



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 novembre 2006

VFEND 50 mg, comprimés pelliculés
B/28 (CIP : 3592886) B/56(CIP : 3592892)

VFEND 200 mg, comprimés pelliculés
B/14 (CIP : 3592900) B/28 (CIP : 3592917) B/56 (CIP : 3592923)

VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion,
Ampoule B/1(CIP : 3592946)

VFEND 40mg/ml, poudre pour suspension buvable
Flacon (CIP : 3640616)

Laboratoire PFIZER

Voriconazole
Liste I.
Médicament soumis à prescription hospitalière.

Date de l'AMM : 19 mars 2002
AMM (extension d'indication) : 10 janvier 2005

Motif de la demande : Inscription aux collectivités dans l'extension d'indication « **Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques** ».

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Voriconazole

1.2. Indication

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

- Traitement des aspergilloses invasives.
- **Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques.**
- Traitement des infections invasives graves à candida (y compris *Candida krusei*) résistant au fluconazole.
- Traitement des infections fongiques graves à *scedosporium spp* ou *fusarium spp*.

VFEND devrait principalement être administré aux patients atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.

1.3. Posologie

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

Des perturbations électrolytiques telles qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et au cours du traitement par voriconazole.

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 (96%), 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
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	6 mg/kg toutes les 12 heures	400 mg toutes les 12 heures	200 mg toutes les 12 heures
Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	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 satisfaisante, 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.

La phénytoïne peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée de 200 à 400 mg per os deux fois par jour (ou de 100 à 200 mg per os deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg).

La rifabutine peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée de 200 à 350 mg per os deux fois par jour (ou de 100 à 200 mg per os deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg).

La durée de traitement dépend des résultats cliniques et mycologiques observés chez le patient.

Utilisation chez les personnes âgées :

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.

Utilisation chez les insuffisants rénaux :

La pharmacocinétique du voriconazole administré par la voie orale n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'administration orale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère.

Le voriconazole est hémodialysé à une clairance de 121 ml/min. Une hémodialyse de 4 heures n'élimine pas une quantité suffisante de voriconazole pour justifier une adaptation posologique.

Utilisation chez les insuffisants hépatiques :

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire pour les patients présentant une lésion hépatique aiguë se manifestant par des valeurs élevées lors du test de la fonction hépatique (ALAT, ASAT) (mais une surveillance continue des tests de la fonction hépatique est recommandée afin de détecter de nouvelles élévations).

Chez des patients atteints de cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B) traités par VFEND, il est recommandé d'utiliser les doses de charge recommandées et de diminuer de moitié la dose d'entretien.

VFEND n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique chronique sévère (Child-Pugh C).

VFEND a été associé à des élévations des résultats des tests de la fonction hépatique et à des signes cliniques de lésions hépatiques, comme l'ictère et doit être utilisé chez les patients insuffisants hépatiques sévères seulement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus. Les insuffisants hépatiques doivent être étroitement surveillés en raison de la toxicité du médicament.

Utilisation chez l'enfant :

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

La posologie recommandée du traitement d'entretien chez les enfants (de 2 à moins de 12 ans) est la suivante :

	Voie intraveineuse*	Voie orale**
Dose de charge	Aucune dose de charge orale ou intraveineuse n'est recommandée	
Dose d'entretien	7 mg/kg deux fois par jour	200 mg deux fois par jour

* Selon une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 82 patients immunodéprimés âgés de 2 à moins de 12 ans

** Selon une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 47 patients immunodéprimés âgés de 2 à moins de 12 ans.

L'utilisation chez les enfants de 2 à moins de 12 ans atteints d'insuffisance hépatique ou rénale n'a pas été étudiée.

Les recommandations posologiques chez l'enfant sont basées sur des études dans lesquelles VFEND, poudre pour suspension buvable, a été administré. La bioéquivalence entre la poudre pour suspension buvable et les comprimés n'a pas été étudiée dans une population pédiatrique. Compte tenu de la présomption d'un temps de transit gastro-intestinal limité chez les enfants, l'absorption des comprimés peut être différente chez les enfants par rapport aux adultes. Il est par conséquent recommandé d'utiliser la forme suspension buvable chez les enfants de 2 à moins de 12 ans.

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

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

J - ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE
J02 - ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
J02A - ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
J02AC - DERIVES TRIAZOLES
J02AC03 - Voriconazole

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les dérivés triazolés (classe ATC J02AC) indiqués dans les infections à *Candida* :

TRIFLUCAN Fluconazole

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des antifongiques systémiques, indiqués dans les infections à *candida* :

FUNGIZONE Amphotéricine B
ABELCET Amphotéricine B Lipidique
AMBISOME Amphotéricine B liposomale
ANCOTIL Flucytosine
CANDIDAS Caspofungine

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Trois études ont été fournies dans le dossier :

L'étude Ostrasky–Zeichner¹ incluant partiellement les résultats des études 150-309/604, non comparatives, qui ont évalué l'efficacité et la tolérance du voriconazole dans le traitement des candidoses réfractaires, n'a pas été prise en compte.

L'étude 150-603² comparant le voriconazole à l'amphotéricine B liposomale dans le traitement empirique des infections fongiques chez des patients ayant été traités par chimiothérapie ou ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques, ou neutropéniques, n'a pas été prise en compte. Les populations concernées n'étant qu'un sous-groupe de la population pour laquelle l'AMM a été octroyée, on ne peut pas étendre les résultats de ces études à la population de l'ensemble des patients non neutropéniques ayant une candidémie. Le faible nombre de patients ayant une candidémie (n=8) inclus dans l'étude 150-603 ne permet pas de tirer de conclusion.

Seule l'étude 150-608³ est décrite dans cet avis.

3.1. Efficacité

Etude 150-608:

Objectif :

Il s'agit d'une étude comparative, randomisée, ouverte.

L'objectif principal de cette étude de non infériorité était de comparer l'efficacité et la tolérance du voriconazole par rapport à la stratégie conventionnelle : amphotéricine B suivie du fluconazole dans le traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques.

Critères d'inclusion :

Sujets âgés de 12 ans ou plus présentant :

- au moins une hémoculture positive à *Candida* dans les 96 heures ayant précédé la randomisation
- et une preuve clinique d'infection depuis au moins 48 heures avant l'inclusion (température > 37,8°C à deux reprises à 4 heures d'intervalle ou > 38,6°C en une prise, tension artérielle systolique < 90 mmHg ou chute de plus de 30 mmHg par rapport à la valeur de base, signes d'inflammation d'un site infecté par *Candida*).

Critères de non inclusion :

- Sujets ayant des antécédents d'allergie ou d'intolérance aux azolés ou à l'amphotéricine B,
- Sujets ayant un taux de neutrophiles < $0.5 \times 10^9 / L$,
- Sujets une anémie aplasique, une granulomatose septique chronique, un SIDA,
- Sujets atteints de maladies hépatiques modérées ou sévères (phosphatases alcalines, aminotransférases alanines, aminotransférases aspartates ou bilirubine totale supérieure à 5 fois la normale),
- Sujets ayant une insuffisance rénale sévère (créatininémie > 220 $\mu\text{mol/L}$),
- Femmes enceintes,
- Sujets ayant un pronostic vital défavorable dans les 24 heures,
- Sujets ayant connu un échec au traitement anti-fongique pour la même infection à *Candida*,

¹ Ostrasky-Zeichner L, Oude Lashof M.L, Kullberg B.J, Rex J.H, Voriconazole salvage therapy treatment of invasive candidiasis, Eur Clin Microbiol Infect Dis, 2003, 22 : 651-655

² Walsh TJ et al, Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever, NEJM, 2002, 346 (4), 225-34

³ BJ Kullberg et al. Voriconazole versus regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. www.thelancet.com. published online october12,2005 DOI:10.1016/S0140-6736(05)67490-9.

- Sujets ayant été préalablement traités par un antifongique durant les 96 heures précédant l'inclusion.
- Sujets traités par des médicaments interagissant avec les azolés.

Nombre de sujets :

Quatre cent vingt-sept patients ont été randomisés dans un ratio de 2 :1 pour recevoir soit le traitement par voriconazole (n= 283) soit l'amphotéricine B / fluconazole (n=139).

L'efficacité a été évaluée dans la population en intention de traiter modifiée (ITTm) : patients ayant eu au moins une hémoculture positive à *Candida* dans les 96 heures précédant la randomisation et ayant reçu au moins une dose de traitement.

Groupe voriconazole ITTm n=248 , groupe amphotéricine B / fluconazole ITTm n=122.

La tolérance a été évaluée chez les patients ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude.

Traitement :

Les patients du groupe voriconazole étaient traités au moins 3 jours par voie intraveineuse à la dose de 6mg/kg toutes les 12 heures pendant 24 heures, puis 3 mg/kg toutes les 12 heures. Après 3 jours les patients pouvaient passer à la prise orale. La dose orale était de 200 mg deux fois par jour.

Les patients du groupe amphotéricine B/fluconazole ont reçu 0,7–1,0 mg/kg/jour d'amphotéricine B toutes les 2 à 6 heures. L'amphotéricine B pouvait être suivie par un traitement par fluconazole oral ou IV à la dose de 400 mg/jour après un minimum de 3 jours et un maximum de 7 jours de traitement par amphotéricine B.

Les exceptions étaient les suivantes :

- Si le patient ne tolérait pas un traitement de 3 jours par l'amphotéricine B, le passage du traitement vers le fluconazole (IV/oral) pouvait être plus précoce.
- Si l'espèce de *Candida* isolée était considérée comme résistante au fluconazole, le traitement par amphotéricine B pouvait être prolongé au-delà de 7 jours.

La durée totale de traitement était d'au moins deux semaines après la dernière hémoculture positive et de 8 semaines au maximum. Les patients étaient suivis jusqu'à 12 semaines après la fin du traitement.

Critère principal d'efficacité :

La réponse au traitement a été évaluée en aveugle par un comité indépendant.

Le taux de succès était défini par la résolution ou l'amélioration de tous les symptômes cliniques de l'infection avec éradication de *Candida* du sang et des sites profonds infectés 12 semaines après l'arrêt du traitement.

Critères secondaires :

- Taux de succès au dernier temps d'évaluation pertinent défini par le Comité de revue des données : fin du traitement, 2, 6 ou 12 semaines après l'arrêt du traitement
- La survie à 98 jours après la randomisation.

Analyse statistique :

Pour l'analyse d'efficacité, le taux de succès à 12 semaines a été comparé entre les deux groupes de traitement dans la population ITTm.

Le voriconazole devait être considéré comme non inférieur à l'amphotéricine B/fluconazole si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les taux de succès des deux traitements à 12 semaines après la fin du traitement était supérieure à – 15%.

Résultats :

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été comparables, excepté pour le score APACHE II moyen qui était plus élevé chez les patients traités par amphotéricine B/fluconazole que chez les patients traités par voriconazole (14.7 vs 13.8).

A l'inclusion, 61% des patients du groupe voriconazole et 50% des patients du groupe amphotéricine B/fluconazole étaient infectés par *Candida non albicans*.

Dans la population ITTm, les taux de succès stratifiés par zone géographique ont été de 41% avec le voriconazole et de 41% avec l'amphotéricine B/ fluconazole, avec un intervalle de confiance de la différence entre les deux groupes de IC₉₅[- 10.6 % ; 10,6%].

La borne inférieure de l'intervalle de confiance ayant été supérieure à -15%, la non infériorité du voriconazole par rapport à l'amphotéricine B suivie de fluconazole a été démontrée.

Critères secondaires :

Dans la population ITTm, le taux du succès au dernier temps d'évaluation a été de 65,5% dans le groupe voriconazole et de 71,3% dans le groupe amphotéricine B/fluconazole.

La différence stratifiée par zone géographique a été de -5,6% IC₉₅[-15,8% ; 4,2%]. La non infériorité n'a donc pas été démontrée.

Dans la population ITTm, la mortalité au 98^{ème} jour a été de 36% (88 patients) dans le groupe voriconazole et de 42% (51 patients) dans le groupe amphotéricine B /fluconazole.

RR = 0,82 ; IC₉₅[0.58 ; 1.16], différence non significative.

3.2. Tolérance

La durée médiane de traitement a été de 15 jours dans les deux groupes de traitement.

L'analyse de la tolérance a porté sur les 403 patients ayant eu au moins une dose du traitement à l'étude.

La fréquence des événements indésirables graves a été supérieure dans le groupe amphotéricine B/fluconazole (57%) à celle du groupe voriconazole (46%) (p=0,048). L'incidence des événements indésirables liés au traitement a été de 36% dans le groupe voriconazole et de 51% dans le groupe amphotéricine B/fluconazole (p=0,003).

Il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes de traitement pour les événements indésirables hépatiques et les éruptions cutanées. En revanche, les événements rénaux ont été plus importants dans le groupe amphotéricine B/fluconazole que dans le groupe voriconazole (21% vs 8% p=0,0002).

3.3. Conclusion

Trois cent soixante-dix patients non neutropéniques (âgés de plus de 12 ans) ayant une candidémie documentée ont été inclus dans une étude comparative, ouverte; 248 d'entre eux ont été traités par voriconazole et 122 par amphotéricine B suivie de fluconazole. La durée médiane de traitement a été de 15 jours dans les deux bras de traitement.

La réponse au traitement a été évaluée par un comité indépendant. Le taux de succès était défini par la résolution ou l'amélioration de tous les symptômes cliniques de l'infection avec éradication de *Candida* du sang et des sites profonds infectés 12 semaines après l'arrêt du traitement. Les patients pour lesquels aucune évaluation n'a été faite 12 semaines après la fin du traitement ont été considérés comme des échecs.

L'analyse en intention de traiter modifiée a montré la non infériorité du voriconazole par rapport à l'amphotéricine B/fluconazole dans le traitement des candidémies.

En termes de tolérance, les groupes de traitement ont été globalement comparables. Cependant, les événements indésirables rénaux et les événements indésirables graves ont été plus importants dans le groupe amphotéricine B/fluconazole que dans le groupe voriconazole. En revanche, les troubles visuels ainsi que le taux d'arrêts de traitement dus aux événements indésirables ont été plus importants dans le groupe voriconazole.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Intérêt de santé publique :

Les candidémies chez les patients non neutropéniques sont des situations cliniques graves engageant le pronostic vital qui constituent un fardeau de santé publique faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration des traitements des candidémies et en particulier de celles résistantes au fluconazole est un besoin thérapeutique important mais ne constitue pas un besoin de santé publique prioritaire.

Au vu des données disponibles et compte tenu des traitements existants, il est attendu de cette spécialité un impact en termes de tolérance rénale qui ne peut être qualifié que de très faible.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

VFEND apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes de tolérance par rapport à la FUNGIZONE suivie du fluconazole dans le traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques, pour les souches *Candida* résistantes au TRIFLUCAN.

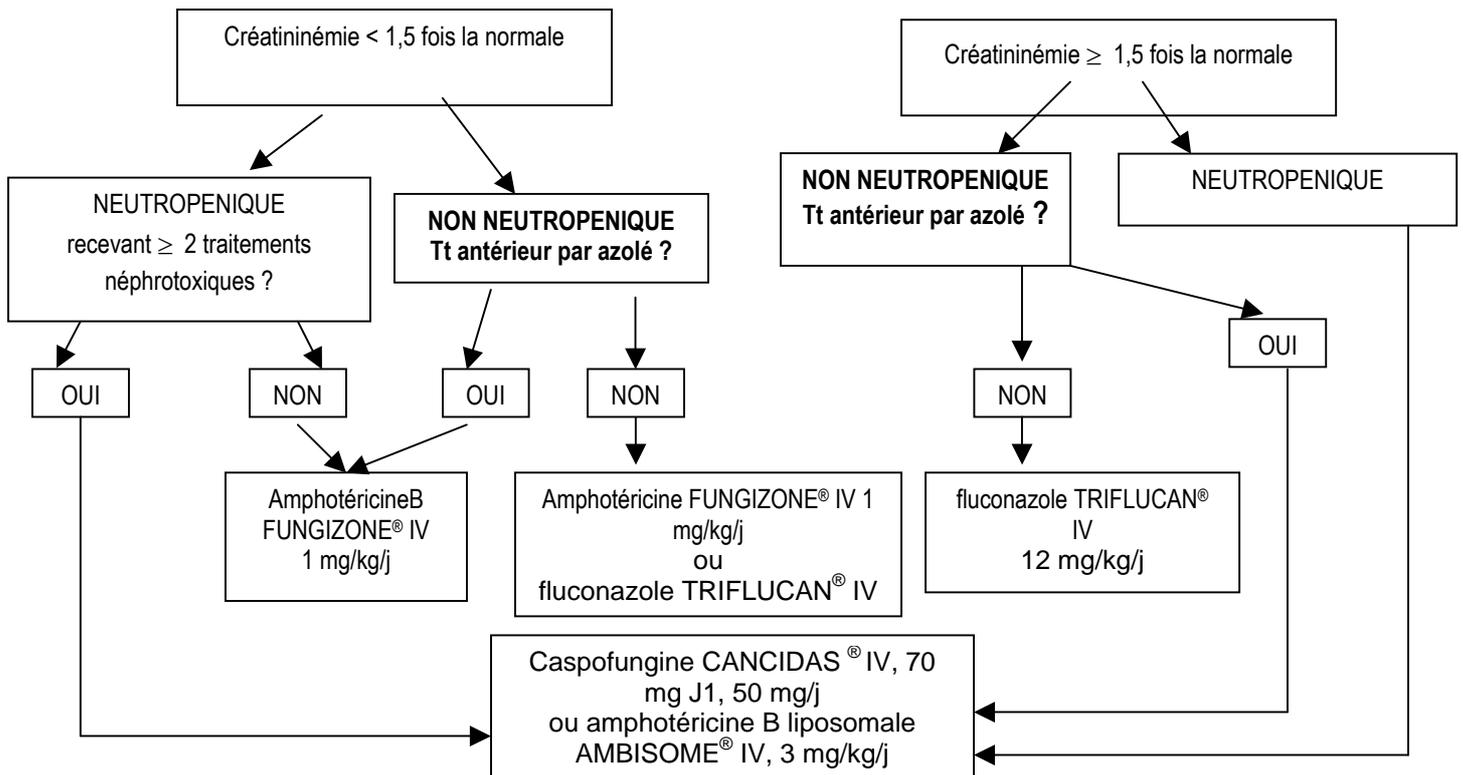
4.3. Place dans la stratégie thérapeutique⁴

La prise en charge actuelle des candidémies chez l'adulte a été définie dans la conférence de consensus « Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte » en mai 2004.

Stratégies thérapeutiques des candidoses systémiques

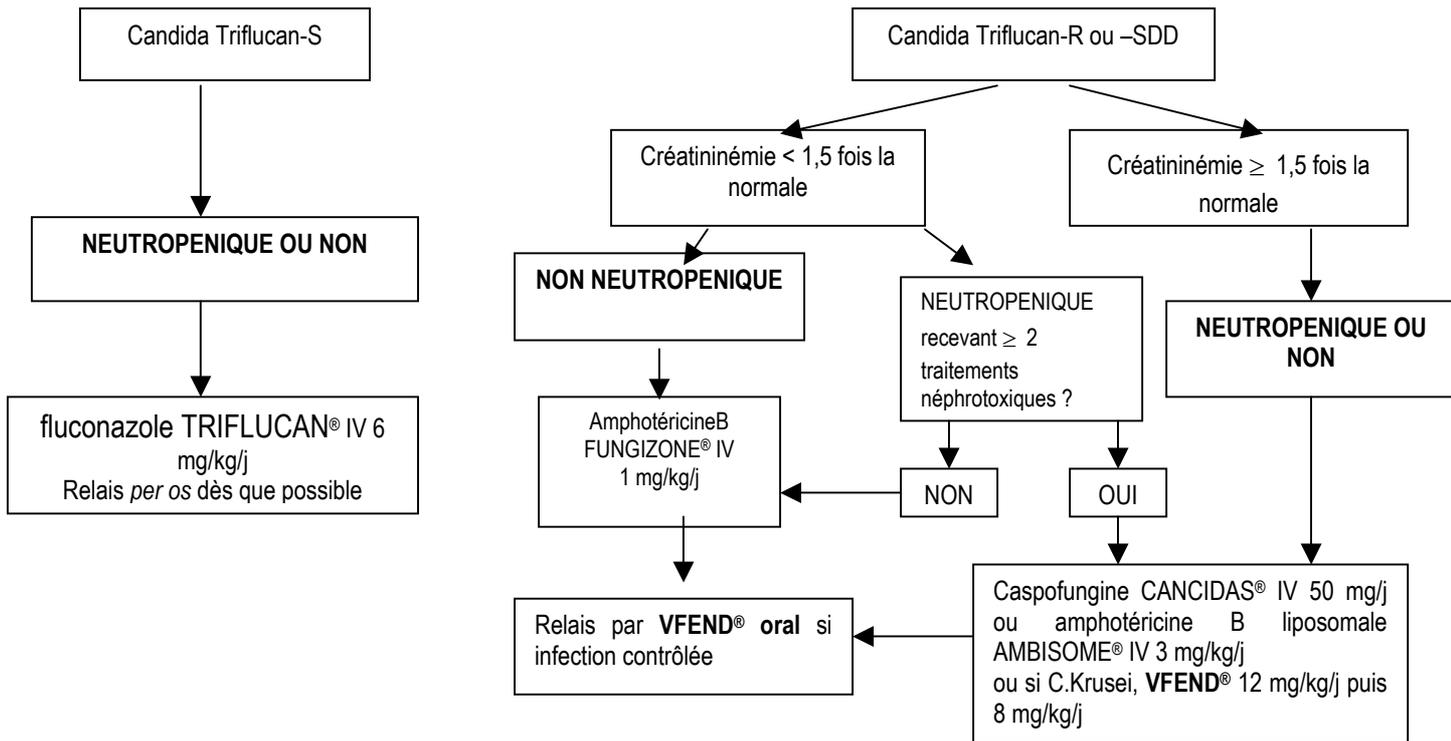
Les stratégies thérapeutiques selon le genre et l'espèce après isolement d'une levure et avant ou après identification de l'espèce sont décrites dans les arbres de décisions présentés ci-dessous.

Figure 1 : Stratégie thérapeutique après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce



⁴ SFAR, SPILF, SRLF, Conférence de consensus commune : Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte, 2004

Figure 2 : Stratégie thérapeutique après identification de l'espèce de Candida



S : Sensible
 SDD : Sensibilité dose-dépendante
 R : Résistant

Spécificités du traitement des candidémies

- La durée de traitement est de 2 semaines après la dernière hémoculture positive et la disparition des symptômes ou au moins 7 jours après la correction de la neutropénie.
- Le retrait du cathéter intravasculaire est recommandé.

La conférence de consensus de 2004 recommande donc dans le traitement des candidémies du patient non neutropénique l'utilisation de l'amphotéricine B en l'absence d'insuffisance rénale, ou du fluconazole sauf chez les patients en ayant reçu au préalable. Chez les patients insuffisants rénaux ayant reçu du fluconazole ou recevant au moins 2 traitements néphrotoxiques; la caspofungine ou l'amphotéricine B liposomale sont recommandées. En cas de souche sensible au fluconazole, un relais par fluconazole est préconisé et en cas de souche résistante ou de sensibilité dose dépendante, un traitement par amphotéricine B, voriconazole, caspofungine ou amphotéricine B liposomale est prescrit.

4.4. Population cible

L'incidence des candidémies peut être évaluée entre 0,20⁵ et 0,29⁶ candidémies pour 1000 admissions .

D'après l'étude de Richet⁵ sur l'incidence des candidémies, la proportion de patients non neutropéniques peut être estimée à 77%.

Le nombre de séjours de plus de 24 heures dans les services Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO) en 2004 dans les hôpitaux privés et publics est de 9 862 000⁷.

Selon ces données, le nombre de candidémies peut être estimé entre 1973 et 2860 /an.

La population cible correspondant à l'indication « traitement des candidémies chez le patient non neutropénique » peut donc être estimée entre **1520** et **2202** candidémies /an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

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

4.5.1. Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

⁵ TORTORANO A.M, PEMAN J, BERNHARDT H, KLINGSPOR L, KIBBLER C.C, FAURE O, BIRAGHI E, CANTON E, ZIMMERMANN K, SEATON S, GRILLOT R, the ECMM Working Group on Candideamia, Epidemiology of candideamia in Europe : results of 28-Month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Hospital-Based Surveillance Study, Eur J Microbiol Infect Dis, 2004, 23 : 317-22

⁶ RICHET H, ROUX P, DES CHAMPS C, ESNAULT Y, Candidemia in French Hospitals : incidence rates and characteristics, Clin Microbiol Infect, 2002, 8 : 405-412

⁷ DREES.l'activité des établissements de santé en 2004 en hospitalisation complète et partielle. N°456,Décembre 2005.