

Valacyclovir

New indication: for genital herpes, simpler administration

Abstract

- Valacyclovir, the metabolic precursor of acyclovir, is now approved for treatment and prevention of genital infection with herpes simplex viruses.
- The clinical file is bulky and methodologically sound.
- For treatment of a first episode of genital herpes, a large comparative trial has shown that valacyclovir (1 g twice a day) is as effective as acyclovir (200 mg five times a day) when given for 10 days.

- For treating recurrences, two trials show that valacyclovir is as effective as acyclovir (200 mg five times a day) with a treatment period of 5 days. A daily dose of 1 g of valacyclovir is as effective as 2 g daily. Valacyclovir can be administered once a day.
- For prevention among patients with frequent recurrences, the efficacy of valacyclovir (500 mg/d in a single dose) has been proven in a placebo-controlled trial lasting 4 months.
- In these trials, valacyclovir and acyclovir were both well tolerated, with no major differences between the two drugs.

POSSIBLY
HELPFUL

The only advantage of valacyclovir for treating initial or recurrent genital herpes in immunocompetent patients and for preventing relapses is that the number of daily doses is reduced to two or even one, compared with five daily doses of acyclovir.



Valacyclovir

Tablets

- 500 mg of valacyclovir per tablet

Cost for two tablets twice a day for 10 days is \$127.60 (wholesale price, without dispensing fee). Cost for generic acyclovir, 200 mg five times daily for 10 days is \$44.00 (wholesale price, without dispensing fee). Information is supplied by David Freeman, Pharmacist at the Orillia Soldiers Memorial Hospital in Ontario.

New licensed indication

The drug is licensed for treatment of initial genital infection with herpes simplex virus and recurrences, and for prevention of genital herpes in immunocompetent subjects with at least six recurrences a year. Because of its mode of action, valacyclovir does not eradicate latent herpes virus. This means that the frequency of relapses will be the same after treatment cessation as before treatment. Valacyclovir has not been assessed for treatment of genital herpes in immunodeficient subjects.

Antiviral drug

Tablets containing 500 mg of valacyclovir, an antiviral, are available under the name Valtrex® (Glaxo Wellcome).¹ Valacyclovir is a metabolic

precursor of acyclovir, which has been on the market for more than 10 years (also currently sold by Glaxo Wellcome).² It is, therefore, hardly surprising that the licensed indications for valacyclovir tablets should be extended to treatment of genital herpes and prevention of recurrences, which are also indications of oral acyclovir (tablets and oral suspension).^{2,3}

Genital herpes, a common sexually transmitted disease, often recurs. Oral acyclovir is considered the reference treatment. It shortens an acute episode by a few days relative to placebo, but does not eradicate the latent virus.⁴ This means that, after acyclovir withdrawal, patients remain susceptible to relapses which, when frequent, qualify for long-term prophylaxis.

In practice, is valacyclovir preferable to acyclovir? Does valacyclovir in one or two daily doses have the same risk-benefit ratio as acyclovir, which must be taken five times a day?

Same risk-benefit ratio as acyclovir

The efficacy of valacyclovir has been compared with that of placebo and acyclovir in three settings: treatment of initial genital herpes; treatment of recurrences; and prevention of recurrences. All the trials involved immunocompetent patients and large enough groups to assume the equivalence of the treatments if no statistically significant differences emerged.

Initial genital herpes. Only one trial has been carried out for this indication.^{5,6} It was a randomized double-blind study involving 643 patients treated for 10 days with valacyclovir (1 g twice a day) or acyclovir (200 mg five times a day), starting within 72 hours of the appearance of a lesion. Intention-to-treat analysis showed that the treatments were equivalent, regardless of end point, ie, time required for lesions to heal (median, 9 days), duration of pain (median, 5 days), and duration of viral shedding (median, 3 days). Adverse effects in both groups were infrequent and generally mild.

Treatment of recurrences. This is the setting in which valacyclovir has been most extensively studied. The first clinical trial involved 1200 patients treated double-blind with valacyclovir (1 g twice a day), acyclovir (200 mg five times a day) or placebo, beginning less than 24 hours after onset of recurrence.⁷ The two antiviral drugs were equally effective in time required for lesions to heal, and both were more effective than placebo.

Another trial involved 739 patients treated double-blind for 5 days with valacyclovir (500 mg twice a day) or acyclovir (200 mg five times a day), starting when the first symptoms occurred.⁸ Times required for lesions to heal and for pain to disappear were equivalent for valacyclovir and acyclovir.

In these two trials there was no statistically significant difference in type and frequency of adverse effects of acyclovir and valacyclovir.

Another double-blind trial involving 987 patients compared two doses of valacyclovir (500 mg twice a day and 1000 mg twice a day for 5 days), starting within 24 hours of onset of disease; the comparison was validated by a placebo group.⁹ An intention-to-treat analysis, with the duration of the episode as the main end point, showed that the two doses of valacyclovir were equally effective (median duration, 4 days) and that both were more effective than placebo (median duration, 6 days). Valacyclovir was also more effective than placebo on secondary end points (frequency of aborted episodes and duration of pain), and there was no difference between the two doses. The most frequent adverse events were headache (14% to 20% of treated patients), nausea (5% to 6%), and diarrhea (2% to 6%), with no noteworthy differences between valacyclovir and placebo groups.

Another trial, involving 922 patients, showed that a daily dose of 1 g of valacyclovir given in either one or two doses had equivalent efficacy and tolerability.¹⁰ Most frequent adverse effects were headache, nausea, and abdominal pain, but incidence was below 5%.

Prevention of recurrences. In a double-blind trial, 382 patients with at least eight yearly episodes of genital herpes received either 500 mg/d of valacyclovir in a single daily dose or placebo.¹¹ After 16 weeks of treatment, 9.5% of patients in the placebo group had had no new acute episodes of herpes, compared with 69% of patients receiving valacyclovir ($P < .0001$).

We found no published trials suggesting that the daily dose of 500 mg should be split in two if a single-dose regimen is ineffective.

In practice

The fact that acyclovir must be taken five times a day for treatment and four times a day for prevention can hinder compliance. The possibility of administering valacyclovir in only one or two daily doses is thus a substantial advantage.

The fact remains, however, that both valacyclovir and acyclovir have relatively limited efficacy in treatment of genital herpes. Prevention is warranted only for patients who have frequent recurrences, and the need for sustained prevention must be reassessed regularly.

An important part of prevention for genital herpes is patient education: patients should abstain from genital contact during acute episodes, and those with multiple sexual partners should use condoms. ©PI

Translated from *Rev Prescr* 1998;18(188):650-2. *Spelling, syntax, and reference style have been adapted to Canadian standards.*

References

Our literature search was based on continuous prospective scrutiny of the contents of the main international journals and Current Contents at the Prescrire library, and on reference texts in clinical pharmacology. We also consulted CD-ROM versions of MEDLINE (1986 to June 1998), EMBASE and Excerpta Medica Drugs and Pharmacology (1991 to March 1998), Cochrane (1998, issue 2), and Reactions (1983 to March 1998). Glaxo-Wellcome provided us with various published and unpublished documents.

1. Valacyclovir. *Prescr Int* 1997;6(29):72-3.
2. Acyclovir. *Prescr Int* 1996;5(23):82-3.
3. L'acyclovir (Zovirax®) dans l'herpès récidivant. *Rev Prescr* 1991;11(105):123-4.
4. Choice of antiviral agent—genital herpes. In: Reynolds E, editor. *Martindale: The extra pharmacopoeia*. 31st ed. London, Engl: Royal Pharmaceutical Society; 1996. p. 640.
5. Patel R, et al. *Valacyclovir for the treatment of first episode genital herpes* [abstract]. Glasgow, UK: European Congress of antimicrobial chemotherapy; 1996. (abstract W116).
6. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, Degregorio B, Roth R.

PRESCRIBE

.....

Valacyclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valacyclovir International Study Group. *Sex Transm Dis* 1997;24(8):481-6.

7. Tyring SK, Douglas JM Jr, Corey L, Spruance SL, Esmann J. A randomized, placebo-controlled comparison of oral valacyclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections. *Arch Dermatol* 1998;134:185-91.
8. Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S, Vejlsgaard G, Paavonen J, Worm AM, et al. Valacyclovir versus acyclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double blind clinical trial. International Valacyclovir HSV Study Group. *Genitourin Med* 1997;73(2):110-6.
9. Spruance SL, Tyring SK, Degregorio B, Miller C, Beutner K. A large-scale, placebo controlled, dose-ranging trial of peroral valacyclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. Valacyclovir HSV Study Group. *Arch Intern Med* 1996;156:1729-35.
10. Veyssier P, et al. Efficacité et tolérance comparées du valacyclovir aux doses de 1000 mg une fois par jour et 500 mg deux fois par jour dans le traitement de l'herpès génital récurrent [abstract]. 16e RICAI, Paris 1996: 69 p. 6.
11. Patel R, Bodsworth NJ, Woolley P, Peters B, Vejlsgaard G, Saari S, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo controlled study of once daily therapy. International Valacyclovir HSV Study Group. *Genitourin Med* 1997;73(2):105-9.

...



The College of
Family Physicians
of Canada

Le Collège des
médecins de famille
du Canada

GROUP LIFE & DISABILITY INSURANCE

FOR MEMBERS OF
THE COLLEGE OF FAMILY PHYSICIANS
OF CANADA



GROUP PROGRAMS

The CFPC offers a variety of programs to members. Coverage details and rates are available directly from the carrier listed below.

INSURANCE

Resident members participating in a family medicine residency training program

- Enhanced package with a low first-year annual premium of \$26.50
- \$25 000 term life insurance benefit
- \$1000 monthly income replacement benefit

Term life

- \$1 000 000 coverage for member and spouse
- Waiver of premiums during total disability of member
- "Continuance" benefit commences at age 70 without further premiums
- "Living" benefit paid to member or spouse when diagnosed as terminally ill

- Reduced rates for non-smoking member and spouse under age 30

Accidental death and dismemberment

- Coverage available with purchase of term life
- Education benefit
- Rehabilitation benefit

Income replacement/personal disability

- Maximum benefit \$6000/month
- Cost-of-living allowance
- Guaranteed purchase option
- Reduced rates for non-smoking member under age 30

Business overhead expense

- Maximum benefit \$6000/month
- Pays up to three years
- Pays for up to three months following death



Contact **Westbury Canadian Life Insurance Company**
at **1-800-461-1413**,

or at (905) 804-5081 in Mississauga, Ont.,
for information on any of the above programs.

For further information write to
COLLEGE OF FAMILY PHYSICIANS OF CANADA
Administration Department
2630 Skymark Avenue, Mississauga, Ontario
Canada L4W 5A4

Valaciclovir

Dans l'herpès génital: plus facile d'emploi

RÉSUMÉ

- Le valaciclovir (Valtrex®), précurseur métabolique de l'aciclovir, est désormais officiellement indiqué aussi dans le traitement curatif et préventif des infections génitales à virus herpes simplex.
- Son dossier d'évaluation clinique est étoffé et de bonne qualité méthodologique.
- Pour le traitement curatif d'un premier épisode d'herpès génital, un grand essai clinique comparatif montre que le valaciclovir (1 g deux fois par jour) est aussi efficace que l'aciclovir (200 mg cinq fois par jour) au cours d'un traitement de 10 jours.

- Pour le traitement curatif des récurrences, deux essais cliniques montrent que le valaciclovir est aussi efficace que l'aciclovir (200 mg cinq fois par jour), la durée de traitement étant 5 jours. Une dose quotidienne de 1 g de valaciclovir est aussi efficace que 2 g/jour de valaciclovir. Elle peut être administrée en une prise quotidienne.
- Pour le traitement préventif, en cas de récurrences fréquentes, l'efficacité du valaciclovir (500 mg par jour en une prise) a été prouvée dans un essai versus placebo ayant duré 4 mois.
- Au cours de ces essais, le valaciclovir et l'aciclovir ont été bien tolérés, sans différence entre eux.

ÉVENTUELLEMENT UTILE

Chez les patients immunocompétents atteints d'herpès génital, en traitement curatif d'un premier épisode ou d'une récurrence, ou en traitement préventif des récurrences, le seul avantage du valaciclovir (Valtrex®) est de réduire le nombre de prises quotidiennes à deux voire une, au lieu de cinq prises avec l'aciclovir.



Valaciclovir

Comprimés

- 500 mg de valaciclovir par comprimé

Le coût pour une posologie de deux comprimés deux fois par jour pour 10 jours s'élève à 127.60\$ (gros, sans les frais d'ordonnance). Le coût pour aciclovir générique, 200 mg cinq fois par jour pour 10 jours, s'élève à 44.00\$ (gros, sans les frais d'ordonnance). Ce renseignement est fourni par David Freeman, pharmacien à l'Orillia Soldiers Memorial Hospital en Ontario.

Nouvelles indications officielles

«Traitement du premier épisode d'infections génitales à virus herpes simplex et des récurrences ultérieures éventuelles. Prévention des infections génitales récurrentes à virus herpes simplex chez le sujet immunocompétent souffrant au moins de six récurrences par an. 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. Le valaciclovir n'a pas été évalué dans le traitement de l'herpès génital de l'immunodéprimé».

Posologie officielle recommandée

Pour traitement des infections génitales à virus herpes simplex, un comprimé de Valtrex® 500 mg, deux fois par jour pendant 10 jours lors du premier épisode; deux comprimés à 500 mg par jour en une ou deux prises pendant 5 jours lors des récurrences.

Pour prévention des infections génitales récurrentes 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 deux fois par 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.

Antiviral

Depuis 1996, les laboratoires Glaxo Wellcome commercialisent des comprimés dosés à 500 mg de valaciclovir, un antiviral, sous le nom de Valtrex®¹. Le valaciclovir est un précurseur métabolique de l'aciclovir, lequel est commercialisé depuis plus de 10 ans, aujourd'hui par les mêmes laboratoires Glaxo Wellcome². Il

est donc peu surprenant que les indications officielles des comprimés de valaciclovir aient été étendues au traitement curatif des infections génitales à herpes virus, et au traitement préventif des récurrences, indications que possèdent déjà les formes orales (comprimés et suspension buvable) dosées à 200 mg d'aciclovir^{2,3}.

Les infections génitales à herpes virus constituent une maladie sexuellement transmissible fréquente, souvent récidivante. L'aciclovir par voie orale est considéré comme un traitement de référence⁴. L'aciclovir, en traitement curatif, raccourcit de quelques jours, par rapport au placebo, la durée de l'épisode aigu. Cependant, l'aciclovir n'éradique pas les virus latents. Après arrêt de l'aciclovir, le malade reste exposé à des récurrences, ce qui le contraint à poursuivre un traitement préventif au long cours lors de récurrences fréquentes.

En pratique, a-t-on des raisons de remplacer l'aciclovir par le valaciclovir? Le valaciclovir en une ou deux prises par jour a-t-il au moins un rapport bénéfices/risques du même ordre que celui de l'aciclovir qui nécessite cinq prises quotidiennes?

Le même rapport bénéfices/risques que l'aciclovir

L'efficacité du valaciclovir a été comparée à celle du placebo et de l'aciclovir dans trois circonstances: le traitement curatif d'un premier épisode d'herpès génital, le traitement curatif de récurrences, le traitement préventif des récurrences. Tous les essais ont été réalisés chez des patients immunocompétents en nombre suffisant dans chaque essai pour admettre l'équivalence des traitements comparés en cas d'absence de différence statistiquement significative.

Primo-infection herpétique. Dans cette indication, on ne dispose que d'un seul essai^{5,6}. Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle qui a inclus 643 patients traités durant 10 jours soit par valaciclovir (1 g deux fois par jour), soit par aciclovir (200 mg cinq fois par jour), le traitement ayant commencé dans les 72 heures suivant le début de l'éruption. L'analyse statistique en intention de traiter a permis de considérer les deux traitements comparés comme équivalents, et ce, quel que soit le critère d'efficacité considéré: délai de cicatrisation (médiane 9 jours), durée des douleurs (médiane 5 jours), durée de l'excrétion virale (médiane 3 jours). Les effets indésirables observés dans les deux groupes ont été peu fréquents et généralement d'intensité légère.

Traitement curatif des récurrences. C'est dans cette circonstance que le valaciclovir a été le plus

étudié. Un premier essai clinique a inclus 1200 patients traités en double aveugle soit par valaciclovir (1 g deux fois par jour), soit par aciclovir (200 mg cinq fois par jour), soit par placebo, le traitement ayant débuté dans les 24 premières heures de l'épisode⁷. Sur le délai de cicatrisation, les deux antiviraux ont été statistiquement plus efficaces que le placebo, et équivalents entre eux.

Un autre essai a inclus 739 patients traités en double aveugle durant 5 jours soit par valaciclovir (500 mg deux fois par jour), soit par aciclovir (200 mg cinq fois par jour), le traitement ayant débuté dès les premiers symptômes⁸. La durée de cicatrisation des lésions et de disparition des douleurs a été équivalente sous valaciclovir et sous aciclovir.

Au cours de ces deux essais, les effets indésirables de l'aciclovir et du valaciclovir ont été du même type et leur incidence n'a pas été statistiquement différente.

Un essai a comparé chez 987 patients, en double aveugle, deux posologies de valaciclovir: 500 mg deux fois par jour et 1 g deux fois par jour durant 5 jours, le traitement étant initié dans les 24 premières heures de l'épisode, et la comparaison étant validée par l'inclusion d'un groupe placebo⁹. Une analyse en intention de traiter avec pour critère d'évaluation principal la durée de l'épisode, montre une équivalence d'effet entre les deux posologies de valaciclovir (durée médiane 4 jours) qui ont été plus efficaces que le placebo (durée médiane 6 jours). Le valaciclovir a été également plus efficace que le placebo sur les critères d'évaluation secondaires (fréquence d'épisodes avortés, durée de la douleur), sans différence entre les deux posologies. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des céphalées (14% à 20% des patients traités), des nausées (5% à 6%), des diarrhées (2% à 6%), sans différence notable entre les groupes sous valaciclovir et celui sous placebo.

Un autre essai, réalisé chez 922 patients, a montré l'équivalence d'efficacité et de tolérance de l'administration en une ou deux prises d'une dose quotidienne de 1 g de valaciclovir¹⁰. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des céphalées, des nausées et des douleurs abdominales; l'incidence de chacun d'entre eux a été inférieure à 5%.

Traitement préventif des récurrences. Les 382 patients ayant au moins huit épisodes par an de récurrence d'un herpès génital ont reçu, en double aveugle, soit 500 mg/jour de valaciclovir en une prise quotidienne, soit un placebo¹¹. Après 16 semaines de traitement, 9,5% des patients du groupe placebo n'avaient pas eu de nouvel épisode aigu d'herpès versus 69% des patients du groupe valaciclovir ($p < 0,0001$).

Nous n'avons pas trouvé d'essai publié justifiant le fractionnement de la dose quotidienne de 500 mg en deux prises en cas d'échec d'un traitement par la même dose quotidienne en une prise.

En pratique

La nécessité d'administrer l'aciclovir en cinq prises par jour en traitement curatif et en quatre prises par jour en traitement préventif peut constituer un obstacle à une bonne observance. En ce sens, la possibilité d'administrer le valaciclovir en une ou deux prises par jour est appréciable.

Ce meilleur confort de prise ne doit pas faire oublier l'essentiel: en traitement curatif, l'efficacité du valaciclovir, comme celle de l'aciclovir est relativement limitée. Le traitement préventif ne se justifie que pour les patients ayant des récurrences fréquentes; et chez ces patients, l'intérêt du maintien ou non du traitement doit être réévalué régulièrement.

Il ne faut pas oublier également que la lutte contre l'herpès génital passe par une bonne information des patients: conseiller l'abstinence sexuelle lors des épisodes aigus chez les patients contaminés; inciter au port de préservatif les sujets à partenaires sexuels multiples.

©LRP

Références

Notre recherche documentaire a reposé sur le suivi continu et prospectif des sommaires des principales revues internationales et des Current Contents, ainsi que sur la consultation systématique d'ouvrages de référence en pharmacologie clinique (Martindale—The Extra Pharmacopoeia, etc). Nous avons consulté sur CD-Rom les bases de données MEDLINE (1986-juin 1998), EMBASE/Excerpta Medica Drugs and Pharmacology (1991-mars 1998), Cochrane (1998, issue 2) et Reactions (1983-mars 1998). Par ailleurs, les laboratoires Glaxo Wellcome nous ont fait parvenir divers documents publiés et non publiés.

1. Valaciclovir-Zelitrex®. *Rev Prescr* 1997;17(171):156-8.
2. "Zovirax® comprimés. *Rev Prescr* 1986;6(52):7.
3. L'aciclovir (Zovirax®) dans l'herpès récidivant. *Rev Prescr* 1991;11(105):123-4.
4. Choice of antiviral agent—genital herpes. In: Reynolds E, editor. *Martindale: The extra pharmacopoeia*. 31st ed. London, Engl: Royal Pharmaceutical Society; 1996. p. 640.
5. Patel R, et al. *Valaciclovir for the treatment of first episode genital herpes* [abstract]. Glasgow, UK: European Congress of antimicrobial chemotherapy; 1996. (abstract W116).
6. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, Degregorio B, Roth R. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multi-center, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Study Group. *Sex Transm Dis* 1997;24(8):481-6.
7. Tying SK, Douglas JM Jr, Corey L, Spruance SL, Esmann J.

- A randomized, placebo-controlled comparison of oral valacyclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections. *Arch Dermatol* 1998;134: 185-91.
8. Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S, Vejlsgaard G, Paavonen J, Worm AM, et al. Valaciclovir versus aciclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double blind clinical trial. International Valaciclovir HSV Study Group. *Genitourin Med* 1997;73(2):110-6.
9. Spruance SL, Tying SK, Degregorio B, Miller C, Beutner K. A large-scale, placebo controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. Valaciclovir HSV Study Group. *Arch Intern Med* 1996;156: 1729-35.
10. Veyssier P, et al. Efficacité et tolérance comparées du valaciclovir aux doses de 1 000 mg une fois par jour et 500 mg deux fois par jour dans le traitement de l'herpès génital récurrent [abstract]. 16e RICAI, Paris 1996: 69 p. 6.
11. Patel R, Bodsworth NJ, Woolley P, Peters B, Vejlsgaard G, Saari S, et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo controlled study of once daily therapy. International Valaciclovir HSV Study Group. *Genitourin Med* 1997;73(2):105-9.

Les références conforment au style de Vancouver.

...