

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

28 mars 2007

LORAMYC 50mg, comprimé gingival muco-adhésif
Flacon de 14, code CIP : 377 236-4

Laboratoires BIOALLIANCE PHARMA
Miconazole

Liste I

Date de l'AMM : 10/10/2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Miconazole

1.2. Originalité

LORAMYC est un comprimé gingival muco-adhésif de miconazole.

1.3. Indications

Traitements des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés notamment les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou ayant reçu un traitement par radiothérapie et chez les patients infectés par le VIH.

1.4. Posologie

Réservez à l'adulte:

Application d'un comprimé buccal muco-adhésif une fois par jour, pendant 7 à 14 jours en fonction de la réponse clinique. Le comprimé doit être appliqué le matin, après le brossage des dents.

En cas de réponse clinique complète (c'est-à-dire la disparition complète des signes et des symptômes de la maladie) après 7 jours de traitement, la prise de LORAMYC peut être interrompue.

S'il n'y a pas d'amélioration après 7 jours, le traitement doit être poursuivi pendant 7 jours supplémentaires.

Mode d'administration

LORAMYC doit être appliqué sur la gencive supérieure, juste au-dessus de l'incisive :

- Une fois le comprimé sorti du flacon, il doit être utilisé immédiatement.
- La face bombée du comprimé qui doit être appliquée sur la gencive supérieure au-dessus d'une incisive. Maintenir le comprimé en place pendant 30 secondes avec le doigt posé à l'extérieur de la lèvre supérieure.
- Si le comprimé ne colle pas, il doit être reposé.
- Si le comprimé tombe ou est avalé accidentellement dans les 6 premières heures, il doit être remplacé immédiatement.
- A chaque nouvelle application de LORAMYC, le comprimé doit être appliqué sur le côté opposé de la gencive supérieure par rapport à l'application précédente.

LORAMYC peut être administré aux personnes âgées.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

A	: Voies digestives et métaboliques
01	: Préparations stomatologiques
A	: Préparations stomatologiques
B	: Médicaments anti-infectieux et antiseptiques pour traitement local
09	: Miconazole

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les médicaments antifongiques imidazolés utilisés par voie orale :

- fluconazole : TRIFLUCAN 50, 100 et 200mg, gélule et 2mg/ml, 50 mg/5 ml, 200mg/ml poudre pour suspension buvable
- itraconazole : SPORANOX® 10 mg/ml, solution buvable

2.3. Médicaments de même visée thérapeutique

Ce sont les autres médicaments antifongiques locaux, utilisés par voie orale :

- amphotéricine B : FUNGIZONE,
- nystatine : MYCOSTATINE.
- miconazole : DAKTARIN 2 %, gel buccal.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé trois études :

- une étude pharmacocinétique versus Daktarin gel buccal (BA2000/01/01), qui ne sera pas développée dans cet avis
- une étude comparative versus Daktarin gel buccal (BA2002/01/02) chez des patients atteints de cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS),
- une étude chez des patients VIH+ avec analyse séquentielle (BA2002/01/03).

3.1. Efficacité

3.1.1. Etude chez les patients atteints de cancer des voies aérodigestives supérieures (BA2002/01/02)

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de LORAMYC 50 mg par rapport DAKTARIN gel buccal dans le traitement des candidoses oropharyngées chez 282 patients ayant été traités par radiothérapie pour un cancer des voies aérodigestives supérieures.

Méthodologie : Etude de non-infériorité ouverte versus DAKTARIN gel buccal, réalisée chez 282 patients traités pendant 14 jours.

Critères d'inclusion : patients adultes avec une candidose oropharyngée diagnostiquée cliniquement (présence de lésions \pm symptômes) et mycologiquement (nombre de cultures > 100 colonies) ayant eu une radiothérapie pour un cancer des voies aérodigestives supérieures.

La non-infériorité était admise si la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence ne dépassait pas une limite fixée à -20%.

Critères de non inclusion : candidoses systémiques ou situées hors zone oropharyngée, insuffisance hépatique, traitement antifongique administré dans les 14 jours précédents l'inclusion, traitements concomitants susceptibles d'interférer avec le miconazole (AVK, sulfamides hypoglycémiants, cisapride, astémizole, phénytoïne...).

Traitement :

- LORAMYC 50 mg, une application par jour (n=141),
- DAKTARIN gel buccal, 4 applications par jour (n=141).

Critère principal d'évaluation : pourcentage de patients répondeurs à la fin du traitement (J14) associant les réponses complètes (disparition totale des lésions) et les réponses

partielles (diminution d'au moins 2 points du score d'extension des lésions orales évaluées sur l'échelle de Murray¹).

Critères secondaires d'évaluation : pourcentage de patients répondeurs à J7, pourcentage d'amélioration des symptômes à J14 (réponse partielle), disparition des symptômes (réponse complète) à J7 et J14, taux de rechute à J7 et J14 et délai de survenue de rechute chez les patients répondeurs à J14, réponse mycologique, observance, tolérance.

RESULTATS :

L'analyse en ITT modifiée a porté sur 282 patients et l'analyse en *per-protocole* sur 213 patients.

Critère principal : Pourcentage de patients répondeurs (Réponse Complète + réponse partielle) à J14

	LORAMYC 50 mg nombre (%)	DAKTARIN gel buccal Moyenne (SD)	Différence moyenne IC 95%	p
Patients répondeurs Analyse PP	N=107 62 (57,94%)	N=106 58 (54,72%)	-3,22% [-16,7% ; 10,3%]	<0,0001
Patients répondeurs Analyse ITT modifiée	N=141 79 (56,03%)	N=141 69 (48,94%)	-7,09% [-19% ; 4,8%]	<0,0001

Après 14 jours de traitement, la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence observée a été de 10,3%, inférieure à la limite fixée dans le protocole (20%) ; ainsi, la non-infériorité de LORAMYC 50 mg a été démontrée par rapport à DAKTARIN gel buccal.

L'analyse en ITT modifiée confirme les résultats observés en *per-protocole*.

Une analyse complémentaire avec ajustement des résultats sur l'étendue des lésions et les xérostomies à l'inclusion a été versée par le laboratoire. Cette analyse a porté sur des sous-groupes définis *a posteriori* ce qui ne confère aux résultats qu'une valeur exploratoire.

Critères secondaires :

Une réponse complète à J14 a été observée chez :

- 57/107 patients (53,27%) avec LORAMYC versus 55/106 (51,89%) avec DAKTARIN gel buccal (différence -1,4, IC [-15,1% ; 12,3%]) : analyse en *per-protocole*.
- 74/141 (52,48%) versus 64/141 (45,39%), (différence -7,09, IC [-19%; 4,8%]) : analyse en ITT modifiée.

Les taux de rechute à J30 et J60 et leur délai de survenue ainsi que les autres résultats observés sur les autres critères secondaires n'ont pas été différents entre les groupes.

3.1.2. Etude chez les patients VIH+ (BA2002/01/03)

Cette étude a évalué l'efficacité et la tolérance de LORAMYC 50 mg dans le traitement des candidoses oropharyngées chez 25 patients VIH+.

Le pourcentage de répondeurs (réponse complète + réponse partielle) a été de 84% (21/25 patients) avec 52% de réponse complète (13/25) et 32% de réponse partielle (8/25).

32% patients ont rechuté à 45 jours.

¹ 0=aucune lésion, 1=lésion unique localisée, 2=lésions multiples localisées, 3=lésions extensives ou confluentes

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables observés dans les études ont été similaires à ceux décrits dans le RCP de LORAMYC.

Dans l'étude BA2002/01/02, la fréquence des effets indésirables a été similaire dans les deux groupes. Les effets les plus fréquemment observés ont été : des troubles gastro-intestinaux regroupant des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, et des dysgueusies.

Neuf patients ont arrêté leur traitement en raison d'effet indésirable : 3 dans le groupe LORAMYC (dont 1 lié au produit) et 6 dans le groupe miconazole gel buccal dont 2 liés au produit.

3.3. Conclusion

Dans l'étude BA2002/01/02, après 14 jours de traitement, la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence observée a été de 10,3%, inférieure à la limite fixée dans le protocole (20%) ; ainsi, la non-infériorité de LORAMYC 50 mg a été démontrée par rapport à DAKTARIN gel buccal.

La tolérance a été satisfaisante, comparable au profil de tolérance validé dans le RCP de LORAMYC.

On regrette l'absence d'étude comparative directe versus TRIFLUCAN et FUNGIZONE.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les candidoses oropharyngées sont des affections qui peuvent entraîner une dégradation de l'état général (douleurs, gêne à l'alimentation, dénutrition...).

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

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

LORAMYC est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de Santé Publique

Le fardeau de santé publique induit par les candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés (notamment patients atteints d'un cancer de la tête et du cou ayant reçu un traitement par radiothérapie et les patients infectés par le VIH), malgré leur gravité potentielle, est faible du fait de la rareté de ces affections dans la population générale.

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, il n'est pas attendu d'impact de la part de LORAMYC 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 LORAMYC dans cette indication.

Le service médical rendu par LORAMYC dans le traitement des candidoses oro-pharyngées chez les patients immunodéprimés, notamment les patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures ayant reçu un traitement par radiothérapie et chez les patients infectés par le VIH est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

LORAMYC, comprimé gingival muco-adhésif de miconazole, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au miconazole gel buccal (ASMR V).

Néanmoins, la commission souligne que cette nouvelle forme galénique représente un moyen thérapeutique utile pour les patients.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Patients VIH :

Selon le rapport Yeni 2006², 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).

Patients cancéreux

Le traitement de la candidose oro-pharyngée chez les patients immunodéprimés non VIH+ est moins bien codifié mais suit les mêmes règles. En pratique, LORAMYC peut constituer une alternative aux traitements locaux utilisés en première intention dans les formes limitées et/ou peu récidivantes. L'efficacité de LORAMYC dans les candidoses oesophagiennes n'est pas démontrée^{3,4}.

4.4. Population cible

La population cible est constituée par les patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS) ayant reçu un traitement par radiothérapie et les patients infectés par le VIH développant une candidose oropharyngée. Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

Patients VIH +

- d'après le rapport Yeni 2006, la prévalence du SIDA serait d'environ 130 000 patients en France.
- parmi ces patients 5% auraient un risque de développer une candidose buccale ce qui représente environ 6 500 patients (avis d'expert).

Patients atteints de cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS)

Le nombre de nouveaux cas de cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS) a été estimé à environ 22 000^{5, 6} en 2000.

Selon les experts, 50% de ces patients sont éligibles pour un traitement par l'association radiothérapie + chimiothérapie et environ 3 000 patients ne peuvent être traités que par radiothérapie soit 14 000 patients.

Parmi eux, environ 30% sont susceptibles de développer une candidose oropharyngée soit environ 4000 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

La commission recommande la mise à disposition d'une boîte de 7 comprimés en complément de la boîte de 14 comprimés.

Taux de remboursement : 65%

² "Prise en charge médicale des patients infectés par le VIH », rapport Yeni 2006.

³ Koletar, S.L., et al., Comparison of oral fluconazole and clotrimazole troches as treatment for oral candidiasis in patients infected with human immunodeficiency virus. Antimicrob Agents Chemother, 34: p. 2267-8. 1990.

⁴ Flynn, P.M., et al., Oropharyngeal candidiasis in immunocompromised children: a randomized, multicenter study of orally administered fluconazole suspension versus nystatin. The Multicenter Fluconazole Study Group. J Pediatr, 127: p. 322-8. 1995.

⁵ Rapport de la Commission d'orientation sur le cancer, INVS 2003

⁶ Remontet L, Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. INVS 2003