

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
11 mai 2016

Date d'examen par la Commission : 20 avril 2016

posaconazole

NOXAFIL 300 mg, solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 300 mg soit 16,7 mL (CIP : 34009 550 009 6 9)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	J02AC04 (dérivés triazolés)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Noxafil® en solution à diluer pour perfusion est indiqué dans le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte (voir rubrique 5.1 du RCP) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 ; <p>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.</p> <p>Noxafil® en solution à diluer pour perfusion est également indiqué en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients recevant une chimiothérapie d'induction de la rémission 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 (GVHD) et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives. »

SMR	Important
ASMR	<p>S'agissant de la mise à disposition d'une nouvelle forme galénique, correspondant à une extension de gamme de NOXAFIL, et en l'absence de donnée clinique démontrant l'apport thérapeutique supplémentaire de cette nouvelle présentation, la Commission considère que NOXAFIL 300 mg solution à diluer pour perfusion n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la forme suspension buvable existante, et dans les indications de l'AMM.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La place de NOXAFIL en perfusion I.V. dans les stratégies thérapeutiques de ses indications, sont les mêmes que pour la présentation en suspension buvable. La forme injectable pourrait avoir un intérêt chez le patient ne pouvant recevoir de forme orale.</p> <p><u>Aspergillose invasive</u> 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. Le traitement initial de l'aspergillose invasive repose sur l'administration intraveineuse de voriconazole (VFEND) ou d'amphotéricine B liposomale (AMBISOME) en cas de contre-indication au voriconazole. Un relais oral est ensuite envisagé avec le voriconazole ou le posaconazole. L'exérèse de la lésion aspergillaire par chirurgie peut également être utilisée en complément au traitement antifongique.</p> <p><u>Fusariose</u> 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 l'alternative de première intention à l'amphotéricine B avec un libellé d'AMM spécifique. Les données disponibles 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.</p> <p><u>Chromoblastomycose/mycétomes</u> NOXAFIL a été étudié chez un nombre très limité de sujets, notamment atteints de mycétome fongique. 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 bonne activité, l'itraconazole et le posaconazole peuvent également être utilisés. Dans les mycétomes fongiques, le traitement est habituellement chirurgical et le voriconazole a pu se révéler intéressant dans quelques observations.</p> <p><u>Coccidioidomycoses</u> Plusieurs alternatives à l'amphotéricine B existent, notamment le fluconazole et l'itraconazole, mais disposer du posaconazole 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).</p> <p><u>Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients à haut risque</u> Selon les recommandations européennes, le posaconazole est le traitement prophylactique de première intention chez les patients recevant une allogreffe de CSH ou ceux traités pour LAM ou SMD et qui sont à haut risque d'infection fongique.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18/09/2014.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	2015 J Antiinfectieux généraux à usage systémiques J02 Antimycosiques à usage systémique J02A Antimycosiques à usage systémique J02AC Dérivés triazolés J02AC04 Posaconazole

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités de NOXAFIL (posaconazole) 300 mg solution à diluer pour perfusion.

Le posaconazole est actuellement disponible sous forme suspension buvable (NOXAFIL 40 mg/mL) et sous forme comprimé gastro-résistant (NOXAFIL 100 mg). Les AMM des formes comprimé gastro-résistant et injectable ont été obtenues sur la base de données de bioéquivalence avec la forme solution buvable. Un rappel des différentes évaluations de la Commission de NOXAFIL solution buvable et comprimé gastro-résistant est présenté au chapitre 08.

Cette demande d'inscription fait suite aux recommandations de la commission de la Transparence, qui dans son dernier avis du 22 octobre 2014 relatif à NOXAFIL 100 mg comprimé gastro-résistant, souhaitait la mise à disposition de la forme injectable de ce médicament.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Noxafil en solution à diluer pour perfusion est indiqué dans le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte (voir rubrique 5.1 du RCP) :

- 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.

Noxafil® en solution à diluer pour perfusion est également indiqué en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients suivants :

- Patients recevant une chimiothérapie d'induction de la rémission 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 (GVHD) et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

NOXAFIL est également disponible pour administration par voie orale (NOXAFIL en comprimés gastrorésistants à 100 mg et en suspension buvable à 40 mg/mL). Un passage à l'administration par voie orale est recommandé dès que l'état médical du patient le permet (voir rubrique 4.4 du RCP). La posologie recommandée est décrite dans le Tableau 1.

Tableau 1. Posologie recommandée selon l'indication

Indication	Posologie et durée du traitement (Voir rubrique 4.2 du RCP)
Infections fongiques invasives (IFI) réfractaires/Patients avec IFI intolérants au traitement de 1 ^{ère} ligne	Dose de charge de 300 mg de NOXAFIL deux fois par jour le premier jour, puis 300 mg (16,7 ml ou 1 flacon) une fois par jour les jours suivants. 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.
Prophylaxie des infections fongiques invasives	Dose de charge de 300 mg de Noxafil [®] deux fois par jour le premier jour, puis 300 mg une fois par jour les jours suivants. 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 .

Populations particulières

Insuffisance rénale

Une accumulation du véhicule intraveineux, le SBECD (sulfobutyle éther bêta-cyclodextrine de sodium) est attendue chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min). Les formulations orales de NOXAFIL doivent être utilisées chez de tels patients, à moins que l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation de NOXAFIL en solution à diluer pour perfusion. Les niveaux de créatinine sérique doivent être surveillés étroitement chez ces patients (voir rubrique 4.4 du RCP).

Insuffisance hépatique

Les données limitées de l'effet d'une insuffisance hépatique (y compris une maladie chronique du foie de classe C selon la classification de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du posaconazole ont démontré une augmentation de l'exposition plasmatique par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, mais il ne semble pas qu'un ajustement de dose soit nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Il est recommandé une surveillance particulière en raison du risque d'exposition plasmatique plus élevée.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de NOXAFIL en solution à diluer pour perfusion chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. NOXAFIL en solution à diluer pour perfusion ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans en raison de problèmes de sécurité préclinique (voir rubrique 5.3 du RCP). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

05.1 Infections fongiques invasives

Les infections fongiques invasives (IFI) sont des complications infectieuses graves survenant lors de périodes de neutropénie ou d'immunosuppression cellulaire, profondes et prolongées, parfois pendant plusieurs mois, notamment chez des patients ayant reçu plusieurs cures de chimiothérapies aplasiantes (allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH), chimiothérapies d'induction de la rémission d'une leucémie myéloïde aiguë ou d'un syndrome myélodysplasique), avec pour certains un antécédent d'IFI. Les germes responsables sont principalement *Aspergillus* (moisissure) et *Candida* (levure)^{1,2}. Après allogreffe de CSH, les risques d'IFI sont les plus importants dans les 6 premiers mois et le risque perdure jusqu'à 12 mois.

Le pourcentage de décès des infections invasives à *Aspergillus* non traitées est proche de 100% et la mise en œuvre retardée d'un traitement peut avoir des conséquences irrémédiables sur la survie du patient.

Le traitement initial curatif des aspergilloses invasives repose sur l'administration intraveineuse de voriconazole (VFEND) ou, en cas de contre-indication au voriconazole, d'amphotéricine B liposomale (AMBISOME). Un relais oral est ensuite envisagé avec le voriconazole ou le posaconazole.

L'instauration d'un traitement est souvent retardée car les méthodes de diagnostic, au moyen de mises en culture, nécessitent de 1 à 4 jours pour être complètes. La précocité de la mise en route d'un traitement efficace essentielle au plan pronostic, justifie l'utilisation de traitement antifongique prophylactique pour les patients à haut risque, en l'absence d'agent infectieux détectable et sans infection. Selon les recommandations européennes³, le traitement prophylactique de première intention repose sur le posaconazole per os (300 mg 2 fois par jour).

05.2 Infections fongiques rares

Les fusarioses s'observent essentiellement chez des patients immunodéprimés et les chromoblastomycoses et mycétomes chez des patients migrants. Les coccidioidomycoses sont observées chez les patients ayant séjourné en zone d'endémie, qu'ils soient ou non immunodéprimés.

- Les fusarioses font partis du groupe des hyalohyphomycoses opportunistes. *Fusarium spp* est résistant aux échinocandines, à l'itraconazole et au fluconazole. Le traitement médicamenteux de

¹ Groll AH. et al. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. J Infect 1996;33:23-32.

² Lortholary O. et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). Clin Microbiol Infect 2011;17:1882-9.

³ European Conference on Infections in Leukaemia. ECIL 5, antifungal prophylaxis, update 2013.

première intention recommandé est le voriconazole. En cas d'échec, le posaconazole est le traitement de deuxième ligne⁴.

- Les chromoblastomycoses (infections fongiques chroniques de la peau et des tissus sous cutanés) et mycétomes (pseudotumeur inflammatoire localisée au tissu sous-cutané contenant des grains fongiques) : aucun antifongique oral n'a d'AMM spécifique dans ces indications dans lesquelles le traitement doit être administré pendant plusieurs mois. Dans les chromoblastomycoses⁵, la terbinafine présente une bonne activité, l'itraconazole et le posaconazole peuvent également être utilisés. Dans les mycétomes fongiques, le traitement est habituellement chirurgical et le voriconazole a pu se révéler intéressant dans quelques observations.

- Les coccidioïdomycoses regroupent deux espèces fongiques responsables de la fièvre de la vallée (« valley fever ») observée dans le sud-ouest des Etats-Unis, au Mexique et en Amérique du sud. Selon la société américaine des maladies infectieuses⁶, le traitement de première ligne repose sur les antifongiques azolés per os, notamment le fluconazole et l'itraconazole. Le posaconazole est proposé dans les coccidioïdomycoses réfractaires ou en cas d'intolérance aux traitements de premières lignes.

⁴ Tortorano et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clinical microbiology and infection* 2014 ; 20 : 27-46.

⁵ Krzyściak et al. Chromoblastomycosis. *Postepy Dermatoly Alergol* 2014; 31: 310–21.

⁶ Information for Healthcare Professionals about Valley Fever (Coccidioidomycosis). Center for disease control and prevention. 5 january 2016.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM DCI <i>Laboratoire</i>	Même CPT oui / non	Indications	Date du dernier avis SMR / ASMR	Prise en charge
VFEND Voriconazole <i>Pfizer</i>	Oui	Le voriconazole est un antifongique triazolé à large spectre et est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus dans les indications suivantes : - traitement des aspergilloses invasives, - traitement des infections fongiques graves à <i>Scedosporium</i> spp. ou <i>Fusarium</i> spp. VFEND est également indiqué en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients à haut risque ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.	<u>04/09/2002 (inscription) et 22/07/2015 (Extension d'indication)</u> SMR : important ASMR : - I pour le traitement des infections fongiques invasives. - V en prophylaxie des IFI chez les receveurs d'une allogreffe de CSH à haut risque.	Oui (collectivité et rétrocession).
TRIFLUCAN Fluconazole <i>Pfizer</i>	Oui	TRIFLUCAN est indiqué chez l'adulte dans le traitement de : - la coccidioïdomycose. - Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez les patients avec une neutropénie prolongée (comme les patients atteints de tumeurs hématologiques malignes traités par chimiothérapie ou les patients recevant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques)	<u>10/07/2002 (extension d'indication en prophylaxie)</u> SMR : important ASMR II dans la prise en charge	Oui (collectivité et rétrocession)
FUNGIZONE Amphotéricine B <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Non	Mycoses systémiques à germes sensibles.	<u>Avis non disponible (AMM 1973)</u>	Oui (collectivité et rétrocession)
AMBISOME Formes lipidiques d'amphotéricine B liposomale <i>Gilead Sciences</i>	Non	- Traitement des mycoses systémiques et/ou profondes à aspergillus et candida chez l'adulte et l'enfant: - ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B ; - en cas d'altération pré-existante et persistante de la fonction rénale. - Traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles. Le bénéfice maximum a été observé chez les patients greffés de moelle allogénique, les patients adultes avec une neutropénie supérieure ou égale à 7 jours à partir de l'introduction de l'antifongique, recevant en même temps des agents néphrotoxiques.	18/11/1998 (Inscription) SMR : non qualifié ASMR III dans les mycoses systémiques , comme ABELCET, par rapport à FUNGIZONE en termes de tolérance (en particulier rénale) <u>18/04/2001 (extension d'indication)</u> SMR : important ASMR II dans le traitement empirique des infections fongiques présumées	Oui (collectivité et rétrocession)

ABELCET Formes lipidiques d'amphotéricine B non liposomale <i>Acino France</i>	Non	- Traitement des aspergilloses et des candidoses systémiques chez les sujets ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B.	<u>19/11/1997</u> (Inscription) SMR : non qualifié ASMR III par rapport à la spécialité FUNGIZONE injectable en termes de tolérance rénale	Oui (collectivité et rétrocession)
CANCIDAS Caspofungine <i>MSD France</i>	Non	-Traitement de l'aspergillose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou à l'itraconazole -Traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à candida ou aspergillus) chez les patients adultes ou pédiatriques neutropéniques fébriles.	<u>03/04/2002, 02/02/2005 et 22/09/2009</u> (extension d'indication). SMR : important ASMR : - Indéterminée dans le traitement de l'aspergillose invasive en l'absence de comparaison à VFEND -IV dans le traitement empirique des infections fongiques présumées	Oui (collectivité et rétrocession)
MYCAMINE Mycafungine <i>Astellas Pharma</i>	Non	<u>Chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant (y compris nouveau-né)</u> -Traitement de la candidose invasive. -Prévention des infections à candida chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules/ μ l) pendant au moins 10 jours.	<u>12/11/2008</u> (inscription) SMR : important ASMR : - V chez l'adulte et l'adolescent > 16 ans ; - IV chez l'enfant (y compris nouveau-né) < 16 ans	Oui (collectivité et rétrocession)

CPT : classe pharmaco-thérapeutique

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents selon les indications de l'AMM.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Tableau 2. Prise en charge de NOXAFIL 300 mg solution à diluer pour perfusion à l'étranger

Pays	Prise en charge NOXAFIL 300 mg solution à diluer pour perfusion
Allemagne	Prise en charge.
Royaume-Uni	Prise en charge.
Espagne	Prise en charge.
Italie	Absence de prise en charge.
Canada	Prise en charge.
Autriche	Absence de prise en charge.
Danemark	Prise en charge.
Norvège	Absence de prise en charge.
Finlande	Prise en charge
Pays-Bas	Prise en charge.
Portugal	Prise en charge.
Belgique	Prise en charge.
Grèce	Prise en charge.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	26 avril 2006 (Inscription de la forme suspension buvable)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - 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.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	ASMR V

Date de l'avis (motif de la demande)	18 juillet 2007 (Extension d'indication de la forme suspension buvable)
Indication	Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients suivants : <ul style="list-style-type: none"> - 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.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	ASMR III

Date de l'avis (motif de la demande)	22 octobre 2014 (Inscription de la forme comprimé gastro-résistant)
Indication	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 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.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	ASMR V (complément de gamme)

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

9.1.1 Etude de pharmacocinétique

Le laboratoire a présenté une étude non comparative, de phase Ib/III (P05520) évaluant de façon descriptive⁷ la pharmacocinétique (PK) et la tolérance du NOXAFIL IV. L'efficacité était un objectif secondaire.

Les populations incluses étaient des patients atteints de LAM ou d'un SMD ayant récemment reçu une chimiothérapie et ayant (ou susceptibles de développer) une neutropénie prolongée, ainsi que des patients ayant reçu une allogreffe de CSH sous traitement immunosuppresseur pour prévenir ou du traiter une maladie du greffon contre l'hôte (GVHD).

L'étude a été divisée en 4 cohortes séquentielles (cohortes 0, 1, 2 et 3). Dès lors que la sécurité et la tolérance étaient jugées acceptables dans la cohorte 0 (N=10, dose de charge I.V. unique de 200 mg de NOXAFIL et N=11, 1 injection I.V. unique de placebo), l'étude s'est poursuivie et de nouveaux patients ont été inclus dans les cohortes 1, 2 et 3 :

Cohorte 1 : N=21, dose de charge de 400 mg I.V. à J1 en deux administrations, puis 200 mg I.V. par jour pendant 13 jours.

Cohorte 2 : N=24, dose de charge de 600 mg I.V. à J1 en deux administrations, puis 300 mg I.V. par jour pendant 13 jours.

Cohorte 3 : N= 213, dose de charge de 600 mg I.V. à J1 en deux administrations, puis 300 mg I.V. par jour pendant au moins 4 jours.

Pour chacune de ces trois cohortes, à la fin du traitement par voie I.V. le relais était effectué par la forme suspension buvable jusqu'au 28^{ème} jour.

L'évaluation PK (critère de jugement principal) est basée sur les valeurs cibles des concentrations moyennes plasmatiques à l'équilibre (C_{ss}) en posaconazole fixées sur la base des résultats des études cliniques réalisées avec la forme suspension buvable. Les critères PK retenus étaient :

⁷ Aucun plan d'analyse statistique formel n'a été pré-spécifié pour cette étude.

- $C_{ss} = 1200$ ng/mL (soit $AUC^8_{[0-24 \text{ hr}]}$ de 28 800 ng.h/mL) ;
- au moins 90% des patients avec une C_{ss} comprise entre 500 et 2500 ng/mL (soit, 12 000 ng.h/mL < $AUC_{[0-24 \text{ hr}]} < 60 000$ ng.h/mL) ;
- aucun patient avec une $C_{ss} > 3650$ ng/mL (soit $AUC_{[0-24 \text{ hr}]}$ de 87 600 ng.h/mL) ;
- aucun patient avec une $C_{ss} < 200$ ng/mL (soit $AUC_{[0-24 \text{ hr}]} < 4 800$ ng.h/mL).

Seules les cohortes 2 et 3 sont évaluées car elles correspondent aux schémas posologiques des formes injectables et en suspension buvable du RCP de NOXAFIL.

Cohorte 2 : à J14, 19 patients ont eu la totalité du traitement par NOXAFIL injectable et était pharmacocinétiquement évaluables.

Cohorte 3 : une évaluation pharmacocinétique complète à J10 a été effectuée, seuls 30 patients ont été traités par NOXAFIL injectable jusqu'à cette date et étaient pharmacocinétiquement évaluables.

Résultats PK groupés, à J14 de la cohorte 2 (N=19) et à J10 de la cohorte 3 (N=30):

- la moyenne arithmétique de la C_{ss} à l'équilibre était de 1500 ng/mL ;
- 46 des 49 patients (94%) pour lesquels un profil PK complet était disponible, avaient une C_{ss} comprise entre 500 ng/mL et 2 500 ng/mL ;
- aucun patient n'a eu une C_{ss} à l'équilibre < 500 ng/mL ;
- aucun patient n'a eu une $C_{ss} > 3 650$ ng/mL.

Par ailleurs, les données d'efficacité de la forme I.V. du NOXAFIL reposent sur les critères secondaires « survie globale à J65 +/- 5 jours » et « échec clinique en cours de traitement ». Cependant au vu de la gravité des maladies sous-jacentes à l'inclusion, de l'absence de groupe contrôle, et de la courte durée d'utilisation, l'efficacité ne peut être appréciée à partir de ces résultats.

9.1.2 Efficacité

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec la forme injectable. L'efficacité a été extrapolée des résultats observés chez l'adulte avec la forme solution buvable.

Rappel des conclusions des précédents avis de la Commission:

Traitement des aspergilloses invasives (avis du 26 avril 2006)

Les données disponibles (étude non comparative) ne permettaient pas de situer NOXAFIL par rapport au voriconazole, traitement de référence actuel de l'aspergillose invasive.

Traitement des infections fongiques rares (avis du 26 avril 2006)

Dans les infections fongiques rares, la documentation de l'efficacité de NOXAFIL avait porté sur un nombre très limité de patients. Une réponse favorable avait cependant été notée dans ces infections.

Prophylaxie des IFI chez les patients neutropéniques à haut risque (avis du 18 juillet 2007)

Etude 316 : la non infériorité du posaconazole versus fluconazole n'a pas été démontré sur l'incidence des IFI. Cependant, la non-infériorité a été acceptée à posteriori par les autorités d'enregistrement (EMA). Une diminution de la mortalité liée à l'infection avait été observée en faveur du posaconazole, mais celle-ci n'aboutissait pas à une diminution de la mortalité globale.

Etude 1899 : les infections à *Aspergillus* ont été moins fréquentes dans le groupe posaconazole versus le groupe fluconazole, cependant, le plan expérimental de cette étude ne permettait pas de conclure par rapport au fluconazole ou l'itraconazole. En effet, compte tenu de l'absence d'activité

⁸ AUC= aire sous la courbe

du fluconazole sur l'*Aspergillus* et du faible nombre de patients traités par l'itraconazole, il s'agissait pratiquement d'un essai ayant évalué le posaconazole versus un placebo.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues de l'étude clinique P05520

L'étude P05520 est une étude non comparative, de phase Ib/III évaluant de façon descriptive⁷ la pharmacocinétique (PK) et la tolérance du NOXAFIL IV.

L'administration par voie veineuse périphérique du posaconazole a été associée à des réactions locales d'intolérance, NOXAFIL a donc été utilisé par voie intraveineuse centrale au cours de cette étude clinique. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des symptômes gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, vomissements et douleurs abdominales), fièvre et rash cutanés. Le profil de sécurité de la forme solution à diluer pour perfusion semble similaire à celui de la forme suspension buvable.

9.2.2 Données issues du RCP

De nouveaux effets indésirables ont été rapportés durant les études cliniques de la forme solution à diluer pour perfusion, imputables à cette forme ainsi qu'aux formes orales qui ont été utilisées en relais de la forme IV. Ces effets ont été rajoutés au RCP et ont ainsi conduit à la modification de la section «4.8. Effets indésirables du RCP».

Selon le RCP en vigueur,

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 25 %) apparus pendant la phase intraveineuse de l'administration de posaconazole, avec une dose de 300 mg une fois par jour ont été la diarrhée (32 %). L'effet indésirable le plus fréquent (> 1 %) conduisant à un arrêt du traitement par posaconazole en solution à diluer pour perfusion à une dose journalière de 300 mg était la LMA (1 %). »

9.2.3 Plan de gestion des risques

NOXAFIL I.V. fait l'objet d'un plan de gestion des risques.

Dans ce cadre, de nouveaux risques ont été identifiés :

- réactions au site d'injection après la perfusion de posaconazole par voie intraveineuse périphérique ;
- effets rénaux de la cyclodextrine (excipient) lors d'une perfusion intraveineuse de NOXAFIL.

Risques potentiels :

- réactions au site d'injection après la perfusion de posaconazole par voie intraveineuse centrale ;
- utilisation pédiatrique hors AMM de cette forme injectable.

09.3 Résumé & discussion

Aucune étude clinique d'efficacité n'a été réalisée avec NOXAFIL solution à diluer pour perfusion.

L'efficacité de cette nouvelle forme pharmaceutique est extrapolée des résultats observés chez l'adulte avec la forme suspension buvable, sur la base d'une étude de bioéquivalence pharmacocinétique ayant évalué la forme solution à diluer pour perfusion de NOXAFIL en prophylaxie d'IFI. Le schéma posologique retenu permet d'atteindre les valeurs cibles des concentrations moyennes plasmatiques à l'équilibre (C_{ss}) en posaconazole fixées sur la base des résultats des études cliniques réalisées avec la forme suspension buvable.

09.4 Programme d'études

► L'étude PN069 intégrée dans le PGR et le PIP, intitulée « A Phase 3 Randomized Study of the Efficacy and Safety of Posaconazole versus Voriconazole for the Treatment of Invasive Aspergillosis in Adults and Adolescents » est en cours. Il s'agit d'un essai comparatif, randomisé, double aveugle évaluant la sécurité d'emploi et l'efficacité du posaconazole par rapport au voriconazole dans le traitement des aspergilloses invasives chez l'adolescent et l'adulte.

► L'étude PN101, intitulée "A randomized, comparative, open-label study to assess the safety and efficacy of MK-5592 compared with voriconazole" est en cours. Il s'agit d'un essai comparatif, randomisé, ouvert, évaluant la sécurité d'emploi et l'efficacité du posaconazole par rapport au voriconazole dans une population japonaise atteinte d'infection fongique profonde.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La place de NOXAFIL en perfusion I.V. dans les stratégies thérapeutiques de ses indications (aspergillose invasive, fusariose, chromoblastomycose/mycétomes, coccidioidomycoses et prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients à haut risque), sont les mêmes que pour la présentation en suspension buvable. La forme injectable pourrait avoir un intérêt chez le patient ne pouvant recevoir de forme orale.

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. Le traitement initial de l'aspergillose invasive repose sur l'administration intraveineuse de voriconazole (VFEND) ou d'amphotéricine B liposomale (AMBISOME) en cas de contre-indication au voriconazole. Un relais oral est ensuite envisagé avec le voriconazole ou le posaconazole. L'exérèse de la lésion aspergillaire par chirurgie peut également être utilisée en complément au traitement antifongique.

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 l'alternative de première intention à l'amphotéricine B avec un libellé d'AMM spécifique. Les données disponibles permettent de retenir le posaconazole⁴ 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 fongique. 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 chromoblastomycoses⁵, la terbinafine présente une bonne activité, l'itraconazole et le posaconazole peuvent également être utilisés. 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).

Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients à haut risque

Selon les recommandations européennes³, le posaconazole est le traitement prophylactique de première intention chez les patients recevant une allogreffe de CSH ou ceux traités pour LAM ou SMD et qui sont à haut risque d'infection fongique⁹.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les infections 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 traitement curatif chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux antifongiques de première ligne. C'est aussi un traitement prophylactique de première intention des IFI chez les patients recevant une chimiothérapie d'induction de la rémission pour une LAM ou un SMD connus pour induire une neutropénie prolongée, et chez les receveurs de greffe de CSH sous traitement immunosuppresseur à haute dose pour la maladie du greffon contre l'hôte.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▀ Intérêt de santé publique :

Les infections fongiques invasives (aspergilloses invasives) et les infections fongiques rares (fusarioses, chromoblastomycoses, mycétomes, coccidioidomycoses) sont des situations cliniques graves engageant le pronostic vital. Cependant, considérant les faibles effectifs de patients touchés, leur poids sur la santé publique est faible.

L'amélioration du traitement curatif de ces infections et la mise en œuvre de stratégies préventives (isolement des patients les plus à risque) et prophylactiques des infections aspergillaires, constituent des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Programme national de prévention des infections nosocomiales 2009-2013).

En l'absence de donnée d'efficacité disponible spécifique à cette nouvelle forme pharmaceutique, elle n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par NOXAFIL 300 mg solution à diluer pour perfusion est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

S'agissant de la mise à disposition d'une nouvelle forme galénique, correspondant à une extension de gamme de NOXAFIL, et en l'absence de donnée clinique démontrant l'apport thérapeutique supplémentaire de cette nouvelle présentation, la Commission considère que NOXAFIL 300 mg solution à diluer pour perfusion n'apporte pas d'amélioration du service

⁹ Principaux facteurs de risque : durée de la neutropénie ≤ 500 PNN (faible risque ≤ 5 jours, risque intermédiaire 6-9 jours, haut risque ≥ 10 jours) mais également conditionnement très neutropéniant, maladie du greffon contre l'hôte, corticothérapie prolongée.

médical rendu (ASMR V) par rapport à la forme suspension buvable existante, et dans les indications de l'AMM.

011.3 Population cible

Les populations cibles de NOXAFIL solution à diluer pour perfusion, sont respectivement les mêmes que NOXAFIL suspension buvable. La forme injectable pourrait avoir un intérêt chez un patient ne pouvant recevoir la forme orale.

11.3.1 Aspergillose invasive

En France, selon une estimation réalisée à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), l'incidence de l'aspergillose invasive était de 1,8 cas pour 100 000 en 2010.

Sur cette base et en considérant la population française en 2015 (66,3 millions de personnes selon les données de l'INSEE¹⁰), **la population cible dans le traitement de l'aspergillose invasive peut être estimée à environ 1 200 patients par an.**

La population cible est vraisemblablement beaucoup plus limitée car son utilisation est restreinte en 2^{ème} intention chez les patients réfractaires ou intolérants aux traitements de première ligne.

11.3.2 Infections fongiques rares

Il s'agit de la population de patients immunodéprimés pour les fusarioses et de patients migrants pour les chromoblastomycoses ou les mycétomes. Les coccidioïdomycoses sont observées chez les patients ayant séjourné en zone d'endémie qu'ils soient ou non immunodéprimés.

Environ 200 personnes seraient annuellement traitées en France pour les infections fongiques rares (fusarioses, chromoblastomycoses, mycétomes, coccidioïdomycoses)¹¹.

11.3.3 Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients à risque

Dans son indication en prophylaxie, la population cible de NOXAFIL® 300 mg est constituée des patients atteints de LAM ou de SMD dans la phase d'induction et ou de consolidation chimiothérapeutique, ainsi que des patients allogreffés de CSH et atteints d'une GVHD nécessitant le renforcement du traitement immunosuppresseur.

Selon une analyse de la base PMSI-MCO 2012, réalisée par le laboratoire :

Patients pris en charge pour une LMA ou un SMD

En 2012, 14 720 patients ont été hospitalisés avec un diagnostic de LMA ou de SMD. Parmi ceux-ci, 3 468 ont été hospitalisés pour une chimiothérapie connue pour induire d'une neutropénie prolongée.

¹⁰ Données démographiques de l'Institut national de la statistique et des études économiques. Population, Naissances/Fécondité. Disponibles sur : http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=if9.

¹¹ 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 le laboratoire.

Patients greffés de cellules souches hématopoïétiques avec réaction du greffon contre l'hôte (GVHD)

Selon la même analyse, 1 574 patients allogreffés ont été hospitalisés en 2012 pour une GVHD aigue ou chronique.

Ainsi, la population cible de NOXAFIL dans son indication en prophylaxie peut être estimée à environ 5 000 patients par an.

La population susceptible de recevoir la forme I.V. dans cette indication sera vraisemblablement beaucoup plus restreinte car son utilisation n'est justifiée que chez les patients ne pouvant recevoir la forme orale.