

## INTRODUCTION

### ZELITREX 500 mg, comprimé enrobé

Demandeur : GSK

Date de la demande : 16 février 2005

Type de demande : variation nationale - extension d'indication

Substance active : valaciclovir

Mode d'action : Antiviral systémique – prodrogue de l'aciclovir

L'Autorisation de Mise sur le Marché de Zelitrex a été octroyée le 8 février 1995 en procédure nationale. A ce jour, l'AMM comprend les indications thérapeutiques suivantes :

- 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.
- Traitement du premier épisode d'infections génitales à virus *Herpes simplex* et des récurrences ultérieures éventuelles chez le sujet immunocompétent.
- Prévention des infections génitales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet souffrant au moins de 6 récurrences par an chez le sujet immunocompétent.
- Prévention des infections oro-faciales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet souffrant au moins de 6 récurrences par an chez le sujet immunocompétent.
- 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* à l'exclusion des atteintes sévères chez le sujet immunocompétent.
- Prévention des infections génitales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunodéprimé souffrant au moins de 6 récurrences par an.
- Prévention des infections oro-faciales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunodéprimé souffrant au moins de 6 récurrences par an.
- Prévention des infections orales herpétiques chimio ou radio-induites (mucites) chez le sujet immunodéprimé.
- 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 février 2005, le titulaire de l'AMM a soumis une demande d'extension d'indication dans le traitement du premier épisode d'infections génitales à virus *Herpes simplex* et des récurrences ultérieures

éventuelles, à la posologie de 2 g par jour, soit 2 comprimés à 500 mg 2 fois par jour pendant au moins 5 jours. Il s'agit d'une nouvelle indication dans le traitement d'une infection à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunodéprimé, les indications actuelles chez le sujet immunodéprimé étant jusqu'à présent en prévention des infections à virus *Herpes simplex*.

## 1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier pharmaceutique initial du valaciclovir.

## 2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial du valaciclovir.

## 3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Le valaciclovir est une prodrogue de l'aciclovir. Après administration orale, il est entièrement et rapidement métabolisé en aciclovir et en L-valine. Par conséquent, le mode d'action et l'activité antivirale du valaciclovir sont ceux de l'aciclovir.

La biodisponibilité orale de l'aciclovir après administration du valaciclovir est plus élevée (54 %) que celle de l'aciclovir (20%), ce qui permet d'obtenir des concentrations plasmatiques supérieures et de diminuer le nombre de prises quotidiennes.

## 4. DONNEES CLINIQUES

Jusqu'à présent, il n'y avait pas de traitement validé par voie orale, chez le sujet immunodéprimé dans le traitement du premier épisode d'infections génitales à virus *Herpes simplex* et des récurrences ultérieures éventuelles.

Il est à noter qu'un 1<sup>er</sup> avis défavorable avait été émis à cette extension d'indication en raison du choix du comparateur l'aciclovir oral qui ne dispose pas de cette indication ; seul l'aciclovir par voie IV a cette indication. Le choix du comparateur était donc discutable. Il avait donc été demandé au laboratoire de clarifier les modalités de traitement des infections génitales chez le sujet immunodéprimé.

### 4.1 RECHERCHE DE DOSE

Le choix de la dose de valaciclovir dans le traitement du premier épisode d'infections génitales à virus *Herpes simplex* et des récurrences ultérieures éventuelles est basé, chez le sujet immunodéprimé, sur des données pharmacocinétiques obtenues avec l'aciclovir injectable dans la même indication.

### 4.2 EFFICACITE

A l'appui de sa demande dans le traitement des infections génitales à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunodéprimé, le laboratoire avait versé une étude clinique réalisée aux USA, en Europe et Australie de 1991 à 1995. Cette étude comparative était en double aveugle, randomisée, avec valaciclovir 2 g/j en 2 prises vs aciclovir 1 g/j en 5 prises chez des sujets infectés par le VIH, ayant eu moins de 2 récurrences au cours des 6 mois précédents. La durée du traitement était de 5 jours. Les critères de jugement principaux étaient le délai de cicatrisation des lésions et la durée de l'épisode de l'herpès génital.

### Efficacité

Seuls 639 sujets sur les 900 sujets prévus ont été inclus en raison de difficultés de recrutement : 314 dans le groupe valaciclovir, 325 dans le groupe aciclovir. Les patients étaient inclus sur la base d'antécédents de récurrences (n=639) et devaient être traités dès l'apparition d'un épisode de récurrence, ce qui a été le cas pour 467 patients des 639 patients inclus. Parmi ces patients, 23,6% (110/467) avaient une immunodépression sévère (taux de CD4 < 100 cellules/mm<sup>3</sup>).

Les résultats portant sur les 2 critères de jugement principaux sont présentés après analyse en intention de traiter, dans le tableau suivant. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur ces 2 critères entre le valaciclovir et l'aciclovir.

### Résultats des 2 critères de jugement principaux

Critère de jugement principal	Hazard ratio	IC95%
- Durée de l'épisode de l'herpès génital HSV	1,08	0,88 - 1,34
- Délai de cicatrisation des lésions	1,02	0,82 - 1,27

Le niveau de démonstration de l'efficacité a été jugé acceptable au vu des résultats similaires dans les 2 groupes.

La réponse apportée par le laboratoire à la demande de clarifier les modalités de traitement des infections génitales chez le sujet immunodéprimé, ne comportait pas de nouvelles données cliniques mais des références bibliographiques dont les recommandations issues du rapport du Pr Delfraissy et celles du CDC d'Atlanta qui sous-tendent le traitement par voie orale des infections génitales chez le sujet immunodéprimé.

Au total, l'indication "Traitement du premier épisode d'infections génitales à virus *Herpes simplex* et des récurrences ultérieures éventuelles" a été octroyée au valaciclovir lorsque ces infections ne sont pas sévères en tenant compte :

- du meilleur profil pharmacocinétique du valaciclovir par rapport à l'aciclovir
- d'un niveau d'efficacité similaire entre le valaciclovir et l'aciclovir
- ainsi que la littérature existante dans cette indication.

### 4.3 PROFIL DE SECURITE

Au cours de l'étude clinique décrite précédemment, 175 effets indésirables ont été observés chez 92 patients (39%) dans le groupe aciclovir, et 162 chez 86 patients (37%) dans le groupe valaciclovir. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : nausée, céphalées et diarrhée chez respectivement 5%, 8% et 9% des patients du groupe aciclovir et 10%, 8%, et 7% du groupe valaciclovir, respectivement.

Trois patients traités par aciclovir et 4 patients traités par valaciclovir ont présenté un effet indésirable grave. Un effet indésirable grave dans le groupe aciclovir (céphalée) et un effet indésirable grave dans le groupe valaciclovir (nausée) ont été considérés comme possiblement liés au traitement.

Par conséquent, les données de tolérance de cette étude clinique indiquent que le valaciclovir, prodrogue de l'aciclovir, a un profil de sécurité d'emploi comparable à celui-ci.

### 5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Le rapport bénéfice/risque du produit a été jugé favorable compte tenu de ce :

- que les données cliniques soumises par le laboratoire appuyées par la littérature existante constituent une démonstration d'efficacité acceptable,
- que le profil de sécurité est similaire à celui de l'aciclovir dans cette indication.

## CONCLUSION

Au vu du dossier original et des compléments versés, un avis favorable a été émis à l'extension d'indication de l'AMM du valaciclovir 500 mg comprimé enrobé chez le sujet immunodéprimé dans le traitement des infections génitales à virus *Herpes simplex* et de ces récurrences. Compte tenu de l'absence de données d'efficacité dans la population pédiatrique, cette indication a été restreinte à la population adulte ( $\geq 18$  ans), selon le libellé suivant (notifié le 06 février 2007) :

"Chez le sujet immunodéprimé

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

Chez le sujet immunodéprimé, le traitement par voie orale est possible lorsque la gravité du tableau clinique et l'importance de l'immunodéficiência ne justifient pas un recours à l'aciclovir par voie injectable.

Pour une meilleure efficacité, le traitement sera débuté le plus précocement possible.

Une surveillance rigoureuse de l'évolution des lésions est recommandée : le patient sera revu dans les 48 heures et de préférence dans un service spécialisé."

Cependant, il a été demandé au titulaire de l'AMM de fournir des données complémentaires sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de la spécialité valaciclovir 1000 mg chez le sujet immunodéprimé dans le traitement du premier épisode d'infections génitales à virus *Herpes simplex* et des récurrences ultérieures éventuelles, afin d'harmoniser le RCP de la spécialité valaciclovir 1000 mg avec la spécialité valaciclovir 500 mg au plan des indications et de la posologie.