

REUNION COMMISSION N° 413 DU 21 DECEMBRE 2006

**Fiche de synthèse**  
**Evaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché**  
**de LORAMYC 50 mg, comprimé bio-adhésif**

Les Laboratoires BioAlliance Pharma ont déposé le 5 septembre 2005, une demande d'AMM nationale pour une nouvelle présentation galénique du miconazole. Cette future AMM fera l'objet d'une reconnaissance mutuelle avec la France pour état référent (RMS), les autres pays concernés seraient la Belgique, l'Allemagne, l'Espagne, l'Italie, le Royaume-Uni et la Suède.

**1<sup>ère</sup> phase de l'évaluation**

Le miconazole est présenté ici sous forme de comprimé bio-adhésif à la dose de 50 mg pour une action locale revendiquant l'indication de candidose oropharyngée chez les personnes avec facteur de risque notamment les sujets immunodéprimés, les patients atteints de cancer ou de maladies chroniques.

La posologie revendiquée était une application d'un comprimé une fois par jour pour une durée de 7 à 14 jours, pour une utilisation chez le sujet  $\geq 7$  ans.

Il existe actuellement une AMM française de miconazole pour usage local (Daktarin 2%, gel buccal) dans le traitement des mycoses de la cavité buccale : muguet, perlèche, glossites, gingivites, stomatites. Ce gel peut être utilisé 4 fois par jour pour une durée de 7 à 15 jours :

- chez le nourrisson et l'enfant à la dose d'une cuillère-mesure (soit 250 mg/j de miconazole)
- chez l'adulte à la dose de 2 cuillères-mesure (soit 500 mg/j de miconazole).

Cette demande d'AMM a été évaluée par le Groupe de Travail Anti-infectieux N°194 du 5 décembre 2005, au plan clinique. La demande d'AMM de Loramyc en comprimé bio-adhésif est constituée d'une étude de biodisponibilité et de 2 études cliniques : une étude randomisée comparative versus miconazole gel chez des adultes atteints de cancer de la tête et du cou ayant subi des radiothérapies et une étude en ouvert non comparative chez des adultes infectés par le VIH.

**Pharmacocinétique**

Une étude de biodisponibilité randomisée a été conduite chez 18 volontaires sains, en comparaison au gel buccal Daktarin 2% pour déterminer les concentrations salivaires et plasmatiques et la tolérabilité (idem RAPPE) locale de ce comprimé bio-adhésif. Le comprimé à 50 mg a présenté un meilleur profil cinétique dans la salive que le gel, à passage systémique équivalent.

**Clinique**

L'étude de phase III BA2002/01/03 chez les patients VIH positifs ayant été réalisée en ouvert et sans groupe contrôle, elle n'est donc prise en compte qu'en support de l'étude clinique comparative principale.

L'étude de phase III\_BA2002/01/02, randomisée, contrôlée, ouverte, de non-infériorité, comparant Loramyc 50 mg au gel buccal de miconazole à 2%, chez 282 adultes atteints de cancer de la tête et du

cou, ayant subi des radiothérapies a montré sur le critère d'efficacité principal à J14 en per protocole une différence des taux de réponses complètes ou partielles de 54,72%-57,94% = -3,22% (IC 95% : -16,7% ; 10,3%) en faveur du traitement par comprimé bio-adhésif.

L'étude a été planifiée comme un essai de non-infériorité en supposant une efficacité de 50% dans le bras de référence (miconazole gel). Le choix de la borne de non-infériorité à 20% est discutable. En effet, une borne large à 20% a été fixée alors que dans des études similaires, une borne de non-infériorité à 10 ou 15% est utilisée. Cependant, les résultats observés sont compatibles avec une borne autour de 10%.

Toutefois, une **MESURE D'INSTRUCTION** a été émise par le Groupe de Travail Anti-infectieux, les compléments d'information suivants ayant été jugés nécessaires :

### **1/ au plan pharmacocinétique**

Afin de s'assurer qu'aucun patient n'ait été exposé à des concentrations sub-optimales par rapport à la CMI du *Candida albicans*, le laboratoire devra fournir les concentrations salivaires des patients pour lesquels les durées d'adhésion étaient inférieures à la moyenne.

### **2/ au plan clinique**

Afin de conforter la démonstration d'efficacité fournie par l'étude réalisée chez des adultes atteints de cancer de la tête et du cou ayant subi des radiothérapies, le laboratoire devra apporter une justification clinique à la conclusion de non-infériorité. Pour cela le laboratoire devra notamment étayer ce que la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre la référence et le produit testé (54,72% - 57,94% = -3,2% (IC95% : -16,7% ; **10,3%**) représente dans la part de l'efficacité du miconazole par rapport au placebo.

Le Groupe de Travail Anti-infectieux a considéré de façon consensuelle que cette nouvelle formulation du miconazole constitue une amélioration par rapport au gel buccal actuellement disponible.

En effet, cette formulation permet une simplification des modalités d'administration (une administration quotidienne) et présente un meilleur profil pharmacocinétique (concentrations salivaires nettement supérieures à celles obtenues avec le gel).

De plus, le laboratoire a versé deux études cliniques, l'une randomisée comparative versus miconazole gel chez le patient atteint d'un cancer tête et cou après radiothérapie et l'autre en ouvert non comparative, chez le patient infecté par le VIH.

Le niveau de démonstration apporté par le dossier clinique versé pourrait être jugé acceptable en vue de l'AMM de cette nouvelle formulation galénique, sous réserve des compléments d'information pharmacocinétiques et cliniques qui devront être apportés par le laboratoire.

L'avis du Groupe de Travail Anti-infectieux a été approuvé par la Commission d'AMM N°394 du 05/01/2006 à l'unanimité et la mesure d'instruction a été notifiée le 1<sup>er</sup> février 2006.

### **2<sup>ème</sup> phase de l'évaluation**

Les réponses à la mesure d'instruction apportées par le laboratoire ont été évaluées par le Groupe de Travail Anti-infectieux N°200 du 15 mai 2006 et elles ont été considérées comme acceptables. Un avis favorable à l'octroi de l'AMM a donc été émis.

Compte tenu des limites des données disponibles (estimation se basant sur des études anciennes en l'absence d'étude comparant le traitement de référence gel au placebo), il n'est pas possible d'exclure que la fraction potentiellement perdue de l'effet du traitement de référence (miconazole gel) par rapport au placebo puisse être comprise **entre 29,7% et 53,8%**.

Néanmoins, il a été pris en compte que dans l'étude miconazole comprimé bio-adhésif versus miconazole gel versée à l'appui de la demande, l'estimation de la différence d'efficacité entre les 2 formes était toujours en faveur du comprimé bio-adhésif, résultat suggérant que le miconazole comprimé bio-adhésif apporte un gain par rapport à la forme gel.

De plus, les données pharmacocinétiques obtenues avec la nouvelle formulation galénique par rapport à la forme gel, ne sont pas en faveur de l'hypothèse d'une réduction d'efficacité avec cette nouvelle forme.

Par conséquent, il a été démontré que l'efficacité du comprimé bio-adhésif Loramyc est non-inférieure à celle du gel.

Au total, au vu du dossier original et des compléments versés et compte tenu de l'absence de données d'efficacité dans la population pédiatrique, le Groupe de Travail Anti-infectieux a conclu de façon consensuelle à un avis favorable à l'octroi de l'AMM du miconazole comprimé bio-adhésif, uniquement dans la population adulte ( $\geq 18$  ans), dans l'indication suivante :

"Traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés notamment les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou ayant reçu un traitement par radiothérapie et chez les patients infectés par le VIH."

L'avis du Groupe de Travail Anti-infectieux a été approuvé par la Commission d'AMM N°406 du 07/09/2006 à l'unanimité.

### **CONCLUSION**

Au vu des ces éléments un avis favorable à l'octroi de l'AMM a été proposée le 07/09/2006. La décision a été notifiée au demandeur le 10 octobre 2006.