

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 mai 2017

valaciclovir

ZELITREX 500 mg, comprimé pelliculé

B/ 10 (CIP : 34009 341 708 3 6)

B/ 42 (CIP : 34009 338 444 9 3)

B/ 112 (CIP : 34009 352 242 0 0)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Code ATC	J05AB11 (antiviral à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	► Infections à Virus Varicelle-Zona (VZV) « ZELITREX est indiqué dans le traitement du zona et du zona ophtalmique chez l'adulte immunocompétent. ZELITREX est indiqué dans le traitement du zona chez le patient adulte présentant une immunodépression légère ou modérée ». ► Infections à Virus Herpes simplex (HSV) « ZELITREX est indiqué : • dans le traitement et la prévention des infections cutanées et muqueuses à HSV, incluant : - le traitement du premier épisode d'herpès génital chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé, - le traitement des récurrences d'herpès génital chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé, - la prévention des récurrences d'herpès génital chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé. • dans le traitement et la prévention des infections récurrentes oculaires à HSV chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé. Les études cliniques n'ont été réalisées que chez des patients immunodéprimés infectés par le HSV, dont l'immunodépression était due au VIH ». ► Infections à Cytomégalovirus (CMV) « ZELITREX est indiqué en prophylaxie des infections et maladies à CMV, après transplantation d'organe, chez l'adulte et l'adolescent ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date de l'AMM (reconnaissance mutuelle) : 08/02/1995 Modifications 12/05/2011 (extension d'indication)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	J J05 J05A J05AB J05AB11	Anti-infectieux généraux à usage systémique Antiviraux à usage systémique Antiviraux à action directe Nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcriptase reverse exclus Valaciclovir

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites par tacite reconduction sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 21/09/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 6 juin 2012, la Commission a considéré que le SMR de ZELITREX restait important dans le traitement du zona et du zona ophtalmique chez l'adulte immunocompétent, de l'infections à Virus Herpes simplex (HSV) et de l'infections à Cytomégalo virus (CMV).

Dans son avis d'extension d'indication du 6 juin 2012, la Commission a considéré que le SMR de ZELITREX était important dans le traitement du zona chez le patient adulte présentant une immunodépression légère ou modérée.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

► Infections à Virus Varicelle-Zona (VZV)

« ZELITREX est indiqué dans le traitement du zona et du zona ophtalmique chez l'adulte immunocompétent.

ZELITREX est indiqué dans le traitement du zona chez le patient adulte présentant une immunodépression légère ou modérée ».

► Infections à Virus Herpes simplex (HSV)

« ZELITREX est indiqué :

- dans le traitement et la prévention des infections cutanées et muqueuses à HSV, incluant :
 - o le traitement du premier épisode d'herpès génital chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé,
 - o le traitement des récurrences d'herpès génital chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé,
 - o la prévention des récurrences d'herpès génital chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé.
- dans le traitement et la prévention des infections récurrentes oculaires à HSV chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé.

Les études cliniques n'ont été réalisées que chez des patients immunodéprimés infectés par le HSV, dont l'immunodépression était due au VIH ».

► **Infections à Cytomégalovirus (CMV)**

« ZELITREX est indiqué en prophylaxie des infections et maladies à CMV, après transplantation d'organe, chez l'adulte et l'adolescent ».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité issues de la littérature. Seules deux publications ont été jugées comme pertinentes et retenues :

- Une publication d'une revue de la littérature¹ portant sur l'efficacité des antiviraux dans le traitement des infections à Virus Varicelle-Zona (VZV).
- Une publication d'une mise à jour d'une revue de la littérature² portant sur les bénéfices et les risques des antiviraux dans l'infection à Cytomégalovirus (CMV).

Ces données confortent l'efficacité de ZELITREX dans les indications de l'AMM et ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

- Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant la période du 01/01/2010 au 19/12/2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

- Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), ZELITREX a fait l'objet de 798 953 prescriptions.

ZELITREX est majoritairement prescrit dans les zones (34% des prescriptions).

¹ McDonald EM et al. Antivirals for management of herpes zoster including ophthalmicus: a systematic review of high-quality randomized controlled trials. *Antivir Ther.* 2012;17(2):255-64.

² Hodson EM et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;(2).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'infection à VSV (Virus Varicelle-Zona), l'infection à HSV (Herpes Simplex Virus), l'infection à CMV (Cytomégalovirus) et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{3,4,5}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 6 juin 2012, la place de ZELITREX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 6 juin 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Infections à Virus Varicelle-Zona (VZV) :

- ▀ La gravité du zona est liée aux éventuelles atteintes oculaires et aux douleurs résiduelles possibles. Les douleurs d'origine neuropathique altèrent la qualité de vie. Le zona ophtalmique peut engager le pronostic visuel.
- ▀ Il s'agit d'un traitement préventif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ZELITREX dans cette indication est moyen.
- ▀ Il existe peu d'alternative thérapeutique.
- ▀ ZELITREX est un traitement de 1^{ère} intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZELITREX reste important dans le traitement du zona et du zona ophtalmique chez l'adulte immunocompétent ainsi que dans le traitement du zona chez le patient adulte présentant une immunodépression légère ou modérée.

Infections à Virus Herpes simplex (HSV) :

- ▀ Les infections à virus Herpes simplex sont des pathologies pouvant évoluer vers des formes graves, qui se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie et qui sont susceptibles d'engager le pronostic vital par leurs complications.
- ▀ ZELITREX entre dans le cadre d'un traitement curatif et préventif.
- ▀ Le rapport efficacité/ effets indésirables de ZELITREX dans cette indication est important.
- ▀ Il existe peu d'alternative thérapeutique.
- ▀ ZELITREX est un traitement de 1^{ère} intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZELITREX reste important dans cette indication.

³ 11^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti infectieuse de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Prise en charge des infections à VZV. Méd Mal Infect. 1998 ; 28: 1-8

⁴ Conférence de consensus. Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent (manifestations oculaires exclues). ANAES et SFD (Société Française de Dermatologie). 2001

⁵ Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM et Al. Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation. Transplantation 2013; 96; 333-360.

Infections à Cytomégalovirus (CMV) :

- ▶ L'infection à cytomégalovirus, lorsqu'elle est symptomatique, est la plus grave des complications du transplanté. Elle constitue la première cause de morbidité et de mortalité.
- ▶ ZELITREX entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ZELITREX dans cette indication est moyen.
- ▶ Il existe peu d'alternative thérapeutique.
- ▶ ZELITREX est un traitement de 1^{ère} intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZELITREX reste important dans cette indication.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

▶ Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.