HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
16 mars 2016

Date d'examen par la Commission : 2 mars 2016

isavuconazole

CRESEMBA 100 mg, gélule
Boîte de 14 gélules (CIP : 34009 300 399 0 8)
CRESEMBA 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 300 398 9 2)

Laboratoire NOVEX PHARMA

Code ATC	**J02AC05 (antimycosique, dérivé triazolé)**
Motif de l'examen	**Inscription**
Liste concernée	**Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indications concernées	**« CRESEMBA est indiqué, chez l'adulte dans le traitement de :** **• l'aspergillose invasive ;** **• la mucormycose chez les patients pour lesquels le traitement par amphotéricine B est inapproprié. »**

SMR	• **Aspergilloses invasives : Important** • **Mucormycoses : Important**
ASMR	**Au vu des données disponibles, la Commission considère que CRESEMBA n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la prise en charge :** • **des aspergilloses invasives, et** • **des mucormycoses.**
Place dans la stratégie thérapeutique	• **Dans le traitement de l'aspergillose invasive, CRESEMBA est une alternative aux options thérapeutiques de 1ère intention dans le traitement de l'aspergillose invasive, notamment chez les patients insuffisants rénaux.** • **Dans le traitement de la mucormycose, CRESEMBA est une option thérapeutique de 2ème intention chez les patients ne pouvant recevoir l'amphotéricine B.**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15 octobre 2015 Engagements dans le cadre de l'AMM : - Plan d'investigation pédiatrique (PIP) - Plan de gestion des risques (PGR)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date de désignation : 4 juin 2014) Médicament à prescription hospitalière ATU nominative : débutée en novembre 2014
Classification ATC	2015 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J02 Antimycosiques à usage systémique J02A Antimycosiques à usage systémique J02AC Dérivés triazolés J02AC05 isavuconazole

02 CONTEXTE

CRESEMBA est un antimycosique triazolé à large spectre à base d'isavuconazole indiqué dans le traitement de l'aspergillose invasive et de la mucormycose. Son effet fongicide repose sur le blocage de la synthèse de l'ergostérol, un composant essentiel de la membrane des cellules fongiques.

Le présent avis concerne une demande d'inscription des formes orale et intraveineuse de CRESEMBA sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

CRESEMBA a fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative depuis novembre 2014.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« CRESEMBA est indiqué, chez l'adulte dans le traitement de :
- l'aspergillose invasive ;
- la mucormycose chez les patients pour lesquels le traitement par amphotéricine B est inapproprié. »

04 POSOLOGIE

« *Dose de charge*
La dose de charge recommandée correspond à un flacon après reconstitution et dilution (équivalent à 200 mg d'isavuconazole) toutes les 8 heures pendant les premières 48 heures (6 administrations au total).

Dose d'entretien
La dose d'entretien recommandée correspond à un flacon après reconstitution et dilution (équivalent à 200 mg d'isavuconazole) une fois par jour, en commençant entre 12 et 24 heures après la dernière dose de charge.

Passage à l'administration d'isavuconazole par voie orale
CRESEMBA est également disponible sous la forme de gélules contenant 100 mg d'isavuconazole, équivalant à 186 mg de sulfate d'isavuconazonium.
Du fait de sa biodisponibilité orale élevée (98%, voir rubrique 5.2 du RCP), le passage de l'administration par voie intraveineuse à l'administration par voie orale est approprié lorsque la situation clinique est indiquée. »

Il convient de noter que :
- CRESEMBA ne contient pas d'excipient néphrotoxique (cyclodextrine) et peut donc être utilisé chez les patients insuffisants rénaux,
- la perfusion intraveineuse de CRESEMBA doit être réalisée à l'aide d'un set de perfusion avec un filtre en ligne doté d'une membrane microporeuse en polyéthersulfone (PES) dont le diamètre des pores varie entre 0,2 µm et 1,2 µm.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE[1]

Les aspergilloses et les mucormycoses sont des infections fongiques invasives (IFI). Il s'agit d'infections sévères, opportunistes, qui surviennent principalement chez des personnes immunodéprimées.

Les aspergilloses invasives sont des IFI liées à un champignon du genre *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* dans plus de 80 % des cas) qui se développent le plus souvent chez des patients atteints d'une hémopathie maligne (> 50 %) ou suite à une allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (21 %). La contamination se fait essentiellement par inhalation de spores, à partir de l'environnement. La localisation pulmonaire est la plus fréquente avec une symptomatologie associant fièvre et manifestations respiratoires (dyspnée, douleurs thoraciques, hémoptysie). Les atteintes extra-respiratoires consécutives à une dissémination par voie sanguine vers d'autres organes sont également possibles (cerveau, os, foie, peau…).
Le diagnostic est difficile et repose généralement sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et biologiques, qui diffèrent selon le profil du patient. Le test sérique au galactomannane peut permettre un diagnostic et un traitement précoces, notamment chez les patients neutropéniques.
En France, les aspergilloses invasives représentent 20 à 50 % des IFI en fonction du terrain sous-jacent avec une incidence estimée à 1,4 / 100 000, en augmentation d'environ 4 % par an au cours des dix dernières années et près de 850 patients hospitalisés atteints chaque année[2,3,4]. Elles sont la principale cause de morbidité et de mortalité chez les patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). La mortalité est actuellement de 40 à 70 % selon la dissémination et les co-morbidités mais elle atteint 100 % en l'absence de traitement.
Le traitement initial repose sur l'administration intraveineuse de voriconazole (VFEND) ou d'amphotéricine B liposomale (AMBISOME) en cas de contre-indication au voriconazole. Un relais

[1] CMIT. Mycoses systémiques. In E.Pilly : ALINEA Plus Ed ; 20164 : pp 491-495.
[2] Bitar D et al. Population-Based Analysis of Invasive Fungal Infections, France, 2001–2010. Emerging Infectious Diseases 2014;20:1149.
[3] Bitar D et al. Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances. Numéro thématique – Mycoses invasives en France : épidémiologie, enjeux diagnostiques et thérapeutiques. BEH Avril 2013.
[4] Grenouillet F et al. Usage, impact écologique et économique des antifongiques systémiques en milieu hospitalier en France. Numéro thématique – Mycoses invasives en France : épidémiologie, enjeux diagnostiques et thérapeutiques. BEH Avril 2013.

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[5,6].

Les mucormycoses sont des IFI dues à des champignons filamenteux opportunistes ubiquitaires, appartenant à la classe des zygomycètes (*Rhizopus sp*., *Mucor sp.*, *Rhizomucor sp*. le plus souvent). Ces espèces sont source d'infections sévères généralement par inhalation et plus rarement par traumatisme ou ingestion. Elles provoquent des infections angio-invasives chez des patients atteints d'hémopathies malignes ainsi que chez les patients diabétiques ou dialysés. L'atteinte la plus fréquente est la forme rhino-sinusienne et se présente initialement comme une sinusite simple évoluant vers des lésions palatines nécrotiques et/ou orbitaires avec une extension possible vers la base du crâne. L'atteinte pulmonaire, plus fréquente chez les patients neutropéniques, est superposable à l'aspergillose pulmonaire invasive. Des atteintes gastro-intestinales, cutanées ou disséminées peuvent également survenir.
Le diagnostic repose actuellement sur l'analyse de prélèvements anatomopathologiques et mycologiques. Il n'existe pas de test sérologique disponible à ce jour.
En France, les mucormycoses représentent environ 1,5 % des IFI avec une incidence estimée à 0,1 / 100 000, en augmentation d'environ 7 % par an au cours des dix dernières années et près de 50 patients hospitalisés atteints chaque année[2,3,4]. L'utilisation d'antifongiques à large spectre en prophylaxie, comme le voriconazole, semble favoriser l'augmentation des infections fongiques à zygomycètes observée ces dernières années[7]. Les mucormycoses sont associées à un haut niveau de mortalité : 45 à 95 % selon l'étendue de l'infection, la maladie sous-jacente et la précocité de traitement[8].
En cas de suspicion de mucormycose, un traitement antifongique adapté doit être proposé en urgence pour éviter l'extension et la nécrose, en particulier dans les formes rhino-orbito-cérébrales. Le traitement antifongique de première intention est l'amphotéricine B liposomale (AMBISOME) à fortes doses (≥ 5mg/kg). Le posaconazole (NOXAFIL) peut être utilisé (hors AMM) en deuxième intention chez les patients réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B ou en relais oral après s'être assuré de l'obtention d'une concentration sérique satisfaisante. Un traitement chirurgical large est associé au traitement médicamenteux dès que possible[5,6].

[5] Cornely OA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Fungal Infection Study Group (EFISG) and European Confederation of Medical Mycology (ECMM) 2013 joint guidelines on diagnosis and management of rare and emerging fungal diseases. Clin Microbiol Infect. 2014;20 Suppl 3:1-4.
[6] Skiada A, Lanternier F, Groll AH, Pagano L, Zimmerli S, Herbrecht R, et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). Haematologica. 2013;98:492-504.
[7] Petrikkos G et al. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. Clin Infect Dis. 2012;54 Suppl 1:S23-34.
[8] Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis. 2005;41(5):634-53.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les antifongiques disposant d'une AMM dans le traitement des aspergilloses invasives commercialisés en France sont :

NOM (DCI) *Laboratoire*	Forme	Indication	Avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge
Azolés						
VFEND (voriconazole) *Pfizer*	IV Orale	Aspergilloses invasives	04/09/2002 (inscription)	Important	**ASMR I** en termes de survie dans les aspergilloses invasives	Coll.
NOXAFIL (posaconazole) *MSD*	IV* Orale	Aspergillose invasive chez les patients réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole	31/05/2006 (inscription)	Important	**ASMR V** par rapport aux traitements disponibles	Coll.
SPORANOX et génériques (itraconazole)	Orale	Aspergillose invasive de l'immunodéprimé	20/09/2006 (inscription)	Important	**ASMR V** par rapport aux traitements disponibles	SS et Coll.
Polyènes						
FUNGIZONE (amphotéricine B) *Bristol-Myers Squibb*	IV Orale	Mycoses systémiques à germes sensibles	(inscription)	Avis non disponibles (AMM 1973)		SS** et Coll.
ABELCET (amphotéricine B lipidique) *Centre Spécialités Pharmaceutiques*	IV	Aspergilloses systémiques : - chez les sujets ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B - en cas d'insuffisance rénale	19/11/1997 (inscription)	Non qualifié	**ASMR III** en termes de tolérance rénale par rapport à FUNGIZONE	Coll.
AMBISOME (amphotéricine B liposomale) *Nexstar Pharmaceutique*	IV	Mycoses systémiques et ou profondes : - chez les sujets ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B - en cas d'insuffisance rénale	18/11/1998 (inscription)	Non qualifié	**ASMR III,** comme ABELCET, par rapport à FUNGIZONE en termes de tolérance (en particulier rénale)	Coll.
Echinocandines						
CANCIDAS (caspofungine) *MSD*	IV	Aspergillose invasive chez les patients réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou l'itraconazole	2001 (inscription) et 2003 (réévaluation)	Important	Non qualifié en l'absence de comparaison à VFEND	Coll.
Inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléiques						
ANCOTIL (flucytosine) *Meda Pharma*	IV Orale	Mycoses systémiques sévères à germes sensibles, notamment certaines formes d'aspergilloses, en association à d'autres antifongiques	1998 (inscription)	Avis non disponible		Coll.

** En cours d'évaluation par la commission de la Transparence*
*** Formes orales uniquement*

Le traitement de première intention des mucormycoses invasives repose sur l'utilisation de l'amphotéricine B liposomale (AMBISOME). Le posaconazole (NOXAFIL) est une option de deuxième intention (hors AMM) dans cette indication[5,6].

06.2 Autres technologies de santé

L'exérèse chirurgicale des lésions est réalisée en complément du traitement antifongique dès que possible.

Conclusion

Dans le traitement des aspergilloses invasives, le comparateur cliniquement pertinent de CRESEMBA est l'antifongique indiqué et recommandé en première intention : le voriconazole (VFEND).
Dans le traitement des mucormycoses, les comparateurs cliniquement pertinents de CRESEMBA sont les antifongiques recommandés en première ou deuxième intention : l'amphotéricine B liposomale (AMBISOME) ou le posaconazole (NOXAFIL).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations fournies par le laboratoire, CRESEMBA n'était disponible dans aucun pays européen en novembre 2015.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de CRESEMBA (isavuconazole) repose principalement sur deux études de phase III :

- l'étude SECURE (9766-CL-0104), ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'isavuconazole par rapport au voriconazole dans le traitement de l'aspergillose invasive ;
- l'étude VITAL (9766-CL-0103), visant à décrire l'efficacité et la tolérance de l'isavuconazole dans le traitement de l'aspergillose invasive chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère et dans le traitement d'IFI rares telles que la mucormycose.

Une analyse *post-hoc* de type cas-témoins a également été réalisée dans le traitement de la mucormycose en appariant certains patients de l'étude VITAL à des patients du registre Fungiscope. Compte tenu des limites méthodologiques inhérentes à ce type d'analyse, cette analyse ne sera pas détaillée.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude SECURE

Objectifs :
L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'isavuconazole par rapport au voriconazole pour le traitement de première intention d'IFI dues aux espèces *Aspergillus* ou à d'autres champignons filamenteux.

Méthode :
La méthodologie de l'étude SECURE est décrite dans le tableau 1.

Tableau 1. Méthodologie de l'étude SECURE

<table>
<tr><td>Type d'étude</td><td>Etude de non infériorité contrôlée, randomisée, en double aveugle</td></tr>
<tr><td>Dates et lieux</td><td>• 102 centres situés en Amérique du Nord, Amérique du Sud, en Europe (dont France), au Moyen-Orient, en Afrique, Sud-Est de l'Asie, Extrême-Orient et régions du Pacifique
• Mars 2007 à mars 2013</td></tr>
<tr><td>Critères de sélection</td><td>• Principaux critères d'inclusion :
- Age > 18 ans
- IFI due à un Aspergillus ou à un autre champignon filamenteux, prouvée, probable ou possible selon les critères cliniques, radiologiques et biologiques définis en 2008 par l'EORTC/MWG (European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group)
• Principaux critères de non inclusion :
- IFI non causée par les espèces Aspergillus et autres champignons filamenteux, mucormycose ou infection à Scedosporium prolificans
- Aspergillose chronique, aspergillome ou aspergillose broncho-pulmonaire allergique
- Contre-indication au voriconazole
- Haut risque d'allongement de l'intervalle QT/QTc
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale modérée ou sévère
- Traitement par itraconazole, voriconazole, ou posaconazole plus de 4 jours en cumulé, avant la première administration du traitement de l'étude</td></tr>
<tr><td>Groupes de traitements</td><td>Les patients étaient randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir l'isavuconazole ou le voriconazole selon les schémas posologiques suivants :
<table><tr><th></th><th>Dose de charge</th><th>Dose de maintien</th><th>Suivi</th></tr><tr><td>Groupe isavuconazole</td><td>Voie IV
200 mg
toutes les 8h
pendant 48h</td><td>Voie IV ou orale
200mg/ jour
J3 jusqu'à 84 jours maximum</td><td rowspan="2">4 semaines après la fin du traitement</td></tr><tr><td>Groupe voriconazole</td><td>Voie IV
6 mg/kg
toutes les 12h
pendant 24h</td><td>Voie IV ou orale
- IV : 4 mg/kg toutes les 12h
- Orale : 200mg/12h
J2 jusqu'à 84 jours maximum</td></tr></table>La randomisation était stratifiée selon la région géographique, le statut tumoral (rémission complète ou non) et greffé du patient (allogreffe de CSH ou non).
Aucun suivi thérapeutique pharmacologique du traitement par voriconazole n'était prévu au protocole.

L'administration concomitante d'antifongiques était possible dans les situations suivantes :
- échec du traitement
- antifongiques non systémiques (antifongiques inhalés, amphotéricine B orale).

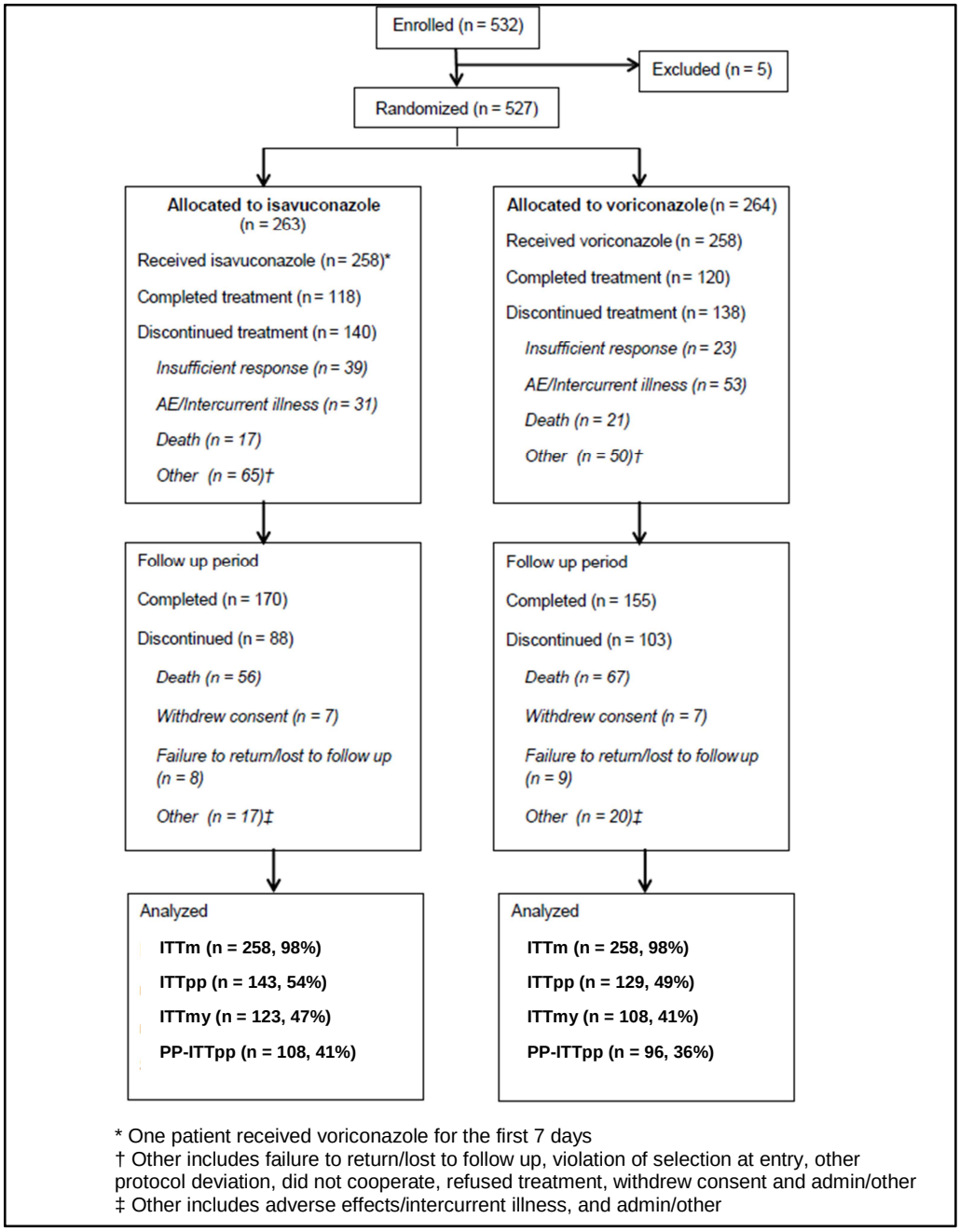
Le traitement était considéré comme terminé si :
- le patient recevait le traitement pendant un maximum de 84 jours, ou
- le patient avait un résultat global positif après un traitement d'au moins 7 jours.</td></tr>
<tr><td>Critère de jugement principal</td><td>• Mortalité toutes causes confondues, au 42ème jour après le début du traitement</td></tr>
<tr><td>Critères de jugement secondaire</td><td>Les principaux critères secondaires de jugement étaient :
• Réponse globale : proportion de patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle en fin de traitement, évaluée par une Commission indépendante de Revue des Données (CDR) sur la base des critères définis en 2008 par l'EORTC/MWG
• Mortalité toutes causes confondues, au 84ème jour après le début du traitement</td></tr>
<tr><td>Nombre de sujets nécessaires</td><td>En posant l'hypothèse d'un taux de mortalité à 42 jours de 20% pour les deux médicaments et en considérant une marge de non-infériorité de 10%, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 255 patients par groupe de façon à démontrer la non-infériorité de l'isavuconazole par rapport au voriconazole avec une puissance statistique d'au moins 80% (seuil unilatéral de significativité de 2,5%).</td></tr>
</table>

Plan d'analyse statistique	• **Populations d'analyse :** - Intention de traiter modifiée (ITTm) : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement - ITT prouvée ou probable (ITTpp) : patients de la population ITT ayant une IFI prouvée ou probable selon la CRD - ITT mycologique (ITTmy) : patients de la population ITTpp, ayant une aspergillose prouvée ou probable, sur la base de la cytologie, de l'histologie, de la culture ou du test sérique au galactomannane (2 dosages ≥ 0,5 ou au moins 1 dosage ≥ 0,7), et évaluée par la CRD - Per Protocole basée sur l'ITTpp (PP-ITTpp) : patients de la population ITTpp, sans critères de déviation au protocole prédéfinis (patients exclus, traités pendant moins de 7 jours, ayant reçu des traitements concomitants non autorisés (antifongiques notamment) pendant au moins 3 jours consécutifs) • **Critère de jugement principal :** L'analyse principale a été réalisée sur la population ITTm. La différence des taux de mortalité entre les groupes traités par isavuconazole et voriconazole ainsi que son intervalle de confiance à 95% (IC95%) ont été estimés selon la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel stratifiée utilisant une approximation normale. CRESEMBA était considéré comme non-inférieur au voriconazole si la borne supérieure de l'IC95% de la différence entre les traitements était inférieure à 10%. • **Critères de jugement secondaires :** Pour la réponse globale en fin de traitement, l'analyse principale a été réalisée sur la population ITTpp. Pour la mortalité toutes causes 84 jours après le début du traitement, l'analyse principale a été réalisée sur la population ITTm.

Résultats :

Un total de 527 patients a été randomisé et 516 ont reçu au moins une dose de traitement : 263 patients traités par isavuconazole et 264 patients traités par voriconazole. A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 54 ans [17 à 87 ans] et 60% des patients étaient des hommes. La plupart (84%) des patients étaient atteints d'une hémopathie maligne (leucémie ou lymphome le plus souvent) et deux tiers étaient neutropéniques (neutrophiles < 500/mm^3). Les antifongiques les plus fréquemment utilisés (moins de 4 jours cumulés) avant l'instauration du traitement avait été : fluconazole (55%), voriconazole (29%) et amphotéricine B (26%).

Figure 1. Patients de l'étude SECURE



Moins de la moitié des patients (46%) a terminé le traitement. Le nombre de patients ayant arrêté prématurément le traitement a été similaire dans les 2 groupes de traitement : 140/258 patients du groupe isavuconazole et 138/258 patients du groupe voriconazole. Les principaux motifs d'arrêt de traitement ont été : événement indésirable ou maladie concomitante (16%), réponse thérapeutique insuffisante (12%) et décès (7%). Les arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables ont été plus nombreux dans le groupe voriconazole (21% versus 12% dans le groupe isavuconazole) alors que les arrêts de traitement pour cause de réponse thérapeutique insuffisante ont été plus nombreux dans le groupe isavuconazole (15% versus 9% dans le groupe voriconazole). Les décès dus à une infection ont également été plus nombreux dans le groupe isavuconazole (15% versus 9% dans le groupe voriconazole) et les trois décès liés à une infection fongique sont survenus dans le groupe isavuconazole.

Au cours de l'étude, quatre patients (trois dans le groupe isavuconazole et un dans le groupe voriconazole) ont été traités au moins 3 jours consécutifs par un autre antifongique potentiellement actif sur les *Aspergillus*. Le pourcentage de patients pour lesquels une exérèse chirurgicale des lésions a été réalisée n'a pas été mentionné.

Selon l'analyse de la localisation et des pathogènes à l'origine de l'infection réalisée dans la population ITTpp, l'infection a été localisée dans les voies respiratoires basses uniquement chez 82% des patients et l'espèce identifiée a été *Aspergillus* seul chez près d'un tiers des patients.

Dans la population ITTmy, le diagnostic a été établi sur la base du résultat du test sérique au galactomannane pour 60% des patients et sur la base de l'histologie ou de la culture chez 40% des patients. Chez ces patients, la durée médiane de traitement par isavuconazole a été de 54 jours [1 à 102 jours] et la durée médiane de traitement par voriconazole a été de 51 jours [1 à 88 jours].

Les principaux résultats d'efficacité de l'étude SECURE sont présentés dans le tableau 2. Dans la population ITTm, le taux de mortalité toutes causes au 42ème jour après le début du traitement a été de 18,6% (48/258) dans le groupe isavuconazole versus 20,2% (52/258) dans le groupe voriconazole soit une différence ajustée entre les deux traitements de -1,0% (IC95% [-7,76% ; 5,68%]). La non-infériorité de l'isavuconazole par rapport au voriconazole a été démontrée (borne supérieure de l'IC95% inférieure à la borne de non-infériorité [10%] définie dans le protocole). Les résultats ont été cohérents dans les différentes populations d'analyse prévues par le protocole et notamment dans la population ITTmy (patients ayant une aspergillose mycologiquement prouvée ou probable).

Tableau 2. Principaux résultats d'efficacité de l'étude SECURE

	Isavuconazole		Voriconazole		Différence ajustée
	n	n (%)	n	n (%)	(%) IC95%
Mortalité toutes causes au 42ème jour (critère principal)					**ISA – VRC***
ITTm (analyse principale)	**258**	**48 (18,6)**	**258**	**52 (20,2)**	**-1,0 [-7,759 ; 5,683]**
ITTpp	143	28 (19,6)	129	30 (23,3)	-2,6 [-12,184 ; 6,916]
ITTmy	123	23 (18,7)	108	24 (22,2)	-2,7 [-12,893 ; 7,542]
PP-ITTm	108	16 (14,8)	96	19 (19,8)	-5,1 [-15,166 ; 5,024]
Réponse globale à la fin de la période de traitement					**VRC – ISA****
ITTpp (analyse principale) Réponse complète Réponse partielle	**143**	**50 (35,0)** 17 (11,9) 33 (23,1)	**129**	**47 (36,4)** 13 (10,1) 34 (26,4)	**1,6 [-9,336 ; 12,572]**
ITTmy Réponse complète Réponse partielle	123	43 (35,0) 13 (10,6) 30 (24,4)	108	42 (38,9) 12 (11,1) 30 (27,8)	4,0 [-7,973 ; 15,875]
PP-ITTm Réponse complète Réponse partielle	108	43 (39,8) 13 (12,0) 30 (27,8)	96	42 (43,8) 12 (12,5) 30 (31,3)	2,8 [-9,990 ; 15,585]
Mortalité toutes causes au 84ème jour					**ISA – VRC***
ITTm (analyse principale)	**258**	**75 (29,1)**	**258**	**80 (31,0)**	**-1,4 [-9,150 ; 6,340]**
ITTpp	143	43 (30,1)	129	48 (37,2)	-5,5 [-16,059 ; 5,148]
ITTmy	123	35 (28,5)	108	39 (36,1)	-5,7 [-17,062 ; 5,577]
PP-ITTm	108	29 (26,9)	96	31 (32,3)	-5,7 [-17,735 ; 6,303]

*Différence de traitement ajustée (isavuconazole-voriconazole) calculée par la méthode Cochran-Mantel-Haenszel stratifiée en utilisant les strates suivantes : régions géographiques, état greffé ou non, état tumoral contrôlé ou non. La non infériorité était démontrée si la borne supérieure de l'IC95% est < 10%.
** Différence de traitement ajustée (voriconazole-isavuconazole) calculée par la méthode Cochran-Mantel-Haenszel stratifiée en utilisant les strates suivantes : régions géographiques, état greffé ou non, état de cancer contrôlé ou non.

8.1.2 Etude VITAL

Objectifs :
L'objectif de cette étude était de décrire l'efficacité de l'isavuconazole dans le traitement de l'aspergillose invasive chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère et dans le traitement d'IFI rares telles que la mucormycose.

Méthode :
La méthodologie de l'étude VITAL est décrite dans le tableau 3.

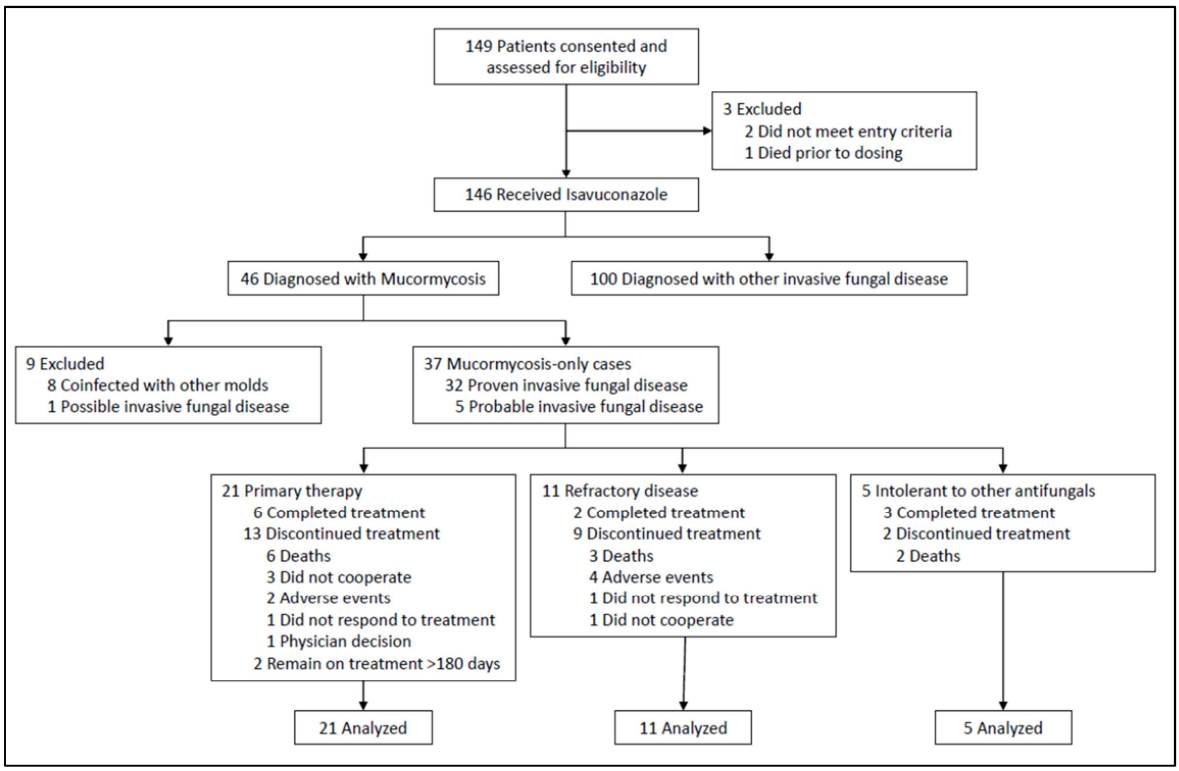
Tableau 3. Méthodologie de l'étude VITAL

<table>
<tr><th>Type d'étude</th><th>Etude non comparative</th></tr>
<tr><td>Dates et lieux</td><td>• 34 centres situés dans les pays suivants : Belgique, Brésil, Allemagne, Inde, Israël, Liban, Mexique, Russie, Corée du Sud, Thaïlande et Etats-Unis
• Avril 2008 à janvier 2014</td></tr>
<tr><td>Critères de sélection</td><td>• Principaux critères d'inclusion :
- Aspergillose invasive (prouvée, probable ou possible) nécessitant un traitement de première intention et insuffisance rénale, définie par une clairance de la créatinine (ClCr) < 50mL/min
- Mucormycose (probable ou prouvée) documentée par culture ou histologie /cytologie nécessitant un traitement de première intention
- IFI probable ou prouvée selon les critères EORTC/MSG, due à des moisissures (mucormycose), levures ou champignons dimorphes rares, réfractaire aux traitements habituels (définie par une progression de la maladie ou une absence d'amélioration clinique après au moins 7 jours de traitement antifongique à base d'amphotéricine B et/ou posaconazole/voriconazole)
- IFI probable ou prouvée selon les critères EORTC/MSG, due à des moisissures (mucormycose), levures ou champignons dimorphes rares, et intolérance aux traitements habituels (événement indésirable lié à l'utilisation d'un traitement antifongique à base d'amphotéricine B et/ou posaconazole/voriconazole)
• Principaux critères de non inclusion :
- Aspergillose chronique, aspergillome ou aspergillose broncho-pulmonaire allergique
- Haut risque d'allongement de l'intervalle QT/QTc
- Insuffisance hépatique</td></tr>
<tr><td>Groupes de traitements</td><td>Tous les patients inclus recevaient l'isavuconazole selon le schéma posologique suivant :
<table><tr><th>Dose de charge</th><th>Dose de maintien</th><th>Suivi</th></tr><tr><td>Voie IV ou orale
200 mg toutes les 8h
pendant 48h</td><td>Voie IV ou orale
200mg/ jour
J3 jusqu'à 84 jours maximum</td><td>4 semaines après
la fin du traitement</td></tr></table>L'administration concomitante d'antifongiques était possible dans les situations suivantes :
- échec du traitement
- antifongiques non systémiques (antifongiques inhalés, amphotéricine B orale).</td></tr>
<tr><td>Critères étudiés</td><td>Les principaux critères étudiés étaient :
• Réponse globale : proportion de patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle en fin de traitement, évaluée par une Commission indépendante de Revue des Données (CDR) sur la base des critères définis en 2008 par l'EORTC/MWG
• Mortalité toutes causes confondues, à 42 et 84 jours de traitement</td></tr>
<tr><td>Nombre de sujets nécessaires</td><td>Aucune hypothèse statistique n'a été testée dans cette étude a visé descriptive.
L'objectif était d'inclure environ 100 patients ayant une IFI prouvée ou probable dont au moins 30 patients atteints d'insuffisance rénale.</td></tr>
<tr><td>Plan d'analyse des résultats</td><td>Aucune hypothèse statistique n'a été testée dans cette étude a visé descriptive.
L'analyse et la présentation des résultats a été réalisée selon le pathogène considéré dans les populations prédéfinies suivantes :
- Intention de traiter modifiée (ITTm) : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement
- ITT prouvée ou probable (ITTpp) : patients de la population ITT ayant une IFI prouvée ou probable selon la CRD
- ITT-Mucorales : patients de la population ITTpp, ayant une mucormycose
- ITT-Aspergillus : patients de la population ITTpp, ayant une aspergillose invasive</td></tr>
</table>

Résultats :

Au total 149 patients ont été sélectionnés et 146 patients ont reçu au moins une dose de traitement. Parmi eux, 37 patients (25%) avaient une mucormycose prouvée ou probable et 24 patients (16%), dont 20 insuffisants rénaux, avaient une aspergillose invasive. L'âge médian des patients était de 52 ans [18 à 92 ans] et 69 % des patients étaient des hommes.

Figure 2. Patients de l'étude VITAL



Population des patients ayant une mucormycose (ITT-Mucorales, n = 37) :
Selon la CRD, 37 patients étaient atteints de mucormycoses (32 cas prouvés et 5 cas probables). La plupart de ces patients (22/37 soit 60%) avaient une hémopathie maligne (leucémie aigüe myéloïde le plus souvent) et 13 (35%) avaient reçu une greffe de CSH. Parmi eux, 21 (57%) n'avaient pas reçu de traitement antifongique antérieur, 11 (30%) avaient été réfractaires et 5 (14%) intolérants à un précédent traitement. Le traitement antifongique antérieur avait généralement été à base d'amphotéricine B (10/11 patients réfractaires et 3/5 patients intolérants).
Selon l'analyse de la localisation et des pathogènes à l'origine de l'infection réalisée dans cette population, l'infection a été localisée dans les voies respiratoires basses uniquement chez 10 (27%) patients et l'espèce identifiée a été un mucormycète sans autre précision chez 13 (35%) patients.
Seuls 11 (30%) patients ont terminé le traitement. Les motifs d'arrêt les plus fréquents ont été : décès (11/37 soit 30%), événements indésirables ou maladies concomitantes (6/37 soit 16%) et retrait de consentement (4/37 soit 11%). La durée médiane de traitement a été de 84 jours [2 à 882 jours] : 10 jours [2 à 77 jours] pour la voie IV et 80 jours [7 à 882 jours] pour la voie orale. Sept (19%) patients ont été traités plus de 180 jours dont deux étaient toujours traités au moment de l'analyse. Au cours de l'étude, trois (8%) patients ont reçu un traitement concomitant à base d'amphotéricine B et quatre (11%) patients un traitement à base de posaconazole. Le pourcentage de patients pour lesquels une exérèse chirurgicale des lésions a été réalisée n'a pas été mentionné.
Les principaux résultats d'efficacité dans cette population sont présentés dans le tableau 4. Le pourcentage de réponse globale (complète et partielle) en fin de traitement a été de 31,4% (11/35) et le taux de mortalité toutes causes au 42ème jour après le début du traitement a été de 37,8% (14/37).

Tableau 4. Principaux résultats d'efficacité de l'étude VITAL dans la population ITT-Mucorales

	1ère intention (n = 21)	Réfractaires (n = 11)	Intolérants (n = 5)	Total (n =37)
Réponse globale à la fin de la période de traitement				
ITT-Mucorales	6/19	4/11	1/5	11/35 (31,4%)
Réponse complète	3/19	2/11	0	5/35 (14,3%)
Réponse partielle	3/19	2/11	1/5	6/35 (17,1%)
Mortalité toutes causes au 42ème jour				
ITT-Mucorales	7/21	5/11	2/5	14/37 (37,8%)
Mortalité toutes causes au 84ème jour				
ITT-Mucorales	9/21	5/11	2/5	16/37 (43,2%)

Parmi les patients ayant précédemment reçu un traitement antifongique à base d'amphotéricine B et/ou de posaconazole/voriconazole, 4/11 patients réfractaires et 1/5 patients intolérants ont obtenu une réponse globale en fin de traitement.

Population des patients ayant une aspergillose invasive (ITT-Aspergillus, n = 24) :
Selon la CRD, 24 patients étaient atteints d'aspergillose invasive (9 cas prouvés et 15 cas probables) dont 20 insuffisants rénaux. La plupart de ces patients (14/24) étaient atteints d'une hémopathie maligne et 9 avaient reçu une greffe de CSH. Parmi eux, 10 avaient reçu un traitement antifongique antérieur à base d'amphotéricine B, 9 un traitement antérieur à base de fluconazole et 9 un traitement antérieur à base de voriconazole.
Selon l'analyse de la localisation et des pathogènes à l'origine de l'infection réalisée dans cette population, l'infection a été localisée dans les voies respiratoires basses uniquement chez 15 patients et les espèces les plus fréquemment identifiées ont été *Aspergillus fumigatus* (10 patients) et *Aspergillus flavus* (5 patients).
Seuls 10 patients ont terminé le traitement. Les motifs d'arrêt les plus fréquents ont été : événements indésirables ou maladies concomitantes (5/24) et décès (4/24). La durée médiane de traitement a été de 67 jours [4 à 343 jours] : 9,5 jours [2,5 à 35 jours] pour la voie IV et 77,5 jours [4 à 321 jours] pour la voie orale. Trois patients ont reçu un traitement concomitant à base d'amphotéricine B, 6 un traitement à base de voriconazole et 2 un traitement à base de posaconazole. Le pourcentage de patients pour lesquels une exérèse chirurgicale des lésions a été réalisée n'a pas été mentionné.
Les principaux résultats d'efficacité dans cette population sont présentés dans le tableau 5. Le taux de mortalité toutes causes au 42ème jour après le début du traitement a été de 12,5% (3/24) et le pourcentage de réponse globale en fin de traitement a été de 34,8% (8/23).

Tableau 5. Principaux résultats d'efficacité de l'étude VITAL dans la population ITT-Aspergillus

	Insuffisants rénaux (n = 20)	Non insuffisants rénaux (n = 4)	Total (n = 24)
Réponse globale à la fin de la période de traitement			
ITT- Aspergillus	6/20	2/3	8/23 (34,8%)
Réponse complète	3/20	1/3	4/23 (17,4%)
Réponse partielle	3/20	1/3	4/23 (17,4%)
Mortalité toutes causes au 42ème jour			
ITT-Aspergillus	3/20	0/4	3/24 (12,5%)
Mortalité toutes causes au 84ème jour			
ITT-Aspergillus	5/20	1/4	6/25 (25,0%)

8.1.3 Résistances

Des souches fongiques de sensibilité diminuée à l'isavuconazole ont été identifiées *in vitro* au cours de son développement. Les mécanismes de résistance semblent similaires à ceux des autres antifongiques azolés et suggèrent l'existence de résistances croisées. Au vu des données disponibles, l'isavuconazole semble efficace contre les Mucorales résistants au voriconazole mais inactif sur les Aspergillus résistants au voriconazole.

8.1.4 Interactions médicamenteuses

L'isavuconazole possède un potentiel d'interactions médicamenteuses important, notamment avec les inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4 et CYP3A5), limitant son utilisation concomitante à certains médicaments, en particulier la prednisone, le kétoconazole, certains antirétroviraux et certains antituberculeux (cf. RCP). Aucun ajustement posologique n'est cependant nécessaire en association à la ciclosporine, au sirolimus, au tacrolimus et au mycophénolate mofétil.

08.2 Tolérance

8.2.1 Etudes cliniques

Etude SECURE :
La tolérance a été évaluée dans la population effectivement traitée par isavuconazole ou voriconazole. Au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté chez 96% des patients du groupe isavuconazole et 99% des patients du groupe voriconazole (Tableau 6). Les EI les plus fréquents (≥ 20%) ont été (groupe isavuconazole versus groupe voriconazole) : nausées (28% versus 30%), vomissements (25% versus 28%), diarrhée (24% versus 23%), fièvre (22% versus 30%) et hypokaliémie (18% versus 22%). La fréquence des EI liés à une toxicité hépatique (9% versus 16%), oculaire (15% versus 27%) ou cutanée (34% versus 43%) a été plus importante dans le groupe voriconazole. Les EI considérés comme liés au traitement ont également été plus fréquents dans le groupe voriconazole (42% versus 60%) à l'exception des EI respiratoires de type « dyspnée » (6% versus 2%).
La fréquence des EI graves a été de 52% dans le groupe isavuconazole et de 58% dans le groupe voriconazole dont 11% considérés comme liés au traitement dans les deux groupes. Les EI graves ont été similaires dans les deux groupes à l'exception des neutropénies fébriles, des chocs septiques et dyspnées (5 patients versus 1 patient) qui ont été plus fréquents chez les patients traités par isavuconazole. Les EI ayant entrainé l'arrêt du traitement ont été moins fréquents dans le groupe isavuconazole (14% versus 23%). Au total, 168 décès sont survenus au cours de l'étude dont 13 (8%) survenus suite à un EI considéré comme lié au traitement : 7 dans le groupe isavuconazole (dont 2 liés à l'infection fongique) et 6 dans le groupe voriconazole (dont 2 liés à un arrêt cardiaque).

Tableau 6. Principaux résultats de tolérance de l'étude SECURE

	Isavuconazole (n=257)	Voriconazole (n=259)
EI	247 (96,1%)	255 (98,5%)
EI lié au traitement	109 (42,4%)	155 (59,8%)
EI grave	134 (52,1%)	149 (57,5%)
EI grave lié au traitement	28 (10,9%)	29 (11,2%)
EI menant à un arrêt du traitement	37 (14,4%)	59 (22,8%)
EI menant au décès	62 (24,1%)	72 (27,8%)
EI lié au traitement menant au décès	7 (2,7%)	6 (2,3%)
Décès après la première dose	81 (31,5%)	87 (33,6%)

Etude VITAL :
Au moins un EI a été rapporté chez 95% des patients (73% des insuffisants rénaux et 53% des non insuffisants rénaux) dont 41% considérés comme liés au traitement (Tableau 7). Les EI les plus fréquents ont été (insuffisants rénaux et non insuffisants rénaux) : nausées (32% et 17%), vomissements (27% et 23%) et diarrhées (27% et 13%).
Des EI graves ont été observés chez 61% des patients dont 9% considérés comme liés au traitement (7% chez les insuffisants rénaux et 10% en l'absence d'insuffisance rénale). Les plus

fréquents ont été : insuffisance rénale aigue (6%), pneumonie (5%), choc septique (4%), insuffisance respiratoire (3%) et douleur abdominale (3%). Les EI ayant entrainé l'arrêt du traitement ont été moins fréquents dans le groupe isavuconazole (14% versus 23%). Au total, 47 décès sont survenus au cours de l'étude dont 4 suite à un choc septique chez des patients insuffisants rénaux.

Tableau 7. Principaux résultats de tolérance de l'étude VITAL

	Insuffisant rénal (n=59)	Non-insuffisant rénal (n=87)	Total (n= 146)
EI	59 (100,0%)	80 (92,0%)	139 (95,2%)
EI lié au traitement	26 (44,1%)	34 (39,1%)	60 (41,1%)
EI grave	43 (72,9%)	46 (52,9 %)	89 (61,0%)
EI grave lié au traitement	4 (6,8%)	9 (10,3%)	13 (8,9%)
EI menant à un arrêt du traitement	11 (18,6%)	8 (9,2%)	19 (13,0%)
EI menant au décès	21 (35,6%)	23 (26,4%)	44 (30,1%)
EI lié au traitement menant au décès	1 (1,7%)	0	1 (0,7%)
Décès	24 (40,7%)	23 (26,4%)	47 (32,2%)

Synthèse du RCP :
Selon le RCP et sur la base des données cliniques de 403 patients atteints d'infections fongiques invasives traités par CRESEMBA dans le cadre des études de phase III, les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été : des élévations des tests de la fonction hépatique (8%), des nausées (7%), des vomissements (6%), une dyspnée (3%), des douleurs abdominales (3%), une diarrhée (3%), une réaction au niveau du site d'injection (2%), des céphalées (2%), une hypokaliémie (2%) et des éruptions cutanées (2%).
Les effets indésirables ayant le plus fréquemment entraîné un arrêt de traitement ont été : un état de confusion (0,7%), une insuffisance rénale aiguë (0,7%), une élévation de la concentration de bilirubine dans le sang (0,5%), des convulsions (0,5%), une dyspnée (0,5%), une épilepsie (0,5%), une insuffisance respiratoire (0,5%) et des vomissements (0,5%).

8.2.2 Risques particuliers

Certains risques particuliers sont mis en évidence dans le RCP, notamment :
- Les réactions d'hypersensibilité,
- Les réactions cutanées sévères, dont le syndrome de Stevens-Johnson,
- Les effets cardiovasculaires, dont le raccourcissement de l'intervalle QT (concentration-dépendant),
- La toxicité hépatique.

Les risques importants, identifiés ou potentiels, suivis dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) européen associé à l'AMM de CRESEMBA sont notamment : hépatotoxicité, réactions liées à la perfusion, réactions cutanées sévères, arythmies liées à un raccourcissement de l'intervalle QT et développement de résistance.

08.3 Données d'utilisation

CRESEMBA a fait l'objet d'une ATU nominative depuis novembre 2014. En date du 12 octobre 2015, 8 patients avaient été traités dans le cadre de cette ATU : 2 pour un diagnostic d'aspergillose invasive, 5 pour un diagnostic de mucormycose et un patient pour une IFI de type aspergillose ou mucormycose.

08.4 Résumé & discussion

CRESEMBA est un antimycosique triazolé à large spectre à base d'isavuconazole disponible sous formes orale et intraveineuse (à administrer avec un set de perfusion muni d'un filtre), disposant d'une biodisponibilité par voie orale élevée (98%). La dose d'entretien recommandée correspond à un flacon ou deux gélules (équivalents à 200 mg d'isavuconazole) une fois par jour, administré en une prise journalière. Contrairement au voriconazole, il peut être utilisé chez les patients insuffisants rénaux et ne nécessite pas d'ajustement posologique en association à la ciclosporine, au sirolimus et au tacrolimus.

Son évaluation repose essentiellement sur deux études de phase III :

- l'étude SECURE, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'isavuconazole par rapport au voriconazole dans le traitement de l'aspergillose invasive ;
- l'étude VITAL, visant à décrire l'efficacité et la tolérance de l'isavuconazole dans le traitement de l'aspergillose invasive chez des patients insuffisants rénaux modérés à sévères et dans le traitement d'IFI rares telles que la mucormycose.

Aspergillose invasive :
Dans l'étude SECURE, réalisée chez 516 patients n'ayant pas reçu de prophylaxie à base d'antifongique azolé, la durée médiane de traitement par isavuconazole a été de 54 jours [1 à 102 jours] et la durée médiane de traitement par voriconazole a été de 51 jours [1 à 88 jours] chez les patients ayant une aspergillose invasive mycologiquement prouvée ou probable. La non-infériorité de l'isavuconazole vis-à-vis du voriconazole a été démontrée sur le taux de mortalité toutes causes 42 jours après le début de traitement (critère principal de jugement) dans la population en intention de traiter modifiée (borne supérieure de l'IC95% de la différence ajustée entre les deux traitements [-7,759% ; 5,683%] inférieure à la borne de non-infériorité prédéfinie au protocole [10%]). Les résultats ont été cohérents pour les différentes populations d'analyse et notamment chez les patients ayant une aspergillose invasive mycologiquement prouvée ou probable (131/527 patients). Ces résultats doivent cependant être interprétés avec précaution en raison du nombre important d'arrêts prématurés de traitement (plus de la moitié des patients), du seuil discutable de la borne de non infériorité choisie (10% en termes de mortalité) et de l'absence de suivi pharmacologique pour le voriconazole.
S'agissant d'une étude de non infériorité dans une maladie entrainant une mortalité importante, la réponse clinique globale aurait dû être le critère de jugement principal, plus cliniquement pertinent. Pour ce critère, les résultats ont été en faveur du voriconazole. Les arrêts de traitement pour cause de réponse thérapeutique insuffisante ont été plus nombreux dans le groupe isavuconazole (15% versus 9% dans le groupe voriconazole) et le devenir des patients en échec (potentiellement difficiles à traiter par la suite) n'a pas été communiqué. Les décès dus à une infection ont également été plus nombreux dans le groupe isavuconazole (15% versus 9% dans le groupe voriconazole) et les trois décès liés à une infection fongique sont survenus dans le groupe isavuconazole.
Dans cette indication, les données d'efficacité issues de l'étude VITAL sont trop limitées pour être prises en compte et l'absence de données comparant l'isavuconazole à l'amphotéricine B liposomale chez les patients insuffisants rénaux ou intolérants au voriconazole est regrettable.

Mucormycose :
Les données sont très limitées dans cette indication rare (étude descriptive menée chez 37 patients atteints de mucormycose dont seuls 11 ont terminé le traitement par isavuconazole). L'amphotéricine B reste actuellement le traitement le mieux documenté dans le traitement de la mucormycose et l'AMM de l'isavuconazole a été restreinte aux patients pour lesquels le traitement par amphotéricine B est inapproprié. Chez ces patients, l'absence de données comparatives versus amphotéricine B ou posaconazole peut être regrettée.

Les données de tolérance disponibles pour l'isavuconazole sont encore limitées mais son profil semble en accord avec celui attendu pour un antifongique azolé avec notamment des perturbations de la fonction hépatique et des atteintes cutanées.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des études cliniques ont été : élévations des tests de la fonction hépatique, nausées, vomissements, dyspnées, douleurs abdominales, diarrhée, réactions au site d'injection, céphalées, hypokaliémies et éruptions cutanées. Dans l'étude SECURE, l'isavuconazole a été globalement mieux toléré que le voriconazole (avec moins d'effets indésirables hépatiques, oculaires ou cutanés), à l'exception des effets respiratoires et notamment des dyspnées.

Au cours du développement de l'isavuconazole, des souches fongiques de sensibilité diminuée ont été identifiées *in vitro*. Les mécanismes de résistance semblent similaires à ceux des autres antifongiques azolés et suggèrent l'existence de résistances croisées.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Aspergillose invasive :
Actuellement, 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 antifongique5[,6].

Au vu des données cliniques, CRESEMBA est une alternative aux options thérapeutiques de 1ère intention dans le traitement de l'aspergillose invasive, notamment chez les patients insuffisants rénaux.

Mucormycose :
En cas de suspicion de mucormycose, un traitement antifongique adapté doit être proposé en urgence pour éviter l'extension et la nécrose, en particulier dans les formes rhino-orbito-cérébrales. Le traitement antifongique de première intention est l'amphotéricine B liposomale (AMBISOME) à fortes doses (≥ 5mg/kg). Le posaconazole (NOXAFIL) peut être utilisé en deuxième intention (hors AMM) chez les patients réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B ou en relais oral après s'être assuré de l'obtention d'une concentration sérique satisfaisante. Un traitement chirurgical large est associé au traitement médicamenteux dès que possible[5,6].

Au vu des données cliniques et des recommandations disponibles, CRESEMBA est une option thérapeutique de 2ème intention chez les patients ne pouvant recevoir l'amphotéricine B (réfractaires, intolérants ou ayant une contre-indication).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

Aspergillose invasive :

◗ Les infections fongiques invasives engagent le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications.
◗ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
◗ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
◗ Il existe des alternatives thérapeutiques.
◗ Il s'agit d'un traitement de 1ère intention.

◗ Intérêt de santé publique :
En France, les aspergilloses invasives représentent environ 25% des infectons fongiques invasive avec une incidence estimée à 1,4 cas pour 100 000 par an, augmentant avec l'âge notamment chez les plus 60 ans ou plus. Chaque année, près de 850 patients hospitalisés en sont atteints parmi lesquels environ 250 décèdent2,3. Elles représentent la deuxième cause de mortalité par infection fongique à l'hôpital et sont la principale cause de morbidité et de mortalité chez les patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. En France, la mortalité à 3 mois due aux aspergilloses invasives reste supérieure à 45%[9]. Les aspergilloses invasives sont donc des situations cliniques graves engageant le pronostic vital dont l'incidence paraît augmentée ces dernières années, notamment en lien avec l'augmentation du nombre de personnes immunodéprimées mais dont le poids sur la santé publique peut néanmoins être considéré comme faible du fait du nombre restreint de patients concernés (moins de 1 000 patients/an).
L'amélioration de la prise en charge des patients à « risque fongique » et la diversification de l'arsenal thérapeutique antifongique, de même que la mise en œuvre de stratégies préventives et prophylactiques de ces infections (isolement des patients les plus à risque), sont des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Programme national de prévention des infections nosocomiales 2009-2013).
Au vu des données disponibles issues principalement d'une étude de non-infériorité versus le voriconazole et compte tenu des traitements existants, il n'est pas attendu de cette spécialité un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité. La tolérance de l'isavuconazole et notamment son utilisation possible chez l'insuffisant rénal représente un avantage, en particulier chez un nombre limité de patients pour lesquels un traitement par voriconazole ne pourrait être utilisé.
En conséquence, et au vu de la population concernée, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour cette spécialité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CRESEMBA est important dans le traitement de l'aspergillose invasive.

Mucormycose :

◗ Les infections fongiques invasives engagent le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications.
◗ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

[9] Lortholary et al. Epidémiologie de l'aspergillose invasive en France : résultat du réseau SAIF (2005-2007). BEH n° 12-13 p121-128. Avril 2013.

◗ Le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être estimé en raison du faible nombre de données disponibles dans cette indication.
◗ Il existe des alternatives thérapeutiques.
◗ Il s'agit d'un traitement de 2ème intention.

◗ Intérêt de santé publique :
En France, les mucormycoses représentent moins de 2% des infectons fongiques invasives avec une incidence estimée à 0,1 cas pour 100 000 par an. Chaque année, près de 50 patients hospitalisés en sont atteints et environ 10 en décèdent2,3,4. Les mucormycoses sont donc des situations cliniques graves engageant le pronostic vital dont l'incidence paraît en augmentation d'environ 7 % par an au cours des dix dernières années[10] mais dont le poids sur la santé publique reste faible du fait de leur rareté (environ 50 patients concernés/an).
L'amélioration de la prise en charge des patients à « risque fongique » et la diversification de l'arsenal thérapeutique antifongique, de même que la mise en œuvre de stratégies préventives et prophylactiques de ces infections, sont des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Programme national de prévention des infections nosocomiales 2009-2013).
Au vu du peu de données disponibles, basées sur une étude observationnelle ouverte portant sur 37 patients, l'impact de cette spécialité en termes de morbi-mortalité est difficilement évaluable.
En conséquence, et au vu de la population concernée, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour cette spécialité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CRESEMBA est important dans le traitement de la mucormycose chez les patients pour lesquels le traitement par amphotéricine B est inapproprié.

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.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au vu des données disponibles, la Commission considère que CRESEMBA n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la prise en charge :
- **des aspergilloses invasives, et**
- **des mucormycoses.**

010.3 Population cible

La population cible de CRESEMBA est représentée par les patients atteints :
- d'une aspergillose invasive, ou
- d'une mucormycose chez lesquels un traitement par amphotéricine B est inapproprié.

<u>Aspergillose invasive</u> :
En France, selon une estimation réalisée à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par Bitar *et al*2, l'incidence de l'aspergillose invasive était de 1,8 cas pour 100 000 en 2010.

[10] Bitar D et al. Increasing incidence of zygomycosis (mycormycosis), France, 1997-2006. Emerging Infectious Diseases 2009;15:1395-1""401.

Sur cette base et en considérant la population française en 2015 (66,3 millions de personnes selon les données de l'INSEE[11]), **la population cible de CRESEMBA dans le traitement de l'aspergillose invasive peut être estimée à environ 1 200 patients par an.**

Mucormycose :
En France, selon une estimation réalisée à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par Bitar *et al*[2], l'incidence de la mucormycose était de 0,12 cas pour 100 000 en 2010. Parmi eux, la proportion de patients inéligibles à un traitement par amphotéricine B n'est pas quantifiable.

Sur cette base et en considérant la population française en 2015 (66,3 millions de personnes selon les données de l'INSEE[11]), **le nombre de patients atteints de mucormycose peut être estimé à environ 80 patients par an. La population cible de CRESEMBA dans cette indication sera donc vraisemblablement très restreinte car son utilisation est limitée aux patients ne pouvant recevoir l'amphotéricine B.**

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