



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

11 avril 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 10/07/2007 (JO du 17/07/2007).

**SPORANOX 100 mg, gélule**  
**B/30 gélules (CIP : 334 628 8)**

**SPORANOX 10 mg/ml, solution buvable**  
**B/1 flacon en verre de 150 ml (CIP : 345 020 6)**

**Laboratoire JANSSEN-CILAG**

itraconazole

ATC : J02AC02 (antimycosique à usage systémique : dérivé triazolé)

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle.

Dates de l'AMM initiale (procédure nationale) :  
SPORANOX 100 mg, gélule : 26/02/1992  
SPORANOX 10 mg/ml, solution buvable : 30/12/1997

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique.

## Caractéristiques du médicament

### Indications thérapeutiques

#### SPORANOX, gélule :

- « Mycoses superficielles
  - Kératites fongiques notamment à *Aspergillus*.
  - Pityriasis versicolor, dermatophyties cutanées : lorsque ces infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels.
  - L'efficacité de l'itraconazole n'a pas été déterminée dans les onychomycoses.
- Mycoses systémiques ou viscérales
  - Aspergillomes inopérables symptomatiques.
  - Aspergillose bronchopulmonaire et pulmonaire nécrosante, y compris chez l'immunodéprimé.
  - Aspergillose invasive de l'immunodéprimé : l'expérience est encore trop limitée pour préciser la place de l'itraconazole par rapport à l'amphotéricine B, en particulier chez le neutropénique.  
Quelques observations suggèrent son intérêt en relais de l'amphotéricine B sans qu'il soit possible de préciser la durée utile du traitement d'attaque par l'amphotéricine B.
  - Chromomycoses.
  - Histoplasmoses.
  - Paracoccidioïdomycoses.
  - Sporotrichoses et autres mycoses rares à germes sensibles ».

#### SPORANOX, solution buvable :

« Ce médicament est indiqué dans le traitement des candidoses orales et/ou œsophagiennes chez les patients infectés par le VIH. »

Posologie : cf. RCP.

## Données de prescription :

Selon les données IMS (CMA novembre 2011) SPORANOX 100 mg, gélule a fait l'objet de 3000 prescriptions dans le diagnostic clinique « aspergillose ».

SPORANOX 10 mg/ml, solution buvable n'est pas suffisamment prescrite pour figurer sur les panels de prescription dont nous disposons.

## Actualisation des données cliniques

### Efficacité :

Le laboratoire a présenté une étude pilote comparant l'efficacité de l'itraconazole à celle du voriconazole dans le traitement à long-terme (6 mois à 1 an) de la paracoccidioïdomycose aigue ou chronique (N = 53 patients inclus dans des centres au Brésil)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Queiroz-Telles F et al. An Open-Label Comparative Pilot Study of Oral Voriconazole and Itraconazole for Long-Term Treatment of Paracoccidioïdomycosis. *Clinical Infectious Diseases* 2007, Issue 45

### Tolérance

Les données de la littérature<sup>2</sup> et les données issues de la pharmacovigilance française (du 1<sup>er</sup> novembre 2006 au 31 octobre 2011) et internationale (PSUR du 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 mars 2011) ne modifient pas le profil de sécurité d'emploi connu de l'itraconazole, en particulier le risque d'atteintes hépatiques graves (incluant quelques cas d'insuffisance hépatique aiguë d'évolution fatale) et cardiaques (œdème par insuffisance cardiaque congestive), mais très rares, nécessitant une surveillance étroite des patients (Cf RCP : contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été également prises en compte<sup>3</sup>.

**Au total, ces données ne donnent pas lieu à modification des conclusions de l'avis de la Commission de la Transparence du 20 septembre 2006 (Inscription en ville). La place des spécialités SPORANOX (itraconazole) dans la stratégie thérapeutique, décrite ci-après, n'est pas modifiée.**

### Place dans la stratégie thérapeutique

- Mycoses systémiques ou viscérales

L'aspergillose invasive disséminée de l'immunodéprimé est une infection pulmonaire grave qui survient principalement après greffe de moelle osseuse ou chimiothérapie d'induction de leucémie aiguë. Le voriconazole par voie intra-veineuse est le traitement de première intention, relayé par la forme orale. L'itraconazole et le posaconazole représentent des alternatives par voie orale.

Les aspergilloses broncho-pulmonaires et pulmonaires nécrosantes sont le plus souvent observées chez les immunodéprimés. L'itraconazole peut être proposé en première intention en alternative au voriconazole.

L'aspergillome est dû au développement d'une masse mycellienne dans une cavité bronchopulmonaire (caverne tuberculeuse, bulle d'emphysème...). Le traitement de première intention est la chirurgie. Chez les patients inopérables, l'itraconazole reste utilisé mais la dose et la durée du traitement ne sont pas parfaitement établies.

Les chromomycoses sont dues à des espèces sensibles à l'itraconazole ; l'alternative thérapeutique est la terbinafine.

Les mycoses exotiques (histoplasmoses, paracoccidioïdomycoses, sporotrichoses, pénicilliose à *P. marneffe*, blastomycoses) sont des infections fongiques rares en France, pouvant toucher les patients immunodéprimés, mais de plus en plus fréquemment observées après un voyage en zone d'endémie. L'itraconazole est un traitement de première intention.

- Mycoses superficielles

Dans les mycoses superficielles, le traitement par voie locale est le plus souvent suffisant. Dans les dermatophyties, un traitement systémique n'est nécessaire qu'en cas de lésions étendues, multiples, anciennes et/ou récidivantes. Dans le traitement du pityriasis versicolor, un traitement oral est exceptionnellement nécessaire en cas d'infection répandue ne répondant pas aux traitements topiques.

Lorsqu'un traitement oral est nécessaire, l'itraconazole n'est pas l'antifongique de première intention. L'efficacité de l'itraconazole n'a pas été déterminée dans les onychomycoses. »

---

<sup>2</sup> Wang JL et al. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrobial Agents and chemotherapy*, Juin 2010, p2409-2419

<sup>3</sup> Rapport Yeni. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. 2010

- Candidose orales et/ou œsophagiennes

Le traitement précoce de la candidose orale limite le risque de survenue d'une candidose œsophagienne. Les premiers épisodes de candidose buccale sont traités par antifongiques en bains de bouche ou en comprimé muco-adhésif. Dans les formes sévères ou à rechutes fréquentes et dans l'attente d'une restauration immunitaire, on utilise le fluconazole ou l'itraconazole en solution (SPORANOX) jusqu'à disparition des signes cliniques (7 à 10 jours).

Une candidose œsophagienne nécessite un traitement de première intention par le fluconazole per os. L'itraconazole en solution, l'amphotéricine B sous forme liposomale en cas d'insuffisance rénale, sont des traitements de deuxième intention. D'autres antifongiques, tels la caspofungine, le voriconazole en comprimé muco-adhésif, la micafungine ou le posaconazole, peuvent être utilisés en cas d'échec clinique ou selon les données de l'antifongigramme.

#### **Réévaluation du Service Médical Rendu**

Les mycoses systémiques, en particulier les aspergilloses et les histoplasmoses, sont des infections hétérogènes parfois sévères dont le traitement est indispensable. Les infections mycosiques cutanéomuqueuses sont habituellement des lésions superficielles peu sévères mais gênantes.

Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités SPORANOX est moyen.

Les spécialités SPORANOX entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Il s'agit d'un traitement de première ou seconde intention selon l'indication thérapeutique.

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses à ces spécialités.

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

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.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%