



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

26 avril 2006

NOXAFIL 40 mg/ml, suspension buvable

Boîte de 1 flacon (CIP : 370 239-8)

SCHERINGPLOUGH

posaconazole

liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière

Date de l'AMM : 25 octobre 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

posaconazole

1.2. Indications

NOXAFIL est indiqué dans le traitement des infections fongiques invasives 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.

1.3. Posologie

400 mg (10 ml) deux fois par jour avec un repas ou avec 240 ml d'un complément nutritionnel. Pour les patients ne pouvant pas s'alimenter 200 mg (5 ml) quatre fois par jour.

La durée de traitement est fonction de la sévérité de la pathologie sous-jacente du patient, de l'état de la récupération de l'immunosuppression et de la réponse clinique.

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.

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 (cf. RCP. rubriques 4.4 et 5.2).

La tolérance et l'efficacité chez l'enfant et l'adolescent 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.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

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

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Tous les antifongiques agissant par voie systémique.

Classe thérapeutique	Substance	Nom commercial (forme galénique)
Polyènes	Amphotéricine B	ABELCET (IV)
		AMBISOME (IV)
		FUNGIZONE (IV)
Analogues nucléosidiques	Flucytosine	ANCOTIL (IV/cp)
Azolés	Fluconazole	BEAGYN (gél) TRIFLUCAN (gél, sb, IV)
	itraconazole	SPORANOX (gél, sb)
	Kétoconazole	NIZORAL (cp)
	Voriconazole	VFEND (cp, IV, sb)
Echinocandines	Caspofungine	CANCIDAS (IV)
Divers (mycoses cutanées)	Grisefulvine	GRISEFULINE (cp)
	Terbinafine	LAMISIL (cp)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Une étude non contrôlée (P00041)¹ était destinée à évaluer l'efficacité de NOXAFIL sur un échantillon de 330 patients (≥ 13 ans) atteints d'infections fongiques invasives (prouvées ou probables) réfractaires ou intolérants aux traitements antifongiques standards et ayant une immunodépression sous-jacente favorisant l'infection (neutropénie, greffe de moëlle osseuse : greffe allogénique – greffe autologue, transplantation d'organes solides...). Les patients ont été traités par NOXAFIL à la posologie de 800 mg/jour en prises fractionnées pendant une durée maximale de 12 mois. Parmi les agents fongiques pathogènes, *Aspergillus* a été le plus largement représenté.

Les résultats de cette étude ont été comparés à ceux d'un groupe témoin externe issu d'une revue rétrospective de dossiers médicaux de patients traités entre le 30 avril 1996 et le 30 avril 2001 (protocole P02387)². Deux cent soixante dix neuf patients (≥ 13 ans) atteints d'infections fongiques invasives (prouvées ou probables) réfractaires ou intolérants aux traitements antifongiques standards, traités en dernier recours pendant une durée maximale de 12 mois avec les autres molécules disponibles principalement pendant la même période et sur les mêmes sites que les patients traités par NOXAFIL, ont été inclus dans le groupe témoin externe.

Un comité indépendant a évalué en aveugle simultanément, selon des critères définis, l'éligibilité de chaque patient et la réponse au traitement.

Le caractère réfractaire a été défini par la progression de l'infection ou l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours de traitement pour l'Aspergillose et la Fusariose, 90 jours pour la Chromoblastomycose/Mycétome et 180 jours pour la Coccidioïdomycose.

¹ Open-Label, Treatment Protocol For The Safety and Efficacy of Posaconazole (SCH56592) In The Treatment of Invasive Fungal Infections. Période d'étude 11 février 1999 – 26 mars 2002 . Etude non publiée.

² A Retrospective Study to Establish a Historic Database on the Efficacy of Standard Antifungal Therapy in Patients With Invasive Fungal Infection. Période d'étude 23 octobre 2001– 17 septembre 2002 . Etude non publiée.

Le critère principal d'évaluation a été la réponse globale (partielle ou complète) à la fin du traitement dans la population en intention de traiter modifiée ITTM (patients éligibles).

Patients répondeurs :

- réponse complète : résolution de tous les signes et symptômes cliniques attribuables, des anomalies radiographiques, mycologiques ou bronchoscopiques présentes à la sélection.
- réponse partielle : amélioration significative des signes et symptômes cliniques attribuables, des anomalies radiographiques, mycologiques ou bronchoscopiques présentes à la sélection.

➤ **Aspergillose invasive**

La plupart des cas d'aspergilloses ont été considérés comme réfractaires aux traitements antifongiques standards à la fois dans le groupe NOXAFIL (88 %) et dans le groupe témoin externe (79 %). Plus de 90 % des patients ont été réfractaires à l'amphotéricine B et 40 à 50% à l'itraconazole.

Efficacité globale à la fin du traitement pour l'aspergillose invasive

	Groupe posaconazole N (%)	Groupe témoin externe N (%)
Réponse globale	45/107 (42)	22/86 (26)
Réponse complète	7 (6,5)	8 (9,3)
Réponse partielle	38 (35,5)	14 (16,3)
Réponse globale toutes espèces confirmées mycologiquement	34/76 (45)	19/74 (26)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41)	12/34 (35)
<i>A. flavus</i>	10/19	3/16
<i>A. terreus</i>	4/14	2/13
<i>A. niger</i>	3/5	2/7
Réponse globale par pathologie sous-jacente		
Neutropénie ($ANC < 500/mm^3$)	5/21	2/26
Greffe de moëlle osseuse	21/55 (38,2)	7/38 (18,4)
Transplantation d'organes solides	7/12	5/7
Réponse globale par motif de traitement		
Réfractaire avec ou sans intolérance	40/94 (42,6)	13/68 (19,1)
Intolérance	5/13	9/18

Cependant, il ne s'agissait pas d'une étude prospective, randomisée, contrôlée et donc toute comparaison avec le groupe témoin externe doit être considérée avec prudence.

➤ **Fusariose**

Onze patients sur 24 avec une fusariose documentée ou probable ont été traités avec succès par une dose de 800 mg/jour de posaconazole en doses fractionnées pendant 124 jours (médiane) et jusqu'à 212 jours. Parmi les 18 patients réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole, 7 patients ont été classés comme répondeurs.

➤ **Chromoblastomycose/Mycétome**

Neuf patients sur 11 ont été traités avec succès par une dose de 800 mg/jour de posaconazole en doses fractionnées pendant 268 jours (médiane) et jusqu'à 377 jours. Cinq de ces patients présentaient une chromoblastomycose due à *Fonsecaea pedrosoi* et 4 un mycétome, principalement dû aux espèces de *Madurella*.

➤ **Coccidioïdomycose**

Onze patients sur 16 ont été traités avec succès par une dose de 800 mg/jour de posaconazole en doses fractionnées pendant 296 jours (médiane) et jusqu'à 460 jours.

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des symptômes gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, vomissements et douleurs abdominales), fièvre et céphalées.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été : fièvre, insuffisance respiratoire, dyspnée, hypotension et septicémie (7 à 20%) et n'ont été considérés comme liés au traitement que dans 1% des cas.

Les affections cardiaques (allongement du QTc/QT, ECG anormal, flutter auriculaire...) ont été peu fréquentes. Cependant, une mise en garde sur l'utilisation de NOXAFIL avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (inhibiteurs du CYP3A4) ou chez les patients présentant des conditions pro-arythmogènes est incluse dans le RCP. Comme pour les autres azolés, des réactions hépatiques ont été rapportées (élévations faibles à modérées des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines et bilirubine totale) et ont rarement nécessité l'arrêt du traitement. Une recommandation sur la surveillance de la fonction hépatique afin de prévenir l'évolution vers une atteinte hépatique plus sévère est incluse dans le RCP.

3.3. Conclusion

L'efficacité de NOXAFIL dans le traitement des infections fongiques invasives réfractaires (tel que précisé dans les indications thérapeutiques) a été appréciée dans une étude non comparative (P00041) réalisée auprès d'un échantillon de 330 patients atteints d'infections fongiques invasives réfractaires et ayant une immunodépression sous-jacente favorisant l'infection (neutropénie, greffe de moëlle osseuse : greffe allogénique – greffe autologue, transplantation d'organes solides...).

Parmi les agents fongiques pathogènes étudiés, *Aspergillus* a été le plus largement représenté. Les patients ont été traités en dernier recours par NOXAFIL à la posologie de 800 mg/jour en prises fractionnées.

Dans l'aspergillose invasive réfractaire³, une réponse positive (résolution partielle ou complète à la fin du traitement des signes et symptômes présents à la visite initiale) a été observée chez 42 % (45/107) des patients traités pendant une durée maximale de 12 mois (réponse complète chez 6,5% et réponses partielles chez 35,5 %).

Dans les infections fongiques rares, la documentation de l'efficacité de NOXAFIL a porté sur un nombre très limité de patients. Une réponse favorable a cependant été notée dans ces infections (Succès global : Fusariose 7/18, Chromoblastomycose-Mycétome 9/11, Coccidioïdomycose 11/16).

NOXAFIL a été bien toléré. Les événements indésirables gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, vomissements et douleurs abdominales), une fièvre et des céphalées ont été les plus fréquemment rapportés et n'ont été considérés comme liés au traitement que dans un faible pourcentage de patients.

Les données disponibles ne permettent pas de situer NOXAFIL par rapport au voriconazole, traitement de référence actuel de l'aspergillose invasive.

³ En particulier patients réfractaires à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole, ou intolérants à ces médicaments.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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 thérapeutiques est important.

NOXAFIL est un traitement de recours chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux antifongiques de première ligne.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Intérêt de santé publique attendu

Le fardeau de santé publique induit par les infections fongiques invasives chez les patients en situation de résistance ou d'intolérance aux thérapies de première ligne est faible.

Disposer d'un traitement anti-fongique efficace chez les patients réfractaires ou intolérants aux traitements de 1^{ère} ligne constitue un besoin car ces traitements ne sont efficaces que dans la moitié des cas environ.

Au vu des données disponibles qui ne permettent pas d'apprécier l'impact de NOXAFIL sur la réduction de la morbi-mortalité chez les patients réfractaires ou intolérants au voriconazole :

- on ne peut présumer que NOXAFIL apportera une réponse au besoin ;
- l'impact de NOXAFIL sur la réduction de la morbi-mortalité ne peut être estimé.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour NOXAFIL.

Le Service Médical Rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence de données permettant de situer NOXAFIL par rapport aux traitements de référence dans la prise en charge actuelle des infections fongiques invasives, ce produit n'a pas démontré qu'il apportait une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport aux traitements disponibles.

La Commission considère cependant que NOXAFIL constitue un moyen thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des infections fongiques invasives.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

➤ Aspergillose invasive

NOXAFIL est proposé en deuxième intention dans les formes réfractaires à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole ou en cas d'intolérance à ces médicaments. Il se situe donc comme alternative uniquement orale à la caspofungine, elle-même disponible uniquement par voie intraveineuse. La place du posaconazole en cas d'inefficacité du voriconazole, médicament de première intention dans l'aspergillose invasive⁴, ne peut être précisée à partir des informations fournies par le laboratoire.

⁴ Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF : Prise en charge des aspergilloses et candidoses invasives de l'adulte. Elsevier SAS. 2004.

➤ Fusariose

NOXAFIL est proposé en deuxième intention dans les formes réfractaires à l'amphotéricine B ou en cas d'intolérance à ce médicament. Le voriconazole est aujourd'hui l'alternative de première intention à l'amphotéricine B avec un libellé d'AMM spécifique. Les résultats présentés permettent de retenir le posaconazole comme une deuxième alternative ou en cas d'impossibilité de prescrire le voriconazole qui présente notamment plus d'interactions médicamenteuses. Cependant, l'efficacité de NOXAFIL reste à démontrer au delà de cas cliniques encourageants.

➤ Chromoblastomycose/mycétomes

NOXAFIL a été étudié chez un nombre très limité de sujets, notamment atteints de mycétome. Une efficacité clinique a cependant été notée dans ces infections invalidantes. Aucun antifongique oral n'a d'AMM spécifique dans ces indications dans lesquelles le traitement doit être administré pendant plusieurs mois. Dans les chromoblastomycoses, la terbinafine présente une excellente activité. Dans les mycétomes fongiques, le traitement est habituellement chirurgical et le voriconazole a pu se révéler intéressant dans quelques observations.

➤ Coccidioidomycoses

Le traitement est prolongé pendant plusieurs mois, voire à vie dans les atteintes neurologiques centrales, mais qui ne sont pas dans le spectre d'indications retenu pour NOXAFIL. Plusieurs alternatives à l'amphotéricine B existent, notamment le fluconazole et l'itraconazole, mais disposer d'un autre antifongique dans les infections réfractaires ou en cas d'intolérance est un apport notable. A noter là encore le caractère « limité » de la documentation de son efficacité dans cette mycose qui reste rarement rencontrée en France (moins de 10 cas par an en France).

4.4. Population cible

Il s'agit de la population de patients immunodéprimés pour l'aspergillose invasive et la fusariose et de patients migrants pour la chromoblastomycose ou les mycétomes. La coccidioidomycose est observée chez les patients ayant séjourné en zone d'endémie qu'ils soient ou non immunodéprimés.

Environ 1500 à 4000 personnes seraient annuellement traitées en France pour des aspergilloses invasives et environ 200 pour les infections fongiques rares (fusariose, chromoblastomycose, mycétome, coccidioidomycose)⁵.

La population cible de NOXAFIL dans la prise en charge actuelle des infections fongiques invasives relevant de ses indications thérapeutiques, est difficile à estimer compte tenu de la rareté et de l'imprécision des données.

NOXAFIL se situe comme une alternative, en deuxième intention, chez les patients réfractaires ou intolérants aux traitements de première ligne (environ 50% des patients). En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir NOXAFIL est vraisemblablement beaucoup plus restreint car ce traitement n'est envisageable que lorsque la voie orale est utilisable. En effet, l'absence de forme intra-veineuse est un handicap pour traiter les patients atteints d'aspergillose invasive à la phase aiguë, notamment chez les patients atteints de mucite ou de malabsorption digestive sur GVH (réaction greffon contre hôte). Par ailleurs, l'utilisation de NOXAFIL en cas d'inefficacité du voriconazole, traitement actuel de référence de l'aspergillose invasive, ne peut être précisée à partir des données disponibles, sans compter la documentation limitée de son efficacité dans les infections fongiques rares. A noter encore la mortalité qui reste extrêmement lourde dans ces pathologies, variant de 50 à 100% selon l'immunodépression sous-jacente, malgré l'instauration d'un traitement antifongique.

⁵ Ces données sont extrapolées d'une étude menée par CEMKA basée sur une analyse de la littérature, des bases de données PMSI, de l'étude Hospital Market Survey et des entretiens avec des experts. Données présentées par la firme.

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 indications et aux posologies de l'AMM.