

AVIS DE LA COMMISSION

4 septembre 2002

VFEND 50 mg, comprimés pelliculés B/28 – B/56

VFEND 200 mg, comprimés pelliculés B/14 – B/28 – B/56

VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion, ampoule B/1

Laboratoires PFIZER

voriconazole

Liste I

Date de l'AMM : 19 mars 2002

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

AVIS 2

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

voriconazole

1.2. Originalité

Nouvel antifongique triazolé voie IV et voie orale .

1.3. Indications

VFEND est un antifongique triazolé à large spectre dont les indications sont :

- Traitement des aspergilloses invasives.
- Traitement des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C.krusei*) résistant au fluconazole.
- Traitement des infections fongiques graves à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp..

VFEND peut être administré en première intention aux patients immunodéprimés, atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital (libellé en cours de modification dans le RCP)

1.4. Posologie

- Comprimés :

Les comprimés pelliculés de VFEND doivent être pris au moins une heure avant ou une heure après un repas.

- Injectable : (après reconstitution = 10 mg/ml après reconstitution)

Ne pas injecter en bolus – Perfusion : vitesse maximale de 3 mg/kg/heure pendant 1 à 2 heures.

Utilisation chez l'adulte

Le traitement doit être débuté avec la dose d'attaque spécifiée différente pour la forme intraveineuse de la forme orale, afin d'obtenir le premier jour des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre. Compte tenu de la biodisponibilité orale élevée du médicament, le relais par la forme orale peut se faire quand le tableau clinique le permettra.

Des informations détaillées sur les recommandations posologiques figurent dans le tableau suivant :

	Voie intraveineuse	Voie orale	
		Patients ≥ 40 kg	Patients < 40 kg
<u>Dose de charge (pendant les premières 24 heures)</u>	6 mg/kg toutes les 12 heures	400 mg toutes les 12 heures	200 mg toutes les 12 heures
<u>Dose d'entretien (après les premières 24 heures)</u>	4 mg/kg deux fois par jour	200 mg deux fois par jour	100 mg deux fois par jour

Adaptation de la dose

Si la réponse du patient n'est pas suffisante, la dose d'entretien peut être augmentée à 300 mg deux fois par jour pour l'administration orale. Chez les patients de moins de 40 kg, la dose orale peut être augmentée à 150 mg deux fois par jour.

Si les patients ne tolèrent pas le traitement à ces doses plus fortes, celles-ci doivent être réduites par paliers de 50 mg pour revenir à la dose d'entretien de 200 mg deux fois par jour ou 100 mg deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg.

Personnes âgées insuffisants hépatiques et insuffisants rénaux : Se référer au RCP

La durée du traitement par voriconazole dépend des résultats cliniques et mycologiques observés chez le patient.

Utilisation chez l'enfant

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez l'enfant de moins de 2 ans. Par conséquent, le voriconazole n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 2 ans.

Les données actuellement disponibles pour définir la posologie optimale sont limitées. Cependant, la posologie suivante a été utilisée au cours des études chez l'enfant.

Enfants âgés de 2 ans à moins de 12 ans :

	Voie intraveineuse	Voie orale
<u>Dose de charge (pendant les premières 24 heures)</u>	6 mg/kg toutes les 12 heures	6 mg/kg toutes les 12 heures
<u>Dose d'entretien (après les premières 24 heures)</u>	4 mg/kg deux fois par jour	4 mg/kg deux fois par jour

Si l'enfant peut avaler des comprimés, il est préférable d'administrer des comprimés entiers de 50 mg en se rapprochant le plus possible de la dose en mg/kg.

Adolescents (de 12 à 16 ans) : utiliser les mêmes posologies que chez les adultes.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J	:	Antiinfectieux généraux à usage systémique
02	:	Antimycosiques à usage systémique
A	:	Antimycosiques à usage systémique
C	:	Dérivés triazolés

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison (Candidoses systémiques et/ou aspergilloses) :

Voie injectable(spécialités inscrites sur la liste des collectivités)

Aspergilloses et Candidoses systémiques :
amphotéricine B non liposomale (ABELCET injectable)
amphotéricine B liposomale (AMBISOME injectable)
amphotéricine B (FUNGIZONE injectable)

Aspergilloses :
capsosunfngine (CASPOFUNGIN injectable : spécialité en cours d'examen)

Candidoses systémiques:
fluconazole (TRIFLUCAN injectable)

Voie orale (spécialités sur la liste des médicaments remboursables et collectivités)

flucytosine (ANCOTIL) comprimés (Aspergilloses et Candidoses systémiques)

kétoconazole (NIZORAL) comprimés et suspension buvable (Aspergilloses et Candidoses systémiques)

fluconazole (TRIFLUCAN) 100 mg 200 mg gélules solution buvable (Candidoses systémiques)

Voie orale - spécialité inscrite sur la liste des collectivités
SPORANOX gélules (Aspergilloses)

2.2.2 Médicament de comparaison (infections fongiques à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp)

Aucun médicament de comparaison

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

I - Aspergilloses

2 études ouvertes (analyse combinée) versus amphotéricine B conventionnelle en traitement initial de l'aspergillose invasive.

N = 277 malades immunodéprimés (allogreffe – autogreffe de moëlle osseuse patients VIH+ cancer, hémopathies malignes...) âgés de 12 ans et plus ayant une aspergillose invasive certaine ou probable avec traitement préalable par antifongique autorisé de 4 jours.

Durée de traitement : 12 semaines

Posologie :

- groupe voriconazole :

- . pendant 7 jours voie IV (6mg/kg toutes les 12 heures sur 24 heures puis 4 mg/kg toutes les 12 heures).
- . puis voie orale, dose de départ 200 mg 2 fois par jour.

- groupe amphotéricine B :

- . pendant au moins 2 semaines entre 1 et 1,5 mg/kg/j,
- . puis autre traitement indiqué dans les aspergilloses.

Critères de jugement :

Réponse globale satisfaisante (résolution partielle ou complète de toute la symptomatologie associée et de toutes les anomalies radiographiques et bronchoscopiques présentes à l'inclusion)

Taux de survie : 84 jours après le début du traitement

Non infériorité du voriconazole à la semaine 12 ou supériorité lorsque l'intervalle de confiance de la différence entre les taux de réponse satisfaisantes en fin de traitement dans les deux groupes était borné par des valeurs strictement positives.

Résultats (analyse combinée) :

	Voriconazole (N = 144)	Amphotéricine B (N = 133)
Réponse globale satisfaisante (résolution partielle ou complète)	76 (53%) (S)	42 (32%)
Survie à 84 jours	102 (71,2%) (S)	77 (58 %)

Une analyse complémentaire par sous-populations (allogreffe - autogreffe - localisation pulmonaire - extrapulmonaire - neutropéniques - non neutropéniques) a mis en évidence la supériorité du voriconazole versus amphotéricine B en terme de réponse globale satisfaisante et de survie au 84 ème jour.

Cette étude confirme les résultats d'une étude prospective antérieure menée chez des sujets à très haut risque.

Infections réfractaires graves à *Candida* :

2 études et une utilisation compassionnelle incluaient 55 patients atteints d'infections systémiques réfractaires graves à *Candida* (incluant candidémie, candidose disséminée et autre candidose invasive) pour lesquelles un traitement antifongique antérieur, en particulier le fluconazole (33 patients) et l'amphotéricine B (18 patients), s'était révélé inefficace.

Une réponse favorable (en fin de traitement : 12 semaines ou à 16 semaines maximum) a été observée chez 24 patients (15 réponses partielles, 9 réponses complètes).

Chez les espèces non *albicans* résistantes au fluconazole, une réponse favorable a été observée dans la majorité des quelques cas de candidoses non oesophagiennes à *C. krusei* et à *C. glabrata*. Des données limitées de sensibilité étayent les données d'efficacité clinique.

***Scedosporium spp.* :**

Une réponse positive au traitement sous voriconazole a été observée chez 16 patients sur 28 (6 réponses complètes, 10 partielles) présentant une infection à *S. apiospermum* et chez 2 patients sur 7 (2 réponses partielles) présentant une infection à *S. prolificans*. En outre, une réponse positive a été signalée chez 1 patient sur 3 présentant des infections dues à plus d'un organisme dont *Scedosporium spp.*

Fusarium spp :

7 patients sur 17 (3 réponses complètes, 4 partielles) ont été traités avec succès (3 réponses complètes, 4 partielles) par voriconazole. Parmi ces 7 patients, 3 présentaient une infection oculaire, 1 une infection sinusale et 3 une infection disséminée.

4 autres patients ayant une fusariose avaient une infection causée par plusieurs micro-organismes. Chez 2 d'entre eux, le traitement a permis une issue favorable.

La plupart des patients traités par voriconazole contre les infections rares décrites ci-dessus s'étaient montrés intolérants ou réfractaires au traitement antifongique antérieur .

3.2. Effets indésirables

Les évènements indésirables les plus fréquemment signalés sont les suivants : troubles de la vision, fièvre, éruptions cutanées, vomissements, nausées, diarrhée, céphalée, oedèmes périphériques et douleurs abdominales.

Ces évènements indésirables sont en général légers à modérés.

Dans l'étude comparative versus amphotéricine B : moins de patients ont arrêté leur traitement pour effets indésirables (durée moyenne de traitement : 73 jours dans le groupe voriconazole versus 12 jours dans le groupe amphotéricine B).

Troubles visuels

Les troubles visuels liés au traitement par le voriconazole sont fréquents. Dans les études cliniques, environ 30 % des sujets ont présenté une perception visuelle soit altérée, soit renforcée, une vision trouble, des changements de la perception des couleurs ou une photophobie. Ces troubles sont réversibles.

Réactions dermatologiques

Les réactions dermatologiques sont fréquentes .

Dans de rares cas, des réactions cutanées graves ont été observées (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et érythème polymorphe).

Tests de la fonction hépatique

L'incidence des anomalies portant sur les transaminases est de 13,4%. La majorité des tests anormaux a été résolue au cours du traitement.

Dans des cas peu fréquents chez des patients présentant d'autres affections sévères le voriconazole a été impliqué dans des cas de toxicité hépatique sévère .

3.3 Conclusion

Dans les aspergilloses invasives :

Le voriconazole, en traitement de première intention, est supérieur à l'amphotéricine B en terme de survie à 3 mois et en terme de tolérance chez des malades immunodéprimés.

Dans les candidoses systémiques :

Le voriconazole est efficace chez 43,6% des malades atteints d'une candidose invasive grave résistante au fluconazole et/ou à l'amphotéricine B.

Dans les autres mycoses, le voriconazole est le seul médicament ayant l'indication.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical Rendu

Les mycoses systémiques invasives peuvent engager le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement :

- de première intention dans les aspergilloses invasives et les infections fongiques à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp.
- de deuxième intention dans les infections invasives graves à *Candida* (y compris *C.krusei*) résistant au fluconazole

Un traitement chirurgical peut être proposé en cas de localisation isolée de l'aspergillose.

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

Ce nouvel antifongique voriconazole (VFEND) représente une amélioration du service médical rendu majeure (niveau I) en terme :

- de survie dans les aspergilloses invasives
- de réponses favorables obtenues dans les candidoses résistantes au fluconazole et les infections à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Aspergilloses invasives : voriconazole (VFEND) se substitue en tant que traitement de référence à l'amphotéricine B (FUNGIZONE voie IV) et à l'itraconazole (SPORANOX).

Candidoses systémiques, y compris chez les patients neutropéniques : fluconazole (TRIFLUCAN) est considéré comme une alternative à l'amphotéricine B sous réserve que la souche soit sensible.
voriconazole (VFEND) est indiqué en cas de souche résistante au fluconazole.

Autres mycoses (infections à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp.), voriconazole (VFEND) est le seul médicament ayant démontré une efficacité.

4.4 Population cible

L'incidence des mycoses systémiques invasives (candidoses systémiques et aspergilloses) est en progression du fait d'une incidence plus importante des situations de déficits immunitaires (hématologie, oncologie, transplantations, SIDA,...).

La population cible de VFEND dans les trois indications de l'AMM est difficile à estimer, vu la rareté et l'imprécision des données.

- Le nombre de patients souffrant d'une aspergillose invasive serait compris entre 500 et 1 000 patients par an.
- Le nombre de patients souffrant d'une infection invasive grave à *Candida* serait compris entre 1 000 et 2 000 patients par an. Parmi eux, 5% à 10% présenteraient une résistance au fluconazole, soit 50 à 200 patients par an.
- Les infections à *Scedosporium* ou *Fusarium* sont rares et touchent maximum quelques dizaines de patients par an.

La population cible de voriconazole (VFEND) est de l'ordre de 600 à 1 300 patients par an.

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des Collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

Cet avis est émis en l'attente,

- de modification de la traduction de la dernière phrase du libellé des indications du RCP
- de précisions sur les conditions de prescription (à ce jour sans restriction).
En effet certains malades doivent pouvoir être traités en ambulatoire suite au diagnostic et à la prescription en milieu hospitalier.
Pour de tels malades le remboursement de la spécialité en officine de ville pourrait être envisagé à condition que la prescription initiale soit hospitalière.

Conditionnement : Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.