

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

CRESEMBA (isavuconazole), antifongique

Pas d'avantage clinique démontré par rapport aux autres antifongiques de référence dans la prise en charge des aspergilloses invasives et des mucormycoses

L'essentiel

- ▶ CRESEMBA est un nouvel antifongique azolé disponible sous formes orale et intraveineuse, qui a l'AMM dans le traitement de l'aspergillose invasive et de la mucormycose chez les patients pour lesquels le traitement par amphotéricine B est inapproprié.
- ▶ Il n'a pas démontré d'avantage clinique en termes d'efficacité par rapport au voriconazole (VFEND) dans le traitement de l'aspergillose invasive
- ▶ Les données sont très parcellaires dans le traitement de la mucormycose.
- ▶ Comme les autres antifongiques azolés, son profil de tolérance est marqué par des perturbations de la fonction hépatique et des atteintes cutanées.
- ▶ Il est une option thérapeutique de première intention dans le traitement de l'aspergillose invasive et de seconde intention dans le traitement de la mucormycose, notamment chez les patients insuffisants rénaux.

Stratégie thérapeutique

- 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 par voriconazole ou posaconazole est ensuite envisagé. L'exérèse de la lésion aspergillaire par chirurgie peut également être utilisée en complément du traitement antifongique.
- 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 à fortes doses ($\geq 5\text{mg/kg}$). Le posaconazole (NOXAFIL) est 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.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
CRESEMBA est une alternative aux options thérapeutiques de 1^{ère} intention dans le traitement de l'aspergillose invasive, notamment chez les patients insuffisants rénaux.
C'est une option thérapeutique de 2^{ème} intention chez les patients ne pouvant recevoir l'amphotéricine B (réfractaires, intolérants ou ayant une contre-indication) dans le traitement de la mucormycose.

Données cliniques

- Dans le traitement de l'aspergillose invasive, une étude versus voriconazole a été réalisée chez 516 patients n'ayant pas reçu de prophylaxie à base d'antifongique azolé. La durée médiane de traitement a été de 54 jours [1 à 102 jours] avec l'isavuconazole et de 51 jours [1 à 88 jours] avec le voriconazole. 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). Ces résultats doivent 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 entraînant une mortalité importante, la réponse clinique globale aurait dû être le critère de jugement principal, plus cliniquement pertinent. Pour ce critère de mortalité, 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 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 le traitement de la 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 cette indication 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 sont encore limitées mais le profil du médicament 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 : élévation des tests de la fonction hépatique, nausées, vomissements, dyspnée, douleurs abdominales, diarrhée, réactions au site d'injection, céphalées, hypokaliémie et éruptions cutanées. Dans l'étude comparative versus voriconazole, l'isavuconazole a été globalement mieux toléré (avec moins d'effets indésirables hépatiques, oculaires ou cutanés), à l'exception des effets respiratoires et notamment d'observations de dyspnée.
- 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.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par CRESEMBA est important.
- CRESEMBA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des aspergilloses invasives et des mucormycoses.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 16 mars 2016 (CT-14849) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »