

N/Réf : CIS 65210548

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT
Nitazoxanide 300 mg, comprimé à libération prolongée
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 09/02/2022, recevable le 12/04/2022

Nom du demandeur : ACoVIT

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : Nitazoxanide 300 mg, comprimé à libération prolongée

DCI/nom de code : Nitazoxanide/ NT-300

Indication thérapeutique revendiquée : Traitement des adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui présentent un risque élevé d'évoluer vers une COVID-19 sévère.

Avis de l'ANSM : L'ANSM ne peut attester de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament Nitazoxanide 300 mg, comprimé à libération prolongée dans l'indication thérapeutique revendiquée.

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe.

Date : **10 JUIN 2022**

Signature :

Dr Caroline SEMAILLE
Directrice générale adjointe
chargée des opérations

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Pour rappel, le nitazoxanide est un médicament antiparasitaire de la classe des thiazolides à large spectre. Il est approuvé aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) sous le nom de spécialité ALINIA 500 mg, comprimé pour le traitement des infections à *Cryptosporidium parvum* et *Giardia lamblia* chez les enfants âgés de ≥1 an et les adultes.

La spécialité ALINIA fait l'objet en France, depuis 2003, d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives puis d'autorisations d'accès compassionnel (AAC) dans les indications de l'autorisation de mise sur le marché délivrée par la FDA ainsi que pour le traitement d'autres parasitoses plus rares survenant chez les patients immunodéprimés et dans des situations d'impasse thérapeutique.

Aucune demande d'AAC pour ALINIA dans la COVID-19 n'a été reçue à la date de soumission de la demande d'AAP.

La présente demande d'AAP concerne le NT-300, nouvelle formulation à libération prolongée du nitazoxanide se présentant sous la forme de comprimés dosés à 300 mg.

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

La documentation scientifique présentée est suffisante pour démontrer la qualité pharmaceutique de ce médicament dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué. Toutefois certains résultats d'analyse complémentaires seront à fournir en cas d'éventuels dépôts ultérieurs de demande d'autorisation.

- Au plan toxicologique/préclinique :

En ce qui concerne l'efficacité du nitazoxanide sur la COVID-19, objet de la présente demande, la preuve de concept préclinique, en particulier in vivo, est insuffisante.

Le nitazoxanide semble impacter la maturation de la protéine « spike » du virus, réduisant son infectivité et sa capacité de former des syncytia cellulaires. De plus, son métabolite, le tizoxanide a montré une activité antivirale in vitro (culture cellulaire) sur le SARS-CoV-2. Des études bibliographiques in vitro rapportant l'activité du nitazoxanide ou du tizoxanide dans plusieurs souches de Coronavirus sont fournies.

In vivo, seule une étude chez la souris avec la souche MERS-CoV (Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient) a été fournie. Elle semble démontrer une activité antivirale du nitazoxanide. Toutefois, le détail du protocole, les résultats obtenus ainsi que la pertinence du modèle ne sont pas suffisamment présentés et discutés, ne permettant pas de conclure sur la démonstration de la preuve de concept.

Au niveau toxicologique, il n'est pas précisé si les études effectuées suivent les bonnes pratiques de laboratoire (BPL). Les principaux effets indésirables observés dans les modèles animaux concernent des atteintes du foie et de l'estomac. Un effet sur les testicules a également été observé et n'est pas suffisamment documenté.

Compte tenu de la courte durée de traitement, il n'y a pas eu d'étude de carcinogénicité, ce qui est acceptable. Les études de reprotoxicité et de fertilité ont montré que le nitazoxanide n'a pas d'effet négatif.

En ce qui concerne les études de génotoxicité, les résultats in vitro et in vivo ne permettent pas de conclure. De plus, le métabolite principal du nitazoxanide, le tizoxanide, passe la barrière placentaire chez le rat. Le potentiel génotoxique du nitazoxanide ne peut être exclu. Une contraception est donc recommandée.

Enfin, le métabolite actif a été retrouvé dans le lait maternel de rats gravides. L'interruption de l'allaitement est donc recommandée pendant le traitement par nitazoxanide.

Certains points concernant les études toxicologiques fournies devront être clarifiés dans le cas d'un dépôt ultérieur d'une demande d'autorisation.

- Au plan clinique :

Au plan de l'efficacité

Mécanisme d'action

Le nitazoxanide est un médicament antiparasitaire de la classe des thiazolides à large spectre. Le nitazoxanide est rapidement métabolisé en son métabolite actif, le tizoxanide, et présente une activité antivirale in vitro contre une série de virus, notamment les virus de la grippe, les virus de l'hépatite B et C, les norovirus, les rotavirus, le virus Ebola, le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et le SARS-CoV-2. Le mécanisme de l'activité antivirale n'est pas entièrement caractérisé. Le nitazoxanide inhibe les enzymes de l'hôte, bloquant ainsi la maturation des protéines virales. Il a également des effets inhibiteurs sur les cytokines pro-inflammatoires. A l'exception d'un essai de phase 2b/3 pour la grippe non compliquée, les preuves de l'efficacité clinique du nitazoxanide contre d'autres virus sont limitées ou de faible qualité.

Données de l'étude RM08-3008

Les données d'efficacité versées à l'appui de la demande d'autorisation d'accès précoce (AAP) sont principalement issues d'une étude clinique de phase III (RM08-3008) randomisée en double aveugle versus placebo, menée dans 36 centres aux États-Unis entre août 2020 et février 2021 avant la circulation des variants Delta et Omicron et évaluant l'efficacité et la sécurité du NT-300 (nitazoxanide ou NT-300) oral à raison de 600 mg deux fois par jour pendant cinq jours chez des patients ambulatoires âgés de 12 ans et plus, présentant des symptômes de COVID-19 léger ou modéré, recrutés dans les 72 heures suivant l'apparition des symptômes.

Les symptômes étaient évalués sur la base d'un questionnaire rempli par le patient lui-même et validé initialement dans la grippe auquel avaient été ajoutés la perte de goût et de l'odorat (FLU-PRO Plus).

Résultats : 1092 participants ont été recrutés, dont 378 patients positifs au SARS-CoV-2 (184 dans le groupe NT-300 et 194 dans le groupe placebo), infection confirmée par un test de laboratoire, ont été analysés. Les autres patients qui avaient un entérovirus, un rhinovirus ou une autre cause non précisée ont été exclus de l'analyse d'efficacité.

935 sujets ont reçu au moins une dose de NT-300 et ont été inclus dans l'analyse des données de sécurité.

Caractéristiques des patients à l'inclusion : L'âge moyen des patients était de 40 ans. La majorité des patients étaient caucasiens. Le BMI médian était de 28.9 dans la population totale et similaire dans les 2 bras.

La proportion de patients à risque de forme sévère de la maladie était moins élevée dans le bras NT-300 que dans le bras placebo (60.9% versus 64.4%).

Les résultats d'efficacité ne montrent pas de différence significative sur le critère de jugement principal ni sur le critère de jugement secondaire :

Critère de jugement principal : La durée médiane du Temps de Résolution des Symptômes (TSR) était de 13.3 jours (6.3, >21) et de 12.4 jours (7.2, >21) jours pour les groupes nitazoxanide et placebo, respectivement (**p = 0.88**) numériquement en faveur du placebo.

Critère de jugement secondaire : Un patient sur 184 (0.5 %) traité par le nitazoxanide a évolué vers une maladie grave versus 6 sur 194 (3.1 %) dans le groupe placebo (**p=0.11**).

Même en ajoutant un patient du groupe placebo n'ayant pas pu être testé à la baseline mais positif au SARS-CoV-2 à J4, ce qui pourrait être discutable d'un point de vue méthodologique, la différence reste statistiquement non significative : 1/184 contre 7/195 (**p=0.07**).

Dans le sous-groupe des patients à risque de COVID-19 sévère, des résultats similaires à ceux de la population générale de l'essai ont été obtenus sur le critère de jugement secondaire : 7/126 (5.6%) du groupe placebo ont évolué vers un COVID-19 sévère comparé à 1/112 (0.9%) du groupe NT-300.

Des analyses exploratoires ne montraient pas de différence significative entre les 2 groupes concernant le nombre de patients hospitalisés pour COVID-19 ou ses complications (1/184 (0.5%) pour le groupe NT-300 versus 4/194 (2.1%) ; **p=0.27**) ni concernant l'évolution de la charge virale mesurée à J1, J4 et J10.

Aucune analyse des variants du SARS-CoV-2 n'est disponible sur les patients de cette étude.

Deux patients sont décédés, tous les deux dans le groupe nitazoxanide dont un des suites du COVID-19.

Analyse sur la méthodologie de l'essai :

La méthodologie de l'essai apparaît discutable sur plusieurs points :

- La sélection des patients pour l'analyse principale : ces patients, constituant la population ITTI (en intention-de-traiter infectée) étaient identifiés le jour 1 de l'essai (à la randomisation), par un test de détection du SARS-CoV-2 par amplification moléculaire de l'ARN du virus (Aptima). Des tests PCR étaient réalisés postérieurement à l'inclusion, aux jours 4 et 10 pour évaluer l'évolution de la charge virale sous traitement. Les patients SARS-CoV-2 négatifs étant exclus secondairement de l'analyse. Il aurait été préférable que le test PCR soit réalisé avant l'inclusion.
- Le choix du critère de jugement principal qui repose sur l'utilisation d'un questionnaire d'auto-évaluation des symptômes, introduisant une part de subjectivité, et validé initialement pour une autre infection que le SARS-CoV-2. En règle générale, les critères principaux majoritairement utilisés dans les essais COVID-19 de phase 3, sont des critères cliniques composites incluant des événements défavorables décrivant l'aggravation de l'état du patient pendant son infection : hospitalisation de plusieurs jours due au COVID-19, assistance respiratoire non invasive, passage en soin intensif, assistance respiratoire mécanique, et décès. Dans le cas présent, l'événement attendu est favorable (amélioration soutenue pendant 21 jours selon FLU-PRO), cette approche (favorable) permet de prendre en compte l'hospitalisation due au covid-19 ou le décès du patient non pas comme des échecs aux traitements mais comme de simples événements de censure de la réponse positive au traitement.
- La justification de l'effectif de l'étude : la taille de l'effet attendu n'est pas précisée explicitement dans le rapport d'étude alors que le calcul de l'effectif suffisant pour atteindre l'objectif de l'étude en dépend.
- Les résultats d'analyse en sous-groupes ou provenant d'analyses exploratoires ne peuvent apporter un niveau de preuve statistiquement probant.

Autres données pertinentes et recommandations

D'autres données publiées ne sont pas en faveur d'une utilisation du nitazoxanide dans la COVID-19, notamment :

- L'étude intitulée Early use of nitazoxanide in mild COVID-19 disease: randomised, placebo-controlled trial (Eur Respir J. 2021 Jul 8;58(1):2003725), multicentrique, randomisée en double-aveugle versus placebo réalisée chez 392 patients, inclus de juin à août 2020, présentant des symptômes (toux sèche, fièvre et/ou fatigue) de COVID-19 confirmé par un test PCR en laboratoire, n'a pas montré de différence significative sur la résolution complète des symptômes à J5 du suivi par rapport au placebo.
- Dans une récente communication, l'ANRS mentionne que l'essai clinique ANTICOV (étude toujours en cours en ouvert, randomisée, comparative) lancé en septembre 2020 dans 13 pays africains afin d'identifier des traitements pour les formes légères à modérées de COVID-19, a cessé de recruter des patients dans l'un des bras de l'étude qui testait l'association nitazoxanide + ciclésionide inhalé par décision du DSMB pour futilité précoce (c'est-à-dire par manque d'efficacité observée). (<https://www.anrs.fr/fr/presse/communiqués-de-presse/1016/letude-anticov-montre-que-lassociation-nitazoxanide-ciclesonide>).

Enfin, s'agissant des recommandations actuellement en vigueur concernant le traitement de la COVID-19 :

- Le National Institutes of Health (NIH) s'est prononcé contre l'utilisation hors essai clinique du nitazoxanide (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/nitazoxanide/>)
- Les autres instances (notamment l'Organisation Mondiale de la Santé, le Haut Conseil de Santé Publique en France et l'Infectious Disease Society of America - IDSA) ne mentionnent pas cette molécule dans les traitements potentiellement utilisables.

Au total, les données actuellement disponibles ne permettent pas de présumer d'un bénéfice clinique du NT-300 (nitazoxanide) oral dans le traitement de la COVID-19.

Au plan de la sécurité

Les données de sécurité d'emploi disponibles dans l'indication revendiquée dans le cadre de l'accès précoce reposent essentiellement sur les données de l'étude RM08-30008.

Analyse des données de sécurité issues de l'étude RM08-30008 :

Il n'y a pas eu de signal de sécurité mis en évidence pour le NT-300 dans cette étude. La proportion de sujets ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) était moindre dans bras NT-300 (13.3%) par rapport au bras placebo (16.2%) ; de même pour la proportion de sujets ayant présenté un EI considéré comme au moins potentiellement relié au traitement (5.9% dans le bras NT-300 versus 7.3% dans le bras placebo).

Les événements indésirables plus fréquemment rapportés dans le bras NT-300 par rapport au bras placebo étaient la diarrhée (3.4% NT-300 ; 2.2% placebo), la douleur abdominale haute (1.3% NT-300 ; 0.6% placebo), la bronchite (1.5% NT-300 ; 0.9% placebo) et le prurit (0.6% NT-300 ; 0.2% placebo). La chromaturie (effet indésirable connu et listé avec nitazoxanide) a été rapporté paradoxalement chez 0.2% des patients du bras NT-300 versus 0.9% des patients du bras placebo.

Les EI étaient généralement d'intensité légère. Neuf patients ont présenté un événement indésirable grave [deux dans le bras NT-300 (tous deux d'évolution fatale), 7 dans le bras placebo (tous d'évolution favorable)]. Aucun de ces cas n'a été considéré comme relié au traitement par l'investigateur ou le promoteur.

Autres données de sécurité disponibles

Dans les essais cliniques avec nitazoxanide réalisés dans d'autres indications que la COVID et portant sur 3 619 sujets, les événements indésirables rapportés par les sujets recevant 600 mg de NT-300 deux fois par jour pendant 5 jours étaient similaires à ceux des sujets recevant le placebo, à l'exception d'un taux de chromaturie plus élevé dans le bras nitazoxanide dans la majorité des études. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la chromaturie (9.2%), les diarrhées (5.8%), les douleurs abdominales (2.5%), les nausées (2.4%) et les céphalées (2.0%).

Le nitazoxanide est commercialisé aux Etats-Unis depuis 2002 sous le nom commercial ALINIA dans le traitement de la diarrhée causée par *Giardia lamblia* ou *Cryptosporidium parvum* chez les patients âgés d'au moins un an et plus. L'exposition en post-marketing est estimée à 450 millions de patients en cumulatif. Il n'y pas eu de signal de sécurité dans le dernier PSUR.

En France, ce médicament est disponible dans le cadre d'autorisations d'accès compassionnel. Une augmentation des enzymes hépatiques a été observée chez les patients traités, indiquant une possible hépatotoxicité (cf <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/alinia-500-mg-comprime>). Aussi, il est recommandé de suivre les patients en mettant notamment en œuvre un recueil prospectif des informations d'efficacité et de tolérance notamment hépatique chez les patients traités.

Au total, le profil de sécurité du nitazoxanide ne soulève pas d'inquiétudes particulières.

Conclusion

Les données disponibles à ce jour, notamment les résultats négatifs d'efficacité de l'étude de phase III RM08-3008 et l'absence d'autres données publiées ou de recommandations thérapeutiques ne permettent pas de présumer d'un bénéfice/risque favorable pour ce médicament dans l'indication revendiquée.

Cette position pourra être éventuellement reconsidérée sur la base de nouvelles données d'essais cliniques et/ou l'émergence d'un consensus scientifique en faveur de l'utilisation du nitazoxanide dans la prise en charge de la COVID-19.

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, l'ANSM ne peut attester de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament Nitazoxanide 300 mg, comprimé à libération prolongée dans l'indication thérapeutique « Traitement des adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui présentent un risque élevé d'évoluer vers une COVID-19 sévère ».