

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 avril 2018

aciclovir

ZOVIRAX 200 mg/5 ml, suspension buvable en flacon

1 flacon de 125 ml (CIP : 34009 334 113 8 1)

ZOVIRAX 200 mg, comprimé

B/ 25 (CIP : 34009 327 081 7 8)

ZOVIRAX 800 mg/10 ml, suspension buvable en flacon

1 flacon 180 ml (CIP : 34009 335 939 7 1)

ZOVIRAX 800 mg, comprimé

B/ 35 (CIP : 34009 334 112 1 3)

ZOVIRAX 250 mg, poudre pour solution injectable (IV)

1 flacon 250 mg (CIP : 34009 326 068 7 0)

ZOVIRAX 500 mg, poudre pour solution injectable (IV)

1 flacon 25 ml (CIP : 34009 336 393 8 9)

ZOVIRAX 3 %, pommade ophtalmique

1 tube 4,5 g (CIP : 34009 325 395 4 3)

ZOVIRAX 5 %, crème

1 tube 10 g (CIP : 34009 328 461 8 4)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Code ATC	J05AB01 (antiviraux à usage systémique) : ZOVIRAX 200 mg, ZOVIRAX 200 mg/5 ml, ZOVIRAX 800 mg, ZOVIRAX 800mg/10 ml, ZOVIRAX 250 mg et ZOVIRAX 500 mg injectable (IV) S01AD03 (antiviraux à usage ophtalmique) : ZOVIRAX 3%
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	L'ensemble des indications de l'AMM, cf. page 3.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédures nationales)</p> <p>ZOVIRAX 200 mg, comprimé : 13/06/1984 ZOVIRAX 200 mg/5 ml, suspension buvable en flacon : 26/09/1991 ZOVIRAX 250 mg, poudre pour solution injectable (IV) : 19/10/1982 ZOVIRAX 3 %, pommade ophtalmique : 19/03/1982 ZOVIRAX 5 %, crème : 08/01/1986 ZOVIRAX 500 mg, poudre pour solution injectable (IV) : 24/12/1993 ZOVIRAX 800 mg, comprimé : 24/07/1992 ZOVIRAX 800 mg/10 ml, suspension buvable en flacon : 02/03/1993</p> <p>Derniers rectificatifs : 25/09/2017 (solution injectable dosée à 250 mg) 26/09/2017 (solution injectable dosée à 500 mg) 26/07/2017 et 25/08/2017 (comprimé 200 mg et 800 mg)</p> <p>Mise à jour des annexes de l'AMM en date du 28/09/2017 (suspension buvable, 200 mg/5 ml et 800 mg/10 ml, pas de rectificatif disponible).</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	<p>2018</p> <p>J Antiinfectieux généraux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AB Nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcriptase reverse exclus J05AB01 aciclovir</p> <p>S Organes sensoriels S01 Médicaments ophtalmologiques S01A Antiinfectieux S01AD Antiviraux S01AD03 aciclovir</p> <p>D Médicaments dermatologiques D06 Antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique D06B Antiinfectieux D06BB Antiviraux D06BB03 aciclovir</p>

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 05/02/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 04/01/2012, la Commission a considéré que le SMR de ZOVIRAX restait important dans l'ensemble des indications de l'AMM, à l'exception de **ZOVIRAX 5% crème pour lequel le SMR restait faible.**

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

ZOVIRAX 200 mg/5 ml, suspension buvable en flacon

ZOVIRAX 200 mg, comprimé

« *Sujet immunodéprimé* :

- Prévention des infections à virus Herpès simplex (HSV).

Sujet immunocompétent :

- Infections cutanées ou muqueuses :

- Traitement des infections herpétiques cutanées ou muqueuses sévères (en excluant l'herpès néonatal et les infections herpétiques sévères chez les enfants immunodéprimés), (il s'agit en général de primo-infections), en particulier de l'herpès génital et des gingivostomatites herpétiques aiguës.

En raison de son mode d'action, l'Aciclovir n'éradique pas les virus latents. Après traitement, le malade restera donc exposé à la même fréquence de récurrences qu'auparavant.

- Traitement des récurrences d'herpès génital.
- Prévention des infections à virus *Herpès simplex*, chez les sujets souffrant d'au moins 6 récurrences par an.

- Infections ophtalmologiques :

- Prévention des récurrences d'infections oculaires à HSV :
 - 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 HSV ».

ZOVIRAX 500 mg, poudre pour solution injectable (IV)

ZOVIRAX 250 mg, poudre pour solution injectable (IV)

« *Sujet immunodéprimé* :

- Infections à virus varicelle-zona (VZV).
- Infection à virus *Herpès simplex* (HSV).

Sujet immunocompétent :

- Infections à VZV :

- Zona grave par l'extension ou par l'évolutivité des lésions.
- Varicelle chez la femme enceinte, dont l'éruption survient dans les 8 à 10 jours avant l'accouchement.
- Varicelle du nouveau-né.
- Nouveau-né avant toute éruption, lorsque la mère a débuté une varicelle dans les 5 jours précédant et les 2 jours suivant l'accouchement.
- Formes graves de varicelle chez l'enfant de moins de 1 an.
- Varicelle compliquée, en particulier de pneumopathie varicelleuse.

- Infections à HSV :

- Primo-infection génitale herpétique sévère.
- Traitement des gingivostomatites herpétiques aiguës, lorsque la gêne fonctionnelle rend la voie orale impossible.
- Traitement du syndrome de Kaposi-Juliusberg.
- Traitement de la méningo-encéphalite herpétique ».

ZOVIRAX 3%, pommade ophtalmique

« Kératite herpétique ».

ZOVIRAX 800 mg/10 ml, suspension buvable en flacon

ZOVIRAX 800 mg, comprimé

« Prévention des complications oculaires du zona ophtalmique, en administration précoce, chez l'adulte ».

ZOVIRAX 5 % crème

« Traitement de la primo-infection génitale à virus Herpès simplex et des récurrences ultérieures éventuelles.

En raison de son mode d'action, l'aciclovir n'éradique pas les virus latents. Après traitement, le malade restera donc exposé à la même fréquence de récurrences qu'auparavant. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

La recherche bibliographique effectuée par le service évaluation des médicaments a permis d'identifier une revue systématique Cochrane¹ publiée en août 2016 (26 études cliniques) ayant évalué l'efficacité et la tolérance des traitements sur la durée des symptômes chez des patients ayant un premier épisode d'herpès génital. Les données de mauvaise qualité ont indiqué que l'aciclovir par voie orale et intraveineuse pouvait être efficace pour réduire le nombre de jours de symptômes lors d'un premier épisode d'herpès génital. L'efficacité du valaciclovir par voie orale était comparable à celle de l'aciclovir. Cependant, l'efficacité des antiviraux topiques dont l'aciclovir n'est pas démontrée.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/07/2009 au 09/06/2015).

► Des modifications du RCP sont survenues depuis l'avis précédent, elles ont concerné les spécialités ZOVIRAX suspension buvable 200 mg/ 5 ml et 800 mg/10 ml, comprimé 200 et 800 mg, poudre pour solution injectable (IV) 250 mg et 500 mg et 3% pommade ophtalmique.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2017), le nombre de prescriptions des spécialités ZOVIRAX est estimé à 786 951 :

- ✓ 159 872 prescriptions de ZOVIRAX 200 mg, comprimé
- ✓ 6 795 prescriptions de ZOVIRAX 800 mg, comprimé
- ✓ 528 756 prescriptions de ZOVIRAX 5 %, crème
- ✓ 35 949 prescriptions de ZOVIRAX 3 %, pommade ophtalmique

¹ Heslop R et al. Interventions for men and women with their first episode of genital herpes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 8. Art. No.: CD010684.

- ✓ 54 154 prescriptions de ZOVIRAX 200 mg/5 ml, suspension buvable en flacon
- ✓ 1425 prescriptions de ZOVIRAX 800 mg/10 ml, suspension buvable en flacon

ZOVIRAX est majoritairement prescrit dans les infections dues au virus de l'herpès.

04.4 Stratégie thérapeutique^{2,3}

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 04/01/2012, la place des spécialités ZOVIRAX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Dans le traitement curatif de la primo-infection génitale à HSV (*herpes virus simplex*) repose sur le valaciclovir (ZELITREX, *per os*, immunodéprimé et immunocompétent) ou l'aciclovir (ZOVIRAX *per os*, AMM si sujet immunocompétent). Le valaciclovir doit être préférentiellement utilisé compte tenu de sa facilité d'utilisation (2 prises par jour au lieu de 5/jour avec le ZOVIRAX). En revanche, ZELITREX n'est pas disponible sous forme de suspension buvable contrairement au ZOVIRAX.

L'aciclovir IV garde sa place dans les formes graves ou sévères (notamment au cours du SIDA, manifestations herpétiques graves, formes extensives ou progressant malgré le traitement oral) ou lorsque la voie orale est impossible.

Les traitements locaux dont ZOVIRAX 5% crème ne sont pas recommandés pour le traitement de la primo-infection génitale à HSV et de ses récurrences, en raison de l'absence de preuve d'efficacité clinique⁴. Par ailleurs, en raison du risque de sélectionner des souches d'HSV résistances, l'utilisation de l'aciclovir topique devrait être évitée.

La spécialité ZOVIRAX pommade ophtalmique conserve son intérêt notamment dans les kératites herpétiques épithéliales pures où le traitement topique évite ainsi le passage systémique de l'antiviral, et donc d'éventuels effets indésirables.

Pour les infections à VZV (varicelle zona virus), les spécialités ZOVIRAX poudre pour solution injectable conservent leur intérêt dans les infections dues au virus varicelle-zona.

Les spécialités ZOVIRAX 800 mg comprimé et suspension buvable conservent leur intérêt dans le zona ophtalmique, en prévention des complications oculaires.

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 04/01/2012 sont modifiées comme suit :

05.1 Service Médical Rendu

► Les infections à virus HSV et à VZV sont généralement bénignes, mais certaines formes sont particulièrement graves et peuvent mettre en jeu le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications.

ZOVIRAX 200 mg, comprimé et ZOVIRAX 200 mg/5 ml, suspension buvable en flacon

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen chez l'immunocompétent dans les indications suivantes :

² Pilly 2018

³ Rapport Morlat 2013

⁴ Recommandation ANAES de 2001

- Prévention des infections à virus *Herpès simplex*, chez les sujets souffrant d'au moins 6 récurrences par an.
- Traitement de la primo-infection génitale à virus *Herpès simplex* et des récurrences ultérieures éventuelles.

Le rapport efficacité/ effets indésirables est important dans les indications suivantes :

- Prévention des infections à Virus *Herpès simplex* chez l'immunodéprimé.
- Chez les sujets immunocompétent dans les infections herpétiques cutanées ou muqueuses sévères (il s'agit en général de primo-infections), en particulier des gingivo-stomatites herpétiques aiguës.
- Infections ophtalmologiques.

Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans les indications de l'AMM.

ZOVIRAX 800 mg, comprimé et ZOVIRAX 800 mg/10 ml, suspension buvable en flacon

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif des complications oculaires du zona ophtalmique, en administration précoce.

Le rapport efficacité/ effets indésirables de ces spécialités est moyen.

Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans l'indication de l'AMM.

ZOVIRAX 250 mg, poudre pour solution injectable

ZOVIRAX 500 mg, poudre pour solution injectable

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif des infections à HSV/ VZV sévères ou lorsque la voie orale est impossible.

Le rapport efficacité/ effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans les indications de l'AMM.

ZOVIRAX 3%, pommade ophtalmique

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de la kératite herpétique.

Le rapport efficacité/ effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité **reste important** dans l'indication de l'AMM.

ZOVIRAX 5 %, crème

La primo-infection herpétique génitale est souvent asymptomatique ou s'accompagne de lésions minimales ou modérées d'herpès. Elle n'entraîne pas de dégradation marquée de la qualité de vie.

ZOVIRAX 5 % crème entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Son rapport efficacité/effets indésirables est mal établi dans cette indication. Une méta-analyse Cochrane de 2016 a conclu que l'efficacité des antiviraux topiques dont l'aciclovir n'est pas démontrée.

Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (cf. paragraphe dédié).

Il existe des alternatives thérapeutiques.

ZOVIRAX 5% crème n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu ZOVIRAX 5% crème est insuffisant au regard des thérapies existantes pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la primo-infection génitale à virus *Herpès simplex* et des récurrences ultérieures éventuelles.

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 et aux posologies de l'AMM pour les présentations de ZOVIRAX en comprimé, suspension buvable, poudre pour solution injectable et pommade ophtalmique.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de ZOVIRAX 5% crème

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 % (toutes les présentations sauf la crème).**

▶ **Conditionnements**

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

▶ **Portée de l'avis**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis relatif à ZOVIRAX 5% crème s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités
- aux génériques de ZOVIRAX 5% crème.