

Nancy, le 23 janvier 2017

AVIS DE LA COMMISSION SPECIALISEE DES ANTI-INFECTIEUX SUR LE REFERENCEMENT DE CRESEMBA® (isavuconazole)

La commission spécialisée des anti-infectieux s'est réunie le 28 novembre 2016 pour étudier le référencement de CRESEMBA® (isavuconazole).

L'isavuconazole est un nouveau dérivé triazolé antifongique développé par le laboratoire BASILEA pour le traitement des aspergilloses invasives et des infections à mucormyose.

Il présente comme avantage par rapport à son principal comparateur, le voriconazole, un meilleur profil de tolérance, notamment sur le plan hépatique, cutané, oculaire et rénal (il ne contient pas de cyclodextrine et peut donc être utilisé chez les patients insuffisants rénaux, y compris au stade terminal). Il présente également moins d'interactions médicamenteuses (inhibiteur modéré du CYP 3A4/5, et pas d'action sur le CYP 2C19) et ne nécessite pas d'ajustement posologique avec la ciclosporine, le sirolimus et la tacrolimus (surveillance des concentrations plasmatiques).

Son évaluation repose sur deux études de phase III :

- Etude SECURE (1) (non infériorité, contrôlée, randomisée, double aveugle), qui a évalué l'efficacité et la tolérance de l'isavuconazole par rapport au voriconazole dans le traitement de l'aspergillose invasive ou d'autres infection fongiques invasives dues à des filamenteux. Cette étude conclut à la non-infériorité clinique de l'isavuconazole versus le voriconazole, et rapporte moins d'effets indésirables avec l'isavuconazole.
- Etude VITAL (2) (non comparative), qui a décrit l'efficacité et la tolérance de l'isavuconazole dans le traitement des infections à mucormyose. La conclusion va dans le sens d'une efficacité similaire à l'Amphotéricine B dans le traitement des infections à mucormyose, avec une meilleure tolérance.

CRESEMBA® a obtenu son AMM en octobre 2015 dans les indications suivantes :

- Traitement de l'aspergillose invasive, en alternative aux options thérapeutiques de 1^{ère} intention, notamment chez les patients insuffisants rénaux.
- Traitement de la mucormyose chez les patients pour lesquels le traitement par Amphotéricine B est inapproprié (réfractaires, intolérants ou ayant une contre-indication), en option thérapeutique de 2^{ème} intention.

La Commission de la Transparence de la HAS (avis du 16 mars 2016) a estimé que le service médical rendu est important dans les indications de l'AMM.

CRESEMBA® est disponible en flacon pour perfusion IV dosé à 200mg et en gélule dosée à 100mg. Son utilisation nécessite une dose de charge de 200mg toutes les 8h pendant 48h. La posologie d'entretien est de 200mg une fois par jour. Les gélules peuvent être prises pendant ou en dehors des repas.

Son prix journalier a été fixé (Journal Officiel du 15/12/2016) à 391 euros pour la forme IV et 96 euros pour la forme orale. CRESEMBA® est rétrocéderable.

Au vu de ces éléments, la Commission Spécialisée des Anti-Infectieux décide de référencer CRESEMBA® au CHU de Nancy pour son utilisation dans le cadre de son AMM, et en privilégiant son utilisation par rapport au voriconazole dans le traitement des aspergilloses invasives chez les patients insuffisants rénaux et/ou à risque d'interactions médicamenteuses.

Chaque prescription devra être validée par un infectiologue.

Cette décision pourra être revue si de nouvelles données ou de nouvelles recommandations permettent d'élargir les conditions de prescription de l'isavuconazole

Docteur S. HENARD
Présidente de la CSAI

- (1) Maertens JA et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary 2015 treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi : a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016 ;387 :760-9
- (2) Marty FM et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis : a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis.* Mar 2016