

LORAMYC 50 mg, comprimé muco-adhésif
Rapport d'évaluation (septembre 2006)

INTRODUCTION

LORAMYC 50 mg, comprimé muco-adhésif

Demandeur :	BioAlliance Pharma
Date de la demande :	5 septembre 2005
Substance active :	miconazole
Indication revendiquée :	traitement des candidoses oropharyngées chez des personnes à risque de développer cette pathologie y compris les personnes immunodéprimées, les patients atteints de cancers ou de maladies chroniques
Posologie revendiquée :	application d'un comprimé une fois par jour pendant 7 à 14 jours
Mode d'action :	fongistatique et fongicide par action locale
Intérêt du médicament :	- nouvelle formulation du miconazole en comprimé muco-adhésif à appliquer sur la gencive - une prise par jour

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Les données chimiques et pharmaceutiques satisfont aux exigences actuelles et n'appellent pas de commentaire particulier.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Aucune étude de toxicologie n'a été réalisée. Seuls des résumés d'études sur le miconazole extraits de la littérature ont été versées. Aucune donnée sur les éventuelles impuretés n'a été fournie.

Si la forme pharmaceutique et les quantités de miconazole mises en jeu (50 mg) ne justifiaient pas d'études précliniques, l'absence d'une étude de sensibilisation n'a pas été justifiée.

Il a donc été demandé au laboratoire de réaliser une étude de tolérance locale sur poche jugale de hamster et un test de sensibilisation (LLNA : Local Lymph Node Assay) chez la souris.

Les études de tolérance locale n'ayant révélé aucune toxicité particulière, les réponses ont été jugées satisfaisantes et un avis favorable a été émis au plan préclinique

Les données précliniques n'indiquent pas de risque particulier sur la base des études de toxicité (dose unique, dose répétée), de génotoxicité, de carcinogénicité et de reproduction

3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Non applicable

4. DONNEES CLINIQUES

Les candidoses oropharyngées sont habituellement traitées par le gel buccal de miconazole en application locale (seule forme locale aujourd'hui disponible) ou en cas de lésions étendues, par voie générale avec l'amphotéricine B, le fluconazole, la nystatine, l'itraconazole ou le kétoconazole.

4.1 RECHERCHE DE DOSE

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 tolérance locale de ce comprimé muco-adhésif.

Le gel buccal Daktarin 2% miconazole) a une AMM française pour usage local dans le traitement des mycoses de la cavité buccale : muguet, perlèche, glossites, gingivites, stomatites, à appliquer 4 fois par jour pendant 7 à 15 jours.

L'application d'un comprimé de Loramyc à 50 mg et à 100mg a été comparée à 3 applications de gel buccal à la dose de 125 mg chacune sur une journée.

Pour l'évaluation pharmacocinétique, la libération du principe actif a été évaluée sur la valeur minimale de la C_{max} (concentration salivaire de 0.4 µg/ml) qui correspond à la concentration obtenue 3 heures après l'application du gel buccal, utilisé comme traitement de référence.

Après administration d'un comprimé à 100 mg, les valeurs moyennes de la C_{max} et AUC_{0-24h} sont environ 2 fois plus importantes que celles obtenues avec le comprimé à 50 mg, et 10 et 18 fois supérieures à celles obtenues après 3 administrations de gel buccal, respectivement. La variabilité inter-individuelle est très élevée (coefficients de variation de 63 à 152%) ; ceci peut s'expliquer par le site d'administration.

Pharmacocinétique du miconazole dans la salive	50 mg	100 mg	Gel buccal
C_{max} (µg/ml)			
Moyenne (sd)	15.07 (16.21)	39.06 (49.29)	1.61 (1.62)
Min-max	0.45-64.75	1.72-179.51	0-6.59
CV %	107.56	126.20	100.92
50 mg/100 mg vs gel	P<0.0001		
50 mg vs 100 mg	P=0.001		
T_{max} (h)			
médiane	7	6	4 [#]
Min-max	2-24.13	3-12	0.5-9
AUC(0-24) (µg.h/ml)			
Moyenne (sd)	55.23 (35.09)	136.16 (149.54)	3.10 (4.20)
Min-max	0.45-128.32	2.01-606.96	0-24.19
CV %	63.54	109.82	152.07
50 mg/100 mg vs gel	P<0.0001		
50 mg vs 100 mg	P=0.01		

0.5 h après la 2^{ème} application

Pour évaluer la réponse clinique, le seuil de 1 µg/ml de concentration salivaire a été choisi, correspondant à la limite inférieure de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) des souches *C. albicans*.

La durée pendant laquelle les concentrations salivaires sont supérieures à 0.4µg/ml et 1µg/ml était toujours plus longue qu'avec le gel buccal, 10-13h vs 1,5h et 7h vs 0,6h respectivement.

Les concentrations plasmatiques mesurées après administration des 3 formes (50 mg/100 mg/gel) ont montré que le passage systémique du miconazole est faible et similaire pour les comprimés et le gel

buccal .

La durée moyenne d'adhésion était de 15 heures pour chaque comprimé, les valeurs minimales étant de 9,6 et 4,8 heures pour les comprimés à 50 et 100 mg, respectivement.

Au total, le comprimé à 50 mg présente un meilleur profil cinétique dans la salive que le gel, à passage systémique équivalent.

Cependant, un complément d'information a été demandé afin de s'assurer qu'aucun patient n'ait été exposé à des concentrations sub-optimales de miconazole par rapport à la CMI du *Candida albicans*. Les concentrations salivaires des patients pour lesquels les durées d'adhésion étaient inférieures à la moyenne ont été fournies par le laboratoire. Pour ces sujets, les concentrations salivaires étaient supérieures à 1 µg/ml (CMI du *Candida albicans*) pendant plusieurs heures.

La réponse a donc été jugée satisfaisante.

Cette formulation présente donc un meilleur profil pharmacocinétique, les concentrations salivaires obtenues avec le comprimé muco-adhésif étant nettement supérieures à celles obtenues avec le gel.

4.2 EFFICACITE

Deux études cliniques ont été fournies : l'étude BA2002/01/03 réalisée en ouvert, non comparative chez des adultes infectés par le VIH et l'étude BA2002/01/02 randomisée comparative versus miconazole gel chez des adultes atteints de cancer de la tête et du cou ayant subi des radiothérapies.

Etude clinique BA2002/01/03

Il s'agissait d'une étude de phase III, ouverte, non comparative chez les patients VIH positifs avec une candidose oropharyngée. Le critère d'efficacité principal était le taux de succès défini par une réponse complète ou partielle, en fin de traitement (J15). L'objectif était de démontrer une efficacité clinique $\geq 70\%$ à J15. La durée du suivi post traitement était de 30 jours soit jusqu'à J45.

Deux analyses intermédiaires étaient prévues après l'inclusion de 20 et 40 patients. L'étude a été arrêtée après la 1^{ère} analyse intermédiaire (n=25) car le taux de réponse était supérieur à 80%. Le tableau suivant regroupe les résultats de l'analyse en intention de traiter (ITT) et per protocole (PP).

	ITT N=25	PP N=19
J7		
Succès	20 (80%)	17 (89.5%)
réponse complète	7 (28.0%)	5 (26.3%)
réponse partielle	13 (52.0%)	12 (63.2%)
Echec	0	0
pas de changement	1 (4.0%)	0
aggravation	4 (16.0%)	2 (10.5%)
Données manquantes		
J15		
Succès	21 (84.0%)	18 (94.7%)
réponse complète	13 (52.0%)	12 (63.1%)
réponse partielle	8 (32.0%)	6 (31.6%)
Echec	1 (4.0%)	1 (5.2%)
pas de changement	0	0
aggravation	3 (12.0%)	0
Données manquantes		
Rechute à J45	n=19	n=17
oui	8 (32%)	8 (42.1%)
non	11 (68%)	9 (57.9%)

Treize patients ont présenté une réponse complète et 8 une réponse partielle à J15. Un seul patient a eu un échec du traitement. A J45, 8 patients sur 19 (32%) ont présenté une rechute.

Aucun élément en faveur d'une interaction significative avec les antirétroviraux métabolisés par le cytochrome P450 n'a été mis en évidence. Il n'a cependant pas été fait mention de contrôle des dosages plasmatiques dans cette étude. Néanmoins le passage systémique de miconazole étant minime sous forme de comprimé muco-adhésif, il est peu probable qu'une interaction survienne.

Cette étude 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 décrite ci-après.

Étude clinique BA2002/01/02

Méthodologie :

Il s'agissait d'une étude de phase III, 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 et présentant une candidose oropharyngée.

L'étude a été réalisée en ouvert pour l'attribution des traitements mais l'évaluation du critère d'efficacité principal (succès = réponse complète + réponse partielle, après 14 j de traitement), a été faite à l'aveugle selon un score de 0 à 3 selon l'étendue des lésions de la candidose (0=aucune, 1=1 lésion localisée, 2= multiples lésions localisées et 3=lésions étendues et confluentes). Un suivi post-traitement a été mis en place jusqu'à J60 soit 45 jours après la fin du traitement.

Les candidoses œsophagiennes ou systémiques étaient exclues.

Le diagnostic de candidose oropharyngée était aussi mycologique : isolement de plus de 100 Unité Formant une Colonie (UFC) de *Candida spp.* à partir du prélèvement oropharyngé.

Chaque bras de l'étude comportait 141 patients soit n=282. Le recrutement des patients a été effectué en France (50%) et en Afrique du Nord (50%). Le taux d'efficacité attendu dans le bras contrôle a été estimé à 50% et la différence entre le comprimé muco-adhésif et le gel buccal ne devait pas excéder 20%.

Résultats :

Sur le critère d'efficacité principal à J14, l'analyse en intention de traiter modifiée (mITT = tous les patients randomisés avec une évaluation d'efficacité et ayant reçu au moins une dose) a montré une différence de -7,09% en faveur du traitement par comprimé muco-adhésif.

L'analyse en per protocole a montré des taux de réponses complètes ou partielles :

- groupe comprimé 62/107 soit 57,94%
- groupe de référence 58/106 soit 54,72%

soit une différence de **-3,22% (IC 95% : -16,7% ; 10,3%)** en faveur du traitement par comprimé muco-adhésif.

	Miconazole comprimé muco-adhésif	Miconazole gel	Différence
Réponses complètes ou partielles			
per protocole	62/107 (57.94%)	58/106 (54.72%)	-3.22% ; IC 95% = [-16.6% ; 10.3%]
mITT	79/141 (56.03%)	69/141 (48.94%)	-7.09% ; IC 95% = [-18.8% ; 4.8%]
Réponses complètes			
per protocole	57/107 (53.27%)	55/106 (51.89%)	1.38% ; IC 95% = [-15.1% ; 12.3%]
mITT	74/141 (52.48%)	64/141 (45.39%)	-7.09% ; IC 95% = [-19.0% ; 4.8%]

Les taux de rechute à J30 et J60 ont été plus élevés dans le bras comprimé muco-adhésif (20% et 22% respectivement) comparé au bras gel (13% et 17% respectivement) mais le délai de survenue des rechutes n'est pas significativement différent dans les deux bras (test du log-rank).

Pour les autres critères secondaires d'efficacité, présence et gravité des symptômes à J14, progression de la candidose chez les non-répondeurs, réponse mycologique, observance et tolérance, les résultats ont été comparables entre les deux bras.

Points discutés :

L'étude a été planifiée comme un essai de non-infériorité en supposant une efficacité de 50% dans le bras de référence (miconazole gel) sur la base de l'étude Lefebvre 2002 qui comparait le fluconazole et l'amphotéricine B. Il est probable que la possible confusion entre les symptômes attribuables à la candidose et ceux dus à la mucite post-radiothérapie ou post-chimiothérapie, puisse expliquer le faible taux d'efficacité attendu dans le bras de référence.

Le choix de la borne de non-infériorité 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, afin de conforter la démonstration d'efficacité fournie par l'étude BA2002/01/02, il a été demandé au laboratoire d'apporter une justification clinique à la conclusion de non-infériorité, notamment en étayant ce que la limite supérieure (10,3%) de l'intervalle de confiance à 95% de la différence -3,22% (IC 95% : -16,7% ; 10,3%) entre le traitement de référence (miconazole gel) et le produit testé, représente dans la part de l'efficacité du miconazole gel par rapport au placebo.

En réponse, le laboratoire a soumis une synthèse publiée en 2005 dans la *British Medical Journal*, regroupant les résultats disponibles sur l'efficacité des antifongiques dans la candidose orale des adultes recevant une radiothérapie ou une chimiothérapie :

Référence	Population	Médicaments comparés	Critère	Résultats
Hughes 1983	Chimiothérapie adultes et enfants	kétoconazole local versus placebo	réponse clinique J14	72% (26/36) versus <u>20%</u> (4/20)
Shechtman 1984	Chimiothérapie adultes	clotrimazole versus placebo	amélioration clinique	6/7 versus 1/6
Kirkpatrick	candidoses rebelles sans précision	clotrimazole versus placebo	amélioration clinique et mycologique	7/10 versus 0/9
Greenspan	candidoses rebelles sans précision	clotrimazole versus placebo	amélioration clinique	6/11 versus 1/11

Le laboratoire a conclu que l'efficacité du placebo chez ces patients immunodéprimés n'excédait pas 20% (Hugues, 1983). L'effet du miconazole gel versus placebo peut donc être estimé à +25.4% (= 45.4%-20%), 45.4% représentant le taux de réponses complètes du gel en analyse ITT. Le laboratoire en a donc conclu que la borne de l'intervalle de confiance (10.3%) était plus de 2.5 fois inférieure à 25.4%.

Cependant, les données fournies ne permettent pas d'évaluer directement l'efficacité du miconazole gel versus placebo. Il s'agit de données indirectes, en particulier l'étude de Hugues (1983) qui fournit une comparaison entre un autre antifongique local, le kétoconazole local (forme n'existant pas en France) et le placebo. De plus, l'analyse se fonde sur trois autres études mais la faible taille des effectifs ne permet pas de fournir une estimations fiable.

Au total, compte tenu des limites des données disponibles, 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%**. Cette estimation se fonde sur des études anciennes en l'absence d'étude comparant le traitement de référence au placebo.

Néanmoins, il a été pris en compte que dans l'étude miconazole comprimé muco-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 muco-adhésif, résultat suggérant que le miconazole comprimé muco-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 muco-adhésif Loramyc n'est pas inférieure à celle du gel.

4.3 PROFIL DE SECURITE

Les données de sécurité d'emploi des 172 patients traités par le comprimé muco-adhésif, issus des deux essais de phase III, ont été comparées à celles observées chez les 147 patients du bras miconazole gel de l'essai BA2002/01/02.

Aucun décès n'a été imputé au traitement. Les principaux effets indésirables étaient des troubles digestifs. Les seuls effets indésirables plus fréquents avec le comprimé muco-adhésif qu'avec le gel étaient une dysgueusie (6% vs 0%) et des manifestations considérées comme allergiques (notamment prurit, 3% vs 1%).

La tolérance locale et l'acceptabilité du comprimé muco-adhésif étaient bonnes, avec 10% des applications associées à une sensation de brûlure, et dans 78%, une adhésion satisfaisante à la gencive. Au moins un épisode de déglutition du comprimé est survenu chez 26% des patients et au moins un épisode de rejet du comprimé par la bouche est survenu chez 44% des patients. Aucun cas d'inhalation du comprimé n'a été rapporté. Parmi les 18 volontaires sains exposés à la fois au gel et au comprimé muco-adhésif, 16 ont préféré le comprimé muco-adhésif.

Les données de tolérance n'indiquent pas de risque particulier sur la base des études cliniques et des données de pharmacovigilance.

5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Le rapport bénéfice/risque du produit a été jugé favorable compte tenu :

- d'une efficacité démontrée en comparaison au gel de miconazole à 2%.
L'estimation ponctuelle de la différence d'efficacité entre les 2 formes était toujours en faveur du comprimé muco-adhésif. Ce résultat suggère que le miconazole comprimé muco-adhésif apporte un gain plutôt qu'une perte d'efficacité par rapport à la forme gel.
- et d'un profil de sécurité acceptable.

CONCLUSION

Au vu du dossier original et des compléments versés et compte tenu de l'absence de données d'efficacité dans la population pédiatrique, un avis favorable a été octroyé à l'autorisation de mise sur le marché du miconazole comprimé muco-adhésif, uniquement dans la population adulte (≥ 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."