

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
8 juin 2016***Date d'examen par la Commission : 25 mai 2016***voriconazole****VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion****B/1 ampoule (CIP : 34009 359 294 6 4)**

Laboratoire PFIZER

Code ATC	J02AC03 (antifongique systémique : dérivé triazolé)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et l'Amélioration du Service Médical Rendu suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 9 juillet 2015 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale.
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none">• Traitement des aspergilloses invasives,• Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques,• Traitement des infections invasives graves à <i>Candida</i> (y compris <i>C. krusei</i>) résistant au fluconazole,• Traitement des infections fongiques graves à <i>Scedosporium spp.</i> ou <i>Fusarium spp.</i>

SMR	Important dans les indications de l'AMM.
ASMR	<p><u>Aspergilloses invasives</u> Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - son efficacité supérieure à celle de l'amphotéricine B conventionnelle (traitement historique de référence) en termes de réponse favorable et de survie à 3 mois, avec un meilleur profil de tolérance dans les formes disséminées d'aspergilloses, - son efficacité confirmée dans une étude récente versus l'isavuconazole (nouvel antifongique) en termes de survie et de réponse globale, - le maintien de sa place comme traitement de référence des aspergilloses invasives, <p>VFEND conserve une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I) dans la prise en charge de l'aspergillose invasive.</p> <p><u>Candidoses invasives ou candidémies</u> Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - son efficacité sur les souches résistantes au fluconazole, - l'absence de comparaison avec les antifongiques de la classe des échinocandines telle que la caspofungine, ayant une activité fongicide sur <i>Candida sp.</i> (y compris sur les souches résistantes au fluconazole) et un bon profil d'efficacité et de tolérance, <p>VFEND apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des infections invasives graves à <i>Candida</i> ou des candidémies, avec résistance au fluconazole.</p> <p><u>Infections graves à <i>Scedosporium spp.</i> ou <i>Fusarium spp</i></u> Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la réponse favorable et son bon profil d'activité <i>In vitro</i> observés dans ces infections fongiques rares et malgré l'absence de données cliniques nouvelles de meilleur niveau de preuve, - le nombre très limité d'alternatives ayant une activité sur ces germes, - le maintien de sa place comme traitement de référence de ces infections, <p>VFEND conserve une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I) dans la prise en charge des infections fongiques graves à <u><i>Scedosporium spp.</i> ou <i>Fusarium spp</i></u></p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>Aspergilloses invasives</u> Le voriconazole (VFEND) intraveineux est un traitement curatif de 1^{ère} ligne des aspergilloses avec une dose de charge le 1^{er} jour suivi quelques jours après d'un traitement per os.</p> <p><u>Candidoses invasives et candidémies</u> Le voriconazole est efficace dans le traitement des candidoses invasives et des candidémies, mais offre peu d'avantages par rapport au fluconazole (activité fongistatique comme le fluconazole, moindre sensibilité des <i>C. glabrata</i> de sensibilité diminuée au fluconazole et résistance croisée entre dérivés azolés). Il est principalement recommandé en relais oral dans les cas de candidoses à <i>C. krusei</i> et à <i>C. glabrata</i> sensible au voriconazole.</p> <p><u>Infections fongiques graves à <i>Scedosporium spp.</i> ou <i>Fusarium spp</i></u> <i>Fusariose</i> Le voriconazole ou l'amphotéricine B liposomale sont les traitements médicamenteux de première ligne des infections graves à <i>Fusarium spp.</i> <i>Scédosporioses</i> Le voriconazole est le traitement médicamenteux de première ligne des infections graves à <i>Scedosporium spp.</i></p>
Recommandation de la Commission	<p>Considérant l'existence de formes orales de VFEND, non concernées par cette saisine mais ayant les mêmes indications que la forme intraveineuse, les conclusions de cet avis s'appliquent à l'ensemble des présentations de VFEND actuellement disponibles (formes intraveineuses et orales).</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale : 19 mars 2002 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière.
Classification ATC	2015 J Antiinfectieux généraux à usage systémique J02 Antimycosiques à usage systémique J02A Antimycosiques à usage systémique J02AC Dérivés triazolés J02AC03 voriconazole

02 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

Dans le cadre de la réalisation de travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Offre de Soins ont saisi la HAS afin qu'elle se prononce sur le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de la spécialité VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion.

VFEND est un antifongique triazolé à large spectre disposant d'une AMM chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus, dans le traitement curatif et prophylactique des infections fongiques invasives.

Les indications concernées par cette réévaluation sont :

- Traitement des aspergilloses invasives,
- Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques,
- 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.*

L'indication « *prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque* » n'est pas concernée par cette réévaluation car cette indication a été évaluée récemment par la commission de la Transparence (cf avis du 22 juillet 2015).

A noter qu'il existe un générique de VFEND, VORICONAZOLE ACCORD 200 MG poudre pour solution pour perfusion, inscrit aux collectivités depuis le 30/12/2015.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Le voriconazole est un antifongique triazolé à large spectre et est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus dans les indications suivantes :

- Traitement des aspergilloses invasives.
- Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques.
- 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® doit être principalement administré aux patients, atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.

- *Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque¹.* »

04 POSOLOGIE

« Les perturbations électrolytiques telles qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et pendant le traitement par voriconazole (voir rubrique 4.4 du RCP).

Traitement

Adultes

Le traitement doit être débuté avec soit la dose de charge spécifique de la forme intraveineuse ou celle de la forme orale de Vfend®, afin d'obtenir le premier jour des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre. Compte tenu de la biodisponibilité orale élevée (96 % ; voir rubrique 5.2 du RCP), 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 de 40 kg et plus*	Patients de moins de 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

*Cela s'applique également aux patients âgés de 15 ans et plus.

Durée du traitement

La durée du traitement doit être la plus courte possible en fonction de la réponse clinique et mycologique observée chez le patient. Une exposition au long cours au voriconazole sur une durée supérieure à 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Adaptation de la dose (Adultes)

Si la réponse du patient au traitement 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 le patient ne tolère pas le traitement à une dose plus forte, réduire la dose orale 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).

Enfants (de 2 à < 12 ans) et jeunes adolescents de poids faible (de 12 à 14 ans et < 50 kg).

Pour les jeunes adolescents de poids faible (de 12 à 14 ans et < 50 kg), la dose de voriconazole doit être la même que pour les enfants car leur métabolisme du voriconazole est plus proche de celui des enfants que de celui des adultes.

¹ Indication non concernée par cette demande de réévaluation car cette indication a été évaluée récemment par la Commission de la Transparence en juillet 2015.

La posologie recommandée est la suivante :

	Voie intraveineuse	Voie orale
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	9 mg/kg toutes les 12 heures	Non recommandée
Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	8 mg/kg deux fois par jour	9 mg/kg deux fois par jour (dose maximale de 350 mg deux fois par jour)
Note : Selon une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 112 enfants immunodéprimés âgés de 2 à < 12 ans et 26 adolescents immunodéprimés âgés de 12 à < 17 ans.		

Il est recommandé d'initier le traitement par voie intraveineuse. La voie orale doit être envisagée uniquement après une amélioration clinique significative. Il doit être noté qu'une dose intraveineuse de 8 mg/kg conduira à une exposition au voriconazole environ 2 fois plus élevée qu'une dose orale de 9 mg/kg.

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

Tous les autres adolescents (de 12 à 14 ans et ≥ 50 kg ; de 15 à 17 ans sans condition de poids)
La dose de voriconazole est la même que chez les adultes.

Adaptation de la posologie (Enfants [de 2 à < 12 ans] et jeunes adolescents de poids faible [de 12 à 14 ans et < 50 kg])

Si la réponse du patient au traitement est insuffisante, la posologie peut être augmentée par paliers de 1 mg/kg (ou par paliers de 50 mg si la dose orale maximale de 350 mg était utilisée initialement). Si le patient ne tolère pas le traitement, réduire la posologie par paliers de 1 mg/kg (ou par paliers de 50 mg si la dose orale maximale de 350 mg était utilisée initialement).

L'utilisation chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans ayant une insuffisance hépatique ou rénale n'a pas été étudiée (voir rubriques 4.8 et 5.2 du RCP).

Adaptation posologique

En cas d'événements indésirables liés au traitement, l'arrêt du voriconazole et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP).

Adaptations posologiques en cas de co-administration

La phénytoïne peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée de 200 mg à 400 mg par voie orale, deux fois par jour (de 100 mg à 200 mg par voie orale, deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg), voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP.

L'association du voriconazole avec la rifabutine doit si possible être évitée. Cependant, si l'association est absolument nécessaire, la dose d'entretien du voriconazole peut être augmentée de 200 mg à 350 mg par voie orale, deux fois par jour (de 100 mg à 200 mg par voie orale, deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg), voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP.

L'éfavirenz peut être administré simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et si la dose d'éfavirenz est diminuée de 50 %, soit à 300 mg une fois par jour. Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'éfavirenz doit être rétablie (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP).

Patients âgés

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP).

Patients insuffisants rénaux

La pharmacocinétique du voriconazole administré par 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 (voir rubrique 5.2 du RCP).

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.

Patients insuffisants hépatiques

Il est recommandé d'utiliser les doses de charge standards mais de diviser par deux la dose d'entretien chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B) recevant du voriconazole (voir rubrique 5.2 du RCP).

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

On ne dispose que de données limitées sur la sécurité de Vfend® chez les patients présentant des valeurs anormales des tests de la fonction hépatique (aspartate aminotransférase [ASAT], alanine aminotransférase [ALAT], phosphatase alcaline [PAL] ou bilirubine totale > 5 fois la limite supérieure de la normale).

Le voriconazole 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 atteints d'une insuffisance hépatique sévère seulement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave doivent être étroitement surveillés en raison de la toxicité du médicament (voir rubrique 4.8 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Vfend® chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 du RCP mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. »

Les candidoses et aspergilloses représentent les principales mycoses systémiques. Il s'agit d'infections opportunistes favorisées par une immunodépression souvent acquise, iatrogène ou due au VIH, plus rarement congénitale. L'augmentation du nombre de patients très immunodéprimés a entraîné l'émergence d'infections à champignons opportunistes rares, telles que les mucormycoses, fusarioses et scedosporioses,...

➤ Aspergilloses invasives

Les aspergilloses invasives sont des infections fongiques sévères, opportunistes, qui surviennent principalement chez des personnes immunodéprimées.

Elles sont liées à un champignon du genre *Aspergillus*, *A. fumigatus* étant l'espèce la plus impliquée en pathologie humaine (dans plus de 80 % des cas) loin devant *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* et *A. nidulans*. Ces infections se développent majoritairement (> 50%) chez des patients atteints d'une hémopathie maligne ou suite à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (21%). La contamination se fait essentiellement par inhalation de spores, à partir de l'environnement. La localisation pulmonaire est la plus fréquente avec une symptomatologie associant fièvre et manifestations respiratoires (dyspnée, douleurs thoraciques, hémoptysie). Les atteintes extra-respiratoires consécutives à une dissémination par voie sanguine vers d'autres organes sont également possibles (cerveau, os, foie, peau...).

En France, les aspergilloses invasives représentent 20 à 50 % des infections fongiques invasives, selon le terrain sous-jacent avec une incidence estimée à 1,4 / 100 000 habitants entre 2001 et 2010, en augmentation d'environ 4 % par an au cours des dix dernières années et près de 1200 patients hospitalisés atteints chaque année. Elles sont la principale cause de morbidité et de mortalité chez les patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). La mortalité est actuellement de 40 à 70% selon la dissémination et les co-morbidités mais elle atteint 100% en l'absence de traitement.

Le diagnostic est difficile et repose généralement sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et biologiques, qui diffèrent selon le profil du patient. Le test sérique au galactomannane peut permettre un diagnostic et un traitement précoces, notamment chez les patients neutropéniques.

Le traitement curatif initial des aspergilloses invasives repose sur l'administration intraveineuse de voriconazole (VFEND). Les études cliniques ont montré l'efficacité du voriconazole dans les formes disséminées d'aspergilloses et sa supériorité par rapport à l'amphotéricine B conventionnelle (traitement historique de référence) en termes de réponse favorable et de survie à 3 mois, avec un meilleur profil de tolérance. L'existence d'une forme orale permet de prolonger le traitement pendant la durée nécessaire (plusieurs mois parfois). Les dérivés lipidiques de l'amphotéricine B (amphotéricine B liposomale : AMBISOME) représentent une alternative en cas de contre-indication au voriconazole. De nouveaux agents antifongiques ont été développés (caspofungine, posaconazole, isavuconazole), mais n'ont pas fait preuve d'une meilleure efficacité que les antifongiques utilisés en première ligne.

² CMIT. Mycoses systémiques. In E.Pilly : ALINEA Plus Ed ; 20164 : pp 491-495.

³ Bitar D et al. Population-Based Analysis of Invasive Fungal Infections, France, 2001–2010. Emerging Infectious Diseases 2014;20:1149.

⁴ Bitar D et al. Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances. Numéro thématique – Mycoses invasives en France : épidémiologie, enjeux diagnostiques et thérapeutiques. BEH Avril 2013.

⁵ Grenouillet F et al. Usage, impact écologique et économique des antifongiques systémiques en milieu hospitalier en France. Numéro thématique – Mycoses invasives en France : épidémiologie, enjeux diagnostiques et thérapeutiques. BEH Avril 2013.

⁶ Epidémiologie des candidoses invasives. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X13719440>

⁷ Cornely OA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Fungal Infection Study Group (EFISG) and European Confederation of Medical Mycology (ECMM) 2013 joint guidelines on diagnosis and management of rare and emerging fungal diseases. Clin Microbiol Infect 2014;20 Suppl 3:1-4.

⁸ Leroux et al. Management and diagnostic guidelines for fungal diseases in infectious diseases and clinical microbiology: critical appraisal. Clin Microbiol Infect 2013;19: 1115-1121.

L'exérèse de la lésion aspergillaire par chirurgie peut également être utilisée en complément au traitement antifongique.

➤ Candidoses invasives ou candidémies

Les *Candida* sont les agents les plus fréquemment responsables d'infections fongiques, en particulier des infections fongiques invasives. *C. albicans* est l'espèce la plus fréquemment impliquée (environ 50% des cas). Les trois autres espèces de *Candida* non *albicans* les plus fréquentes sont *C. glabrata* (environ 15 % des cas) suivi de *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*. *Candida krusei* arrive généralement en quatrième position (< 5% des cas), mais cette espèce est importante à identifier en raison de sa résistance naturelle au fluconazole.

On distingue habituellement les candidémies (avec au moins une hémoculture positive), les candidoses invasives (*Candida* dans un site stérile) et les candidoses disséminées (dans au moins deux organes ou sites stériles non contigus). En France, les candidémies représentent environ 43% des infections fongiques invasives, avec une incidence estimée à 2,5 / 100 000 habitants entre 2001 et 2010, en augmentation d'environ 8% par an au cours des dix dernières années et environ 2400 patients hospitalisés atteints chaque année. Ces infections surviennent préférentiellement sur des terrains débilisés, en particulier en unités de soins intensifs, en cas d'utilisation de cathéters veineux centraux, chez des sujets neutropéniques, allogreffés de cellules souches hématopoïétiques, cancéreux, ou immunodéprimés (transplantés d'organes, corticothérapie au long cours, infection par le VIH, prématurés).

La gravité de l'infection à *Candida* dépend des sites/organes atteints et du terrain sous-jacent. Les candidémies sont grevées d'une mortalité importante, oscillant de 40 à 75%, et particulièrement importante chez les patients cancéreux ou atteints d'hémopathies malignes. Si près de la moitié des candidémies est due à *C. albicans*, la gravité peut légèrement varier en fonction de la souche en cause, avec une surmortalité qui serait associée à *C. glabrata*, *C. krusei*, et les espèces rares survenant le plus souvent chez des patients très immunodéprimés.

L'amphotéricine B et le fluconazole ont démontré leur efficacité dans le traitement des candidoses invasives et des candidémies. L'amphotéricine B est active sur toutes les souches de *Candida*, à la différence du fluconazole (inactif sur *C. krusei* et moindre sensibilité de *C. glabrata*), et sur les *C. albicans* résistants au fluconazole. Le fluconazole présente l'intérêt d'être également disponible par voie orale (offrant une solution simple de relais de la voie intraveineuse) et d'être globalement bien toléré. Cependant, la toxicité rénale de l'amphotéricine B et l'augmentation croissante souches de *Candida* résistantes au fluconazole a conduit et légitimé la mise à disposition de nouveaux agents tels que le voriconazole (AMM en 2002) ou les échinocandines (caspofungine en 2003, puis anidulafungine et micafungine).

Le voriconazole (VFEND) a une AMM restreinte au traitement des candidémies des patients non neutropéniques ou des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole. Cependant, son utilisation doit tenir compte de la moindre sensibilité des *C. glabrata* de sensibilité diminuée au fluconazole et de l'existence d'une résistance croisée entre dérivés azolés (fluconazole, itraconazole, posaconazole et voriconazole), en particulier chez des patients ayant déjà été lourdement exposés aux dérivés azolés.

La caspofungine (CANCIDAS) a démontré une efficacité non inférieure à celle de l'amphotéricine B (conventionnelle ou liposomale), avec un meilleur profil de tolérance (moindre néphrotoxicité), et représente de fait une option thérapeutique de choix en première ligne, y compris en cas d'infection à *Candida* non sensibles au fluconazole.

L'anidulafungine (ECALTA) dispose d'une AMM (depuis 2007) dans le traitement des candidoses invasives chez l'adulte non neutropénique, et depuis 2014 il a obtenu une extension de son indication aux patients neutropéniques. Cette extension d'indication est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence.

La micafungine (MYCAMINE), disposant d'une AMM (depuis 2008) dans les candidoses invasives, pourrait être positionnée au même niveau que la caspofungine sur la base de la démonstration d'une efficacité clinique non inférieure à la caspofungine et à l'amphotéricine B liposomale. Cependant, compte tenu des réserves sur sa tolérance et conformément au libellé d'AMM, MYCAMINE ne doit être utilisé que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée.

➤ Infections fongiques graves à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.*⁹

Les fusarioses et scédosporioses font partie des mycoses émergentes et s'observent essentiellement chez des patients sévèrement immunodéprimés. Les données cliniques concernant l'efficacité des antifongiques dans ces infections sont très limitées et le succès thérapeutique est généralement médiocre en cas d'immunosuppression persistante.

Les fusarioses font partie du groupe des hyalohyphomycoses opportunistes. *Fusarium spp* est résistant aux échinocandines, à l'itraconazole et au fluconazole. Le traitement médicamenteux de première ligne recommandé est le voriconazole ou l'amphotéricine B liposomale. En cas d'échec, le posaconazole est le traitement de deuxième ligne. Le traitement précoce de la forme localisée de la maladie est important pour prévenir la progression d'une infection plus agressive ou disséminée. Ce traitement devrait inclure un débridement chirurgical et un traitement systémique antifongique.

Les scédosporioses font partie du groupe des hyalohyphomycoses opportunistes. Les deux espèces responsables sont *S. apiospermum*, dont la forme sexuée est *Pseudallescheria boydii*, et *S. prolificans*. La contamination se fait essentiellement par voie respiratoire avec sinusite et pneumopathie, dont la présentation clinique et radiologique est similaire à celle de l'aspergillose invasive. Les métastases cérébrales et cutanées sont fréquentes. Le traitement médicamenteux de première ligne recommandé est le voriconazole. L'itraconazole, l'amphotéricine B et le posaconazole sont des alternatives en cas d'échec. La résection chirurgicale reste la clé du succès thérapeutique si les lésions sont localisées.

Couverture du besoin thérapeutique

Malgré les indéniables avancées thérapeutiques et bien que le recul de la létalité imputable aux infections fongiques soit confirmé, la mortalité globale à 30 jours des patients atteints de candidémies est encore de 41% et, dans les aspergilloses invasives, la mortalité à 3 mois reste supérieure à 45%⁴. De plus, l'émergence d'infections fongiques invasives graves opportunistes rares liée à l'augmentation du nombre de patients très immunodéprimés est préoccupante. Aussi, il persiste encore un besoin important de nouveaux antiviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance, de résistance et d'interaction médicamenteuse améliorés.

⁹ Tortorano et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* and others. *Clinical microbiology and infection*. Vol 20, pages 27-46. Avril 2014.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

- Les antifongiques IV disposant d'une AMM dans le traitement curatif des aspergilloses invasives commercialisés en France sont :

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge
Azolés					
NOXAFIL (IV et PO) (posaconazole) MSD	Aspergillose invasive chez les patients <u>adultes</u> réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole	26/4/2006 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport aux traitements disponibles	Coll. En cours pour IV
CRESEMBA (IV et PO) (isavuconazole) Novex Pharma	Traitement de l'aspergillose invasive chez l' <u>adulte</u>	16/03/2016	Important	ASMR V dans la prise en charge	En cours
Polyènes					
FUNGIZONE (IV et PO) (amphotéricine B) Bristol-Myers Squibb	Mycoses systémiques à germes sensibles	Avis non disponible (AMM 1973)			Coll. et SS*
ABELCET (IV) (amphotéricine B lipidique) Centre Spécialités Pharmaceutiques	Aspergilloses systémiques : - chez les sujets ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B - en cas d'insuffisance rénale	19/11/1997 (Inscription)	Non qualifié	ASMR III en termes de tolérance rénale par rapport à FUNGIZONE	Coll.
AMBISOME (IV) (amphotéricine B liposomale) Nexstar Pharmaceutique	Mycoses systémiques et ou profondes : - chez les sujets ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B - en cas d'insuffisance rénale	18/11/1998 (Inscription)	Non qualifié	ASMR III , comme ABELCET, par rapport à FUNGIZONE en termes de tolérance (en particulier rénale)	Coll.
Echinocandines					
CANCIDAS (IV) (caspofungine) MSD	Aspergillose invasive chez les patients <u>adultes</u> réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou l'itraconazole	03/4/2002 et 23/07/2003 (Inscription)	Important	Non qualifié en l'absence de comparaison à VFEND	Coll.
	Aspergillose invasive chez les patients <u>pédiatriques</u> réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou l'itraconazole	23/9/2009 (Extension d'indication)	Important	ASMR III dans la prise en charge.	Coll.
Inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléiques					
ANCOTIL (IV et PO) (flucytosine) Meda Pharma	Mycoses systémiques sévères à germes sensibles, notamment certaines formes d'aspergilloses, en association à d'autres antifongiques	1998 (Inscription)	Avis non disponible		Coll.

*Formes orales uniquement

- Les antifongiques IV disposant d'une AMM dans le traitement curatif des candidoses invasives ou candidémies commercialisés en France sont :

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge
Azolés					
TRIFLUCAN (IV et PO) (fluconazole) Pfizer	<u>Candidoses systémiques</u> incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites).	11 /10/2000	Important	ASMR II	Coll. et SS*
Polyènes					
FUNGIZONE (IV) (amphotéricine B) Bristol-Myers Squibb	Mycoses systémiques à germes sensibles	Avis non disponible (AMM 1973)			Coll. et SS*
AMBISOME (IV) (amphotéricine B liposomale) Nexstar Pharmaceutique	Mycoses systémiques et ou profondes : - chez les sujets ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B - en cas d'insuffisance rénale	18/11/1998 (Inscription)	Non qualifié	ASMR III, par rapport à FUNGIZONE en termes de tolérance (en particulier rénale)	Coll.
Echinocandines					
CANCIDAS (IV) (caspofungine) MSD	Candidoses invasives chez les patients <u>adultes non neutropéniques</u> .	23/7/2003 (Inscription)	Important	ASMR II dans la prise en charge	Coll.
	Candidoses invasives chez les patients <u>adultes</u> .	2/2/2005 (Modification de RCP)	Non modifié	Non modifiée	Coll.
	Candidoses invasives chez les patients <u>pédiatriques</u> .	23/9/2009 (EI)	Important	ASMR III dans la prise en charge	Coll.
ECALTA (IV) (anidulafunzine) Pfizer	Candidoses invasives chez l' <u>adulte</u> non neutropénique	16/04/2008 et 8/09/2010	Important	ASMR V par rapport à TRIFLUCAN	Coll.
MYCAMINE (IV) (micafungine) Astellas Pharma SAS	Candidose invasive, si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée.	12/11/2008	Important	ASMR V chez l'adulte dans le traitement curatif des candidémies/candidoses invasives ASMR IV chez l'enfant en termes d'efficacité dans la prise en charge des candidémies/candidoses invasives	Coll.

*Formes orales uniquement

- Les antifongiques IV disposant d'une AMM dans le traitement des infections fongiques graves à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.* commercialisés en France sont :

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge
Azolés					
NOXAFIL (posaconazole) MSD	Fusariose chez les patients <u>adultes</u> réfractaires à l'amphotéricine B ou chez les patients intolérants à l'amphotéricine B;	26/04/2006 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport aux traitements disponibles	En cours
Polyènes					
FUNGIZONE (amphotéricine B) Bristol-Myers Squibb	Mycoses systémiques à germes sensibles	Avis non disponible (AMM 1973)			Coll.
AMBISOME (amphotéricine B liposomale) Nexstar Pharmaceutique	Mycoses systémiques et ou profondes : - chez les sujets ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B - en cas d'insuffisance rénale	18/11/1998 (Inscription)	Non qualifié	ASMR III , par rapport à FUNGIZONE en termes de tolérance (en particulier rénale)	Coll.

* En cours d'évaluation par la commission de la Transparence

Conclusion :

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM à l'étranger :

Pays	Présentations	AMM	
		Date d'AMM	Indications et condition(s) particulières
Canada	200 mg poudre pour solution pour injection	20/08/2004	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement des aspergilloses invasives ; • Traitement des infections invasives graves à <i>Candida</i> (y compris <i>C. krusei</i>) résistant au fluconazole ; • Traitement des infections fongiques graves à <i>Scedosporium</i> spp. ou <i>Fusarium</i> spp.
Union Européenne		19/03/2002	
Etats-Unis		24/05/2002	

09 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	<p><u>4 septembre 2002</u></p> <p>Inscription collectivités des formes orales et de la forme IV :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vfend 50 mg, comprimé pelliculé - Vfend 200 mg, comprimé pelliculé - Vfend 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
Indication	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des aspergilloses invasives, - Traitement des infections invasives graves à <i>Candida</i> (y compris <i>C. krusei</i>) résistant au fluconazole, - Traitement des infections fongiques graves à <i>Scedosporium</i> spp. ou <i>Fusarium</i> spp.
Efficacité/tolérance	<p>« <u>Dans les aspergilloses invasives :</u></p> <p>Le voriconazole, en traitement de première intention, est supérieur à l'amphotéricine B en termes de survie à 3 mois et en termes de tolérance chez des malades immunodéprimés.</p> <p><u>Dans les candidoses systémiques :</u></p> <p>Le voriconazole est efficace chez 43,6% des malades atteints d'une candidose invasive grave résistante au fluconazole et/ou à l'amphotéricine B.</p> <p><u>Dans les autres mycoses,</u> le voriconazole est le seul médicament ayant l'indication ».</p>
SMR	Important
ASMR	<p>« Vfend représente une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I) en termes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de survie dans les aspergilloses invasives - de réponses favorables obtenues dans les candidoses résistantes au fluconazole et les infections à <i>Scedosporium</i> spp. ou <i>Fusarium</i> spp. »
Date de l'avis	<p><u>21 juillet 2004</u></p> <p>Inscription collectivités de la forme solution buvable :</p> <p>Vfend® 40 mg/ml, poudre pour suspension buvable</p>
SMR	Important
ASMR	Complément de gamme (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

Date de l'avis	<u>8 novembre 2006 (Extension d'indication)</u> - Vfend 50 mg, comprimé pelliculé - Vfend 200 mg, comprimé pelliculé - Vfend 40 mg/ml, poudre pour suspension buvable - Vfend 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
Indication	Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques.
Efficacité/tolérance	« Le voriconazole a été non inférieur à la stratégie conventionnelle amphotéricine B suivie de 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 ».
SMR	Important
ASMR	« Vfend apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes de tolérance par rapport à la Fungizone® dans le traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques, pour les souches <i>Candida</i> résistantes au Triflucan ».

Date de l'avis	<u>22 juillet 2015 (Extension d'indication)</u> - Vfend 50 mg, comprimé pelliculé - Vfend 200 mg, comprimé pelliculé - Vfend 40 mg/ml, poudre pour suspension buvable - Vfend 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
Indication	Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque.
SMR	Important
ASMR	« Compte tenu de l'absence de comparaison versus le posaconazole, comparateur cliniquement pertinent, et de son profil de tolérance, la Commission considère que Vfend® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque ».

Date de l'avis	<u>16 septembre 2015 (Inscription sécurité sociale des formes orales)</u> - Vfend 50 mg, comprimé pelliculé - Vfend 200 mg, comprimé pelliculé - Vfend 40 mg/ml, poudre pour suspension buvable
SMR	Important
ASMR	« Cette demande d'inscription ne modifie pas les ASMR précédemment attribuées ».

La réévaluation de VFEND (voriconazole) repose principalement sur les études cliniques déjà évaluées par la Commission de la transparence :

- Avis de la CT du 4 septembre 2002 dans les indications suivantes (Inscription de VFEND) :
 - Deux études comparatives (études 150-307 et 150-602) versus l'amphotéricine B dans le traitement des aspergilloses invasives (analyse combinée des deux études).
 - Etudes non comparatives et utilisation compassionnelle dans le traitement des « infections invasives graves à *Candida* (y compris *C.krusei*) résistant au fluconazole ».
 - Etude non comparative dans le traitement des « infections fongiques graves à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.* ».
- Avis de la CT du 8 novembre 2006 (Extension d'indication de VFEND)
 - Etude comparative (étude 150-608), randomisée, ouverte, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité du voriconazole sur la stratégie conventionnelle : amphotéricine B suivie du fluconazole dans le traitement des « candidémies chez les patients non neutropéniques ».
- Avis de la CT du 16 mars 2016 (Inscription de la spécialité CRESEMBA)
 - Etude SECURE (9766-CL-0104) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'isavuconazole (CRESEMBA) par rapport au voriconazole dans le traitement de l'aspergillose invasive.

L'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier de nouvelles études cliniques comparatives pertinentes dans le cadre cette réévaluation.

010.1 Efficacité

10.1.1 Aspergilloses invasives

10.1.1.1 *Rappel des principales données déjà évaluées par la Commission*

Deux études comparatives, randomisées, ouvertes, ont évalué l'efficacité et la tolérance du voriconazole versus l'Amphotéricine B déoxycholate (FUNGIZONE) en traitement initial de l'aspergillose invasive (AI) :

- étude 150-307 : étude ouverte, randomisée, comparant l'efficacité et la tolérance du voriconazole versus l'amphotéricine B chez les patients immunodéprimés et
- étude 150-602 : étude ouverte, randomisée, comparant l'efficacité et la tolérance du voriconazole versus l'amphotéricine B relayée par un autre traitement antifongique autorisé dans le traitement de l'AI aiguë chez le patient immunodéprimé.

L'étude 150-307 a été réalisée en Europe, en Israël et en Australie ; et l'étude 150-602 aux Etats-Unis, au Canada, en Amérique du sud et en Inde.

La méthodologie de ces 2 études avait été validée par un comité international de pilotage incluant des membres de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

L'analyse combinée (protocole Global Comparative Aspergillosis Study (GCAS)) des données des études 150-307 et 150-602 avait été prévue à priori, avant leur réalisation.

L'objectif principal du protocole GCAS regroupant ces deux études avait été de démontrer une non-infériorité du voriconazole à la semaine 12 dans la population en intention de traiter (ITT) modifiée (ITTm); l'objectif secondaire avait été de démontrer la supériorité du voriconazole en fin de traitement dans la population ITTm et d'évaluer la survie 84 jours après le début du traitement dans les deux groupes en ITT. La population ITTm avait regroupé les patients ayant reçu au moins une dose du traitement randomisé et pour lesquels le diagnostic primaire d'AI définie ou probable avait été confirmé par le Comité de revue des données (DRC) de l'étude.

Analyse groupée des deux études (selon l'avis de la CT du 04/09/2002)

« 2 études ouvertes (analyse combinée) versus amphotéricine B conventionnelle en traitement initial de l'aspergillose invasive, chez 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 (6 mg/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 satisfaisante en fin de traitement dans les deux groupes était borné par des valeurs strictement positives.

Tableau 1 : Résultats de l'analyse combinée des deux études

	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%) (S)**	77 (58 %)

*intervalle de confiance de la différence entre les deux groupes (IC à 95%: [10,54; 32,97])

** intervalle de confiance de la différence entre les deux groupes (IC à 95% : [1,73; 24,14])

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 termes 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. »

Nouvelle analyse de cette étude au regard des nouveaux critères de l'EORTC-MSG¹⁰

Une nouvelle analyse a été réalisée avec pour objectif principal d'évaluer l'impact des nouvelles définitions sur la classification originale (tableau 2).

¹⁰ Herbrecht, R. *et al.* Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 60, 713-720, doi:10.1093/cid/ciu911 (2015).

Tableau 2 : Principales différences entre les critères originaux pré-spécifiés et les critères de l'EORTC/MSG 2008

Critères pré-spécifiés	2008 EORT-MSG
Signe du halo ou du croissant gazeux seulement : probable	Signe du halo ou du croissant gazeux seulement : possible
Nodule sans halo ni mycologie = incertain, exclus de la population ITTM	Nodule sans halo, ni infiltrat dense focal, ni mycologie = possible
Mycologie positive en LBA* = prouvée	Mycologie positive en LBA = probable
Dosage sérique du galactomannane pas pris en considération	Dosage sérique du galactomannane positif = critère mycologique
LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire	

Les objectifs secondaires ont été d'apporter des données d'efficacité chez les patients ayant une AI documentée (probable / prouvée) traités avec voriconazole ou avec Amphotéricine B et également d'apporter des données d'efficacité chez les patients ayant une AI possible traités avec voriconazole ou avec Amphotéricine B.

Réponse à 12 semaines

Une réponse favorable a été plus fréquente chez les patients traités par le voriconazole que chez ceux traités par amphotéricine B : 54,7% (98/179) versus 29,9% (49/164), $p < 0,0001$; différence 24,9% [IC à 95% : 14,4%-35,4%].

Survie à 12 semaines

La proportion de patients avec une AI prouvée, probable ou possible et vivants à 12 semaines a été plus importante dans le groupe voriconazole que dans le groupe amphotéricine B (73,7% versus 59,1%, $p = 0,0028$; hazard ratio (HR) : 0,57 [IC à 95% : 0,39-0,82].

En cas d'AI mycologiquement documentée (AI prouvée ou probable), la survie a été plus importante chez les patients traités par le voriconazole que chez ceux traités par l'amphotéricine B (70,2% versus 54,9% ; $p = 0,010$; HR = 0,58 [IC à 95% : 0,38-0,88]).

Les résultats de cette nouvelle analyse confortent la supériorité du voriconazole sur l'amphotéricine B conventionnelle en termes de réponse globale satisfaisante et de survie.

10.1.1.2 Nouvelles données versus comparateur actif

Le laboratoire n'a réalisée aucune nouvelle étude comparative.

Parmi les nouveaux antiviraux disposant d'une AMM pour le traitement de l'aspergillose invasive, seule l'isavuconazole a fait l'objet d'une étude comparative versus le voriconazole. Les AMM des autres antiviraux (caspofungine et posaconazole) sont restreintes aux patients réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B et/ou l'itraconazole.

Etude comparative versus isavuconazole¹¹

Le voriconazole a été utilisé comme comparateur dans une étude clinique (étude SECURE) évaluant l'efficacité de l'isavuconazole dans le traitement de l'aspergillose invasive chez 516 patients n'ayant pas reçu de prophylaxie à base d'antifongique azolé. La durée médiane de traitement par isavuconazole a été de 54 jours [1 à 102 jours] et la durée médiane de traitement par voriconazole a été de 51 jours [1 à 88 jours] chez les patients ayant une aspergillose invasive mycologiquement prouvée ou probable (population ITTmy).

La non-infériorité de l'isavuconazole vis-à-vis du voriconazole a été démontrée sur le taux de mortalité toutes causes 42 jours après le début de traitement (critère principal de jugement) dans la population en intention de traiter modifiée (18,6% versus 20,2% ; borne supérieure de l'IC95% de la différence ajustée entre les deux traitements [-7,76% ; 5,68%] inférieure à la borne de non-

¹¹ Haute Autorité de Santé. CRESEMBA 100 mg, gélule (CIP : 34009 300 399 0 8). B/14 et CRESEMBA 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (CIP : 34009 300 398 9 2). B/14. Avis de la Commission de la transparence du 16 mars 2016. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016. <http://www.has-sante.fr>

infériorité prédéfinie au protocole [10%]). Cependant, les résultats sur la réponse clinique globale ont été en faveur du voriconazole. Les arrêts de traitement pour cause de réponse thérapeutique insuffisante ont été plus fréquents dans le groupe isavuconazole (15% versus 9% dans le groupe voriconazole). Les décès dus à une infection ont également été plus fréquents dans le groupe isavuconazole (15% versus 9% dans le groupe voriconazole) et les trois décès liés à une infection fongique sont survenus dans le groupe isavuconazole.

Tableau 3 : Principaux résultats d'efficacité de l'étude SECURE

	Isavuconazole		Voriconazole		Différence ajustée (%) IC95%
	n	n (%)	n	n (%)	
Mortalité toutes causes au 42^{ème} jour (critère de jugement principal)					ISA – VRC*
ITTm (analyse principale)	258	48 (18,6)	258	52 (20,2)	-1,0 [-7,759 ; 5,683]
ITTpp	143	28 (19,6)	129	30 (23,3)	-2,6 [-12,184 ; 6,916]
ITTmy	123	23 (18,7)	108	24 (22,2)	-2,7 [-12,893 ; 7,542]
PP-ITTm	108	16 (14,8)	96	19 (19,8)	-5,1 [-15,166 ; 5,024]
Réponse globale à la fin de la période de traitement					VRC – ISA**
ITTpp (analyse principale)	143	50 (35,0)	129	47 (36,4)	1,6 [-9,336 ; 12,572]
Réponse complète		17 (11,9)		13 (10,1)	
Réponse partielle		33 (23,1)		34 (26,4)	
ITTmy	123	43 (35,0)	108	42 (38,9)	4,0 [-7,973 ; 15,875]
Réponse complète		13 (10,6)		12 (11,1)	
Réponse partielle		30 (24,4)		30 (27,8)	
PP-ITTm	108	43 (39,8)	96	42 (43,8)	2,8 [-9,990 ; 15,585]
Réponse complète		13 (12,0)		12 (12,5)	
Réponse partielle		30 (27,8)		30 (31,3)	
Mortalité toutes causes au 84^{ème} jour					ISA – VRC*
ITTm (analyse principale)	258	75 (29,1)	258	80 (31,0)	-1,4 [-9,150 ; 6,340]
ITTpp	143	43 (30,1)	129	48 (37,2)	-5,5 [-16,059 ; 5,148]
ITTmy	123	35 (28,5)	108	39 (36,1)	-5,7 [-17,062 ; 5,577]
PP-ITTm	108	29 (26,9)	96	31 (32,3)	-5,7 [-17,735 ; 6,303]

*Différence de traitement ajustée (isavuconazole-voriconazole) calculée par la méthode Cochran-Mantel-Haenszel stratifiée en utilisant les strates suivantes : régions géographiques, état greffé ou non, état tumoral contrôlé ou non. La non infériorité était démontrée si la borne supérieure de l'IC95% est < 10%.

** Différence de traitement ajustée (voriconazole-isavuconazole) calculée par la méthode Cochran-Mantel-Haenszel stratifiée en utilisant les strates suivantes : régions géographiques, état greffé ou non, état de cancer contrôlé ou non.

Les résultats de cette étude confortent l'efficacité du voriconazole comme traitement de première ligne de l'aspergillose invasive.

10.1.1.3 Autres données

Le laboratoire a présenté 2 nouvelles études cliniques :

- Etude A8851009 : Etude de phase IIIb, randomisée, double aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de la bithérapie anidulafungine-voriconazole versus voriconazole en monothérapie, en termes de mortalité toutes causes à 6 semaines, chez des patients ayant un cancer hématologique ou ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GACSH) et avec un diagnostic d'aspergillose invasive (AI) prouvée ou probable. L'anidulafungine n'ayant pas d'AMM dans le traitement de l'aspergillose invasive, cette étude ne peut être considérée comme pertinente dans le cadre de cette réévaluation.
- Etude A1501061: Etude de phase II, non comparative, évaluant l'efficacité du voriconazole en prophylaxie secondaire d'infections fongiques invasives chez 48 patients faiblement immunodéprimés ou immunocompétents avec une aspergillose broncho-pulmonaire chronique. Cette étude ne peut être considérée comme pertinente dans le cadre de cette réévaluation.

Par ailleurs, le laboratoire a présenté des publications d'études observationnelles qui confortent l'intérêt du voriconazole dans le traitement de l'aspergillose invasive^{12,13,14}.

10.1.2 Candidoses invasives ou candidémies

10.1.2.1 Rappel des principales données déjà évaluées par la CT

Infections réfractaires graves à Candida (selon l'avis de la CT du 4/9/2002) :

« Deux 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 étayaient les données d'efficacité clinique. »

Candidémies chez les patients non neutropéniques (selon l'avis de la CT du 8/11/2006)

« 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 groupes de traitement.

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

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.

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 [IC_{95%} : - 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 de jugement secondaires :

Dans la population ITTm, le taux de 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% ; IC_{95%} [-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 ; IC_{95%} [0,58 ; 1,16], différence non significative ».

¹² Lortholary O. et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). [Clin Microbiol Infect](#) 2011;17(12):1882-9

¹³ Jacobs F, Selleslag D, Aoun M, Sonet A & Gadsisseur A. An observational efficacy and safety analysis of the treatment of acute invasive aspergillosis using voriconazole. [European J Clin Microbiol & Infect](#) 2012; 31: 1173-9.

¹⁴ Raad, II et al. Clinical experience of the use of voriconazole, caspofungin or the combination in primary and salvage therapy of invasive aspergillosis in haematological malignancies. [Intern J Antimicrobial Agents](#) 2015 ;45, 283-288.

10.1.2.2 *Nouvelles données disponibles*

Le laboratoire n'a présenté aucune nouvelle donnée clinique.

Parmi les autres antiviraux (caspofungine, anidulafungine, mycafungine) disposant d'une AMM pour le traitement de la candidose invasive, aucun n'a fait l'objet d'une étude comparative versus le voriconazole.

10.1.3 Infections fongiques graves à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.*

10.1.3.1 *Rappel des principales données déjà évaluées par la Commission*

Selon l'avis de la CT du 4 septembre 2002,

« *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 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 ».

10.1.3.2 *Nouvelles données disponibles*

Le laboratoire n'a présenté aucune nouvelle donnée clinique.

Aucune étude comparative n'a été réalisée dans ces infections fongiques très rares.

010.2 Tolérance

10.2.1 Rappel des principales données déjà évaluées par la CT

10.2.1.1 *Aspergilloses invasives et Infections réfractaires graves à *Candida*, *Scedosporium spp.* et *Fusarium spp.* (selon l'avis de la CT du 4 septembre 2002)*

« Les événements 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 événements 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. »

10.2.1.2 Etude comparative versus isavuconazole dans l'aspergillose invasive¹¹

La tolérance a été évaluée dans la population effectivement traitée par isavuconazole ou voriconazole. Au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté chez 96% des patients du groupe isavuconazole et 99% des patients du groupe voriconazole (Tableau 4). Les EI les plus fréquents ($\geq 20\%$) ont été (groupe isavuconazole versus groupe voriconazole) : nausées (28% versus 30%), vomissements (25% versus 28%), diarrhée (24% versus 23%), fièvre (22% versus 30%) et hypokaliémie (18% versus 22%). Les EI liés à une toxicité hépatique (9% versus 16%), oculaire (15% versus 27%) ou cutanée (34% versus 43%) ont été plus fréquents dans le groupe voriconazole. Les EI considérés comme liés au traitement ont également été plus fréquents dans le groupe voriconazole (42% versus 60%) à l'exception des EI respiratoires de type « dyspnée » (6% versus 2%).

La fréquence des EI graves a été de 52% dans le groupe isavuconazole et de 58% dans le groupe voriconazole dont 11% considérés comme liés au traitement dans les deux groupes. Les EI graves ont été comparables dans les deux groupes à l'exception des neutropénies fébriles, des chocs septiques et dyspnées (5 patients versus 1 patient) qui ont été plus fréquents chez les patients traités par isavuconazole. Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été moins fréquents dans le groupe isavuconazole (14% versus 23%). Au total, 168 décès sont survenus au cours de l'étude dont 13 (8%) survenus suite à un EI considéré comme lié au traitement : 7 dans le groupe isavuconazole (dont 2 liés à l'infection fongique) et 6 dans le groupe voriconazole (dont 2 liés à un arrêt cardiaque).

Tableau 4 : Principaux résultats de tolérance de l'étude SECURE

	Isavuconazole (n=257)	Voriconazole (n=259)
EI	247 (96,1%)	255 (98,5%)
EI lié au traitement	109 (42,4%)	155 (59,8%)
EI grave	134 (52,1%)	149 (57,5%)
EI grave lié au traitement	28 (10,9%)	29 (11,2%)
EI menant à un arrêt du traitement	37 (14,4%)	59 (22,8%)
EI menant au décès	62 (24,1%)	72 (27,8%)
EI lié au traitement menant au décès	7 (2,7%)	6 (2,3%)
Décès après la première dose	81 (31,5%)	87 (33,6%)

Dans cette étude, l'isavuconazole a été globalement mieux toléré que le voriconazole (avec moins d'effets indésirables hépatiques, oculaires ou cutanés), à l'exception des effets respiratoires et notamment des dyspnées.

10.2.1.3 *Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques (selon l'avis de la CT du 8 novembre 2006)*

« 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 fréquents dans le groupe amphotéricine B/fluconazole que dans le groupe voriconazole (21% vs 8% $p=0,0002$) ».

10.2.1.4 *Données issues des PSUR*

Les données de pharmacovigilance présentées sont celles issues du dernier rapport de suivi périodique (couvrant la période du 1er mars 2012 au 28 février 2013 et la période du 1er mars 2013 au 28 février 2014) et déjà soumis à la Commission (dossier « Prophylaxie » évalué en Juillet 2015).

Les événements suivants continueront d'être revus et discutés :

- Décrits dans le PGR : photo-toxicité, carcinome épidermoïde (CE), toxicité hépatique, allongement du QTc, événements visuels, neuropathie périphérique, cancer cutané (hors carcinome épidermoïde), idées suicidaires

- A la demande du PRAC : affections cutanées incluant les CE dans la population pédiatrique (Revue cumulative)

- A la demande du pays rapporteur (Pays-Bas) : insuffisance cardiaque.

L'événement « Périostite » continuera d'être surveillé mais ne sera plus discuté dans les prochains PSUR.

010.3 **Résumé & discussion**

La réévaluation de VFEND (voriconazole) repose principalement :

- sur les études cliniques déjà évaluées par la Commission de la transparence dans le traitement des aspergilloses invasives, des candidoses invasives ou candidémies et infections fongiques graves à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp,
- une nouvelle étude comparative versus l'isavuconazole (nouvel antifongique) dans le traitement des aspergilloses invasives.

➤ **Dans l'aspergillose invasive**

Le voriconazole avait démontré sa supériorité par rapport à l'amphotéricine B conventionnelle en termes de réponse globale satisfaisante¹⁵ (53% versus 32% ; IC_{95%} de la différence : [10,54; 32,97]) et de survie à 84 jours après le début du traitement (71% versus 58% ; IC_{95%} de la différence : [1,73 ; 24,14]), avec un meilleur profil de tolérance.

Dans une étude récente, l'isavuconazole (nouvel antifongique) a démontré sa non infériorité vis-à-vis du voriconazole en termes de mortalité toutes causes 42 jours après le début de traitement (18,6% versus 20,2% ; IC 95% de la différence [-7,76% ; 5,68%]). Les résultats sur la réponse clinique globale ont été en faveur du voriconazole. Les arrêts de traitement pour cause de réponse thérapeutique insuffisante ont été plus fréquents dans le groupe isavuconazole (15% versus 9% dans le groupe voriconazole). Les décès dus à une infection ont également été plus fréquents dans le groupe isavuconazole (15% versus 9% dans le groupe voriconazole) et les trois décès liés

¹⁵ Réponse globale satisfaisante : résolution partielle ou complète de toute la symptomatologie associée et de toutes les anomalies radiographiques et bronchoscopiques présentes à l'inclusion

à une infection fongique sont survenus dans le groupe isavuconazole. En revanche, l'isavuconazole a été globalement mieux toléré que le voriconazole (avec moins d'effets indésirables hépatiques, oculaires ou cutanés), à l'exception des effets respiratoires et notamment des dyspnées.

Les autres antiviraux disposant d'AMM pour le traitement des aspergilloses invasives (caspofungine et posaconazole) n'ont pas fait l'objet d'études comparatives et leur AMM sont restreintes aux patients réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B et/ou l'itraconazole.

Au total, les données disponibles confortent l'intérêt thérapeutique du voriconazole comme traitement curatif de première ligne de l'aspergillose invasive.

➤ **Dans les candidoses invasives ou candidémies**

Le voriconazole avait été évalué dans deux études et une utilisation compassionnelle chez des 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) avait 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.

Le voriconazole avait également démontré sa non-infériorité vis-à-vis de la stratégie conventionnelle amphotéricine B suivie de fluconazole dans le traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques, en termes de succès clinique¹⁶ (41% dans chaque groupe ; IC_{95%} de la différence [- 10,6 % ; 10,6%]) et de mortalité au 98^{ème} jour (36% versus 42% ; RR = 0,82 ; IC_{95%} [0,58 ; 1,16]). En termes de tolérance, les groupes de traitement ont été globalement comparables. Cependant, les événements indésirables rénaux et les événements indésirables graves avaient été plus fréquents dans le groupe amphotéricine B/fluconazole que dans le groupe voriconazole. En revanche, les troubles visuels ainsi que les arrêts de traitement dus aux événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe voriconazole.

Dans ces indications, les données disponibles ne permettent pas de situer le voriconazole par rapport aux antifongiques de la classe des échinocandines tels que la caspofungine (voire la micafungine), traitement actuel de choix des candidoses invasives ou candidémies, incluant les souches résistantes au fluconazole (*C. krusei* et *C. glabrata*).

➤ **Dans les infections à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.***

Dans ces infections fongiques rares, la documentation de l'efficacité du voriconazole avait porté sur un nombre très limité de patients. Une réponse favorable a cependant été notée, en particulier chez des patients intolérants ou réfractaires au traitement antifongique antérieur.

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.

¹⁶ succès clinique : 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.

Aucune étude comparative n'a été réalisée dans ces infections fongiques très rares, pour lesquelles le voriconazole conserve son intérêt thérapeutique comme traitement curatif de première ligne en raison de son profil d'activité sur ces germes.

011 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Aspergilloses invasives

Le traitement curatif des aspergilloses invasives repose en 1^{er} ligne sur l'administration intraveineuse de voriconazole (VFEND) avec une dose charge le 1^{er} jour puis relais oral après quelques jours. Son efficacité est supérieure à celle de l'amphotéricine B en termes de réponse clinique favorable et de survie globale. Les dérivés lipidiques d'amphotéricine B (amphotéricine B liposomale) représentent une alternative, en cas d'insuffisance rénale, de traitement néphrotoxique associé ou de problèmes d'interactions médicamenteuses.

La caspofungine (CANCIDAS) et le posaconazole (NOXAFIL) sont indiqués dans les aspergilloses réfractaires après au moins 7 jours de traitement et en cas d'intolérance aux antifongiques utilisés en première ligne.

L'isavuconazole (CRESEMBA) a récemment obtenu une AMM sur la base d'une étude ayant démontré sa non-infériorité sur le voriconazole en termes de survie globale avec un profil de tolérance satisfaisant, et représente de ce fait une alternative aux options thérapeutiques de 1^{ère} ligne, notamment chez les patients insuffisants rénaux¹¹.

Il n'y a pas d'indication d'une bithérapie antifongique en première ligne. Des études sont en cours pour préciser la place des bithérapies antifongiques dans le traitement des formes réfractaires d'aspergillose invasive.

L'exérèse de la lésion aspergillaire par chirurgie peut également être utilisée en complément au traitement antifongique.

Candidoses invasives et candidémies

L'incidence croissante des souches résistantes au fluconazole, justifie la recommandation de traitement suivante² :

- Lorsqu'une hémoculture isole une levure du genre *Candida*, le traitement initial repose sur la caspofungine par voie IV ou la micafungine*. Un relais oral par fluconazole est recommandé si la souche est sensible, pour une durée totale de 2 semaines après la négativation des hémocultures.
- En traitement probabiliste d'une candidose invasive : le fluconazole est recommandé en 1^{ère} ligne lorsque le tableau clinique n'est pas sévère, chez un patient non-neutropénique, chez qui on ne suspecte pas une souche résistante aux azolés (*C. glabrata* ou *C. krusei*, exposition préalable aux azolés).
- Dans les autres situations, la caspofungine IV est recommandée. L'amphotéricine B (dérivé lipidique) est une alternative.
- La flucytosine (5-FC) peut être associée s'il existe des localisations endocardiques, oculaires, méningées. La caspofungine (ou la micafungine) ne doit pas être utilisée en cas d'atteinte urinaire en raison de sa mauvaise diffusion dans ce compartiment.
- Les durées de traitement sont de 15 jours après la disparition d'une candidémie isolée si le cathéter central a été retiré ; 6 mois dans les atteintes osseuses ; au moins 6 semaines dans les endocardites sur valve native ; sans limite de durée dans les endocardites sur prothèse en l'absence d'intervention chirurgicale.

Le voriconazole est efficace dans le traitement des candidoses invasives et des candidémies, mais offre peu d'avantages par rapport au fluconazole (activité fongistatique comme le fluconazole, moindre sensibilité des *C. glabrata* de sensibilité diminuée au fluconazole et résistance croisée entre dérivés azolés). Il est principalement recommandé en relais oral dans les cas de candidoses à *Candida krusei* et à *Candida glabrata* sensible au voriconazole.

*La micafungine (MYCAMINE) est une alternative sur la base de la démonstration d'une efficacité clinique non-inférieure à la caspofungine et à l'amphotéricine B liposomale. Cependant, compte tenu des réserves sur la tolérance et conformément au libellé d'AMM, MYCAMINE ne doit être utilisé que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée (Cf. avis de la Commission de la transparence du 12/11/2008 relatif à MYCAMINE).

Infections fongiques graves à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.*

Les données cliniques concernant l'efficacité des antifongiques dans ces infections sont très limitées et le succès thérapeutique est généralement médiocre en cas d'immunosuppression persistante.

Fusariose

Le traitement médicamenteux de première ligne recommandé est le voriconazole ou l'amphotéricine B liposomale. En cas d'échec, le posaconazole est le traitement de deuxième ligne. Le traitement précoce de la forme localisée de la maladie est important pour prévenir la progression d'une infection plus agressive ou disséminée. Ce traitement devrait inclure un débridement chirurgical et un traitement systémique antifongique.

Scédosporioses

Le traitement médicamenteux de première ligne recommandé est le voriconazole. L'itraconazole, l'amphotéricine B et le posaconazole sont des alternatives en cas d'échec. La résection chirurgicale reste la clé du succès thérapeutique si les lésions sont localisées.

012 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

012.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les infections fongiques systémiques ou invasives (candidémies et candidoses invasives ; aspergilloses invasives ; ainsi que les infections fongiques graves à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.*) engagent le pronostic vital immédiatement ou par suite de leurs complications.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ligne.

▶ Intérêt de santé publique :

Les infections fongiques systémiques ou invasives sont des situations cliniques graves engageant le pronostic vital dont l'incidence paraît augmentée ces dernières années, notamment en lien avec l'augmentation du nombre de personnes immunodéprimées, mais dont le poids sur la santé publique peut néanmoins être considéré comme faible du fait du nombre restreint de patients concernés (moins de 4 000 patients/an).

L'amélioration de la prise en charge des patients et la diversification de l'arsenal thérapeutique antifongique, de même que la mise en œuvre de stratégies préventives et prophylactiques de ces infections, sont des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies.

La spécialité VFEND devrait continuer à contribuer au même titre que les autres antifongiques systémiques disponibles à répondre au besoin identifié.

Au vu des données disponibles, il est attendu un impact en termes de réduction de la morbi-mortalité pour les patients traités par VFEND.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VFEND reste important dans le traitement :

- de l'aspergillose invasive,
- des candidémies chez les patients non neutropéniques,

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

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Aspergilloses invasives

Considérant :

- son efficacité supérieure à celle de l'amphotéricine B conventionnelle (traitement historique de référence) en termes de réponse favorable et de survie à 3 mois, avec un meilleur profil de tolérance dans les formes disséminées d'aspergilloses,
- son efficacité confirmée dans une étude récente versus l'isavuconazole (nouvel antifongique) en termes de survie et de réponse globale,
- le maintien de sa place comme traitement de référence des aspergilloses invasives,

VFEND conserve une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I) dans la prise en charge de l'aspergillose invasive.

Candidoses invasives ou candidémies

Considérant :

- son efficacité sur les souches résistantes au fluconazole,
- l'absence de comparaison avec les antifongiques de la classe des échinocandines telle que la caspofungine, ayant une activité fongicide sur *Candida sp.* (y compris sur les souches résistantes au fluconazole) et un bon profil d'efficacité et de tolérance,

VFEND apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des infections invasives graves à *Candida* ou des candidémies, avec résistance au fluconazole.

Infections graves à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.*

Considérant :

- la réponse favorable et son bon profil d'activité *In vitro* observés dans ces infections fongiques rares et malgré l'absence de données cliniques nouvelles de meilleur niveau de preuve,
- le nombre très limité d'alternatives ayant une activité sur ces germes,
- le maintien de sa place comme traitement de référence de ces infections,

VFEND conserve une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I) dans la prise en charge des infections fongiques graves à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.*

012.3 Population cible

La population cible du voriconazole (VFEND et ses génériques) est représentée par les patients atteints :

- d'une aspergillose invasive,
- d'une candidémie chez les patients non neutropéniques,
- d'une infection invasive grave à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole,
- d'une infection fongique grave à *Scedosporium spp.* ou à *Fusarium spp.*

Selon une estimation réalisée à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par Bitar *et al*¹⁷, l'incidence globale des infections invasives en France métropolitaine entre 2001 et 2010 est de 5,9 cas/100 000 habitants/an, dont : candidémies 3,6 cas sur 100 000 habitants/an et aspergillooses invasives 1,8 cas /100 000 habitants en 2010.

Sur cette base et en considérant la population française en 2015 (66,3 millions de personnes selon les données de l'INSEE¹⁸), le nombre de patients atteints d'infections fongiques systémiques ou invasives peut être estimé à environ 3 900 patients/an entre 2001 et 2010, dont :

- aspergillooses invasives : 1200 cas,
- candidémies : 2400 cas. A noter que dans cette indication la population cible du voriconazole est restreinte au traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques et des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistantes au fluconazole. Nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant de préciser cette population, mais celle-ci est vraisemblablement très petite. A titre indicatif, sur les données de l'Île de France pendant la période 2002-2010¹⁹, les patients non neutropéniques (assimilés aux patients sans pathologie maligne) représentaient environ 50% des candidémies. Dans l'analyse des traitements antifongiques au cours de l'enquête française AmarCand, une candidose invasive liée à une ou plusieurs souches de *Candida sp.* résistant ou de sensibilité diminuée au fluconazole était retrouvée chez 18,3% des patients, sans influence significative d'une exposition antérieure aux azolés²⁰. Par extrapolation, moins de 450 patients/an seraient atteints d'infections à *Candida* (candidémies ou candidoses invasives) résistant ou de sensibilité diminuée au fluconazole.

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques sur l'incidence des infections fongiques graves à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.*, mais ces infections émergentes sont très rares en France (moins de 200 patients seraient annuellement traités en France pour les infections fongiques rares).

Au total, la population cible du voriconazole peut être estimée à moins de 1900 patients par an, dont :

- environ 1200 patients/an atteints d'aspergillooses invasives,
- moins de 450 patients/an atteints d'infections à *Candida* (candidémies ou candidoses invasives) résistant ou de sensibilité diminuée au fluconazole,
- et moins de 200 patients atteints d'infections fongiques rares, dont *Scedosporium spp.* et *Fusarium spp.*

013 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'existence de formes orales de VFEND, non concernées par cette saisine mais ayant les mêmes indications que la forme intraveineuse, les conclusions de cet avis s'appliquent à l'ensemble des présentations de VFEND actuellement disponibles (formes intraveineuse et orales).

¹⁷ Bitar D et al. Population-Based Analysis of Invasive Fungal Infections, France, 2001–2010. *Emerging Infectious Diseases* 2014;20:1149.

¹⁸ Données démographiques de l'Institut national de la statistique et des études économiques. Population, Naissances/Fécondité. Disponibles sur : http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=if9

¹⁹ Renaudat C, Sitbon K, Ollivier MD et al. Candidémies en Île-de-France : données de l'Observatoire des levures (2002-2010). *BEH* 2013;125-8

²⁰ Candidoses invasives en réanimation : analyse des traitements antifongiques au cours de l'enquête française AmarCand. In <http://www.em-consulte.com/en/article/195659> (consulté le 26/04/2016).