



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 mars 2006

FLISINT 20 mg, gélule

B/42 gélules: Code CIP 567 665-3

SANOFI AVENTIS FRANCE

fumagilline

liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

La fumagilline a reçu la désignation de médicament orphelin.

Date de l'AMM : 17/11/2005

Motif de la demande : *Inscription Collectivités*

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

fumagilline

1.2. Indications

Traitement des diarrhées sévères dues à une microsporidiose intestinale à *Enterocytozoon bienewisi* chez les patients adultes, infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), sévèrement immuno-déprimés après échec d'une restauration immunitaire par traitement antirétroviral.

L'efficacité de la fumagilline a été établie par les résultats d'une étude en double aveugle versus placebo (EFC4918/ ANRS090) ayant inclus 12 patients de sexe masculin immunodéprimés, dont 10 infectés par le VIH et 2 avec transplantation d'organe.

1.3. Posologie

Voie orale.

La posologie recommandée est de 3 gélules à 20 mg soit 60 mg de fumagilline par jour pendant 14 jours.

Aucune donnée n'est disponible sur des cycles de traitements répétés.

Aucune étude n'a été réalisée chez l'enfant et le patient âgé de plus de 65 ans.

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Aucune donnée n'est disponible sur les interactions avec l'alimentation. Pendant les études cliniques, il était recommandé de ne pas prendre la fumagilline au moment du repas.

A conserver au congélateur (-20°C)

Après ouverture du flacon, le médicament peut-être conservé 14 jours maximum au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

P : ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES ET REPULSIFS

P01 : ANTIPROTOZOAIRES

P01A : MEDICAMENTS CONTRE L'AMIBIASE ET AUTRES PROTOZOSES

P01AX : AUTRES MEDICAMENTS CONTRE L'AMIBIASE ET AUTRES PROTOZOSES

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Parmi les médicaments appartenant à la même classe pharmaco-thérapeutique, aucun ne possède cette indication.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Aucun médicament ne possède cette indication.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Trois études ont été conduites chez 60 patients afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité de la fumagilline :

- Une étude pilote (ACT 4916/ANRS 034¹) non comparative, multicentrique a évalué plusieurs molécules quant à leur potentiel d'éradication de *Enterocytozoon bieneusi* dans les selles de patients infectés par le VIH présentant des diarrhées chroniques.
- Une étude ouverte d'échelle de doses (DRI 4917/ANRS 054²) avait pour objectif de déterminer la dose la plus efficace et la mieux tolérée pour traiter les microsporidies intestinales des patients infectés par le VIH.
- Une étude pivot de phase II/III randomisée, en double aveugle, versus placebo (EFC 4918/ANRS 090) a établi le profil d'efficacité et de tolérance d'une dose journalière de 60 mg de fumagilline (20 mg x 3 / j) chez des patients immunodéprimés.

3.1. Efficacité

Etude ACT4916/ANRS 034

Dans cette étude pilote réalisée chez 5 patients infectés par le VIH, FLISINT à 60 mg par jour, répartis en 20 mg 3 fois par jour, pendant 21 jours a permis l'élimination de *Enterocytozoon bieneusi* des selles (à savoir l'absence de spore dans les selles à 2 reprises consécutives en fin de traitement) chez les 5 patients. Une biopsie duodénale en fin de traitement (J23), pour confirmer l'absence de spore, n'a été pratiquée que chez 2 patients. Dans le premier cas une présence parasitaire a été décelée, dans le second cas le bilan parasitaire était négatif, mais l'examen de pré-traitement l'était également.

Etude DRI 4917/ANRS 054

Dans cette étude d'échelle de dose comprenant 43 patients infectés par le VIH, la dose de 60 mg/j de FLISINT, répartis en 20 mg 3 fois par jour pendant 14 jours (n=11) a été identifiée comme étant la dose efficace avec un risque associé de thrombocytopenie acceptable.

Etude pivot EFC4918/ ANRS090

Etude de phase II/III randomisée, en double aveugle versus placebo ayant inclus 12 patients sévèrement immunodéprimés pour évaluer l'efficacité et la tolérance de la fumagilline dans le traitement des infections chroniques à *Enterocytozoon bieneusi*.

Cette étude a été suivie d'une période d'évaluation en ouvert chez les patients initialement exposés au placebo.

Les patients ont été suivis pendant une période de 12 mois afin d'évaluer le taux de rechute parasitaire.

Caractéristique de l'étude

Cette étude a débuté après l'arrivée des antiprotéases.

La fumagilline a été administrée à une posologie de 20 mg trois fois par jour pendant 14 jours par voie orale, à distance des repas.

¹Molina JM, Goguel J, Sarfati C, Chastang C, Desportes-Livage I, Michiels JF, et al, for the French Microsporidiosis Study Group. Potential efficacy of fumagillin in intestinal microsporidiosis due to *Enterocytozoon bieneusi* in patients with HIV infection : results of a drug screening study. AIDS 1997 ; 11 : 1603-10.

²Molina JM, Goguel J, Sarfati C, Michiels JF, Desportes-Livage I, Balkan S et al, for the ANRS054 study group. Trial of oral fumagillin for the treatment of intestinal microsporidiosis in patients with HIV infection. AIDS 2000 ; 14 : 1341-48.

Les traitements concomitants autorisés pendant l'étude étaient :

- traitement symptomatique des diarrhées
- traitement préventif primaire ou secondaire des infections opportunistes
- traitement antirétroviral débuté ou modifié plus de deux mois avant l'inclusion (le traitement antirétroviral ne pouvait être modifié pendant toute la durée de l'étude).

Les traitements interdits étaient : aspirine, albendazole, métronidazole et autres nitroimidazolés, fluconazole, kétoconazole, itraconazole, rifampicine, rifabutine, phénobarbital, cimétidine, phénytoïne, antiarythmiques, antiacides et cytotoxiques.

Critères d'inclusion

Patients infectés par le VIH ou ayant tout autre cause d'immunodéficience (transplantation d'organe,...) de plus de 18 ans.

Présence de microsporidies dans les selles à deux reprises, à au moins 4 jours d'intervalle dans les 14 jours précédants le début du traitement.

Critère principal de jugement

Eradication du parasite dans les selles.

L'élimination parasitaire était définie par l'absence de spores d'*Enterocytozoon bieneusi* dans les selles à 2 des 3 examens effectués à J15, J17, J19 après 2 semaines de traitement.

Le diagnostic de microsporidiose intestinale a été fait par l'examen parasitologique des selles et le diagnostic d'espèce était confirmé par PCR.

Critères secondaires

- variation de poids corporel, des selles, (poids, fréquence, consistance) et , utilisation de traitements symptomatiques antidiarrhéiques,
- xylosémie par le test du D-xylose,
- délai de rechute après l'éradication parasitaire,
- taux d'éradication parasitaire à la fin de la période de traitement en ouvert qui suivait la période de traitement en double aveugle,
- tolérance de la fumagilline.

Résultats

L'analyse principale (ITT) a porté sur tous les patients randomisés.

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

Douze patients de sexe masculin âgés de 26 à 71 ans avec un taux médian de CD4 de 19 cellules/mm³ (4 à 99) ont été inclus dans l'étude (10 patients infectés par le VIH et deux patients ayant subi une transplantation d'organe).

Résultats sur le critère principal :

Les résultats d'efficacité correspondant à la période d'étude en double aveugle sont exprimés dans le tableau ci-après :

Elimination parasitaire – Période en double aveugle (étude EFC 4918/ANRS 090)

		Placebo (N = 6)			Fumagilline (N = 6)		
		J15	J17	J19	J15	J17	J19
Présence de spores							
- Négative	N				6	6	3
- Positive	N	6	5	4			
- Recherche faite (résultat inconnu)	N						1
- Recherche non faite	N		1	2			2
Quantité de spores*							
2 (spores)	N	3	2	1			
3 (nombreuses spores)	N	2	2	2			
Données manquantes	N	1	1	1			
Eradication							
- Oui	N				6		
	%				100		
- Non	N	6					
	%	100					
Test de Fisher Exact	P	0,001					

* Echelle semi-quantitative : 0 (absence de spores) ; 1 (rares spores) ; 2 (spores) ; 3 (nombreuses spores). Dans le groupe fumagilline les scores d'échelle étaient tous à 0.

La clairance parasitaire (absence de spores dans les selles à J15 et J17 ou à J15 et J19 ou à J17 et J19) a été obtenue chez les 6 patients du groupe fumagilline et chez aucun patient du groupe placebo (p=0.001) pendant la période de double aveugle.

Résultats sur les critères secondaires à 4 semaines :

L'absorption de D-xylose (p = 0,02) est augmentée dans le groupe traité par la fumagilline comparativement au groupe placebo. Le score de Karnofsky (p = 0,054) et le poids corporel des patients ne sont pas différents significativement entre les groupes.

Aucun patient du groupe de la fumagilline n'a utilisé de lopéramide (gélules à 2 mg) alors que dans le groupe placebo 3 patients ont reçu entre 1 et 8 gélules de lopéramide par jour. Le nombre des selles a été réduit de 47.7% dans le groupe fumagilline versus 40% dans le groupe placebo (NS) et le poids des selles a été réduit de 45,2% dans le groupe de la fumagilline versus 35,4% dans le groupe placebo (NS).

Période en ouvert

Les 6 patients du groupe placebo ont été traités en ouvert en recevant de la fumagilline à 60mg/j pendant 14 jours. Une clairance parasitaire a été observée chez ces 6 patients en fin de période.

Période de suivi de 1 an

Les 12 patients ne présentant plus de spores dans les selles ont été suivis (examen des selles) tous les mois pendant une période maximale de 12 mois.

Une rechute parasitaire a été observée chez deux patients infectés par le VIH pendant cette période de suivi.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

L'analyse de la tolérance, a été effectuée chez les 69 patients exposés au cours de ces 4 études

Les principaux événements indésirables rapportés chez les 69 patients exposés au cours des 4 études (trois études cliniques et une étude de pharmacocinétique) ont été d'ordre hématologique et gastro-intestinal.

23/69 patients ont été traités par la fumagilline à la dose recommandée (60 mg/j pendant 14 jours). Aucun décès n'a été enregistré. Dans 9 cas (7 thrombocytopénies), l'événement indésirable a conduit à l'arrêt du traitement.

Troubles hématologiques cliniques et biologiques

Une thrombocytopénie a été rapportée chez 22/69 patients exposés à la fumagilline, dont 13 thrombocytopénies avec moins de 50 000 plaquettes /mm³. Onze étaient asymptomatiques et deux ont présentés un saignement (épistaxis/rectorragie et épistaxis/purpura), ayant nécessité une transfusion de plaquettes.

Les thrombocytopénies ont été observées après au moins une semaine de traitement et ont été d'évolution favorable en 2 à 4 semaines après la dernière dose administrée.

Parallèlement, une granulocytopenie a été observée chez 41/69 patients dont 2 cas avec une numération des PN < 500/mm³. Aucun symptôme clinique associé n'a été rapporté. Vingt-sept patients présentaient une anomalie pré-existante.

Enfin, 8/69 patients ont eu une diminution de l'hémoglobine de 2 à 6.5 g/dl dont 6 anémies avec une hémoglobine < 9.5 g/dl.

D'autres anomalies biologiques ont été observées, notamment 15 augmentations asymptomatiques des ALAT (10 anomalies pré-existantes), 8 augmentations asymptomatiques des ASAT (4 anomalies pré-existantes), 22 augmentations de la lipase (20 anomalies pré-existantes et 21 issues de l'étude ANRS 054) et 11 augmentations asymptomatiques des phosphatases alcalines (10 anomalies pré-existantes).

Troubles gastro-intestinaux

Les troubles gastro-intestinaux correspondaient à des douleurs (29/69 patients), de la diarrhée, des nausées et des vomissements. Ils ont été généralement non graves, à l'exception d'un cas de douleur abdominale.

3.3. Conclusion

La démonstration de l'efficacité de fumagilline dans le traitement des infections intestinales à *Enterocytozoon bieneusi* a été étudiée sur un faible nombre de patient (12 patients). L'ensemble des résultats converge vers une efficacité rapide de la fumagilline par rapport au placebo pour l'éradication parasitaire dans les selles. Cependant, les signes digestifs paramètres cliniques associés (nombre de selles, poids des selles notamment) n'ont pas été significativement réduits au cours de la période d'évaluation.

La toxicité hématologique de la fumagilline observée dans les études cliniques est fréquente et importante. En particulier, une thrombopénie sévère est fréquente mais semble réversible en 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Compte tenu du faible effectif de patients inclus dans l'étude pivot et de l'hétérogénéité de la population incluse (10 infectés par le VIH et 2 transplantés d'organe, naïfs ou prétraités par antirétroviraux), l'extrapolation des résultats observés dans cette étude à l'ensemble des patients sévèrement immunodéprimés infectés par le VIH et ayant une microsporidiose intestinale due à *Enterocytozoon bieneusi* est difficile.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Une microsporidiose intestinale liée à *Enterocytozoon bienewisi* est une maladie opportuniste grave. Il s'agit d'une protozoose par laquelle l'hôte s'infecte par ingestion de spores. Ces parasites sont responsables, à un stade avancé de l'immunodéficience, de diarrhées chroniques évoluant lentement, mais de façon continue, vers une altération de l'état général du patient (malnutrition et déshydratation pouvant conduire à un état cachectique). Le pronostic vital peut alors être engagé.

Cette spécialité est un médicament à visée curative chez des patients adultes et symptomatiques (diarrhées sévères).

Le rapport efficacité/effets indésirables de la fumagilline est important.

FLISINT est un médicament de première intention dans l'indication de l'AMM.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Le fardeau de santé publique induit par les diarrhées sévères dues à une microsporidiose intestinale à *Enterocytozoon bienewisi* chez les patients adultes, infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est faible.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des personnes séropositives au VIH constitue un besoin de santé publique. En permettant l'éradication d'*Enterocytozoon bienewisi* à l'origine de diarrhées sévères et de douleurs abdominales chez les patients infectés par le VIH, FLISINT pourrait apporter une réponse partielle à ce besoin car il n'existe actuellement aucun traitement dans cette indication.

Il est attendu de FLISINT une amélioration clinique rapide chez ces sujets, mais à l'échelle populationnelle, il n'est pas attendu d'impact sur la qualité de vie ou sur la morbidité.

En conséquence, compte tenu de la possible réponse apportée au besoin de santé publique, il est attendu un intérêt de santé publique pour FLISINT. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Considérant

- l'efficacité quasiment constante du traitement sur l'éradication à 15 jours des parasites,
- le caractère grave mais réversible des événements indésirables observés,
- l'absence de toute autre alternative thérapeutique dans cette indication,

FLISINT apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des patients adultes ayant des diarrhées sévères dues à une microsporidiose intestinale à *Enterocytozoon bienewisi*, infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), sévèrement immuno-déprimés après échec d'une restauration immunitaire par traitement antirétroviral.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique³

La stratégie thérapeutique en cas d'infections intestinales dues à une microsporidiose intestinale dépend du diagnostic d'espèce.

- En cas d'infection à *Enterocytozoon bieneusi*, la fumagilline à la posologie de 20 mg 3 fois/j pendant 14 jours a montré une efficacité dans l'éradication parasitaire des selles et représente actuellement le seul traitement disponible. Ce traitement s'accompagne cependant d'une toxicité hématologique (thrombopénie, neutropénie) qui, même si elle est réversible, doit être surveillée avec attention.
- En cas d'infection à *Encephalitozoon*, l'albendazole à la posologie de 400 mg 2 fois par jour pendant 3 semaines est efficace. Un traitement d'entretien ne semble pas nécessaire.

4.4. Population cible

La population cible correspond aux patients adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), sévèrement immunodéprimés après échec d'une restauration immunitaire par traitement antirétroviral, et ayant des diarrhées sévères dues à une microsporidiose intestinale à *Enterocytozoon bieneusi*.

Depuis l'avènement des traitements antirétroviraux, ces patients sont devenus exceptionnels ce qui n'était pas le cas dans les premières années de la pathologie VIH. La population cible de FLISINT dans l'indication de l'AMM est, par conséquent, difficile à estimer, vu la rareté et l'imprécision des données de la littérature. En France, le nombre de patients concernés atteindrait un maximum de 100 patients par an (avis d'experts).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics

³ Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH, Rapport 2004 - Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Professeur Jean-François Delfraissy, Juin 2004, Médecine Sciences Flammarion