



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 septembre 2006

SPORANOX 10 mg/ml, solution buvable

1 flacon de 150 ml avec mesurette graduée (CIP : 345 020-6)

SPORANOX 100 mg, gélule

plaquette de 30 gélules (CIP : 334 628-8)

LABORATOIRES CIPHARMED

itraconazole

liste I - Prescription initiale hospitalière annuelle

Date de l'AMM :

SPORANOX 100 mg, gélule - 26/02/1992, rectificatifs : 23/08/05, 10/07/03, 06/11/01, 02/07/01, 04/04/00

SPORANOX 10 mg/ml, solution buvable - 30/12/1997 Rectificatifs : 23/08/05, 10/07/03, 28/11/01, 04/04/00

Nouvelle demande d'Inscription Sécurité Sociale, demande de réactualisation des avis de la transparence.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

itraconazole

1.2. Indications

SPORANOX 100 mg, gélule

Mycoses superficielles

- Kératites fongiques notamment à Aspergillus
- Pityriasis versicolor, dermatophyties cutanées : lorsque ces infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels.
- L'efficacité de l'itraconazole n'a pas été déterminée dans les onychomycoses.

Mycoses systémiques ou viscérales

- Aspergillomes inopérables symptomatiques.
- Aspergillose broncho-pulmonaire et pulmonaire nécrosante, y compris chez l'immunodéprimé.
- Aspergillose invasive de l'immunodéprimé
- Chromomycoses.
- Histoplasmoses.
- Paracoccidioïdomycoses.
- Sporotrichoses et autres mycoses rares à germes sensibles.

SPORANOX 10 mg/ml, solution buvable

Ce médicament est indiqué dans le traitement des candidoses orales et/ou oesophagiennes chez les patients infectés par le VIH.

1.3. Posologie

Mycoses superficielles

L'élimination de l'itraconazole des tissus est plus longue que celle du plasma; l'effet de la thérapeutique se poursuit plusieurs jours après l'arrêt du traitement.

- Kératites fongiques : 2 gélules (200 mg) pendant 21 jours. La durée du traitement sera ajustée à la réponse clinique obtenue.
- Pityriasis versicolor : 2 gélules (200 mg) une fois par jour pendant 5 à 10 jours.
- Dermatophyties cutanées : 1 gélule (100 mg) par jour pendant 15 à 30 jours.

Mycoses systémiques ou viscérales

2 à 4 gélules par jour, les plus fortes posologies étant notamment recommandées chez l'immunodéprimé.

La durée du traitement sera fonction de l'affection en cause et de la pathologie sous-jacente.

Traitement des candidoses orales et/ou oesophagiennes :

200 mg (2 mesurette) par jour de préférence en 2 prises, ou éventuellement en 1 prise pendant 1 semaine. En l'absence de réponse après 1 semaine, le traitement doit être poursuivi pendant une semaine supplémentaire.

Traitement des candidoses orales et/ou oesophagiennes résistantes au fluconazole : 100 à 200 mg (1 à 2 mesurette) 2 fois par jour pendant 2 semaines. En l'absence de réponse après

deux semaines de traitement, le traitement doit être poursuivi pendant 2 semaines supplémentaires. En l'absence de signes d'amélioration clinique, la dose de 400 mg par jour ne doit pas être utilisée pendant une durée supérieure à 14 jours.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis du 2 décembre 1992

Proposition d'inscription sécurité sociale et collectivités de la forme gélule

- SPORANOX constitue un apport thérapeutique important et représente une amélioration du service médical rendu de type II dans les mycoses systémiques ou viscérales
- progrès important dans le traitement des kératites fongiques en l'absence de thérapeutique validée (kétoconazole)
- ASMR mineure (IV) dans les mycose superficielles

9 juin 1993

La commission « dénonce l'inscription sur la seule liste des collectivités de la gélule de SPORANOX et les conséquences préjudiciables de ce type de situation pour des malades ambulatoire ».

Avis du 17 juillet 1998

Proposition d'inscription sécurité sociale et collectivités de la solution buvable

SMR non quantifié, ASMR modeste (III) en terme d'efficacité par rapport aux formes orales de fluconazole notamment en raison d'une activité reconnue chez des patients ayant résisté au fluconazole.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

J : ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE
J02 : ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
J02A : ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
J02AC : DERIVES TRIAZOLES
J02AC02 : Itraconazole

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

Ce sont les médicaments antifongiques imidazolés utilisés par voie orale dans les différentes indications :

VFEND (voriconazole) comprimé pelliculé et poudre pour suspension orale
TRIFLUCAN (fluconazole) et ses génériques
NIZORAL (kétoconazole)
NOXAFIL (posaconazole)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres médicaments antifongiques, utilisés par voie orale, locale ou intra-veineuse, dans les différentes indications :

amphotéricine B : FUNGIZONE poudre pour solution injectable, gélules, suspension buvable,
AMBISOME poudre pour suspension de liposome pour perfusion, ABELCET
suspension à diluer pour perfusion
flucytosine : ANCOTIL, comprimés et solution pour perfusion
nystatine : MYCOSTATINE comprimés et suspension buvable
miconazole DAKTARIN gel buccal à 2%

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1 Efficacité

Le laboratoire n'a déposé aucune nouvelle donnée. Il présente les études du développement initial déjà examinées par la commission :

- dans les candidoses oropharyngées ou oesophagiennes, une efficacité comparable à celle du fluconazole a été observée avec la solution buvable. Une réponse favorable a également été observée dans les formes réfractaires au fluconazole.
- dans les infections fongiques systémiques et viscérales (aspergilloses et histoplasmoses), les études d'efficacité datant de 1989 et 1990 ont porté sur un nombre limité de patients, notamment dans les différentes formes cliniques de l'aspergillose. Les résultats observés étaient en faveur d'une efficacité de SPORANOX.
- aucune étude n'a été présentée en comparaison à l'amphotéricine B.
- dans les mycoses superficielles, aucune étude n'a été présentée.

4.2 Tolérance

Depuis le dernier examen par la commission de la transparence, de très rares cas d'hépatotoxicité sévère ainsi que des effets hépatiques peu sévères mais fréquents ont été signalés.

D'après le RCP, le profil de tolérance est sensiblement identique à celui du fluconazole. Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs et des troubles de l'état général.

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Réévaluation du service médical rendu

Les mycoses systémiques, en particulier les aspergilloses et les histoplasmoses, sont des infections hétérogènes parfois sévères dont le traitement est indispensable. Les infections mycosiques cutanéomuqueuses sont habituellement des lésions superficielles peu sévères mais gênantes.

Le rapport efficacité/effets indésirables de SPORANOX est moyen.

SPORANOX entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Intérêt en termes de santé publique :

Le fardeau de santé publique induit par les mycoses systémiques ou viscérales est faible du fait de la rareté de ces affections. Les mycoses cutanéomuqueuses sont fréquentes mais ne présentant pas de caractère de gravité, le fardeau qu'elles induisent est également faible.

SPORANOX étant jusqu'à présent disponible aux collectivités et rétrocedé, et compte tenu de l'existence d'autres moyens thérapeutiques efficaces, le besoin de santé publique peut être considéré comme couvert et aucun impact supplémentaire n'est attendu sur la morbi-mortalité.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour SPORANOX.

Le service médical rendu de SPORANOX est important.

5.2. Amélioration du service médical rendu

SPORANOX conserve un intérêt thérapeutique important dans la prise en charge des infections fongiques. Il n'a pas démontré d'Amélioration du Service Médical Rendu par rapport aux traitements disponibles (ASMR V).

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Mycoses systémiques ou viscérales

L'aspergillose invasive disséminée de l'immunodéprimé est une infection pulmonaire grave qui survient principalement après greffe de moelle osseuse ou chimiothérapie d'induction de leucémie aiguë. Le voriconazole par voie intra-veineuse est le traitement de première intention¹, relayé par la forme orale. L'itraconazole et le posaconazole représentent des alternatives par voie orale.

Les aspergilloses broncho-pulmonaire et pulmonaire nécrosante sont le plus souvent observées chez les immunodéprimés. L'itraconazole peut être proposé de première intention en alternative au voriconazole.

L'aspergillome est dû au développement d'une masse mycellienne dans une cavité broncho-pulmonaire (caverne tuberculeuse, bulle d'emphysème...). Le traitement de première intention est la chirurgie. Chez les patients inopérables, l'itraconazole reste utilisé mais la dose et la durée du traitement ne sont pas parfaitement établies.

Les chromomycoses sont dues à des espèces sensibles à l'itraconazole ; l'alternative thérapeutique est la terbinafine.

Les mycoses exotiques (histoplasmoses, paracoccidioïdomycoses, sporotrichoses, pénicilliose à *P. marneffeï*, blastomycoses) sont des infections fongiques rares en France, pouvant toucher les patients immunodéprimés, mais de plus en plus fréquemment observées après un voyage en zone d'endémie. L'itraconazole est un traitement de première intention.

Mycoses superficielles

Dans les mycoses superficielles, le traitement par voie locale est le plus souvent suffisant. Dans les dermatophyties, un traitement systémique n'est nécessaire qu'en cas de lésions étendues, multiples, anciennes et/ou récidivantes. Dans le traitement du pityriasis versicolor, un traitement oral est exceptionnellement nécessaire en cas d'infection répandue ne répondant pas aux traitements topiques.

Lorsqu'un traitement oral est nécessaire, l'itraconazole n'est pas l'antifongique de première intention. L'efficacité de l'itraconazole n'a pas été déterminée dans les onychomycoses.

Candidoses orales et/ou oesophagiennes

Les premiers épisodes de candidose buccale sont traités par antifongiques locaux². 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).

Une candidose oesophagienne nécessite un traitement de première intention par le fluconazole par voie orale à la dose de 200 mg le premier jour, puis 100 mg/j, éventuellement augmentée à 400 mg en cas d'échec clinique. L'itraconazole (200 mg/j en gélules ou en solution),

¹ Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF : Prise en charge des aspergilloses et candidoses invasives de l'adulte. Elsevier SAS. 2004.

² Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Rapport du professeur Jean François Delfraissy. 2004.

l'amphotéricine B (0,3 à 0,6 mg/kg/j) sous forme liposomale en cas d'insuffisance rénale) sont des traitements de deuxième intention.

5.4. Population cible

Les données disponibles ne concernent que certaines indications de SPORANOX :

- Environ 750 patients infectés par le VIH ont été traités en 2002 pour des candidoses oesophagiennes².
- 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)³.

D'après les données du laboratoire cohérentes avec les données du GERS sur 2 ans, 57 265 boîtes de SPORANOX gélule et 6 284 boîtes de SPORANOX suspension ont été vendues annuellement à l'hôpital, en moyenne sur les 6 dernières années.

5.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM.

5.5.1. Conditionnement : ils sont adaptés aux conditions de prescription

5.5.2. Taux de remboursement : 65 %

³ 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.