



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

18 janvier 2006

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 01/06/2000 par arrêté du 05/07/2000

**ORAVIR 500 mg, comprimé pelliculé**  
**B/21 : CIP 341 382-0**

**ORAVIR 125 mg, comprimé pelliculé**  
**B/10 : CIP 352 369-0**

**Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S**

Famciclovir

Liste I

Date de l'AMM : 08 juillet 1996 (ORAVIR 500mg)  
20 octobre 1999 (ORAVIR 125mg)

Date des derniers rectificatifs d' AMM : 14 mars 2005 (ORAVIR 500mg)  
22 février 2005 (ORAVIR 125mg)

Motif de la demande : *Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux*

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Famciclovir

### 1.2. Indications

#### **ORAVIR comprimé à 500mg**

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 72<sup>ème</sup> heure suivant l'apparition des premières manifestations cutanées.

#### **ORAVIR comprimé à 125mg**

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

### 1.3. Posologie

#### **ORAVIR comprimé à 500mg**

Voie orale.

RÉSERVÉ A L'ADULTE

1 comprimé 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 suivant le début des manifestations cutanées.

#### Sujet âgé :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en dehors d'une insuffisance rénale.

#### Chez l'insuffisant rénal :

La clairance du penciclovir métabolite actif du famciclovir est réduite en cas d'insuffisance rénale (cf Surdosage).

La posologie sera adaptée en fonction de la clairance de la créatinine :

Clairance de la créatinine (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Dose
20 - 39 5 à 19 <5 (cf patients hémodialysés)	500 mg toutes les 24 h 500 mg toutes les 48 h 500 mg après les séances de dialyse

Chez les patients hémodialysés :

Un intervalle de 48 h est recommandé entre les prises. La dose complète de famciclovir doit être administrée immédiatement après dialyse. Les concentrations plasmatiques de penciclovir sont réduites d'environ 75% après 4 h d'hémodialyse.

Chez l'insuffisant hépatique :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

**ORAVIR comprimé à 125mg**

Adulte :

Traitement du premier épisode : 2 comprimés à 125 mg, trois fois par jour pendant 5 jours. Le traitement doit être initié le plus tôt possible après l'apparition des lésions

Traitement des récurrences : 1 comprimé à 125 mg, deux fois par jour pendant 5 jours. Le traitement doit être initié pendant la phase prodromale ou dès que possible après l'apparition des lésions.

Chez le sujet âgé :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en dehors d'une insuffisance rénale.

Chez l'enfant :

En l'absence de travaux cliniques spécifiques, aucune recommandation posologique ne peut être faite chez l'enfant.

Chez l'insuffisant rénal :

La clairance du penciclovir métabolite actif du famciclovir est réduite en cas d'insuffisance rénale (cf. Surdosage).

La posologie sera adaptée en fonction de la clairance de la créatinine :

Clairance de la créatinine (ml / min / 1,73 m <sup>2</sup> )	Traitement du 1 <sup>er</sup> épisode	Traitement des récurrences
20 B 39	250 mg toutes les 12 H	Pas d'ajustement
5 - 19	250 mg par 24 H	125 mg par 24 H

Chez les patients hémodialysés :

Chez les patients hémodialysés un intervalle de 48 H est recommandé entre les prises. La dose complète de famciclovir doit être administrée immédiatement après dialyse. Les concentrations plasmatique de penciclovir sont réduites d'environ 75 % après 4 H d'hémodialyse.

Chez l'insuffisant hépatique :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

## 2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

### **ORAVIR 500 mg**

#### Avis de la Commission du 6 novembre 1996

Avis d'inscription dans l'indication « *prévention des douleurs associées au zona (réduction de leur durée et de leur fréquence) chez les sujets immunocompétents de plus de 50 ans* ».

La Commission a estimé que, bien que bénéficiant d'une efficacité modeste, la spécialité Oravir occupait une place intéressante dans la stratégie thérapeutique de cette pathologie chez les patients âgés de plus de 50 ans.

D'autre part, « *de même que Zelitrex, Oravir 500 mg présente une ASMR modeste de niveau III en termes d'efficacité et de tolérance par rapport à la stratégie thérapeutique actuellement utilisée dans la prévention des algies post-zostériennes* ».

#### Avis de la Commission du 5 mai 1999

Avis d'inscription dans l'indication « *prévention des complications oculaires du zona ophtalmique chez les sujets adultes immunocompétents* ».

La Commission a souligné une efficacité bien démontrée et que Oravir occupait une place notable dans la stratégie thérapeutique.

D'autre part, « *dans la prévention des complications oculaires du zona ophtalmique chez le sujet adulte immunocompétent, Oravir 500 mg n'apporte pas d'avantage en termes d'efficacité et de tolérance par rapport à l'aciclovir (Zovirax 800 mg, formes orales). En revanche, de même que Zelitrex (2 comprimés 3 fois par jour), cette spécialité représente une amélioration du service médical rendu (niveau IV) par rapport à l'aciclovir (Zovirax 800 mg, formes orales) compte tenu de son schéma d'administration simplifié (3 prises par jour versus 5 prises par jour)* ».

#### Avis de la Commission du 1<sup>er</sup> mars 2000 (Renouvellement d'inscription)

La Commission était « *dans l'attente de la réévaluation des spécialités de la classe* » et n'a pu réévaluer le service médical rendu de cette spécialité.

#### Avis de la Commission du 23 mars 2000 (réévaluation)

Après avoir étudié l'ensemble des indications, la Commission a retenu l'indication « *prévention des complications oculaires du zona ophtalmique chez le sujet adulte immunocompétent* ».

Le service médical rendu est important.

### **ORAVIR 125 mg**

#### Avis de la Commission du 16 février 2000

Avis d'inscription dans l'indication « *traitement du premier épisode d'infection génitale à virus Herpes simplex et des récurrences ultérieures éventuelles chez le sujet immunocompétent* ».

Le service médical rendu était important dans le traitement du premier épisode d'infection génitale à virus *Herpes simplex*. Il était faible dans le traitement des récurrences ultérieures éventuelles chez le sujet immunocompétent.

D'autre part, « *par rapport à Zelitrex 500 mg comprimé, Oravir ne présente pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la mesure où son avantage en termes de durée de traitement (5 jours au lieu de 10 jours dans le traitement du premier épisode d'infections génitales à virus Herpes simplex) est contrebalancé par un schéma posologique plus contraignant (2 comprimés 3 fois par jour au lieu de 2 comprimés par jour)* ».

Avis de la Commission du 23 mars 2000 (réévaluation)

Après avoir étudié l'ensemble des indications, la Commission a retenu l'indication « *traitement du premier épisode d'infections génitales à virus Herpes simplex et des récurrences ultérieures éventuelles chez le sujet immunocompétent* ».

Le service médical rendu est important.

<b>3 MEDICAMENTS COMPARABLES</b>
----------------------------------

### 3.1. Classement ATC

J : Anti-infectieux généraux à usage systémique  
J05 : Antiviraux à usage systémique  
J05A : Antiviraux à action directe  
J05AB : Nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcriptase reverse exclus  
J05AB09 : Fanciclovir

### 3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 3.2.1. Médicaments de comparaison

Spécialités ayant les mêmes indications dans la prévention des douleurs post-zostérienne chez les sujets âgés de plus de 50 ans et dans la prévention des complications oculaires du zona ophtalmique :

ZOVIRAX 800 mg et ses génériques  
ZELITREX 500 mg

Spécialités ayant les mêmes indications dans le traitement du premier épisode d'infections génitales à virus *herpes simplex* et des récurrences ultérieures éventuelles chez le sujet immunocompétent :

ZOVIRAX 200 mg et ses génériques  
ZELITREX 500 mg

#### 3.2.2. Evaluation concurrentielle

Sans objet

### 3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Cf ci-dessus

<b>4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS</b>
---------------------------------------------------------------------------

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été déposée par le laboratoire.

## 5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Ces spécialités ne sont pas suffisamment prescrites pour apparaître dans les panels de prescription. La Commission ne dispose pas d'autres données sur les conditions réelles d'utilisation.

## 6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1. Réévaluation du service médical rendu

#### **ORAVIR 500mg**

##### **Zona**

Le zona est une infection virale provoquée par la réactivation du virus varicelle-zona resté latent dans les ganglions sensitifs après la primo-infection.

Le zona ophtalmique peut exposer le patient à un risque de complications oculaires et neurologiques. Ces complications peuvent menacer le pronostic visuel.

La spécialité ORAVIR 500 mg entre dans le cadre d'un traitement préventif des algies post-zostériennes. Dans le zona ophtalmique, elle entre dans le cadre d'un traitement préventif des complications oculaires.

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

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

#### **ORAVIR 125 mg**

##### **Herpès génital**

L'herpès génital est une infection virale sexuellement transmissible, invalidante, fréquente, à caractère récurrent dont les complications peuvent être graves en cas de transmission chez l'enfant lors de l'accouchement.

La spécialité ORAVIR 125 mg entre dans le cadre d'un traitement curatif de la poussée d'herpès.

L'efficacité de cette spécialité est importante dans le traitement du premier épisode d'infections génitales à virus *Herpes simplex* et faible dans le traitement des récurrences ultérieures éventuelles chez le sujet immunocompétent.

Il s'agit d'un traitement de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité dans le traitement du premier épisode d'infection génitale à virus *Herpes simplex* est important.

Le service médical rendu par cette spécialité dans le traitement des récurrences ultérieures éventuelles chez le sujet immunocompétent est faible.

### 6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

#### **ZONA**<sup>1</sup>

Chez le sujet immunocompétent, le traitement doit être mis en route avant la 72<sup>ème</sup> heure de la phase éruptive, dans les cas suivants :

<sup>1</sup> SPILF, 11<sup>ème</sup> Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse , Prise en charge des infections à VZV, Med Mal Infec 1998 ; 28 : 1-8

- Zona ophtalmique, en prévention des complications oculaires : aciclovir 5x800mg/jour ou valaciclovir 3x1g/jour pendant 7 jours.
- Zona des personnes de plus de 50 ans en prévention des douleurs post zostériennes : famciclovir 3x500mg/jour ou valaciclovir 3x1g/jour pendant 7 jours.

Des douches et des bains quotidiens ou biquotidiens à l'eau tiède avec un pain, savon ou lavant dermatologique ne contenant pas d'antiseptiques sont recommandés pour assurer les soins locaux. La chlorhexidine en solution aqueuse est utile pour prévenir la surinfection.

## **HERPES GENITAL<sup>2</sup>**

### **Primo-infection et infection initiale non primaire**

Au cours d'une infection initiale non primaire d'évolution spontanée, la durée moyenne est de 5 à 10 jours pour la douleur, de 12 à 20 jours pour la guérison de la poussée et de 10 jours pour le portage.

*Traitements par voie générale* : de nombreux essais cliniques de méthodologie fiable ont été réalisés, ils permettent de préciser les indications thérapeutiques (grade A). L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir peuvent être utilisés aux posologies recommandées. Cependant, quel que soit le traitement antiviral utilisé lors de la poussée, il n'empêche pas la survenue des récurrences.

*Traitements locaux* : concernant l'aciclovir topique, les résultats des essais cliniques ne sont pas probants. De plus il n'y a pas d'intérêt à cumuler application locale et administration par voie générale. Interféron crème : les essais thérapeutiques n'ont pas montré d'intérêt à sa prescription dans une première poussée.

*Autre mesure* : prise en charge de la douleur.

### **Récurrence**

*Traitements par voie générale* : les symptômes sont spontanément moins marqués que ceux observés lors de la première manifestation. Ceci peut expliquer en partie l'effet apparemment plus limité des médicaments antiviraux dans cette indication. Aciclovir, valaciclovir et famciclovir ont démontré leur efficacité mais l'intérêt clinique de ces 3 produits n'est pas majeur dans cette indication. Cependant, on peut proposer de traiter les récurrences en fonction de la gêne qu'elles provoquent et du risque de contagion. Le traitement des récurrences est d'autant plus efficace qu'il est précoce.

*Traitements locaux* : le traitement par aciclovir topique à 5 % n'a pas fait la preuve de son efficacité dans cette indication. Les autres agents antiviraux (vidarabine, cidofovir et penciclovir) n'ont pas démontré non plus leur intérêt. L'interféron en traitement local n'est pas efficace quels que soient la dose et l'excipient utilisés.

*Autres mesures* : à côté des traitements médicamenteux, d'autres mesures sont souhaitables : 1) informer le malade sur l'histoire naturelle de l'infection ; 2) évaluer les facteurs ou circonstances déclenchants ; 3) assurer si nécessaire une prise en charge psychologique ; 4) préconiser l'utilisation du préservatif lors des poussées cliniques identifiées ; 5) prendre en charge la douleur.

## **6.3. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et posologies de l'AMM

6.3.1. Conditionnement : Adaptés aux conditions de prescription

6.3.2. Taux de remboursement : 65%

<sup>2</sup> Conférence de consensus, Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent (manifestations oculaires exclues), ANAES 2001