

INDICATIONS AMM

 Pour plus d'informations concernant les génériques de ce médicament, se référer au document veille JP.

A noter : Le caractère réfractaire est défini par la progression de l'infection ou l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours de traitement par un antifongique efficace aux doses thérapeutiques

- **Aspergillose invasive** chez les patients **adultes** (IV / PO : comprimés gastro-résistants)
- **Aspergillose invasive** chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole ou intolérants à ces médicaments chez les :
 - **Adultes** (40mg/ml suspension buvable)
 - **Enfants** :
 - ≥2ans et ≥40kg (forme comprimés gastro-résistants)
 - ≥2ans (IV et forme poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable)

AMM européenne	■ Noxafil® : 25/10/2005 (suspension buvable) ; 23/04/2014 (comprimé gastro-résistant) ; 18/09/2014 (solution à diluer pour perfusion) ; 06/01/2022 (population pédiatrique et pdr gastro-résistante pour suspension buvable)
HAS/Avis CT	■ Noxafil® : 26/04/2006 (suspension buvable) ; 22/10/2014 (comprimé gastro-résistant) ; 11/05/2016 (solution à diluer pour perfusion)
Agrément aux collectivités	■ Noxafil® : JO 08/08/2006 (suspension buvable) ; JO 27/01/2015 (comprimé gastro-résistant) ; JO 14/06/2016 (solution à diluer pour perfusion)
Liste en sus	■ NON

SMR important. Rapport efficacité/effets indésirables important. Traitement de recours chez les adultes réfractaires ou intolérants aux antifongiques de première ligne. Peu d'alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

ASMR inexistante (V) pour les 3 formes pharmaceutiques. Le comprimé gastro-résistant et la solution à diluer pour perfusion sont des compléments de gamme. La forme injectable pourrait avoir un intérêt chez le patient ne pouvant recevoir de forme orale.

Pertinence scientifique

► Etude NTC01782131 (Maertens et al) : phase 3, étude de non infériorité, randomisée, contrôlée, comparant posaconazole [n=288 ; IV ou cp à la dose de charge (DC) de 300mg x2 à J1 puis à la dose d'entretien (DE) 300mg/j] versus voriconazole (n=287 ; DC de 6 mg/kg x2 à J1 par voie IV puis DE de 4 mg/kg x2/j par voie IV ou DC de 300 mg x2/j à J1 PO puis DE de 200 mg 2x/j PO) chez des patients avec une aspergillose invasive (infections fongiques invasives prouvées, probables ou possibles selon les critères EORTC/MSG). Le critère de jugement principal était la mortalité (toutes causes confondues) dans la population ITT (intention de traiter) à J42. La mortalité à J42 dans la population ITT était de 15,3% (n=44) dans le groupe posaconazole versus 59% (n=20,6) dans le groupe voriconazole soit une différence de -5,3% (IC95% : -11,6% ; 1,0%).

► **cp gastrorésistants : Etude MK-5592-065/P05615** (N = 210, étude pharmacocinétique et sécurité) (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01777763>) = étude multicentrique non comparative, évaluation propriétés pharmacocinétiques, sécurité et tolérance, chez population similaire à celle précédemment étudiée au cours du programme clinique pivot avec le posaconazole suspension buvable. L'exposition après

administration de comprimés était en général plus élevée que celle obtenue après administration de suspension buvable, bien que les valeurs se recourent.

► **population pédiatrique**

- efficacité du posaconazole établie chez des patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans à partir des études menées chez les adultes, des données de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi issues des études pédiatriques, et par modélisation de la pharmacocinétique.

- **IV / pdr gastro-résistante et solvant pour suspension buvable** : étude 097 (Groll et al) non randomisée, multicentrique, ouverte, séquentielle à doses progressives, chez patients âgés de 2 ans à moins de 18 ans (immunodéprimés avec une neutropénie) évaluant la pharmacocinétique et la sécurité d'emploi de Noxafil (IV et pdr gastro-résistante et solvant pour suspension buvable).

Conférence de consensus : Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF: Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte (13 mai 2004) Elsevier 5-13.

► Recommandations **américaines (IDSA, mise à jour 2016)** sur le diagnostic et la prise en charge des aspergilloses (Patterson TF et al, 2016) : <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2016/06/22/cid.ciw326.full>

► Recommandations **européennes (ESCMID-ECM-ERS, 2017 ; Ullmann AJ et al, 2018)** : <https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X%2818%2930051-X/pdf>

Bibliographie : Krishna G et al, 2012 (2 publications) ; 20/02/2014 CHMP/ EMA/159150/2014 Assessment report [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/000610/WC500168187.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000610/WC500168187.pdf)

- **Fusariose** chez les patients réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B
 - **Adultes (IV et PO : comprimés gastro-résistants et 40mg/ml suspension buvable)**
 - **Enfants :**
 - ≥2ans et ≥40kg (forme comprimés gastro-résistants)
 - ≥2ans (IV et forme poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable)

AMM européenne	■ Noxafil® : 25/10/2005 (suspension buvable) ; 23/04/2014 (comprimé gastro-résistant) ; 18/09/2014 (solution à diluer pour perfusion) ; 06/01/2022 (population pédiatrique et pdr gastro-résistante pour suspension buvable)
HAS/Avis CT	■ Noxafil® : 26/04/2006 (suspension buvable) ; 22/10/2014 (comprimé gastro-résistant) ; 11/05/2016 (solution à diluer pour perfusion)
Agrément aux collectivités	■ Noxafil® : JO 08/08/2006 (suspension buvable) ; JO 27/01/2015 (comprimé gastro-résistant) ; JO 14/06/2016 (solution à diluer pour perfusion)
Liste en sus	■ NON

SMR important. Rapport efficacité/effets indésirables important. Traitement de recours chez les adultes réfractaires ou intolérants aux antifongiques de première ligne. Peu d'alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

ASMR inexistante (V) pour les 3 formes pharmaceutiques. Le comprimé gastro-résistant et la solution à diluer pour perfusion sont des compléments de gamme. La forme injectable pourrait avoir un intérêt chez le patient ne pouvant recevoir de forme orale.

Pertinence scientifique : Krishna G et al, 2012 (2 publications) ; 20/02/2014 CHMP/ EMA/159150/2014 Assessment report [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/000610/WC500168187.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000610/WC500168187.pdf)

- **Chromoblastomycose et mycétome** chez les patients réfractaires ou intolérants à l'itraconazole

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

POSACONAZOLE

Nom commercial :

NOXAFIL® et génériques

OMEDIT IDF 2022

Version : 25

Création : 2007
Révision : Février 2022

- **Adultes** (IV et PO : comprimés gastro-résistants et 40mg/ml suspension buvable)
- **Enfants :**
 - ≥2ans et ≥40kg (forme comprimés gastro-résistants)
 - ≥2ans (IV et forme poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable)

AMM européenne	■ Noxafil® : 25/10/2005 (suspension buvable) ; 23/04/2014 (comprimé gastro-résistant) ; 18/09/2014 (solution à diluer pour perfusion) ; 06/01/2022 (population pédiatrique et pdr gastro-résistante pour suspension buvable)
HAS/Avis CT	■ Noxafil® : 26/04/2006 (suspension buvable) ; 22/10/2014 (comprimé gastro-résistant) ; 11/05/2016 (solution à diluer pour perfusion)
Agrément aux collectivités	■ Noxafil® : JO 08/08/2006 (suspension buvable) ; JO 27/01/2015 (comprimé gastro-résistant) ; JO 14/06/2016 (solution à diluer pour perfusion)
Liste en sus	■ NON

SMR important. Rapport efficacité/effets indésirables important. Traitement de recours chez les adultes réfractaires ou intolérants aux antifongiques de première ligne. Peu d'alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

ASMR inexistant (V) pour les 3 formes pharmaceutiques. Le comprimé gastro-résistant et la solution à diluer pour perfusion sont des compléments de gamme. La forme injectable pourrait avoir un intérêt chez le patient ne pouvant recevoir de forme orale.

Pertinence scientifique : Negroni R. et al, 2005, Krishna G et al, 2012 (2 publications ; 20/02/2014 CHMP/ EMA/159150/2014 Assessment report http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000610/WC500168187.pdf

- **Coccidioïdomycose** chez les patients adultes à l'amphotéricine B, à l'itraconazole ou au fluconazole ou intolérants à ces médicaments
 - **Adultes** (IV et PO : comprimés gastro-résistants et 40mg/ml suspension buvable)
 - **Enfants :**
 - ≥2ans et ≥40kg (forme comprimés gastro-résistants)
 - ≥2ans (IV et forme poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable)

AMM européenne	■ Noxafil® : 25/10/2005 (suspension buvable) ; 23/04/2014 (comprimé gastro-résistant) ; 18/09/2014 (solution à diluer pour perfusion) ; 06/01/2022 (population pédiatrique et pdr gastro-résistante pour suspension buvable)
HAS/Avis CT	■ Noxafil® : 26/04/2006 (suspension buvable) ; 22/10/2014 (comprimé gastro-résistant) ; 11/05/2016 (solution à diluer pour perfusion)
Agrément aux collectivités	■ Noxafil® : JO 08/08/2006 (suspension buvable) ; JO 27/01/2015 (comprimé gastro-résistant) ; JO 14/06/2016 (solution à diluer pour perfusion)
Liste en sus	■ NON

SMR important. Rapport efficacité/effets indésirables important. Traitement de recours chez les adultes réfractaires ou intolérants aux antifongiques de première ligne. Peu d'alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

ASMR inexistant (V) pour les 3 formes pharmaceutiques. Le comprimé gastro-résistant et la solution à diluer pour perfusion sont des compléments de gamme. La forme injectable pourrait avoir un intérêt chez le patient ne pouvant recevoir de forme orale.

Pertinence scientifique : *Anstead G. et al, 2005, Krishna G et al, 2012 (2 publications ; 20/02/2014 CHMP/ EMA/159150/2014 Assessment report http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000610/WC500168187.pdf*

- **Candidose oropharyngée** : traitement de première intention chez les patients adultes avec une **pathologie sévère** ou chez les **patients immunodéprimés**, chez qui une réponse faible à un traitement local est attendue

AMM européenne	■ Noxafil® : 25/10/2005 (40mg/ml, suspension buvable)
HAS/Avis CT	■ Noxafil® : 26/04/2006 (40mg/ml, suspension buvable)
Agrément aux collectivités	■ Noxafil® : JO 08/08/2006 (40mg/ml, suspension buvable)
Liste en sus	■ NON

Seul NOXAFIL® 40mg/ml, suspension buvable dispose d'une AMM dans cette indication.

SMR important. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans ses indications est important. Noxafil® est un médicament de 1^{ère} intention. Il existe des alternatives thérapeutiques.

ASMR V : Le posaconazole pourrait **dans de rares cas** constituer une **alternative** aux traitements utilisés en 1^{ère} intention dans les formes sévères ou à rechutes fréquentes.

Recommandations américaines **IDSA** de 2016 (recommandation n° 125 : Pappas PG et al, 2016) : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4725385/pdf/civ933.pdf>

Pertinence scientifique : *Vasquez JA et al, 2006.*

- **Prophylaxie des infections fongiques invasives pour :**
 - Patients **adultes** (IV et PO : comprimés gastro-résistants et 40mg/ml suspension buvable) et **enfants** (forme comprimés gastro-résistants → ≥2ans et ≥40kg / IV et forme poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable → ≥2ans) recevant une chimiothérapie d'induction et de consolidation pour une leucémie myéloïde aiguë ou un syndrome myélodysplasique (connus pour induire une neutropénie prolongée) et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives (adulte)
 - Patients **adultes** (IV et PO : comprimés gastro-résistants et 40mg/ml suspension buvable) et **enfants** (forme comprimés gastro-résistants → ≥2ans et ≥40kg / IV et forme poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable → ≥2ans) receveurs d'allogreffes de cellules souches hématopoïétiques sous traitement immunosuppresseur à haute dose pour la maladie du greffon contre l'hôte et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives

AMM européenne	■ Noxafil® : 25/10/2005 (suspension buvable) ; 23/04/2014 (comprimé gastro-résistant) ; 18/09/2014 (solution à diluer pour perfusion) ; 06/01/2022 (population pédiatrique et pdr gastro-résistante pour suspension buvable)
HAS/Avis CT	■ Noxafil® : 26/04/2006 (suspension buvable) ; 22/10/2014 (comprimé gastro-résistant) ; 11/05/2016 (solution à diluer pour perfusion)
Agrément aux collectivités	■ Noxafil® : JO 08/08/2006 (suspension buvable) ; JO 27/01/2015 (comprimé gastro-résistant) ; JO 14/06/2016 (solution à diluer pour perfusion)
Liste en sus	■ JO 18/07/2018 (solution à diluer pour perfusion)

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

POSACONAZOLE

Nom commercial :

NOXAFIL® et génériques

OMEDIT IDF 2022

Version : 25

Création : 2007
Révision : Février 2022

■ **NON** (suspension buvable et comprimé gastro-résistant)

SMR important. Rapport efficacité/effets indésirables important. Traitement de recours chez les adultes réfractaires ou intolérants aux antifongiques de première ligne. Peu d'alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

ASMR modérée (III), en particulier pour la prévention des infections à *Aspergillus* (avis du 18/07/2007 relatif à la suspension buvable).

ASMR inexistante (V) par rapport à la suspension buvable. Le comprimé gastro-résistant et la solution à diluer pour perfusion sont des compléments de gamme. La forme injectable pourrait avoir un intérêt chez le patient ne pouvant recevoir de forme orale.

Pertinence scientifique : *Ulmann AJ et al, 2007 ; Cornely OA et al, 2007 ; Rotstein et al, 1999 ; Cordonnier C et al, 2004, Krishna G et al, 2012 (2 publications) ; 20/02/2014 CHMP/EMA/159150/2014 Assessment report http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000610/WC500168187.pdf*

COMAI AP HP (12/2018) : recommandations de bon usage des antifongiques

SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, HORS PTT, POUR LESQUELS UN EXAMEN RAPIDE DE LA LITTÉRATURE A ETE REALISE A UN TEMPS T

• **Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (hors mucoviscidose)**

SITUATION CLINIQUE HORS AMM

■ **HAS/PNDS relatif à l'Aspergillose bronchopulmonaire (ABPA hors mucoviscidose) – 09/2021 – Centre de référence des maladies pulmonaires rares (OrphaLung, RespiFil).**

Le posaconazole n'a pas été étudié dans l'ABPA (seuls itraconazole et voriconazole ont été évalués). Ce traitement peut être discuté de manière individuelle après avis d'expert en cas d'échec, de mauvaise tolérance aux autres traitements et/ou d'interactions médicamenteuses.

- **Prophylaxie** des infections fongiques invasives chez les patients à risque, en particulier chez les patients présentant une neutropénie prolongée (> 10 jours)

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ MMI 2019

Pertinence scientifique : recommandation de **niveau de preuve élevé**

A.L. Bienvenu et al, 2019.

- **Traitement des infections fongiques invasives** causées par un champignon filamenteux ou une par une levure (rare ou résistante ou infection sur prothèse) dans le spectre de la molécule, en alternative à d'autres agents antifongiques.

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ MMI 2019

Pertinence scientifique : approprié

A.L. Bienvenu et al, 2019.

• **Mucormycoses**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ COMAI AP-HP (12/2018)

En 1^{ère} ligne, en cas d'intolérance aux dérivés lipidiques de l'amphotéricine B ou **en relais**, chez l'adulte et l'enfant de plus de 13 ans.

En 2^{ème} ligne, seul ou associé à l'amphotéricine B liposomale.

- **Prophylaxie en transplantation d'organe**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ COMAI AP-HP (12/2018)
Prophylaxie en transplantation pulmonaire, en cas de risque *Aspergillus* majeur.
Prophylaxie en transplantation cardiaque.

Références bibliographiques

- Anstead G., Corcoran G., Lewis J. and al. Refractory coccidioidomycosis treated with posaconazole. Clin. Infect. Dis. 2005, 40(12):1770-6
- Bienvenu AL, Aussedat M, Maldonado F, Kavafian R, Barbieri C, Tod M, Paillet C, Juillard L, Chidiac C, Leboucher G, Thesaurus for off-label indications for systemic antifungal agents, Med Mal Infect. 2019 Jun;49(4):275-280. doi: 10.1016/j.medmal.2018.11.003.
- Cordonnier C, Pautas C., Maury S., Kuentz M. Chimio prophylaxie des infections fongiques en hématologie. Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF (2004). Available online at www.sciencedirect.com
- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or Itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007;356(4):348-59.
- [Groll AH, Abdel-Azim H, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Paschke A, Mangin E, Winchell GA, Waskin H, Bruno CJ. Pharmacokinetics and safety of posaconazole intravenous solution and powder for oral suspension in children with neutropenia: an open-label, sequential dose-escalation trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 Sep;56\(3\):106084. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106084. Epub 2020 Jul 17.](#)
- Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. **Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.** MMWR Recomm Rep. 2009 Apr 10;58(RR-4):1-207; quiz CE1-4.
- Krishna G, Ma L, Martinho M, Preston RA and O'Mara E. A new solid oral tablet formulation of posaconazole: a randomized clinical trial to investigate rising single- and multiple-dose pharmacokinetics and safety in healthy volunteers. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 2725–2730 doi:10.1093/jac/dks268 Advance Access publication 24 July 2012
- Krishna G, Ma L, Martinho M and O'Mara E. Single-Dose Phase I Study To Evaluate the Pharmacokinetics of Posaconazole in New Tablet and Capsule Formulations Relative to Oral Suspension. Antimicrob. Agents Chemother. 2012, 56(8):4196. DOI: 10.1128/AAC.00222-12. Published Ahead of Print 21 May 2012.
- [Maertens JA, Rahav G, Lee DG, Ponce-de-León A, Ramírez Sánchez IC, Klimko N, Sonet A, Haider S, Diego Vélez J, Raad I, Koh LP, Karthaus M, Zhou J, Ben-Ami R, Motyl MR, Han S, Grandhi A, Waskin H; study investigators. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2021 Feb 6;397\(10273\):499-509. doi: 10.1016/S0140-6736\(21\)00219-1. Erratum in: Lancet. 2021 Aug 7;398\(10299\):490.](#)
- Negróni R., Tobon A., Bustamante B. and al. Posaconazole treatment of refractory eumycetoma and chromoblastomycosis. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 2005, 47(6) :339-46.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al, Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15;62(4):e1-50.
- Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW et al, Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Aug 15;63(4):e1-e60.
- Recommandations sur le bon usage des antifongiques – COMAI AP-HP – Décembre 2018 (Version 1)
- Rotstein C et al. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. Clin Infect Dis 1999; 28:331-40
- Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S et al, Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline Clin Microbiol Infect. 2018 May;24 Suppl 1:e1-e38.

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

POSACONAZOLE

Nom commercial :

NOXAFIL® et génériques

OMEDIT IDF 2022

Version : 25

Création : 2007
Révision : Février 2022

- Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med 2007;356 (4):335-47
- Van Burik JA, Hare RS, Solomon HF and al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. Clin. Infect. Dis. 2006,42(7) :e61-5.
- Vasquez JA et col. « A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS », CID 2006; 42:1179-86.