

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 octobre 2018

ganciclovir

VIRGAN 1,5 mg/g, gel ophtalmique

1 tube de 5 g (CIP : 34009 339 512 8 3)

Laboratoire THEA

Code ATC	S01AD09 (antiviraux ophtalmiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement des kératites aiguës superficielles dues au virus Herpes simplex »

01 | INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 10 mai 2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 7 décembre 2011, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de VIRGAN était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement des kératites aiguës superficielles dues au virus Herpes simplex »

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. Seule une publication a été jugée comme pertinente et a été retenue.

Une méta-analyse de la Cochrane¹ a comparé l'efficacité des agents anti-viraux (8 anti-viraux parmi lesquels le ganciclovir, l'aciclovir et la trufluridine), des interferons et du débridement cornéen dans le traitement de la kératite herpétique épithéliale. Au total, 137 études ont été incluses correspondant à 8 333 yeux inclus. Cette méta-analyse a suggéré une efficacité des anti-viraux ophtalmiques en précisant que tout avantage potentiel du ganciclovir par rapport à l'aciclovir était atténué de par l'hétérogénéité des études et les biais de publication possibles et que le ganciclovir est au moins aussi efficace que l'aciclovir.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

- Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} juillet 2010 au 14 juin 2013 et du 15 juin 2013 au 14 juin 2016).
- Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 25 février 2014 et du 16 février 2016, concernant les rubriques suivantes (voir annexe) :
 - « 4.2. Posologie et mode d'administration » : suppression du socle amovible
 - « 4.8. Effets indésirables » : ajout de irritation oculaire, vision trouble, hyperémie conjonctivale
 - « 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur » : suppression du socle amovible
- Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

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 printemps 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité VIRGAN est estimé à 28 665.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la kératite herpétique et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2,3,4,5}.

La kératite herpétique est observée le plus souvent lors de récurrence que dans le cas de primo-infection à *Herpes Simplex Virus*². Sa prise en charge thérapeutique repose sur plusieurs paramètres tels que le niveau d'inflammation de la cornée, la gravité des lésions et la praticité d'administration des traitements au patient³.

¹ Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015.

² CMIT. Infections à herpès virus du sujet immunocompétent. ECN.PILLY 2018 : pp 191-8

³ Labetoulle M, Colin J. Aspects actuels du traitement des kératites herpétiques. Journal français d'ophtalmologie 2012 ; 35 : 292-307

⁴ Société française d'ophtalmologie. Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Rapport 2015 : Surface oculaire.2015 ; 657-61

⁵ Lee White M, Chodosh J. American Academy of Ophtalmology Herpes simplex virus keratitis : a treatment guideline - 2014

En cas de kératite herpétique épithéliale, une prise en charge à la fois symptomatique (débridement, collyres cycloplégiques, larmes artificielles) et antivirale avec la prescription d'antiviraux topiques (aciclovir, ganciclovir ou trifluridine) ou oraux (aciclovir ou valaciclovir) est instaurée. La durée du traitement antiviral est de 7 à 15 jours selon la réponse clinique⁴. Le choix du traitement antiviral topique ou oral se fait notamment au regard de la tolérance (avec moins d'effet systémique et d'interactions médicamenteuses par voie ophtalmique) et de la praticité d'administration pour le patient. Aucun bénéfice sur l'accélération de la cicatrisation épithéliale n'a été démontré concernant l'association simultanée des traitements oraux et topiques^{3,4,5}.

Les kératites profondes (stromales et endothéliales) nécessitent l'administration d'un antiviral par voie orale voire l'administration d'aciclovir IV ou de corticoïdes selon l'évolution.

En cas de récidives fréquentes des épisodes de kératites, la mise en place d'un traitement préventif par voie orale sera discutée^{3,4}.

Il est à noter que la spécialité VIRGAN en gel ophtalmique contient du chlorure de benzalkonium en tant que conservateur.

Dans sa recommandation de 2009⁶, rappelée par l'European Glaucoma Society (2014), l'EMA a conclu à la nécessité de développer des préparations ophtalmiques sans conservateur en particulier pour les patients intolérants aux conservateurs, la population pédiatrique et les traitements à long terme.

En 2017, dans le cadre de la révision de la directive sur les excipients devant figurer sur l'étiquette et la notice des médicaments à usage humain⁷, les points suivants ont été précisés par l'EMA concernant le chlorure de benzalkonium^{8,9} :

- « Il a été rapporté que le chlorure de benzalkonium provoquait une kératopathie ponctuée et/ou une kératopathie ulcéратive toxique. De plus, le chlorure de benzalkonium peut provoquer une irritation des yeux et est connu pour décolorer les lentilles de contact souples ;
- les données spécifiques aux enfants sur les effets des conservateurs utilisés dans les gouttes oculaires sont rares ou totalement absentes. Lorsque des données sont disponibles, il n'existe aucune différence dans le profil des effets indésirables chez les enfants par rapport aux adultes. Toutefois, on observe généralement une réaction plus forte à un stimulus donné chez l'enfant que chez l'adulte ou la personne âgée. De plus, si les gouttes oculaires provoquent des picotements et des douleurs (potentiellement dues à des conservateurs), cela peut avoir un effet sur l'observance du traitement chez l'enfant ;
- bien que certains rapports indiquent une incidence accrue des effets indésirables après l'utilisation à long terme de médicaments contenant du chlorure de benzalkonium en tant que conservateur, il est impossible de recommander une limite de tolérance pour la population générale des patients ;
[...]
- la concentration en chlorure de benzalkonium dans les médicaments doit être optimisée afin que la quantité minimale suffisante soit présente pour se conformer au test d'efficacité de la préservation antimicrobienne de la Pharmacopée Européenne. »

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 7 décembre 2011, la place de VIRGAN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁶ European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes (2014)

⁷ Guideline on the excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use

⁸ EMA. Questions and answers on benzalkonium chloride used as an excipient in medicinal products for human use. Octobre 2017

⁹ EMA. Benzalkonium chloride used as an excipient. Octobre 2017

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 7 décembre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- La kératite herpétique est une affection oculaire superficielle qui peut entraîner des complications.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif et préventif.
- Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les autres antiviraux ophtalmiques.
- Cette spécialité est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VIRGAN reste important dans l'indication de l'AMM.

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 l'indication de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DU RCP DE VIRGAN SUITE AUX MODIFICATIONS DE L'AMM

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
4.2 Posologie et mode d'administration Mode d'administration En instillation dans le cul de sac conjonctival inférieur de l'œil à traiter Afin de garantir la formation correcte de gouttes, le tube doit être conservé verticalement entre les instillations, tête en bas, grâce au socle amovible fourni dans la boîte.	4.2 Posologie et mode d'administration Mode d'administration En instillation dans le cul de sac conjonctival inférieur de l'œil à traiter
4.8 Effets indésirables Affections oculaires <ul style="list-style-type: none"> Très fréquentes (> 1/10): Sensations de brûlures, de picotements de durée brève Fréquentes (> 1/100, <1/10): Kératites ponctuées superficielles 	4.8 Effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de quatre essais cliniques réalisés avec VIRGAN (trois essais de phase IIB et un essai de phase III). <p>[...]</p> Affections oculaires <ul style="list-style-type: none"> Très fréquentes: Sensations de brûlures, de picotements de durée brève, irritation oculaire, vision trouble Fréquentes: Kératites ponctuées superficielles, hyperémie conjonctivale
6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur Tube (PEBD/aluminium/PEHD) avec canule (PEBD) et bouchon vissable (PEHD) coiffé d'un socle amovible . Conditionnement : 1 tube de 5g de gel ophtalmique.	6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur Tube (PEBD/ copolymère /aluminium/ copolymère /PEHD) avec canule (PEBD) et bouchon vissable (PEHD). Conditionnement : 1 tube de 5g de gel ophtalmique.