

Haute Autorité de santé

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

25 mai 2005

SPORANOX 10 mg/ml, solution à diluer et solvant pour perfusion
Ampoule de 25 ml de solution à diluer, poche de 50 ml de solvant

Laboratoires JANSSEN CILAG

Itraconazole

Liste I
Réserve hospitalière

Date de l'AMM : 20 août 2004

Disponible par ATU nominative depuis août 2000

Motifs de la demande : Inscription Collectivités

Autres spécialités, inscrites uniquement aux collectivités :

- SPORANOX 100 mg, gélule, B/10, B/15, B/30 (JO 27.03.93)
- SPORANOX 100 mg/ml, solution buvable, flacon de 150 ml (JO 22.07.2000)

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Itraconazole

1.2. Indications

Ce médicament est indiqué dans le traitement des mycoses systémiques ou viscérales :

Aspergillome inopérable symptomatique,
Aspergillose bronchopulmonaire et pulmonaire nécrosante y compris chez l'immunodéprimé,
Aspergillose invasive de l'immunodéprimé,
Chromomycoses,
Histoplasmoses,
Paracoccidiomycoses,
Sporotrichoses et autres mycoses rares à germes sensibles.

1.3. Posologie

Voie d'administration : perfusion intraveineuse.

Adulte :

SPORANOX 10 mg/ml, solution à diluer et solvant pour perfusion est administré en dose de charge 2 fois par jour pendant les 2 premiers jours de traitement puis à raison d'une perfusion par jour.

Premier et deuxième jours de traitement : perfusion intraveineuse de 200 mg de SPORANOX 10 mg/ml, solution à diluer et solvant pour perfusion en 1 heure, 2 fois par jour.
A partir du troisième jour : une perfusion intraveineuse de 200 mg de SPORANOX 10 mg/ml, solution à diluer et solvant pour perfusion en 1 heure, 1 fois par jour. La sécurité d'emploi de SPORANOX 10 mg/ml, solution à diluer et solvant pour perfusion n'est pas documentée pour des périodes de traitement supérieures à 14 jours.

En cas de nécessité, au-delà de 14 jours de traitement par voie IV, le relais sera pris par itraconazole administré par voie orale à la dose de 200 à 400 mg. La posologie de 400 mg est recommandée chez les patients immunodéprimés. La durée du traitement est fonction de l'affection en cause et de la pathologie sous-jacente.

Enfant : les données cliniques disponibles chez l'enfant étant en fait limitées, ce médicament ne sera utilisé chez ces patients que si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel.

Sujet âgé : les données cliniques étant limitées chez le sujet âgé, ce médicament ne sera utilisé chez ces patients que si le bénéfice attendu l'emporte sur les risques potentiels.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J	:	Anti-infectieux généraux à usage systémique
02	:	Antimycosiques à usage systémique
A	:	Antimycosiques à usage systémique
C	:	Antimycosiques dérivés triazolés
02	:	Itraconazole

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

2.2.1 Aspergillose invasive

- Voriconazole
VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VFEND 50 et 200 mg, comprimé pelliculé
- Amphotéricine B
FUNGIZONE 50 mg, poudre pour solution pour perfusion
ABELCET 5 mg/ml, suspension pour perfusion
AMBISOME 50 mg, poudre pour suspension pour perfusion
- Caspofungin
CANCIDAS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
CANCIDAS 70 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Aspergillose invasive chez les patients adultes réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou à l'itraconazole
- Flucytosine (en association avec un autre antifongique)
ANCOTIL, solution pour perfusion à 1%
ANCOTIL 500 mg, comprimé

2.2.2 Autres indications

- Amphotéricine B
FUNGIZONE 50 mg, poudre pour solution pour perfusion
ABELCET 5 mg/ml, suspension pour perfusion
AMBISOME 50 mg, poudre pour suspension pour perfusion
- Kétoconazole
NIZORAL 200 mg, comprimé

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Données de pharmacocinétique

La biodisponibilité de l'itraconazole par voie orale est dose-dépendante et présente une variabilité inter-individuelle importante ; elle est diminuée notablement lors de la prise à jeûn. L'état d'équilibre de la concentration plasmatique n'est atteint qu'après 3 à 4 semaines de traitement.

Les études de pharmacocinétiques de la forme IV administrée à la dose de 200 mg 2 fois par jour pendant 48 heures puis 200 mg/j pendant 5 jours ont été réalisées chez le volontaire sain, le patient infecté par le VIH, le patient présentant une hémopathie maligne et le patient hospitalisé en unité de soins intensif.

Les résultats de ces études ont montré :

- un état d'équilibre des concentrations plasmatiques de l'itraconazole et de son métabolite actif le 3^{ème} jour de perfusion
- une moindre variabilité des taux plasmatiques résiduels lors de l'administration IV par rapport à celle observée lors de l'administration orale
- le maintien de cet état d'équilibre par un relais per os à la dose de 200 mg/j

3.2. Aspergillose invasive chez le patient adulte neutropénique

Une étude ouverte non comparative, multicentrique, a été réalisée chez des patients, âgés de plus de 18 ans, présentant une aspergillose pulmonaire prouvée (biopsie pulmonaire, lavage bronchoalvéolaire, imagerie radiographique ou scanner pulmonaire).

Trente et un patients ont été inclus dans l'étude. Quatorze patients avaient reçu un traitement empirique par antifongique dans les jours précédant l'inclusion (par amphotéricine B dans 12 cas).

A l'inclusion, 19 patients étaient neutropéniques. 21 patients présentaient une hémopathie maligne. 19 cultures ont été retrouvées positives à *Aspergillus* spp.

Les patients ont reçu itraconazole IV pendant 14 jours (200 mg 2 fois par jour pendant deux jours puis 200 mg par jour).

Après 14 jours de traitement IV, un relais par itraconazole voie orale (200 mg par 24h) était réalisé.

La durée médiane de traitement a été de 14 jours par voie IV et de 78,5 jours par voie orale.

Critère principal d'évaluation : réponse clinique ou partielle (disparition ou amélioration majeure des symptômes, des signes cliniques ou des anomalies radiographiques et/ou bronchoscopiques à l'arrêt du traitement IV (14^{ème} jours) et à l'arrêt du traitement par voie orale.

Dix sept patients ont arrêté prématurément l'étude dont 5 pendant la période d'administration IV de l'itraconazole : 11 patients ont arrêté pour effets indésirables (5 patients sous traitement IV), 3 patients pour réponse insuffisante. Six patients sont décédés ; 3 décès sont survenus dans les 30 jours qui ont suivi l'arrêt du traitement.

Le pourcentage de réponse complète ou partielle à l'arrêt du traitement par voie IV a été de 16% (5/31) et de 39% (12/31) à l'arrêt du traitement par voie orale.

Conclusion

Les données de cinétique ont montré que la forme IV d'itraconazole permettait d'atteindre l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques dès le deuxième ou troisième jour de traitement et une moindre fluctuation des concentrations résiduelles intra-individuelles.

Les données cliniques de 31 patients dans l'aspergillose invasive pulmonaire ont montré un taux de réponses favorables à l'arrêt du traitement de 39%.

Aucune donnée comparative avec les antimycosiques utilisés actuellement dans l'aspergillose invasive n'a été fournie par la firme.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Aspergilloses invasives

Les aspergilloses systémiques ou viscérales engagent le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

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

Il existe des alternatives à cette spécialité.

Le Service Médical Rendu par cette spécialité est important.

Mycoses exotiques

L'évolution des mycoses endémiques, liées à des champignons dimorphiques inhalés, peut se faire vers une dissémination sanguine, atteignant principalement la peau, le cerveau et les os, notamment chez le patient immunodéprimé. Une forme pulmonaire chronique peut également compliquer l'infection.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

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

Il existe des alternatives à cette spécialité.

Le Service Médical Rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans les indications de mycoses systémiques de l'itraconazole, SPORANOX 10mg/ml solution injectable permet, par rapport aux formes orales, une atteinte rapide de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques et une moindre variabilité des concentrations résiduelles.

La Commission estime cependant ne pas avoir les données cliniques suffisantes pour apprécier l'amélioration du service médical rendu de SPORANOX 10 mg/ml injectable dans ces indications, notamment dans l'aspergillose invasive.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Aspergillose invasive

Le voriconazole est le traitement de référence de l'aspergillose invasive. Les études cliniques ont montré l'efficacité du voriconazole dans les formes disséminées d'aspergilloses et sa supériorité par rapport à l'amphotéricine B en termes de réponse favorable et de survie à 3 mois. L'existence d'une forme orale permet de prolonger le traitement pendant la durée nécessaire (plusieurs mois parfois).

L'amphotéricine B et les formulations lipidiques de l'amphotéricine B sont des alternatives.

Les résultats limités en termes d'efficacité et le manque de données comparatives rendent difficile l'appréciation de la place de SPORANOX IV dans l'aspergillose invasive.¹

La caspofungine est indiquée chez les patients adultes réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou à l'itraconazole. Les données actuelles ne permettent pas de la positionner par rapport au voriconazole.

Mycoses exotiques

Le traitement antifongique est systématique et prolongé en cas d'infection disséminée ou chronique pulmonaire et repose essentiellement sur l'amphotéricine B et/ou les azolés.

¹ Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte - Conférence de consensus commune - 13 mai 2004

Le traitement de première intention des chromomycoses requiert souvent la chirurgie. Des techniques de laser et thermiques sont également utilisées. L'efficacité des antimycosiques est modérée et dépend des espèces fongiques concernées ; la flucytosine, l'amphotéricine B et les azolés peuvent être utilisés.

Les indications thérapeutiques dans l'histoplasmoses à *Histoplasma capsulatum* sont fonction de la forme clinique et du statut immunitaire du patient. L'amphotéricine B intraveineuse est utilisée dans les atteintes sévères et l'itraconazole dans les formes modérées. Une prophylaxie secondaire définitive par azolés chez le sujet infecté par le VIH est recommandée.

Parmi les antimycosiques utilisés dans le traitement des paracoccidiomycoses, l'itraconazole est le traitement de choix.

Dans les atteintes menaçant le pronostic vital ou neurologiques des sporotrichoses, l'amphotéricine B intraveineuse est utilisée. Dans les formes cutanées, lymphatiques ou ostéoarticulaires, l'itraconazole est utilisé en première intention. Les formes pulmonaires demeurent difficiles à traiter.

4.4. Population cible

Les mycoses exotiques d'importation, dues à des champignons dimorphiques, sont rarement observées en France. Dans les aspergilloses, Sporanox IV est réservé à une population très restreinte.

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.