



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 juillet 2007

ZELITREX 500 mg comprimé enrobé
Boîtes de 10 comprimés (CIP : 341 708-3)

ZELITREX 500 mg, comprimé enrobé :
Boîte de 42 comprimés (CIP : 338 444-9)

ZELITREX 500 mg, comprimé enrobé :
Boîte de 112 comprimés (CIP : 352 242-0)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

valaciclovir

Liste I

Date de l'AMM : 8 février 1995, rectificatifs des 15 mai 2006 et 6 février 2007 (extensions des indications)

Motif de la demande : inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et aux collectivités dans l'extension à l'immunodéprimé des 4 indications suivantes :

- Traitement du premier épisode d'infections génitales à virus *Herpes simplex* et des récurrences ultérieures éventuelles.
- Prévention des infections génitales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet souffrant au moins de 6 récurrences par an.
- Prévention des infections oro-faciales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet souffrant au moins de 6 récurrences par an.
- Prévention des infections orales herpétiques chimio- ou radio-induites (mucites).

Direction de l'évaluations des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

valaciclovir

Le valaciclovir est un précurseur de l'aciclovir.

1.2. Originalité

Il s'agit d'une extension d'indication chez le sujet immunodéprimé dans le traitement et la prévention de certaines infections à virus *herpes simplex*.

1.3. 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 72ème heure suivant l'apparition des premières manifestations cutanées.

Infections à Virus *Herpes simplex* :

Sujet immunocompétent

- Traitement du premier épisode d'infections génitales à virus *Herpes simplex* et des récurrences ultérieures éventuelles.
- Prévention des infections génitales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet souffrant au moins de 6 récurrences par an.
- Prévention des infections oro-faciales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet souffrant au moins de 6 récurrences par an.
- Prévention des récurrences d'infections oculaires à virus *Herpes simplex* :
 - 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.

Sujet immunodéprimé (*nouvelles indications : rectificatifs d'AMM des 15 mai 2006 et 6 février 2007*)

- 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.
- Prévention des infections génitales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet souffrant au moins de 6 récurrences par an.
- Prévention des infections oro-faciales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet souffrant au moins de 6 récurrences par an.
- Prévention des infections orales herpétiques chimio ou radio-induites (mucites).

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.

1.4. 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* :

Sujet immunocompétent

- 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.

- Prévention des infections oro-faciales récidivantes à virus *Herpes simplex* : 500 mg par jour en une seule prise.

Dans cette indication, une réévaluation de l'intérêt du traitement devra être faite après 6 à 12 mois de traitement.

Sujet immunodéprimé (*nouvelles indications : rectificatifs d'AMM 15 mai 2006 et 6 février 2007*)

- Traitement des infections génitales à virus *Herpes simplex* : 2 g par jour, soit 2 comprimés à 500 mg 2 fois par jour pendant au moins 5 jours.
Le traitement sera débuté le plus précocement possible.
- Prévention des infections génitales récidivantes à virus *Herpes simplex* : 1 g par jour, soit 1 comprimé à 500 mg, 2 fois par jour.
Dans cette indication, une réévaluation de l'intérêt du traitement devra être faite après 6 à 12 mois de traitement.
- Prévention des infections oro-faciales récidivantes à virus *Herpes simplex* : 1 g par jour, soit 1 comprimé à 500 mg, 2 fois par jour.
Dans cette indication, une réévaluation de l'intérêt du traitement devra être faite après 6 à 12 mois de traitement.
- Prévention des infections orales herpétiques chimio ou radio-induites (mucites) : 1 g par jour en deux prises pendant la durée de la neutropénie, soit 1 comprimé à 500 mg 2 fois par jour.

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. RCP).

La durée du traitement est habituellement de 90 jours.

Chez les sujets âgés :

La posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale (cf. RCP).

Un apport hydrique suffisant doit être assuré.

Chez les patients insuffisants rénaux :

La posologie sera adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (cf. RCP).

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

J : Anti-infectieux généraux à usage systémique
J05 : Antiviraux à usage systémique
J05A : Médicaments à usage direct sur le virus
J05AB : Nucléosides
J05AB11 : Valaciclovir

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

ZOVIRAX 200 mg et ses génériques – aciclovir 200 mg comprimé.

ZOVIRAX 200 mg/5mL suspension buvable – aciclovir 200 mg/5mL.

Dans l'herpès du sujet immunodéprimé, ZOVIRAX n'est indiqué que dans la prévention des infections à virus Herpes simplex (HSV).

ZOVIRAX 500 mg et 250 mg, poudre pour solution injectable (IV)

Indiqué dans les infections à HSV du Sujet immunodéprimé

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé 5 études chez le patient immunodéprimé :

- 3 études réalisées chez des patients infectés par le VIH :
 - 1 étude versus placebo dans la prévention des récurrences d'herpès génital,
 - 1 étude versus aciclovir dans la prévention des récurrences d'herpès génital,
 - 1 étude versus aciclovir dans le traitement des épisodes d'infections d'herpès génital.
- 2 études ouvertes, présentées uniquement sous forme de publication, chez des patients atteints de mucites dans le cadre d'une greffe de moelle.

3.1. Etude clinique versus placebo dans la prévention des récurrences d'herpès génital chez des patients infectés par le VIH

Cette étude¹ randomisée, en double aveugle, en 2 groupes parallèles et multicentrique, a porté sur 293 patients infectés par le VIH, ayant une infection à HSV₂ documentée et ayant présenté au moins 4 récurrences d'herpès génital au cours des 12 derniers mois précédant l'inclusion.

Elle a comparé un groupe de 194 patients traités par valaciclovir à une posologie de 500 mg 2 fois par jour à un groupe de 99 patients recevant un placebo 2 fois par jour. La durée du traitement a été de 6 mois.

Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de sujets sans récurrence d'herpès génital pendant les 6 mois de l'étude.

Les patients inclus étaient des hommes dans 88% des cas, d'âge médian de 41 ans. Le taux médian de lymphocytes CD4 des patients inclus était de 336 cellules/mm³ dans le groupe traité par valaciclovir et de 313 cellules/mm³ dans le groupe placebo ; 70% des patients étaient asymptomatiques et 30% étaient symptomatiques.

Sur 293 patients inclus, 231 patients ont terminé l'étude (21% d'arrêts prématurés), 8% des patients du groupe valaciclovir et 9% du groupe placebo ont été perdus de vue, 2% des patients de chaque groupe ont arrêté le traitement pour effets indésirables.

Les résultats après 6 mois de traitement sur la population analysée en ITT (tableau 1), ont montré que 65% (126/194) des patients traités par valaciclovir n'avaient pas eu de récurrence versus 26% (26/99) des patients ayant reçu un placebo (p<0,001).

Tableau 1 : résultats sur le critère principal d'évaluation dans la population en ITT

Critères d'évaluation	Placebo n=99	Valaciclovir n=194	p
Récurrences d'herpès génital à 6 mois :			
- pas de récurrence	26 (26%)	126 (65%)	<0,001
- récurrences connues	56 (57%)	33 (17%)	
- sortie d'essai sans récurrence connue	12 (12%)	29 (15%)	
- sortie d'essai avec récurrence non documentée	5 (5%)	6 (3%)	

¹ Etude HS230018 ; DeJesus A. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital Herpes in Human Immunodeficiency Virus-Infected subjects. J Infect Dis 2003; 188: 1009-1016

En conclusion, cette étude a montré l'efficacité du valaciclovir pendant une durée de 6 mois dans la prévention des récurrences d'herpès génital dans une population de patients infectés par le VIH.

3.2. Etude clinique versus aciclovir dans la prévention des récurrences d'herpès génital chez des patients infectés par le VIH

Cette étude² contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique avait pour objectif de démontrer la supériorité du valaciclovir par rapport à l'aciclovir en termes d'efficacité dans la prévention des récurrences d'herpès génital.

L'étude a porté sur 1062 patients infectés par le VIH, qui avaient présenté au moins 1 récurrence d'herpès génital au cours des 12 mois précédant l'inclusion.

La posologie du valaciclovir était de 500 mg x 2 par jour (355 patients) ou de 1000 mg x 1 par jour (358 patients), et celle de l'aciclovir de 400 mg x 2 par jour (349 patients). La durée du traitement a été de 48 semaines. Le taux de lymphocytes CD4 devait être supérieur ou égal à 100 cellules/mm³.

Le critère principal d'évaluation était le temps d'apparition de la première récurrence d'herpès génital calculé sur la population ITT.

Les patients inclus étaient des hommes dans 91% des cas, d'âge médian de 36 ans. Le taux médian de lymphocytes CD4 des patients inclus a été de 320 cellules/mm³, 70% des patients étaient asymptomatiques et 30% étaient symptomatiques.

Sur 1062 patients inclus, 603 patients ont terminé l'étude et 459 (43%) sont sortis prématurément dont 84 (8%) pour événements indésirables et 137 (13%) perdus de vue.

Résultats : aucun résultat n'a été fourni sur le critère principal.

Seuls les résultats suivants ont été fournis sur le nombre de patients sans récurrence à 48 semaines qui était un critère secondaire déterminé a posteriori.

Tableau 2 : Résultats sur le nombre de patients sans récurrence à 48 semaines

	Valaciclovir 500mg x 2 N = 355	Valaciclovir 1000mg x 1 N =358	Aciclovir 400mg x2 N =349
Nombre de patients sans récurrence à 48 semaines	305 (86%)	277 (77%)	287 (82%)
p	p = 0,10 vs aciclovir p = 0,001 vs valaciclovir 1000 x 1	p = 0,11 vs aciclovir	

En conclusion, cette étude de supériorité n'a pas permis de mettre en évidence de différence d'efficacité sur le temps d'apparition de la première récurrence entre l'aciclovir et le valaciclovir, dans la prévention des récurrences d'herpès génital chez le patient infecté par le VIH.

3.3. Etude clinique versus aciclovir dans le traitement des récurrences d'herpès génital chez des patients infectés par le VIH

Cette étude³ contrôlée, randomisée, en double aveugle, multicentrique avait pour objectif de montrer la supériorité du valaciclovir par rapport à l'aciclovir.

² Etude 123-007 ; Conant MA, Valaciclovir versus acyclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals : two randomised trials. International Journal of STD & AIDS 2002; 13 : 12-21.

³ Etude 123-008 ; Conant MA, Valaciclovir versus acyclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals : two randomised trials. International Journal of STD & AIDS 2002; 13 : 12-21.

L'étude a porté sur 639 patients infectés par le VIH : 314 dans le groupe valaciclovir et 325 dans le groupe aciclovir. Les patients devaient avoir des antécédents d'herpès génital et au moins deux poussées au cours des 6 mois précédant l'inclusion.

La posologie du valaciclovir a été de 1g x 2 par jour, et celle de l'aciclovir de 200 mg 5 fois par jour. La durée du traitement a été de 5 jours.

Le critère principal d'évaluation était la durée des symptômes.

Les patients inclus étaient des hommes dans 91% des cas, d'âge médian de 36 ans. Ils étaient asymptomatiques dans 55% des cas et symptomatiques dans 45% des cas.

Sur les 639 patients inclus avec un diagnostic clinique de récurrence d'herpès génital, 467 (73%) avaient une récurrence à HSV confirmée biologiquement par une culture HSV positive ou un Western Blot positif et ont fait l'objet de l'analyse en ITT.

Quarante trois patients ont arrêté prématurément l'étude dont 7 pour effets indésirables (3 sous valaciclovir et 4 sous aciclovir).

Résultats : aucune différence entre valaciclovir et aciclovir n'a pu être mise en évidence sur la durée des symptômes. La durée médiane des symptômes a été de 5 jours.

En conclusion, dans le traitement des récurrences d'herpès génital cette étude de supériorité n'a pas permis de mettre en évidence de différence entre l'aciclovir et le valaciclovir sur la durée des symptômes chez des patients infectés par le VIH.

3.4. Etude de Eisen dans la prévention des mucites herpétiques

Il s'agit d'une étude⁴ ouverte, non contrôlée, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du valaciclovir dans la prévention des mucites herpétiques. Cette étude a inclus 60 patients ayant subi une greffe de moelle et ayant un antécédent d'infection à HSV.

La posologie a été de 500 mg de valaciclovir 2 fois par jour. Le traitement était débuté 3 jours avant la transplantation et poursuivi jusqu'à la fin de la période de neutropénie. Les patients ne pouvant tolérer une administration orale étaient traités par l'aciclovir en IV : 125 mg/m² toutes les 6 heures jusqu'à ce qu'ils puissent reprendre un traitement oral.

Le critère de jugement principal était l'apparition de signes cliniques d'herpès oro-facial confirmé biologiquement.

Résultat : tous les patients ont terminé l'étude. Aucun cas d'épisode infectieux d'herpès oral ou oro-pharyngé n'a été rapporté, ni aucune culture positive à HSV1 ou HSV2.

En conclusion, cette étude ouverte, ne permet pas de conclure à l'efficacité du valaciclovir dans la prévention des surinfections orales herpétiques chimio- ou radio-induites dans le cadre d'une mucite.

⁴ Eisen D, Essell J, Broun ER et al. Post transplant complications. Clinical utility of oral valacyclovir compared with oral acyclovir for the prevention of herpes simplex virus mucositis following autologous bone marrow transplantation or stem cell rescue therapy. Bone Marrow Transplantation 2003 ; 31 : 51-55

3.5. Etude de Dignani⁵ dans la prévention des mucites

Il s'agit d'une étude ouverte, non contrôlée, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du valaciclovir dans la prévention des mucites herpétiques. Cette étude a inclus 108 patients ayant subi une autogreffe de moelle et ayant un antécédent d'infection à HSV.

La posologie était de 500 mg de valaciclovir 2 fois par jour. Le traitement a été débuté 3 jours avant la transplantation et a été poursuivi jusqu'à la fin de la période de neutropénie et au maximum 30 jours suivant la greffe. Les patients ne pouvant tolérer une administration orale étaient traités par l'aciclovir en IV : 125 mg/m² toutes les 6 heures jusqu'à ce qu'ils puissent reprendre un traitement oral.

Le critère de jugement principal était l'apparition de signes cliniques d'herpès.

Résultats : la durée médiane de traitement a été de 14 jours. La réactivation de HSV a été observée chez 3 patients sur 108 (2,7%). Il s'agissait de localisation génitale. Aucune réactivation de HSV de localisation orale n'a été observée.

En conclusion, cette étude ouverte, ne permet pas de conclure à l'efficacité du valaciclovir dans la prévention des surinfections orales herpétiques chimio- ou radio-induites dans le cadre d'une mucite.

3.6. Résistance à l'aciclovir et au valaciclovir

Les risques de résistance au valaciclovir peuvent être rapprochés des risques de résistances à l'aciclovir, le valaciclovir étant une prodrogue de l'aciclovir.

En France⁶, une étude de surveillance nationale des résistances à l'aciclovir a montré que le taux de résistance des souches d'HSV à l'aciclovir chez l'immunodéprimé est en moyenne de 3,5%. Au cours de cette étude, le taux de prévalence des résistances à l'aciclovir n'a pas augmenté entre 1987 et 1999. Le risque de résistance augmentait avec la sévérité de l'immunodépression et la durée de l'exposition au médicament.

Ces données sont relativement anciennes et ne concernent que l'aciclovir. Le risque d'augmentation des résistances au valaciclovir chez l'immunodéprimé ne peut être écarté et devrait être surveillé au cours du temps.

3.7. Tolérance

Les résultats de tolérance issus des nouvelles études chez les sujets immunodéprimés, n'ont pas mis en évidence de profil de tolérance particulier dans cette population par rapport à celui observé chez l'immunocompétent.

Aucun ajout n'a été effectué dans la rubrique « Effets indésirables » du RCP depuis 5 ans. Les principaux effets indésirables sont digestifs, neurologiques, cutanés et psychiatriques.

Dans la pratique, et d'après les recommandations actuelles, ZELITREX est déjà prescrit chez les patients immunodéprimés. Les données du PSUR portent donc non seulement sur des sujets immunocompétents mais aussi sur des patients immunodéprimés. Ces données n'ont pas permis de mettre en évidence de différence en terme de tolérance entre immunocompétents et immunodéprimés.

En conclusion, les données de tolérance de ZELITREX chez les sujets immunodéprimés montrent un profil de tolérance identique à celui observé chez les sujets immunocompétents.

⁵ Dignani M. Infections post transplant. Valacyclovir prophylaxis for the prevention of Herpes simplex virus reactivation in recipients of progenitor cells transplantation. Bone Marrow Transplantation 2002; 29: 263-267

⁶ Danve-Szatanek C, Aymard M, Thouvenot D et al. Surveillance Network for Herpes Simplex Virus Resistance to Antiviral Drugs: 3-Year Follow-up. J Clin Microbiol 2004; 42: 242-249.

3.8. Conclusion

Dans la prévention des infections herpétiques chez les sujets immunodéprimés :

- l'efficacité du valaciclovir a été démontrée essentiellement par rapport à un placebo, dans une étude de prévention des récurrences d'herpès génital chez les patients infectés par le VIH.
- aucune différence n'a pu être mise en évidence en termes d'efficacité, entre valaciclovir et aciclovir au cours d'une étude de supériorité, dans la prévention des récurrences d'herpès génital et chez les sujets infectés par le VIH.
- dans la prévention des mucites radio- ou chimio induites, les études fournies (ouvertes) sont de qualité méthodologique insuffisante pour démontrer l'efficacité du valaciclovir.
- aucune étude n'a été fournie dans la prévention des récurrences d'herpès oro-facial chez l'immunodéprimé.

Dans le traitement de l'herpès génital, aucune différence en termes d'efficacité versus aciclovir n'a pu être démontrée au cours d'une étude supériorité.

La preuve de l'efficacité de ZELITREX chez le patient immunodéprimé, en traitement et en prévention des récurrences herpétiques repose donc en grande partie sur l'expérience acquise chez l'immunocompétent.

Les données disponibles montrent un profil de tolérance satisfaisant chez les sujets immunodéprimés.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

4.1.1. Service médical rendu dans le traitement du premier épisode d'infection génitale à virus *Herpes simplex* et des récurrences ultérieures éventuelles chez le patient immunodéprimé.

Le premier épisode d'infection génitale à virus *Herpes simplex* et les récurrences ultérieures éventuelles peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie. Chez les patients immunodéprimés ces infections sont généralement plus sévères et sont plus fréquemment susceptibles d'entraîner des complications.

ZELITREX entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/ effets indésirables de ZELITREX est moyen.

ZELITREX est un traitement de première intention.

Il existe une alternative par voie injectable ou par voie orale chez l'immunodéprimé.

Intérêt en termes de santé publique

Les infections génitales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunodéprimé représentent un fardeau de santé publique faible.

L'amélioration de leur prise en charge constitue un besoin s'inscrivant dans le cadre d'une priorité de santé publique établie (loi de santé publique, GTNDO). Le besoin d'un traitement curatif de ces infections est déjà en grande partie couvert par l'aciclovir.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu de ZELITREX un impact sur la réduction de la morbidité liée à ces infections chez le sujet immunodéprimé par rapport à l'aciclovir. Néanmoins, la mise à disposition d'un traitement oral, notamment par ZELITREX, présente un intérêt car elle permet une prise en charge des patients immunodéprimés en ambulatoire.

Au total, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ZELITREX.

Le service médical rendu de ZELITREX dans cette indication est important.

4.1.2. Service médical rendu dans la prévention des infections génitales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunodéprimé souffrant d'au moins 6 récurrences par an.

La survenue répétée 6 fois par an ou plus de récurrences d'infections génitales à virus *Herpes simplex* entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie. Chez les patients immunodéprimés ces infections sont généralement plus sévères et plus fréquemment susceptibles d'entraîner des complications.

ZELITREX entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ZELITREX est important.

Il existe une alternative par voie orale chez le sujet immunodéprimé.

Intérêt en termes de santé publique

Les infections génitales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunodéprimé représentent un fardeau de santé publique faible.

L'amélioration de leur prise en charge constitue un besoin s'inscrivant dans le cadre d'une priorité de santé publique établie (loi de santé publique, GTNDO). Le besoin d'un traitement préventif de ces infections est déjà en grande partie couvert par l'aciclovir.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu de ZELITREX un impact sur la réduction de la morbidité liée à ces infections chez le sujet immunodéprimé par rapport à l'aciclovir. ZELITREX n'apporte donc pas de réponse supplémentaire au besoin identifié. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ZELITREX dans cette indication.

Le service médical rendu de ZELITREX dans cette indication est important.

4.1.3. Service médical rendu dans la prévention des infections oro-faciales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunodéprimé souffrant d'au moins 6 récurrences par an.

La survenue répétée 6 fois par an ou plus de récurrences d'infections oro-faciales à virus *Herpes simplex* entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie. Chez les patients immunodéprimés ces infections sont généralement plus sévères et plus fréquemment susceptibles d'entraîner des complications.

ZELITREX entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ZELITREX est moyen.

ZELITREX est un traitement de première intention.

Il existe une alternative par voie orale chez le sujet immunodéprimé.

Intérêt en termes de santé publique

Les infections oro-faciales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunodéprimé représentent un fardeau de santé publique difficilement quantifiable.

Leur prévention ne constitue pas un besoin s'inscrivant dans le cadre d'une priorité de santé publique établie.

Aucune donnée n'ayant été fournie, il n'est pas attendu de ZELITREX un impact sur la réduction de la morbidité liée à ces infections par rapport à l'aciclovir.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ZELITREX dans cette indication.

Le service médical rendu de ZELITREX dans cette indication est important.

4.1.4. Service médical rendu dans la prévention des infections orales herpétiques chimio ou radio-induites (mucites)

La surinfection herpétique d'une mucite chimio ou radio-induite entraîne une aggravation de la mucite et peut être responsable de complications graves comme la dissémination de l'infection herpétique.

ZELITREX entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ZELITREX est moyen.

ZELITREX est un traitement de première intention.

Il existe une alternative par voie orale ou par voie injectable chez le sujet immunodéprimé.

Intérêt en termes de santé publique

Les mucites herpétiques chez le sujet immunodéprimé représentent un fardeau de santé publique difficilement quantifiable.

L'amélioration de leur prise en charge constitue un besoin s'inscrivant dans le cadre d'une priorité de santé publique établie (plan cancer). Le besoin d'un traitement préventif de ces infections est déjà en grande partie couvert par l'aciclovir.

Les données disponibles sont insuffisantes pour estimer que ZELITREX aura un impact sur la réduction de la morbidité liée à ces infections par rapport à l'aciclovir. On ne peut donc présumer que ZELITREX apportera une réponse supplémentaire au besoin identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ZELITREX dans cette indication.

Le service médical rendu de ZELITREX dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ZELITREX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'herpès chez l'immunodéprimé par rapport à l'aciclovir, dans l'ensemble des indications.

Le schéma d'administration de ZELITREX est plus simple que celui de l'aciclovir grâce à une meilleure biodisponibilité.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans la population des patients infectés par le VIH, les recommandations actuelles sont les suivantes⁷ :

Traitement curatif :

Lorsque les lymphocytes CD4 sont supérieurs à 200/mm³, on préconise le valaciclovir (500 mg 2 fois/j), voire dans des formes particulièrement sévères l'aciclovir intraveineux (5 à 10 mg/kg toutes les 8 heures) pendant 8 jours.

Lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200/mm³, on utilise préférentiellement l'aciclovir intraveineux ; le recours au valaciclovir est licite dans les formes cutanéomuqueuses non sévères et vues tôt. En cas d'HSV résistant à l'aciclovir (résistance croisée avec le ganciclovir), le traitement fait appel au foscarnet (Foscavir®) intraveineux à la

⁷ Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Rapport du professeur Patrick YENI. 2006.

posologie de 90 mg/kg toutes les 12 heures (avec hyperhydratation, posologie à adapter à la fonction rénale) pendant au moins 10 à 14 jours.

Prophylaxie secondaire :

La prévention des récurrences est indiquée en cas de lésions herpétiques sévères (herpès génital géant invalidant chez un patient avec des lymphocytes CD4 < 100/mm³) ou fréquemment récidivantes (> 4 à 6 épisodes par an) ou chroniques. Cette prophylaxie secondaire fait appel au valaciclovir per os (500 mg 2 fois/j). Cette prophylaxie peut être poursuivie de manière prolongée si elle apporte un bénéfice. Le risque de sélectionner des souches d'HSV résistantes à l'aciclovir (estimé cependant à moins de 5 p. 100) doit être pris en compte dans la décision d'initier cette prophylaxie secondaire.

Mucite herpétique radio ou chimio-induite⁸ :

La mucite est une complication fréquente et potentiellement sévère des traitements anticancéreux par radiothérapie et par chimiothérapie. Elle est un des effets secondaires les plus difficilement supportés par les patients recevant un traitement intensif suivi de greffe médullaire. Parmi ces patients, ceux qui sont séropositifs pour le HSV ont fréquemment une surinfection herpétique (ou mucite herpétique).

Lors de greffe de moelle, la stratégie communément admise de prévention des surinfections orales herpétiques radio- ou chimio-induites est l'utilisation d'un antiviral chez les patients séropositifs à HSV, qui peut être le valaciclovir par voie orale ou l'aciclovir disponible par voie orale et par voie injectable. Le choix de l'antiviral repose sur la possibilité pour le patient d'utiliser la voie orale en fonction de la gravité de la mucite.

4.4. Population cible

L'extension des indications de ZELITREX telles que définies par le nouveau libellé de l'autorisation de mise sur le marché correspond à la reconnaissance de pratiques établies.

Cette extension des indications ne devrait pas entraîner d'augmentation sensible du nombre de patients actuellement traités par ZELITREX toutes indications confondues. En 2006, le nombre total de prescriptions de ZELITREX a été de 481 000.

Cependant, dans les indications chez l'immunodéprimé la population cible peut être estimée la suivante :

- Traitement du premier épisode d'infection génitale à virus Herpes simplex et des récurrences ultérieures éventuelles chez le patient immunodéprimé.

La prévalence des patients immunodéprimés en France peut être estimée à 335 000, à partir :

- de la prévalence des sujets infectés par le VIH et ayant une baisse des CD4 (CD4 < 285) : 46 000 cas en 2004⁶,
- du nombre de cas de nouveaux cas de cancers diagnostiqués par an : 280 000 en 2000⁹,
- du nombre de transplantation d'organe¹⁰ : 4500 greffes d'organes en 2006,
- du nombre de greffes de moelle⁹ : 4300 greffes de cellules souches hématopoïétiques en 2005.

Les autres causes d'immunodépression sont plus rares et n'ont pas été prises en compte dans le calcul de la population cible.

Dans la population générale, la prévalence de l'herpès génital est estimée à 2%¹¹ ou 2,5%¹² selon les sources. En l'absence de données spécifiques, ce pourcentage peut être extrapolé à la population immunodéprimée.

⁸ Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer 2004;100(9 suppl):2026-2046.

⁹ Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglà E, Esteve J. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Août 2003 BEH : n°41-42/2003 di sponible sur : <http://www.invs.sante.fr>

¹⁰ <http://www.agence-biomedecine.fr/fr/chiffres-principaux.aspx>

A partir de ces éléments, la population cible du traitement du premier épisode d'infection génitale à virus Herpes simplex et des récurrences ultérieures éventuelles chez le patient immunodéprimé est estimée entre 6 500 et 8500 personnes par an.

- Prévention des infections génitales récidivantes à virus Herpes simplex chez le sujet immunodéprimé souffrant d'au moins 6 récurrences par an.

La prévalence des patients immunodéprimés en France peut être estimée à 335 000^{6,8,9}. Dans la population générale, la prévalence de l'herpès génital est estimée à 2%⁸ ou 2,5%⁹ selon les sources. En l'absence de données spécifiques, ce pourcentage peut être extrapolé à la population immunodéprimée.

Le nombre de sujets atteints de plus de 6 récurrences d'herpès génital par an peut être estimé à environ un 1/3 des patients¹³.

Selon ces éléments, la population cible susceptible de recevoir une prévention des infections génitales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunodéprimé souffrant d'au moins 6 récurrences par an est d'environ 2000 à 3000 patients par an.

- Prévention des infections oro-faciales récidivantes à virus Herpes simplex chez le sujet immunodéprimé souffrant d'au moins 6 récurrences par an.

La prévalence des patients immunodéprimés en France peut être estimée à 335 000^{6,8,9}. Dans la population générale, la prévalence de l'herpès orofacial a été estimée de 14,8% (étude INSTANT¹⁴). Les sujets atteints de plus de 6 récurrences d'herpès orofacial par an sont estimés à environ un 13% des sujets¹³. En l'absence de données spécifiques, ce pourcentage peut être extrapolé à la population immunodéprimée.

Selon ces éléments, la population cible susceptible de recevoir une prévention des infections orofaciales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunodéprimé souffrant d'au moins 6 récurrences par an est d'environ 6500 personnes par an.

- Prévention des infections orales herpétiques chimio- ou radio-induites (mucites).

En 2005, 4 000 greffes de moelle ont été effectuées⁹.

Le nombre de personnes atteintes de cancer des voies aériennes et digestives supérieures⁸ a été estimé à 25 500 en 2000. On peut considérer qu'environ les 2/3 de ces patients est à risque élevé de mucite, en particulier du fait d'une radiothérapie.

D'autres prises en charge du cancer, en particulier certains protocoles de chimiothérapie lourde, entraînent également des risques élevés de mucite. Cependant, ces situations sont peu fréquentes, au regard des cancers ORL et des greffes de moelles et n'ont pas été prises en compte dans le calcul de la population cible.

La séro-prévalence des infections à HSV1 (transmission oro-labiale) serait de 65% de la population générale¹².

A partir de ces éléments la population cible de la prévention de la récurrences des infections orales herpétiques chimio- ou radio-induites serait estimée à environ 14 000 cas par an.

¹¹ Dréno B. L'Herpès vu par les Français : résultat d'une enquête portant sur 10 000 personnes. Pathologie Biologie 50 (2002) 436-439

¹² Bossi P. Conférence de Consensus : Herpès génital: épidémiologie, modes de transmission, clinique, excrétion virale asymptomatique, conséquences sur les autres maladies sexuellement transmissibles, traitement et prévention. Ann Dermatol Venerol 2002 ; 129 : 477-493.

¹³ Boelle PY, Fagnani F, Valleron PJ, Detournay B, El Hasnaoui A, Halioua B, Nicolas JC. Un modèle épidémiologique de l'herpès génital pour l'évaluation des interventions thérapeutiques et prophylactiques : application à la France. Ann Dermatol Venerol 2004 ; 131:17-26.

¹⁴ Lorette G, Crochard A, Mimaud V, Wolkenstein P, Stalder Jf, El Hasnaoui A. A survey on the prevalence of orofacial herpes in France. The instant study. Journal of American Academy of Dermatology. (in press, Accepted October 2005).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

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

4.5.1. Conditionnement :

Il existe des conditionnements préférentiels pour chacune des indications de ZELITREX. Dans les nouvelles indications chez l'immunodéprimé, le conditionnement en boîte de 10 est particulièrement adapté au traitement de l'herpès. Un conditionnement mieux adapté à l'indication de prévention de l'herpès chez l'immunodéprimé est souhaitable.

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %