



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 juillet 2007

NOXAFIL 40 mg/ml, suspension buvable

Boîte de 1 flacon (CIP : 370 239-8)

SCHERING PLOUGH

posaconazole

liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière

Date de l'AMM : 25 octobre 2005

Médicament inscrit aux collectivités (JO du 8 août 2006)

Motif de la demande : Extension d'indication (rectificatif d'AMM du 30 octobre 2006)

- Candidose oropharyngée : en traitement de première intention chez les patients avec une pathologie sévère ou chez les patients immunodéprimés chez qui une réponse faible à un traitement local est attendue.
- En prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients suivants :
 - Patients recevant une chimiothérapie d'induction et de consolidation pour une leucémie aiguë myéloïde ou un syndrome myélodysplasique connus pour induire une neutropénie prolongée et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives.
 - Receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques sous traitement immunosuppresseur à haute-dose pour la maladie du greffon contre l'hôte et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

posaconazole

1.2. Indication

NOXAFIL est indiqué dans le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte :

- Aspergillose invasive chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments ;
- Fusariose chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou chez les patients intolérants à l'amphotéricine B ;
- Chromoblastomycose et mycétome chez les patients réfractaires à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à l'itraconazole ;
- Coccidioïdomycose chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B, à l'itraconazole ou au fluconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments ;

Le caractère réfractaire est défini par la progression de l'infection ou l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours de traitement par un antifongique efficace aux doses thérapeutiques.

Extension d'AMM du 30 octobre 2006

- Candidose oropharyngée : en traitement de première intention chez les patients qui ont une pathologie sévère ou chez les patients immunodéprimés chez qui une réponse faible à un traitement local est attendue.

NOXAFIL est également indiqué en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients suivants :

- Patients recevant une chimiothérapie d'induction et de consolidation pour une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) connus pour induire une neutropénie prolongée et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives ;
- Receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur à haute-dose pour la maladie du greffon contre l'hôte et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives.

1.3. Posologie

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des infections fongiques ou des patients à haut-risque pour lesquels le posaconazole est indiqué en prophylaxie.

La posologie recommandée est décrite dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Posologie recommandée

Indication	Dose et durée du traitement
Infections fongiques invasives réfractaires / patients intolérants avec infections Fongiques invasives	400 mg (10 ml) deux fois par jour. Chez les patients qui ne peuvent tolérer un repas ou un complément nutritionnel, NOXAFIL doit être administré à la dose de 200 mg (5 ml) quatre fois par jour. La durée du traitement doit être déterminée en fonction de la gravité de la pathologie sous-jacente, de l'état de récupération de la dépression immunitaire, et de la réponse clinique.
Candidoses oropharyngées	Dose de charge de 200 mg (5 ml) une fois par jour le premier jour, puis 100 mg (2,5 ml) une fois par jour pendant 13 jours. Chaque dose de NOXAFIL doit être administrée avec un repas, ou avec un complément nutritionnel chez les patients qui ne peuvent tolérer la nourriture de manière à augmenter l'absorption orale et permettre une exposition satisfaisante.
Prophylaxie des infections fongiques invasives	200 mg (5 ml) trois fois par jour. Chaque dose de NOXAFIL doit être administrée avec un repas, ou avec un complément nutritionnel chez les patients qui ne peuvent tolérer la nourriture de manière à augmenter l'absorption orale et permettre une exposition satisfaisante. La durée de traitement est déterminée en fonction de l'état de récupération de la neutropénie ou de la dépression immunitaire. Pour les patients avec une leucémie myéloïde aiguë ou un syndrome myélodysplasique, la prophylaxie par NOXAFIL doit démarrer plusieurs jours avant le début estimé de la neutropénie et doit être poursuivie 7 jours après la remontée du taux des polynucléaires neutrophiles au dessus de 500 cellules par mm ³ .

Les données de pharmacocinétique sont limitées chez les patients ayant un dysfonctionnement gastro-intestinal grave (telle que diarrhée grave). Les patients ayant une diarrhée grave ou des vomissements doivent être étroitement surveillés pour la survenue d'infections fongiques sous prophylaxie.

La suspension buvable doit être bien agitée avant utilisation.

Utilisation chez l'insuffisant rénal : il n'est pas attendu que l'insuffisance rénale ait un effet sur la pharmacocinétique du posaconazole et aucune adaptation posologique n'est recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Utilisation chez l'insuffisant hépatique : les données de pharmacocinétique sont limitées chez les patients ayant une insuffisance hépatique ; par conséquent, aucune recommandation d'adaptation posologique ne peut être faite. Chez les quelques patients étudiés ayant une insuffisance hépatique, il y a eu une augmentation de l'exposition et de la demi-vie avec une diminution de la fonction hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Utilisation chez l'enfant : la sécurité d'emploi et l'efficacité chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aussi, l'utilisation du posaconazole n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

J : ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE
 J02 : ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
 J02A : ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
 J02AC : DERIVES TRIAZOLES
 J02AC04 : Posaconazole

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

- Candidose oropharyngée

- itraconazole : SPORANOX 10 mg/ml, solution buvable
- fluconazole : TRIFLUCAN 50 mg, gélule et 50 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable, et ses génériques
- amphotéricine B : FUNGIZONE oral (gélule, suspension buvable)

- Prophylaxie des infections fongiques invasives

Aucun médicament de la même classe pharmaco-thérapeutique n'est strictement comparable à NOXAFIL dans ses indications.

Spécialités antifongiques systémiques disposant d'indications de prévention :

Spécialités	Indications (AMM)
TRIFLUCAN (fluconazole) - perfusion - gélule - suspension buvable	Prévention des infections à Candida sensibles chez l'adulte exposé à une neutropénie sévère et prolongée au cours des traitements d'induction et de consolidation des leucémies aiguës et lors des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques
Fungizone oral (amphotéricine B) - gélule - suspension buvable	Prévention des candidoses chez sujets à très haut risque (prématurés, immunodéprimés, malades soumis à une chimiothérapie antinéoplasique)
NIZORAL* (kétoconazole) - comprimé	Prévention des affections mycosiques chez les déprimés immunitaires congénitaux ou acquis (indication limitée aux infections limitées à germes sensibles)
SPORANOX (itraconazole) - solution buvable - gélule - perfusion	Pas d'AMM dans la prophylaxie**
VFEND (voriconazole) - comprimé - perfusion	Pas d'AMM dans la prophylaxie**

* SMR insuffisant dans cette indication

**Néanmoins en France, ces spécialités sont parfois utilisées en prophylaxie.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Extension d'indication : Traitement de la candidose oropharyngée

3.1.1. Efficacité

Le dossier clinique repose sur une étude contrôlée de phase III (étude 331)¹, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité (au seuil $\delta = 15\%$) du posaconazole par rapport au fluconazole chez des patients infectés par le VIH et ayant une candidose oropharyngée sensible aux azolés. Le posaconazole devait être considéré comme non-inférieur au fluconazole si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les taux de succès clinique (posaconazole – fluconazole) était supérieure à – 15%.

Principaux critères d'inclusion

- patients (18 et 65 ans), VIH séropositifs,
- présence d'une candidose oropharyngée (muguet classique diffus bucco-pharyngé sous forme de plaques pseudomembraneuses ≥ 2 ou une plaque singulière confluyente ≥ 3 cm),
- présence de levure à l'examen direct confirmée par une culture ultérieure positive à *Candida*

Ne pouvaient être inclus dans cette étude :

- les patients en échec d'un traitement par le fluconazole (100mg/j pendant 14 jours) dans les 3 mois précédents,
- les patients ayant reçu un traitement initial par posaconazole dans les 3 mois précédents.

Traitements

Les patients éligibles (N=350) ont été randomisés pour recevoir la suspension buvable du posaconazole (n=178) ou celle du fluconazole (n=172). Les traitements ont été administrés à la posologie de 100 mg deux fois par jour le premier jour, suivi de 100 mg une fois par jour pendant 13 jours.

Critères de jugement

Le critère principal d'efficacité a été le taux de succès clinique (guérison ou amélioration) après 14 jours de traitement dans la population en intention de traiter modifiée (ITT-modifiée)²; le succès clinique étant défini par : guérison « absence de plaques pseudomembraneuses ou d'ulcérations et symptômes absents ou à minima » et amélioration (résolution partielle des signes et des symptômes initiaux).

Résultats

Les principales caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient similaires dans les deux groupes de traitement dans la population en ITT modifiée (posaconazole n=169, fluconazole n=160). L'âge moyen des patients inclus a été de 36,5 ans ($\pm 8,0$) dans le groupe posaconazole et 37,6 ans ($\pm 9,7$) dans le groupe fluconazole.

Le taux médian de CD₄ a été de 82 cellules/mm³ (min-max : 0 - 935) dans le groupe posaconazole et de 71 cellules/mm³ (0 - 867) dans le groupe fluconazole. La majorité des patients ne recevait pas d'anti-rétroviraux à la visite initiale (63 % dans le groupe posaconazole et 70 % dans le groupe fluconazole). *Candida albicans* a été l'agent pathogène le plus fréquemment isolé à l'inclusion.

Les taux de réponse clinique et mycologique observés, après 14 jours de traitement, sont présentés dans le tableau 2.

¹ Vasquez JA et col. « A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS », CID 2006;42:1179-86.

² ITT Modifiée = patients randomisés et ayant reçu au moins une dose du médicament étudié, et avec une culture initiale positive à *Candida*.

Tableau 2 : Taux de réponse clinique et mycologique après 14 jours de traitement

Réponse clinique	Etude C/I97-331		
	Posaconazole 100 mg	Fluconazole 100 mg	
	Population en ITT modifié*		
	n=169	n=160	
Succès, n (%) ^a	155 (91.7)	148 (92.5)	
Guérison	138 (81.7)	132 (82.5)	
Amélioration	17 (10.1)	16 (10.0)	
Différence du taux de succès (Pos % - Flu %)	- 0.78 %		
Intervalle de confiance à 95.2 %	[-6.61 , 5.04]		
Réponse mycologique	Population per protocole		
	n=143	n=135	
	Succès, n (%) ^a	139 (97.2)	130 (96.3)
	Guérison	125 (87.4)	116 (85.9)
Amélioration	14 (9.8)	14 (10.4)	
Différence du taux de succès (Pos % - Flu %)	0.91 %		
Intervalle de confiance à 95.2 %	[-3.27 , 5.08]		
Réponse clinique	Population en ITT modifié		
	n=169	n=160	
	Eradication : ≤ 20 CFU/mL ^b , n (%)	115 (68.0)	109 (68.1)
	Absence de colonies	102 (60.4)	93 (58.1)

a : succès clinique : le nombre de patients ayant une guérison et le nombre de patients ayant eu une amélioration après 14 jours de traitement

b : colony-forming Unit

* ITT Modifié = patients randomisés et ayant reçu au moins une dose du médicament étudié, et avec une culture initiale positive à Candida

Le taux de succès clinique 4 semaines après la fin du traitement (critère secondaire de jugement) a été de 68,5 % (98/143) dans le groupe posaconazole et de 61,8 % (84/136) dans le groupe fluconazole.

3.1.2. Tolérance

Le profil de tolérance du posaconazole a été similaire à celui du fluconazole dans cette étude. Des événements indésirables ont été rapportés chez 64 % (114/178) des patients du groupe posaconazole et 68 % (117/172) du groupe fluconazole, et ont été jugés sévères dans 10 % (17/178) des cas dans le groupe posaconazole et 13% (22/172) dans le groupe fluconazole. Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été peu fréquents (4% pour le posaconazole vs 3% pour le fluconazole). Les effets indésirables les plus fréquents (25 % pour le posaconazole et 24 % pour le fluconazole) ont été les troubles gastro-intestinaux : nausée (6 % pour posaconazole et 5 % pour fluconazole), vomissements (4 % vs 1 %) et diarrhée (2 % vs 3 %). Des réactions hépatiques (élévations faibles à modérées des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines et bilirubine totale) ont été observées et ont été réversibles spontanément ou à l'arrêt du traitement.

3.1.3. Conclusion

L'efficacité du posaconazole (NOXAFIL, suspension buvable) dans le traitement des candidoses oropharyngées sensibles aux azolés a été évaluée dans une étude de non-infériorité (Etude 331, N=350 patients) par rapport à la suspension orale du fluconazole chez des patients VIH séropositifs à la posologie de 100 mg deux fois par jour le premier jour suivi de 100 mg une fois par jour pendant 13 jours (*C. albicans* a été l'agent pathogène le plus fréquemment isolé). Les taux de succès clinique (guérison et amélioration clinique) ont été, dans la population cliniquement évaluable (per protocole), de 97,2% (139/143) dans le groupe posaconazole et 96,3% (130/135) dans le groupe fluconazole. La différence absolue entre les deux traitements a été de + 0.91 % [-3,27 %, 5,08 %], (seuil de non-infériorité : valeur minimale de l'IC_{95%} > - 15%) ce qui permet de conclure à la non-infériorité du posaconazole par rapport au fluconazole. Le taux d'éradication microbiologique a été 68 % dans les deux groupe de traitement.

Le posaconazole a été bien toléré et son profil de tolérance comparable à celui du fluconazole. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été les troubles gastro-intestinaux : nausée, vomissements et diarrhée.

3.2. Extension d'indication : Prophylaxie des infections fongiques invasives (IFI)

3.2.1. Efficacité

Le dossier clinique repose sur deux études contrôlées (Etudes 316 et 1899), dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité et éventuellement la supériorité du posaconazole en prophylaxie des infections fongiques invasives (IFI) par rapport :

- au fluconazole, chez des patients receveurs de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques sous traitement immunosuppresseur à haute-dose pour la maladie du greffon contre l'hôte (MGCH). Etude 316³
- au fluconazole ou à l'itraconazole, chez des patients neutropéniques recevant une chimiothérapie cytotoxique pour la leucémie aiguë myéloïde (LAM) ou les syndromes myélodysplasiques. Etude 1899⁴

► **Caractéristiques des études**

Etude 316

Population

- Pouvaient être inclus dans l'étude, les patients (≥ 13 ans) receveurs de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ayant soit une MGCH aiguë, de grade II à IV, soit une MGCH chronique extensive, et traitée par immunosuppression intensive incluant de fortes doses de corticostéroïdes, sérum antilymphocytaire, et/ou une association de plus de 2 agents immunosuppresseurs permettant de réduire le recours aux corticostéroïdes.
- Ne pouvaient être inclus, les patients ayant des antécédents d'IFI prouvées ou probables nécessitant une prophylaxie antifongique secondaire ou une suspicion d'IFI à la randomisation à l'exception d'une infection à *Pneumocystis carinii*.

Traitements

Les patients éligibles (N= 600) ont été randomisés, après stratification sur le stade de la MGCH (MGCH aiguë *versus* MGCH chronique), pour recevoir en double aveugle :

- soit le posaconazole (n=301) en suspension buvable (40 mg/ml) administré à la posologie de 200 mg trois fois par jour (600 mg/jour),
- soit le fluconazole (n=299), administré à la posologie de 400 mg (gélules 100 mg) une fois par jour.

Les traitements étaient administrés au cours des repas ou avec un complément nutritionnel pour améliorer l'absorption orale. La période de traitement prédéterminée était comprise entre la visite de randomisation et le 112^{ème} jour (16 semaines).

Critères de jugement

Le critère principal d'efficacité était l'incidence des infections fongiques invasives (IFI) prouvées ou probables à 16 semaines après randomisation (période de traitement prédéterminée) ; cette incidence a été évaluée en aveugle par un panel d'experts externes indépendants⁵.

Les critères secondaires incluaient :

- l'incidence des IFI prouvées ou probables telles que l'aspergillose survenant au cours des 112 jours d'étude et les IFI survenant pendant la période d'exposition (de la première à la dernière prise du médicament étudié + 7 jours)
- la mortalité imputable à l'IFI et la mortalité globale
- la tolérance

Hypothèses d'évaluation

Le plan expérimental de cette étude était conçu pour démontrer la non-infériorité du posaconazole par rapport au fluconazole et éventuellement la supériorité si la non-infériorité était démontrée.

³Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med 2007;356(4):335-47.

⁴Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or Itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007;356(4):348-59.

⁵ selon les critères de classification proposés par le consensus de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer EORTC / Mycoses Study Group (MSG).

Pour détecter une différence significative entre les taux d'incidence d'IFI prouvées ou probables dans les deux groupes étudiés, avec une puissance statistique de 90% et un risque $\alpha = 0.05$, 93 événements étaient nécessaires. En supposant un taux d'incidence d'IFI global d'environ 15%, 600 patients avaient été prévus dans cette étude.

Le posaconazole devait être considéré comme non-inférieur au fluconazole sur le critère principal d'efficacité, si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'Odds ratio ajusté⁶ sur les facteurs de stratification (GVHD aiguë *versus* GVHD chronique) ne dépassait pas une **valeur maximale de 1,16** correspondant à une différence relative de 15 % par rapport à l'incidence des IFI observées dans le groupe fluconazole.

Etude 1899

Population

- Pouvaient être inclus dans l'étude, les patients (≥ 13 ans, de poids > 34 kg) ayant une neutropénie prolongée (nombre absolu de PNN $< 500/\text{mm}^3$ [$0,5 \times 10^9/\text{l}$]) d'une durée minimale de 7 jours (ou ayant un risque de la développer dans les 3 à 5 jours) et secondaire à une chimiothérapie d'induction ou de consolidation intensive à base d'anthracycline pour une LAM de primo diagnostic ou LAM en première rechute, ou un syndrome myélodysplasique.
- Ne pouvaient être inclus, les patients ayant des antécédents d'IFI prouvées ou probables traités dans les 30 jours avant l'inclusion par un antifongique systémique (amphotéricine B, fluconazole ou itraconazole, ou posaconazole) ou une suspicion d'IFI à la randomisation.

Traitements

Les patients éligibles (N=602) ont été randomisés, pour recevoir en ouvert :

- le posaconazole (n= 304) en suspension buvable (40 mg/ml), à la posologie de 200 mg trois fois par jour (600 mg/jour) au cours d'un repas ou avec un complément nutritionnel pour améliorer l'absorption orale,
- ou le traitement de comparaison (n=298) choisi en fonction de la pratique locale⁷ :
 - soit le fluconazole (n=240) en suspension orale (40 mg/ml), à la posologie de 10 ml (400 mg) une fois par jour, pendant ou en dehors des repas
 - soit l'itraconazole (n=58) en solution orale (10 mg/ml), à la posologie de 20 ml (200 mg), deux fois par jour en dehors des repas.

Le traitement était administré à chaque cycle de chimiothérapie jusqu'à la récupération de la neutropénie et rémission hématologique complète, la survenue d'une IFI, ou jusqu'à une durée maximale de traitement de 84 jours (12 semaines). Les patients ont été suivis pendant une période de 100 jours consécutifs dès la randomisation et 30 jours après la dernière dose administrée au cours du dernier cycle de chimioprophylaxie.

En cas d'intolérance au traitement par voie orale (vomissements ou survenue d'une mucite de grade ≥ 2), le traitement pouvait être remplacé momentanément (maximum 3 jours par cycle de chimioprophylaxie) par une formulation intraveineuse (IV) alternative⁸. Les patients pouvaient recevoir également l'amphotéricine B (IV) ou un autre traitement empirique systémique en cas de suspicion d'une IFI.

Critères de jugement

Le critère principal d'efficacité était l'incidence des infections fongiques invasives (IFI) prouvées ou probables pendant la période de traitement (dès la randomisation + 7 jours après l'administration de la dernière dose) ; cette incidence a été évaluée en aveugle par un panel d'experts externes indépendants.

Les critères secondaires incluaient :

- l'incidence des IFI prouvées ou probables à J100 après randomisation
- l'incidence des aspergilloses invasives
- la mortalité globale et la mortalité imputable à l'IFI à J100 après randomisation

⁶ Mantel-Haenszel odds ratios

⁷ En France et à la demande du Comité d'Ethique, seul l'itraconazole a été utilisé comme comparateur de l'étude.

⁸ pour le groupe posaconazole, l'amphotéricine B désoxycholate, 0,3 à 0,5 mg/kg/jour en IV ; pour le groupe fluconazole, 400 mg/jour de fluconazole en IV ; pour le groupe itraconazole, 200 mg/jour d'itraconazole en IV

Hypothèses d'évaluation

Le plan expérimental de cette étude était conçu pour démontrer la non-infériorité et éventuellement la supériorité du posaconazole par rapport au fluconazole ou à l'itraconazole utilisés comme un seul groupe contrôle (données poolées).

Pour détecter une différence significative entre les taux d'incidence d'IFI prouvée ou probable dans les deux groupes étudiés, avec une puissance statistique d'au moins 80% et un risque $\alpha = 0.05$; en supposant un taux d'incidence d'IFI global d'environ 8% (fixé en fonction de l'activité du fluconazole⁹), 600 patients avaient été prévus dans cette étude.

La non-infériorité devait être établie si pour un intervalle de confiance à 95%, la différence entre l'incidence des IFI dans le groupe posaconazole et le groupe fluconazole/itraconazole était inférieure à 4%. La supériorité devait être établie si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence était négative.

► Résultats des études

➤ Population étudiée

	Etude 316		Etude 1899	
	Patients receveurs de greffe		Patients neutropéniques	
	Posa^a	Fluco^a	Posa^a	Fluco/ITZ^a
Population en intention de traiter (ITT) n (%)	301 (100)	299 (100)	304 (100)	298 (100) Fluco = 240, ITZ = 58
Patients traités (ITT-modifiée), n (%)^b	291 (97)	288 (96)	297 (98)	292 (98)
Population cliniquement évaluable n (%)^c	180 (60)	204 (68)	265 (87)	263 (88)
Arrêt prématuré du traitement (%)	45	52	16	20
- événement indésirable ^d	33	33	11	10
- mauvaise compliance	3	3	1	< 1
- échec	3	8	2	6
- autres	7	8	<2	3

^a Posa = posaconazole, Fluco= fluconazole, ITZ = itraconazole

^b patients ayant pris au moins une fois le traitement étudié

^c tous les patients inclus dans la population en intention de traiter et répondant aux critères d'inclusion et de non inclusion définis par le protocole (≈ population per protocole)

^d tout médicament reçu pendant l'étude

Les principales caractéristiques démographiques et médicales des patients inclus étaient similaires dans les deux groupes de traitement dans les deux études.

Dans l'étude 316, l'âge médian des patients inclus a été de 43 (13 - 72) ans dans le groupe posaconazole et de 41 ans (13-70) dans le groupe fluconazole. La pathologie sous-jacente la plus fréquente a été la leucémie chronique myéloïde - LCM - (33,7%) et la LAM (24,5%). La majorité des patients avait à l'inclusion une MGCH aiguë de stade 2 ou 3 (63 %) ou une MGCH chronique (32,5 %). La durée de traitement a été de 80 jours (médiane 111 ; étendue 1 à 138) dans le groupe posaconazole et 77 jours (médiane 108 ; étendue 1 à 130) dans le groupe fluconazole.

Dans l'étude 1899, l'âge médian des patients inclus a été de 53 (13 - 82) ans dans les deux groupes de traitement. La pathologie sous-jacente la plus fréquente (72 %) a été la LAM diagnostiquée pour la première fois. Le pourcentage patients ayant un syndrome myélodysplasique a été de 16 % dans le groupe posaconazole et 13 % dans le groupe fluconazole ou itraconazole. La majorité des patients avait une neutropénie (nombre absolu de PNN < 500/mm³ dans 97 – 98 % des cas) d'une durée prolongée (> à 7 jours dans 93% des cas, durée moyenne d'environ 24 jours). La durée de traitement a été de 29 (± 21) jours dans le groupe posaconazole et de 25 (± 17) jours dans le groupe fluconazole/l'itraconazole. Cinquante sept pour cent (57%) des patients du groupe posaconazole et 61 % du groupe fluconazole/itraconazole n'ont eu qu'un seul cycle de chimiothérapie. Il y a eu très peu de

⁹ Rotstein C et al. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. Clin Infect Dis 1999; 28:331-40

patients atteints d'une mucite de grade 3-4 (2% dans le groupe posaconazole et 1% dans le groupe contrôle).

➤ **Taux de succès clinique**

Incidence des infections fongiques invasives (IFI) probables ou prouvées pendant la période d'évaluation prédéterminée et la période de traitement.

	Etude 316 Patients receveurs de greffe		Etude 1899 Patients neutropéniques	
Succès clinique	Posaconazole	Fluconazole	Posaconazole	Fluconazole/Itraconazole
Incidence des IFI pendant la période d'évaluation prédéterminée^a				
	Patients randomisés (ITT)			
	N = 301	N = 299	N = 304	N = 298 Fluco = 240 / ITZ = 58
IFI prouvées ou probables, n (%) [*]	16 (5,3) OR = 0,56 ; IC _{95%} [0,3 - 1,07] p = 0,07	27 (9,0)	14 (5) Différence = - 6,47 ; IC _{95%} [- 10,8 à -2,2] p = 0,0031	33 (11)
Aspergillose invasive, n (%) [*]	7 (2,3) OR = 0,31 ; IC _{95%} [0,13 - 0,75] p = 0,006	21 (7,0)	4 (1)	26 (9)
	Population per protocole (PP)			
	N = 180	N = 204	N = 265	N = 263
IFI prouvées ou probables, n (%) [*]	10 (6) OR = 0,56 ; IC _{95%} [0,25 - 1,19] p = 0,1225	20 (10)	13 (5) Différence = - 6,1 ; IC _{95%} [- 10,7 à -1,5] p = 0,009	29 (11)
Incidence des IFI pendant la période de traitement^b				
	Patients randomisés (ITT-m)^c		Patients randomisés (ITT)	
	n = 291	n = 288	N = 304	N = 298 Fluco = 240 / ITZ = 58
IFI prouvées ou probables, n (%) [*]	7 (2,4) OR = 0,30 ; IC _{95%} [0,12 - 0,71] p = 0,004	22 (7,6)	7 (2) Différence = - 6,09 ; IC _{95%} [- 9,7 à -2,5] p = 0,0009	25 (8)
Aspergillose invasive, n (%) [*]	3 (1,0) OR = 0,17 ; IC _{95%} [0,05 - 0,57] p = 0,001	17 (5,9)	2 (1) Différence = - 6,05 ; IC _{95%} [-9,1 à -3,5] p = 0,0001	20 (7)
	Population per protocole (PP)			
	ND		N = 265	N = 263 Fluco = ND / ITZ = ND
IFI prouvées ou probables, n (%) [*]			7 (3) Différence = - 6,5 ; IC _{95%} [-10,5 à -0,2] p = 0,001	24 (9)

^a Dans l'étude 316 : période depuis la randomisation jusqu'à J112 après la randomisation; dans l'étude 1899 : période depuis la randomisation jusqu'à J 100 après la randomisation.

^b Dans l'étude 316 : période depuis la première jusqu'à la dernière prise du médicament étudié plus 7 jours ; dans l'étude 1899 : période depuis la randomisation jusqu'à la dernière prise du médicament étudié plus 7 jours

^c ITT-modifiée : patients ayant pris au moins une fois le traitement étudié

^{*} dans l'étude 1899 : les critères microbiologiques pour l'identification des infections à *Aspergillus* prouvées ou probables reposent sur un test de l'antigène de l'*Aspergillus* positif (Galactomannan index $\geq 0,5$), et non nécessairement une culture positive ou une compatibilité histologique, telles que proposées par le consensus de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer EORTC / Mycoses Study Group (MSG).

Dans les deux études, l'aspergillose a été l'infection la plus fréquemment observée au cours de la prophylaxie. Les infections à *Aspergillus sp* (critère secondaire de jugement) ont été moins fréquentes dans le groupe posaconazole que dans le groupe contrôle. Les infections à *Candida*

sp ont été dans l'étude 316 de 4% dans les deux groupes et dans l'étude 1899, de 3% dans le groupe posaconazole et 2% dans le groupe fluconazole/itraconazole.

Effet sur la mortalité (critère secondaire de jugement)

Chez les patients receveurs de greffe de cellules souches allogéniques (étude 316), le taux de mortalité globale a été similaire dans les deux groupes (posaconazole, 25 % ; fluconazole, 28 %). Une différence significative en faveur du posaconazole, a été observée sur l'incidence des décès liés à l'IFI (posaconazole [1,3 %, 4/301] *versus* fluconazole [4 %, 12/299], $p = 0,0413$).

Chez les patients neutropéniques (étude 1899), des différences significatives en termes de taux de mortalité toutes causes confondues (posaconazole [16 %, 49/304], *versus* fluconazole ou itraconazole [22 %, 67/298], $p = 0,048$) et en termes de mortalité liée à l'infection (posaconazole [2 %, 5/304], *versus* fluconazole ou itraconazole [5 %, 16/298], $p = 0,01$) ont été observées en faveur du posaconazole.

3.2.2. Tolérance

Dans les deux essais prophylactiques, le profil de tolérance du posaconazole ($n = 605$ patients) a été similaire à celui du fluconazole ($n = 539$). Une proportion similaire de patients a interrompu le traitement en raison d'événements indésirables (posaconazole : 33%, fluconazole : 39%). Les effets indésirables les plus fréquents ont été des symptômes gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, vomissements et douleurs abdominales), fièvre et céphalées. Des affections hépato-biliaires ont été rapportées à une fréquence similaire dans les deux groupes (posaconazole 30% et fluconazole 28 %), en particulier : bilirubinémie (10% vs 9%), élévation des gamma-GT (7% vs 7%), élévation des enzymes hépatiques (6% vs 7%) et ictère (6% vs 5%).

Dans l'étude 1899, les événements indésirables graves possiblement ou probablement liés aux traitements ont été de 6% dans le groupe posaconazole et de 2% chez les patients ayant reçu le fluconazole. Deux cas de torsade de pointe (1 cas dans chaque groupe) et deux cas de syncope dans le groupe posaconazole ont été rapportés dans l'étude 1899. Des interactions médicamenteuses considérées comme graves ont été observées chez 8 (1%) patients dans le groupe posaconazole et 4 (< 1%) patients dans le groupe fluconazole.

3.2.3. Conclusion

L'efficacité de NOXAFIL en prophylaxie des infections fongiques invasives a été évaluée dans deux études contrôlées (Etude 316¹⁰ et Etude 1899¹¹) dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité et éventuellement la supériorité du posaconazole (200 mg en suspension orale trois fois par jour) par rapport au fluconazole (400 mg une fois par jour par voie orale) ou à l'itraconazole (200 mg deux fois par jour par voie orale) chez des patients à haut risque de développer des infections fongiques invasives (IFI).

Dans l'étude 316, le posaconazole ($N=301$) a été comparé au fluconazole ($N=299$) chez des patients receveurs de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques sous traitement immunosuppresseur à haute-dose pour la maladie du greffon contre l'hôte (MGCH). La majorité des patients avait à l'inclusion une MGCH aiguë de stade 2 ou 3 (63 %) ou une MGCH chronique (32,5 %). La pathologie sous-jacente la plus fréquente a été la leucémie myéloïde chronique (33,7%) et la leucémie myéloïde aiguë (24,5%). Les patients ont été traités pendant une durée médiane de 111 jours (étendue : 1 - 138) dans le groupe posaconazole et 108 jours (étendue : 1 - 130) dans le groupe fluconazole.

Dans l'analyse en per protocole (65% des patients inclus), l'incidence des IFI pendant la période d'évaluation prédéterminée¹² (critère principal de jugement) a été de 6% (10/180) dans le groupe posaconazole et de 10% (20/204) dans le groupe fluconazole. La différence entre les deux groupes exprimée en Odds ratio a été de : OR = 0,56 ; IC 95% [0,25 - **1,19**] (seuil de

¹⁰ Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med 2007;356(4):335-47.

¹¹ Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or Itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007;356(4):348-59.

¹² période depuis la randomisation jusqu'à J112 après la randomisation

non-infériorité prédéterminé : valeur maximale de l'OR=**1,16**¹³), ce qui ne permet pas de conclure à la non-infériorité du posaconazole. Cependant, la non-infériorité a été acceptée à posteriori par les autorités d'enregistrement (EMA). Les infections à *Aspergillus sp* (critère secondaire de jugement) ont été moins fréquentes dans le groupe posaconazole que dans le groupe contrôle (2,3% [7/301] vs 7% [21/299], p=0,006). Cette réduction des infections à *Aspergillus* est cohérente avec l'inactivité du fluconazole sur les champignons filamenteux (dont *Aspergillus sp*). En corollaire, une diminution de la mortalité liée à l'infection a été observée en faveur du posaconazole (p<0,04), mais celle-ci n'aboutit pas à une diminution de la mortalité globale.

Dans l'étude 1899, le posaconazole (N= 304) a été comparé au fluconazole (N= 240) ou à l'itraconazole en solution orale (N=58) utilisés comme un seul groupe contrôle (n=298), chez des patients neutropéniques recevant une chimiothérapie cytotoxique pour la leucémie aiguë myéloïde (LAM) ou les syndromes myélodysplasiques. La majorité des patients avait une neutropénie (nombre absolu de PNN < 500/mm³) d'une durée prolongée (> à 7 jours, durée moyenne d'environ 24 jours). La pathologie sous-jacente la plus fréquente était la LAM (72 %) diagnostiquée pour la première fois. La durée de traitement a été de 29 (± 21) jours dans le groupe posaconazole et de 25 (± 17) jours dans le groupe contrôle.

Dans la population en ITT, l'incidence des infections fongiques invasives dans la période de traitement¹⁴ (critère principal de jugement) a été de 2% (7/304) dans le groupe posaconazole versus 8% (25/298) dans le groupe contrôle (IC 95 % de la différence : [-9,7 à -2,5%], p < 0,001). Les infections à *Aspergillus* ont été moins fréquentes dans le groupe posaconazole (1% vs 7%, p < 0,001). Une différence significative en faveur du posaconazole, a été observée en termes de mortalité liée à l'infection (2 % vs 5 %, p = 0,01) et de mortalité globale (16 %, vs 22 %, p = 0,048).

Cependant, le plan expérimental de cette étude ne permet pas de conclure par rapport au fluconazole ou l'itraconazole. En effet, compte tenu de l'absence d'activité du fluconazole sur l'*Aspergillus* et du faible nombre de patients traités par l'itraconazole (n=58/298, soit 1 patient sur 5 du groupe contrôle), il s'agit pratiquement d'un essai ayant évalué le posaconazole versus un placebo. Les résultats de cette étude sont par ailleurs discutables du fait de la méthodologie d'identification des infections à *Aspergillus* prouvées ou probables, qui repose sur un test de l'antigène aspergellaire positif (Galactomannan index ≥ 0,5), et non nécessairement une culture positive ou une compatibilité histologique¹⁵.

Il y a eu très peu de patients (2%) atteints de mucite de grade 3-4 dans la population étudiée : nous ne pouvons donc tirer de conclusion sur l'efficacité d'une telle prophylaxie chez les patients avec une mucite sévère.

Dans les deux études, le profil de tolérance du posaconazole a été similaire à celui du fluconazole. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des symptômes gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, vomissements et douleurs abdominales), fièvre et céphalées.

La Commission regrette l'absence d'informations sur le mode d'isolement du patient dans les études. Sachant que l'isolement des patients dans des chambres dont l'air est contrôlé (en flux laminaire) représente à l'heure actuelle le mode le plus sûr de prévention de l'aspergillose chez les patients neutropéniques et les patients greffés¹⁶.

¹³ Valeur maximale correspondant à une différence relative de 15 % par rapport à l'incidence d'IFI observée dans le groupe fluconazole et en fonction du nombre total d'IFI observée.

¹⁴ période depuis la randomisation jusqu'à la dernière prise du médicament étudié plus 7 jours

¹⁵ telles que proposées par le consensus de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer EORTC / Mycoses Study Group (MSG).

¹⁶ Cordonnier C, Pautas C., Maury S., Kuentz M. Chimio prophylaxie des infections fongiques en hématologie. Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF (2004). Available online at www.sciencedirect.com

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu dans l'extension d'AMM du 30 octobre 2006

Les affections concernées par cette spécialité engagent le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications.

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

NOXAFIL est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de Santé Publique Attendu

- Traitement des candidoses oropharyngées

Le fardeau de santé publique induit par les candidoses oropharyngées chez les patients ayant une pathologie sévère ou immunodéprimés est difficilement quantifiable.

La prise en charge de ces affections ne constitue pas un besoin prioritaire identifié de santé publique du fait des thérapeutiques disponibles.

Au vu des données disponibles et compte tenu des traitements existants, il n'est pas attendu d'impact de la part de NOXAFIL sur la réduction de la morbidité de ces patients ni sur leur qualité de vie.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour NOXAFIL dans cette indication.

- Prévention des infections fongiques invasives

Le fardeau de santé publique induit par les patients susceptibles de recevoir une prophylaxie des infections fongiques invasives dans le cadre d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA), d'un syndrome myélodysplasique (SMD) ou d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est modéré.

L'amélioration de la prise en charge des leucémies myéloïdes aiguës, des syndromes myélodysplasiques et des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques est un besoin de santé publique qui s'inscrit dans le cadre de priorités établies (priorité GTNDO¹⁷, Plan maladies rares).

Compte tenu des traitements existants et malgré l'insuffisance méthodologique des données disponibles un impact sur la réduction de la morbi-mortalité des patients atteints de LAM ou de SMD à haut-risque de développer une infection fongique, en particulier une aspergillose invasive est attendu de la part de NOXAFIL.

Cet impact est difficilement quantifiable d'autant que la transposabilité de ces résultats à la vie réelle n'est pas assurée du fait du manque d'information sur le mode d'isolement des patients lors des essais qui constitue le moyen le plus sûr à ce jour de prévention de l'aspergillose invasive.

La spécialité NOXAFIL devrait malgré tout apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié. En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité NOXAFIL dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

- Dans le traitement des candidoses oropharyngées, NOXAFIL n'apporte pas d'Amélioration du Service médical rendu (ASMR V).
- En prophylaxie des infections fongiques invasives, NOXAFIL apporte une Amélioration du Service médical Rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge actuelle, en particulier pour la prévention des infections à *Aspergillus*.

¹⁷ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003) sur l'amélioration de la prise en charge du cancer

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

➤ Candidose oropharyngée

Le traitement de la candidose oropharyngée de l'adulte est codifié dans le rapport Delfraissy 2004 : « Les premiers épisodes de candidose buccale sont traités par antifongiques locaux : nystatine, miconazole ou amphotéricine B. Dans les formes sévères ou à rechutes fréquentes, on utilise le fluconazole 100 mg/j en 1 prise, ou l'itraconazole en solution 200 mg/j jusqu'à la disparition des signes cliniques (7 à 10 jours). Le kétoconazole est moins efficace et moins bien toléré».

Le posaconazole pourrait dans de rares cas constituer une alternative aux traitements utilisés en première intention dans les formes sévères ou à rechutes fréquentes.

➤ prophylaxie des infections fongiques

Selon la conférence de consensus (SFAR, SPILF, SRLF, 2004) sur la Chimio prophylaxie des infections fongiques en hématologie¹⁸, « une prophylaxie antifongique ne doit s'adresser qu'aux patients à très haut risque d'infection fongique, c'est-à-dire ceux pour lesquels le bénéfice attendu de la prophylaxie antifongique est à priori supérieur au risque bactériémique. En effet, deux larges études prospectives ont montré que l'administration prophylactique d'antifongiques est significativement associée à une plus grande fréquence d'infections bactériennes.

Les deux populations à haut risque d'infection fongique invasive (IFI) sont les patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétique (CSH) et ceux traités pour leucémies aiguës (LAM). L'IFI, en particulier aspergellaire, est la première cause de mortalité infectieuse après allogreffe. La prophylaxie médicamenteuse n'est que l'une des stratégies pour réduire l'incidence des IFI chez les patients à risque.

Les molécules candidates sont les azolés (fluconazole, itraconazole, voriconazole), les polyènes (amphotéricine B) et les échinocandines. Seuls de larges essais prospectifs apportent des réponses à la question de l'intérêt prophylactique de certains antifongiques.

Dans les LAM, ni le fluconazole, ni l'itraconazole ne préviennent les IFI de façon significative.

Dans les allogreffes de CSH, le fluconazole réduit la mortalité par IFI. Les résultats de ces études peuvent cependant être discutés du fait des modifications épidémiologiques observées dans les candidoses. L'itraconazole réduit les IFI sans réduire la mortalité globale et pose des problèmes d'interférence médicamenteuse et de toxicité hépatique amenant à l'arrêt du médicament dans plus d'un tiers des cas. Des essais effectués avec les polyènes, aucun n'est concluant. Il n'y a pas d'étude prospective disponible actuellement avec le voriconazole ».

Place du posaconazole (NOXAFIL)

En pratique, le posaconazole constitue un des traitements de première intention chez les patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou ceux traités pour leucémies aiguës et qui sont à haut risque d'infection fongique¹⁹.

4.4. Population cible

➤ Candidose oropharyngée

La candidose oro-pharyngée (muguet) est observée chez le nourrisson et le sujet âgé, mais aussi chez les porteurs de prothèse dentaire, au cours d'antibiothérapies, de traitements immunosuppresseurs et de corticothérapies, notamment inhalées, et au cours de l'infection par le VIH dont elle constitue une des premières et des plus fréquentes manifestations cliniques.

L'indication du posaconazole est limitée, en première intention, au traitement de la candidose oropharyngée chez les patients avec une pathologie sévère ou chez les patients immunodéprimés chez qui une réponse faible à un traitement local est attendue. L'utilisation du posaconazole n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

La Commission ne dispose pas de données permettant d'estimer cette population.

¹⁸ Codonnier C, Pautas C., Maury S., Kuentz M. Chimio prophylaxie des infections fongiques en hématologie. Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF (2004). Available online at www.sciencedirect.com

¹⁹ Principaux facteurs de risque : durée de la neutropénie ≤ 500 PNN (low risk ≤ 5 days, intermediate risk 6-9 days, high risk ≥ 10 days) mais également conditionnement très neutropéniant, GVH, corticothérapie prolongée.

➤ **prophylaxie des infections fongiques**

La population cible est représentée par les leucémies aiguës et syndrome myélodysplasique dans des phases d'induction et de consolidation chimiothérapiques, et les greffes allogéniques présentant une GVH (aiguë ou chronique) nécessitant le renforcement du traitement immunosuppresseur. Le posaconazole n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

- Les leucémies tous types confondus sont estimées à 6243 nouveaux cas en 2000. Les formes aiguës représentent 41,5 % des cas (taux d'incidence 4,3 pour 100 000 chez les hommes et 3,2 pour 100 000 chez les femmes), soit environ 2600 cas par an. La moyenne d'âge est d'environ 60 ans²⁰.

- En 2005, 1 172 malades (âge > 18 ans dans 77,2 % des cas) ont reçu 1 205 greffons de CSH allogéniques. Il s'agissait pour 692 (57,4%) patients d'un greffon provenant d'un donneur apparenté et pour 513 (42,6%) patients d'un greffon provenant d'un donneur non apparenté (soit une augmentation de l'activité globale de 23 %, et de 65 % pour les greffes non apparentées)²¹. L'incidence de GVH aiguë de grade II-IV est de 10 à 30% pour les greffes géno-identiques et de 70 à 90 % pour les greffes familiales non HLA identiques ou les greffes non apparentées²², soit un nombre incident de GVH aiguës compris entre 430 et 670 en 2005. La GVH chronique est le plus souvent précédée d'une phase de GVH aiguë mais peut aussi survenir de novo. Elle s'observe dans environ 50 % des cas²². Ainsi, en prenant en compte le total des allogreffes entre 2000 et 2005 (soit 4674 allogreffes²¹), le nombre de patients développant une GVH chronique peut être estimé²³ au maximum à environ 2 300. Le nombre de patients adultes receveurs de greffe allogénique susceptibles d'être traités par le posaconazole en prophylaxie pourrait être estimé au maximum à environ 2000 à 2300.

Au total, le nombre de patients éligibles au traitement prophylactique par NOXAFIL ne devrait pas dépasser 5000 par an.

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir NOXAFIL est vraisemblablement plus limité car ce traitement n'est envisageable que lorsque la voie orale est utilisable.

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 dans les nouvelles indications et posologies de l'AMM.

²⁰ Guizard AV, Carli PM, Troussard X. Evaluation de l'incidence et de la mortalité par cancer entre 1978 et 2000.

²¹ Agence de la biomédecine : Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France en 2005.

²² Ribaud P. Gluckman. Allogreffe de moelle. In: http://www.leucemie-espoir.org/spip/imprimer.php3?id_article=42

²³ cette estimation ne prend pas en compte les décès