

RECOMMANDATION FINALE du CCCEM par suite du RÉEXAMEN et MOTIFS de la RECOMMANDATION

POSACONAZOLE (Spriafil^{MC} – Schering-Plough Canada Inc.)

Description :

Le posaconazole est un antifongique triazolé d'usage autorisé chez le patient âgé de 13 ans ou plus dans :

- la prophylaxie des infections par *Aspergillus* et *Candida* en présence d'un risque élevé d'apparition de ces infections en raison notamment d'une neutropénie prolongée ou d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques;
- le traitement des aspergilloses invasives chez les patients intolérants ou réfractaires à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole;
- le traitement des candidoses oropharyngées.

Présentation :

Le médicament se vend en suspension orale d'une teneur de 40 mg/mL.

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande de ne pas inscrire le posaconazole sur la liste des médicaments assurés.

Motifs de la recommandation :

Le Comité a examiné les trois indications approuvées du posaconazole de façon distincte.

*Prophylaxie des infections dues à *Aspergillus* ou à *Candida**

1. Le posaconazole est plus efficace que le fluconazole s'agissant de diminuer l'incidence des aspergilloses invasives avérées ou probables en présence de neutropénie marquée, qui confère un risque élevé. Rien d'étonnant à cela étant donné l'inefficacité du fluconazole contre le micro-organisme *Aspergillus*. Les données probantes issues de la comparaison entre le posaconazole et d'autres antifongiques moins coûteux actifs contre *Aspergillus* sont insuffisantes.
2. Le posaconazole et le fluconazole sont d'efficacité équivalente dans la prévention des infections par *Candida* en présence de neutropénie marquée, qui confère un risque élevé.
3. Le coût du posaconazole à la posologie recommandée dans la prophylaxie des infections fongiques, soit 200 mg trois fois par jour, est de 141 \$ par jour, ce qui est beaucoup plus cher que les autres antifongiques d'administration orale.

Traitement des aspergilloses invasives

1. Les données probantes appuyant l'utilisation du posaconazole dans le traitement des aspergilloses invasives proviennent d'un essai clinique comptant un groupe témoin historique, tandis que l'efficacité dans cette indication d'autres antifongiques a été démontrée par des essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR). Le Comité estime que les données probantes étayant l'efficacité du posaconazole sont insuffisantes, qu'il est donc impossible pour le moment de déterminer sa place dans cette indication.
2. Le coût du posaconazole à la posologie recommandée dans le traitement des aspergilloses invasives, à savoir 800 mg par jour en deux ou quatre prises, est de 188 \$ par jour, beaucoup plus élevé que celui du voriconazole (190 \$ le premier jour, puis 95 \$ par jour) et que celui de l'itraconazole (de 16 \$ à 35 \$ par jour).

Traitement des candidoses oropharyngées

1. Un ECR mentionne que le posaconazole est de même efficacité que le fluconazole dans le traitement des candidoses oropharyngées. Toutefois, le traitement par le posaconazole est beaucoup plus cher que le traitement par le fluconazole (359 \$ contre 62 \$ le traitement de 14 jours).

Synthèse des constatations du Comité :

Prophylaxie des infections dues à Aspergillus ou à Candida

Le Comité a examiné une étude méthodique d'ECR évaluant le posaconazole auprès de patients présentant un risque élevé d'infections fongiques systémiques. Deux essais cliniques sur le posaconazole en prophylaxie satisfont les critères de sélection de l'étude méthodique. L'un d'eux compte 602 patients présentant une neutropénie due à la chimiothérapie et compare, sans insu, le posaconazole (n=304) avec le fluconazole (n=240) ou l'itraconazole (n=58), le choix de l'un des ces deux comparateurs étant à la discrétion du chercheur du centre. Les patients répartis au hasard dans le groupe de l'itraconazole sont trop peu nombreux pour qu'il soit possible d'établir une comparaison valable entre ce médicament et le posaconazole. L'autre essai clinique compare en vertu d'un mécanisme à double insu le posaconazole et le fluconazole dans un groupe de 600 receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques atteints de la maladie du greffon contre l'hôte. Les deux essais cliniques font état d'une amélioration statistiquement significative sous l'effet du posaconazole dans la prévention des aspergilloses invasives (nombre de patients à traiter de 17 à 21). L'essai sans insu est le seul à constater que le posaconazole amène une réduction statistiquement significative de l'incidence des infections fongiques invasives, avérées ou probables, et de la mortalité toutes causes confondues.

L'évaluation économique du médicament dans cette indication, présentée par le fabricant, suppose que les patients traités par le posaconazole auront un risque moindre d'infections fongiques et, par conséquent, un séjour hospitalier moins long (et à moindre coût) que les patients traités par le fluconazole. Étant donné l'incertitude qui règne au sujet de l'efficacité (et le problème du comparateur approprié), mentionnée ci-dessus, et le fait que les essais cliniques ne mesurent pas la durée du séjour hospitalier, le Comité est d'avis que la rentabilité du posaconazole dans cette indication est encore indéterminée.

Traitement des aspergilloses invasives

Le Comité a examiné une étude méthodique portant sur des essais cliniques comparatifs et des essais cliniques non comparatifs évaluant le posaconazole dans le traitement de patients atteints d'une aspergillose invasive, réfractaires ou intolérants au traitement antifongique classique. Un essai clinique, sans répartition aléatoire, examine le posaconazole dans un sous-groupe de 107 cas d'aspergillose invasive probable, tirés d'un groupe de 330 patients déjà traités par le posaconazole, et il compare ce groupe à un groupe de 86 patients appariés issus d'une cohorte historique. Le principal critère de jugement de l'essai est la réponse globale à la fin du traitement, telle qu'elle est déterminée par un comité d'examen des données anonymes; selon ce critère, le taux de réponse dans le groupe du posaconazole est

Programme commun d'évaluation des médicaments

de 42 %, alors qu'il est de 26 % dans le groupe témoin, soit une différence statistiquement significative. Toutefois, cette différence d'efficacité tient pour la plupart à la différence sous l'angle de la réponse partielle (36 % contre 15 %) plutôt qu'à la différence en matière de réponse complète (7 % contre 9 %). La véritable efficacité relative du posaconazole est difficile à cerner en raison de la structure d'étude sans répartition aléatoire, des divers traitements dans le groupe témoin et du biais potentiel causé par la comparaison avec un groupe témoin rétrospectif.

Traitement des candidoses oropharyngées

Le Comité a examiné une étude méthodique d'ECR évaluant le posaconazole dans le traitement de candidoses oropharyngées. Un ECR comparant le posaconazole et le fluconazole est conforme aux critères de sélection de l'étude méthodique, et il constate que les deux médicaments sont d'égale efficacité.

Le posaconazole est un inhibiteur de l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450, et il peut causer certaines interactions médicamenteuses graves d'où la nécessité d'une surveillance étroite et d'une prise en charge hâtive.

À souligner :

1. Le Comité a tenu compte des données publiées et des données inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.

Contexte :

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. Ces recommandations sont fondées sur l'étude des données probantes quant à l'efficacité clinique et à l'innocuité du médicament concerné, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles. Ainsi, devant un nouveau médicament plus coûteux que les autres traitements, le Comité évalue s'il présente des avantages qui justifient son prix supérieur. Quand il recommande de ne pas inscrire le médicament sur la liste, c'est qu'il est préoccupé par le fait que les désavantages semblent l'emporter sur les avantages ou qu'il n'est pas certain que le médicament représente un ajout utile pour les régimes d'assurance médicaments publics.