Infections à Virus Herpes simplex :

- Prévention et traitement des infections génitales à virus Herpes simplex chez le sujet immunocompétent

Le premier en nombre de journées de traitement
valaciclovir 500 mg comprimé – ZELITREX 500 mg B/10

Le plus économique en coût de traitement
aciclovir 200 mg comprimé – aciclovir G GAM 200 mg B/25

Le dernier inscrit
aciclovir 200 mg comprimé – aciclovir RATIOPHARM 200 mg B/25 (JO du 14/04/02)

- Prévention et traitement de l'herpès oculaire à virus Herpes simplex

Le premier en nombre de journées de traitement
aciclovir 200 mg comprimé – ZOVIRAX 200 mg B/25

Le plus économique en coût de traitement
aciclovir 200 mg comprimé – aciclovir G GAM 200 mg B/25

Le dernier inscrit
aciclovir 200 mg comprimé – aciclovir RATIOPHARM 200 mg B/25 (JO du 14/04/02)

- 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.

Le premier en nombre de journées de traitement
ganciclovir 500 mg gélule – CYMEVAN 500 mg

Le plus économique en coût de traitement
valaciclovir 500 mg comprimé – ZELITREX 500 mg B/112

Le dernier inscrit
valaciclovir 500 mg comprimé – ZELITREX 500 mg B/112 (JO du 30/03/00)

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune donnée n'est susceptible de modifier l'avis de la Commission.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données du panel Dorema automne 2001 (428 000 prescriptions) :

- Indications :

Zona sans complication : 36 %

Zona ophtalmique : 3 %

Infections par le virus de l'herpès : 27,3 %

Infections ano-génitales par le virus de l'herpès : 24,8 %

- Posologies :

1 comprimé/j : 13 %

2 comprimés/j : 45 %

6 comprimés/j : 35 %

- Durée de prescription :

5 jours : 27 %

6-7 jours : 37 %

8-10 jours : 18 %

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les affections concernées par cette spécialité se caractérisent par une évolution vers une dégradation marquée de la qualité de vie dans toutes les indications sauf dans le cas d'une infection à cytomégalovirus, qui, lorsqu'elle est symptomatique, constitue la première cause de morbidité et de mortalité.

ZELITREX 500 mg entre dans le cadre d'un traitement préventif sauf dans :

- le traitement du premier épisode d'infections génitales à virus *Herpes simplex* et des récurrences ultérieures éventuelles,
- le traitement des kératites et kérato-uvéites à virus Herpes simplex chez le sujet immunocompétent à l'exclusion des atteintes sévères, où les traitements sont curatifs.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important dans toutes les indications sauf dans la prévention des douleurs associés au zona où il est modeste et dans la prévention des infections à cytomégalovirus où il est moyen.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives.

Le niveau du service médical rendu pour cette spécialité est important.

6.2. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et posologies de l'AMM.

6.2.1 Conditionnement

Concernant la prévention des infections génitales récidivantes à virus *Herpes simplex*, le comprimé de 500 mg n'étant pas sécable, la Commission rappelle la nécessité d'un dosage à 250 mg par comprimé pour s'adapter à la posologie de deux prises de 250 mg par jour.

6.2.2 Taux de remboursement : 65 %