

Document modifié le 5 janvier 3907.

AGENCE DU MEDICAMENT

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

4 octobre 1995

ZELITREX® 500 mg, comprimés enrobés (42)

Lab. WELLCOME S.A.

chlorhydrate de valaciclovir

LIBRA

niveau anatomique	D(J)	:	Dermatologie (anti-infectieux)
Classe clinique	608 (320)	:	Infections virales (dermatoses infectieuses)
Classe pharmacologique	291	:	Antiviraux
Classe chimique	955 (404)	:	Puriques (dérivés xanthiques)

Code Non répertorié dans la classe
ATC : ATC 1994.
 Peut être rattaché à la classe D06BB.

Nouveau principe actif

Sécurité Sociale et Collectivités

RECOURS-AUDITION

Avis de la Commission du 31 Mai 1995 :

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

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 correspond à une nouvelle entité chimique, analogue nucléosidique de la purine, bioprécurseur de l'aciclovir.

Propriétés pharmacologiques :

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), 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. Il n'interfère pas avec le métabolisme des cellules saines.

Propriétés Pharmacocinétiques :

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 :

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 précocement, au plus tard avant la 72^{ème} heure suivant l'apparition des premières manifestations cutanées.

Posologie et mode d'administration :

Chez l'adulte :

1000 mg de valaciclovir soit 2 comprimés de ZELITREX 500 mg, 3 fois par jour, pendant 7 jours.

Intérêt thérapeutique :

Le zona est une infection virale provoquée par la réactivation du virus varicelle-zona resté latent dans les ganglions sensitifs après la primo infection. Les douleurs post-zostériennes sont des algies susceptibles de revêtir un caractère de gravité en raison de leur intensité et de leur retentissement sur la vie psycho-sociale.

L'efficacité du valaciclovir a été démontrée dans une population limitée : les patients immunocompétents âgés de plus de 50 ans.

En France, il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques dans le traitement **préventif** des douleurs associées au zona. Cependant, compte tenu de son niveau d'efficacité limité à la population des patients âgés de plus de 50 ans, cette spécialité occupe une place modeste dans la stratégie thérapeutique de cette pathologie.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES

Classification :

Cette spécialité appartient à la classe des antiviraux administrés par voie générale.

Médicaments à même visée thérapeutique :

Il n'existe pas de médicaments qui ont obtenu la même indication thérapeutique.

Médicaments directement comparables dans la classe thérapeutique de référence :

Il n'existe aucun médicament directement comparable.

III - AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL RENDU ET STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Analyse des essais cliniques et données comparatives :

Un essai contrôlé en double aveugle a été réalisé avec un suivi jusqu'au 6^{ème} mois chez 1140 patients âgés de plus de 50 ans.

Les critères de jugement étaient :

- *le délai jusqu' à la cessation complète des douleurs associées au zona pendant 28 jours et sans réapparition ultérieure des douleurs jusqu'au 6^{ème} mois*
- *l'évolution de l'éruption cutanée*
- *le retentissement des douleurs sur la vie quotidienne*
- *le recours à des médicaments à visée antalgique*

Les patients sont répartis en trois groupes parallèles et ont reçu respectivement :

- 1) *valaciclovir : 3g/jour pendant 7 jours*
- 2) *valaciclovir : 3g/jour pendant 14 jours*
- 3) *aciclovir : 800 mg x 5/jour pendant 7 jours.*

Les résultats sont comparables dans les groupes "valaciclovir", quelle que soit la durée du traitement (7 ou 14 jours).

Le délai jusqu' à cessation complète des douleurs est significativement plus court dans le groupe valaciclovir (administré pendant 7 jours) que dans le groupe aciclovir. Il est respectivement de 38 jours et 51 jours.

La fréquence des douleurs résiduelles à 6 mois est de 20 % dans le groupe valaciclovir (administré pendant 7 jours) et de 26 % dans le groupe aciclovir.

Bien que les résultats soient statistiquement significatifs sur ces deux paramètres, ils demeurent modestes. En conséquence, globalement, l'efficacité du valaciclovir doit être considérée comme légèrement supérieure à l'aciclovir.

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

ASMR :

La spécialité ZELITREX représente une amélioration du service médical rendu modeste de niveau III en terme d'efficacité et de tolérance par rapport à la stratégie thérapeutique actuellement utilisée.

IV - EPIDEMIOLOGIE

L'incidence annuelle du zona est de l'ordre de 3 à 5 pour 1000 habitants. Chez les sujets âgés de plus de 60 ans, elle serait de 5 à 10 pour 1000.

2/3 des sujets atteints de zona sont âgés de plus de 50 ans.

La population cible serait comprise entre 110.000 et 170.000 patients.

V - EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE

Etude médico-économique :

L'étude médico-économique figurant dans le dossier ZELITREX n'est pas recevable pour deux raisons essentielles. D'une part, le comparateur choisi, le ZOVIRAX 200 mg ne possède pas l'indication zona et d'autre part, le ZOVIRAX 800 mg, pris comme substitut du ZELITREX dans le cadre de l'étude économique, n'est commercialisé en France que dans l'indication zona ophtalmique.

Il convient cependant de signaler que deux études spécifiques au traitement du zona par le ZELITREX sont en cours de réalisation. Il s'agit d'une part, d'une analyse des conséquences socio-économiques du zona en France et d'autre part, d'une modélisation de l'efficacité du ZELITREX. Ces études, plus pertinentes, pourront être prises en compte dans le cadre du renouvellement de l'inscription de cette spécialité.

Produits de comparaison dans la classe thérapeutique de référence :

Il n'existe aucun produit de comparaison.

CONCLUSION

Conditionnement :

Le conditionnement est adapté à la posologie et à la durée de traitement.

Taux de remboursement : 65%

Proposition d'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 toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis de la Commission du 4 octobre 1995 :

Suite à l'audition de la firme, la Commission est amenée à formuler de manière suivante l'intérêt thérapeutique et l'amélioration du service médical rendu de cette spécialité.

Intérêt thérapeutique :

Le zona est une infection virale provoquée par la réactivation du virus varicelle-zona resté latent dans les ganglions sensitifs après la primo infection. Les douleurs post-zostériennes sont des algies susceptibles de revêtir un caractère de gravité en raison de leur intensité et de leur retentissement sur la vie psycho-sociale.

L'efficacité du valaciclovir a été démontrée chez les patients immunocompétents âgés de plus de 50 ans qui représentent la population la plus exposée aux douleurs post-zostériennes.

En France, il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques dans le traitement préventif des douleurs associées au zona.

En conséquence la Commission estime que, bien que bénéficiant d'une efficacité modeste, la spécialité ZELITREX occupe une place intéressante dans la stratégie thérapeutique de cette pathologie chez les patients âgés de plus de 50 ans.

ASMR :

La spécialité ZELITREX représente une 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 souligne qu'il convient de prendre en compte tout particulièrement l'amélioration apportée dans la mesure où le médicament s'adresse à des sujets âgés de plus de 50 ans.