

AVIS DE LA COMMISSION

10 juillet 2002

**TRIFLUCAN 200 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable,
24,4 g de poudre en flacon avec cuillère-mesure de 5 ml**

Laboratoires PFIZER

fluconazole

Liste I

Date de l'AMM : 21 septembre 1992 et modificatif du 12 mars 2002

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale et Collectivités

Modification AMM : extension d'indication : « Prévention des infections à *Candida* sensibles chez l'adulte exposé à une neutropénie sévère et prolongée lors du traitement d'induction et de consolidation des leucémies aiguës et subissant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques »

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS - Unité de la Transparence

1 - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

fluconazole

1.3 Indications

Cryptococcoses neuro-méningées :

- Traitement d'attaque : son efficacité a été démontrée, principalement chez les patients atteints de SIDA. Au cours des autres types d'immunodépression (transplantation d'organes, hémopathies), chez les patients immunocompétents et au cours des formes graves, la place du fluconazole par rapport à l'amphotéricine B n'est pas bien connue. Cette dernière paraît stériliser le LCR plus rapidement.
- Le fluconazole est également indiqué dans le traitement d'entretien des cryptococcoses chez les patients atteints de SIDA. Il doit alors être prescrit indéfiniment.
- L'efficacité du fluconazole dans d'autres localisations cryptococciques pulmonaires ou cutanées est moins bien établie.

Candidoses systémiques incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites), les candidoses oesophagiennes et les candidoses urinaires.

Candida albicans représente la majorité des espèces isolées dans les études cliniques.

L'efficacité n'est pas établie dans les infections dues à d'autres espèces de *Candida*, notamment à *Candida glabrata* et à *Candida krusei* (espèce habituellement résistante).

Extension d'indication :

Prévention des infections à *Candida* sensible chez l'adulte exposé à une neutropénie sévère et prolongée lors du traitement d'induction et de consolidation des leucémies aiguës et subissant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

1.4 Posologie

Chez l'adulte :

- Cryptococcoses :
 - . Traitement d'attaque (6 à 8 semaines).....400 mg/jour
 - . Traitement d'entretien (à vie chez les patients atteints de SIDA)..... 200 mg/j
- Candidoses :
 - . oesophagiennes..... 100 mg/jour
 - . urinaires.....100 mg à 200 mg/jour

. candidoses systémiques (candidoses disséminées profondes, candidémies, péritonite).. 800 mg le premier jour, puis 400 mg/jour
La durée de traitement dépend de la réponse clinique.

Sujets âgés et insuffisants rénaux se référer au Résumé des caractéristiques du produit.

- Prévention des candidoses :

la posologie recommandée est de 400 mg/jour en une prise quotidienne.
L'administration de fluconazole doit débuter dès l'initiation de la chimiothérapie ou du conditionnement de la greffe. Elle doit se poursuivre jusqu'à 7 jours après la remontée des taux des polynucléaires neutrophiles au dessus de 1000/mm³ ou pendant une durée plus longue (jusqu'à 75 jours).

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement ATC 2002

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

2.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Traitement des Candidoses systémiques et /ou cryptococcoses)

2.1.1 Médicaments de comparaison

fluconazole 200 mg gélules (TRIFLUCAN)
fluconazole 100 mg gélules (TRIFLUCAN)

2.2.2 Médicaments à même visée thérapeutique

Formes orales

(flucytosine) ANCOTIL, comprimés
(amphotéricine B) FUNGIZONE, gélules et suspension buvable
(itraconazole) SPORANOX solution buvable (spécialité inscrite sur la liste des collectivités)

Formes injectables

amphotéricine B complexe lipidique non liposomal (ABELCET) injectable (spécialité inscrite sur la liste des collectivités)
amphotéricine B liposomale (AMBISOME) injectable (spécialité inscrite sur la liste des collectivités)
amphotéricine B (FUNGIZONE) injectable (spécialité inscrite sur la liste des collectivités)
fluconazole (TRIFLUCAN) injectable (spécialité inscrite sur la liste des collectivités)

Prévention des Candidoses systémiques

Il n'existe pas de médicament comparable dans l'extension d'indication.
La spécialité NIZORAL qui bénéficie de cette indication n'est plus utilisée dans l'allogreffe de moëlle.

3 – ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Traitement des Candidoses systémiques et /ou cryptococcoses)

Le dossier clinique est commun aux formes gélules à 100 mg et 200 mg actuellement commercialisées en spécialités remboursables. Aucune nouvelle donnée n'a été fournie.

Prévention des Candidoses systémiques

3.1 Efficacité

3.1.1 Greffe de moëlle

2 études cliniques versus placebo ont été réalisées chez des malades bénéficiant d'une greffe de moelle.

1^{ère} étude : versus placebo chez 356 malades (fluconazole 400 mg/j : N=179 – placebo : N= 178) avec une greffe de moelle allogénique (172) ou autologue (185)

Traitement (voie IV et voie orale)

- administré à l'initiation de la greffe pendant au moins 14 jours et pendant une durée maximale de 70 jours

- maintenu jusqu'à que les neutrophiles > 1 000/mm³

durée moyenne : 23,2 jours (2 à 70 jours) dans le groupe fluconazole

20,6 jours (3 à 71 jours) dans le groupe placebo

Critère de jugement = échec défini par la survenue d'une infection fongique systémique prouvée ou probable.

2^{ème} étude : versus placebo chez 300 malades (fluconazole 400 mg/j : N=152 –

placebo : N= 148) bénéficiant d'une greffe de moelle allogénique (265) ou autologue (35)

Traitement, (voie IV et voie orale)

- administré à l'initiation de la greffe pendant au moins 14 jours et pendant une durée maximale de 75 jours

durée moyenne : 64 jours dans le groupe fluconazole

55 jours dans le groupe placebo

Critères de jugement = échec défini par la survenue d'une infection fongique systémique prouvée ou probable, d'une infection superficielle

La mortalité et les causes de décès ont été étudiées sur 2 périodes :

- dans les 110 jours suivant le conditionnement de la greffe
- au-delà de 110 jours avec un recul allant jusqu'à 8 ans

Résultats :

	1 ère étude		2 ème étude	
	n = 356		n = 300	
	fluconazole	placebo	fluconazole	placebo
Infections systémiques prouvées	5/179 3% (S)	28/177 16%	10/152 7% (S)	26/148 18%
Infections suspectées (traitement empirique par amphotéricine B)	100/179 56%	95/177 53%	59/152 39% (S)	82/148 55%
Infections superficielles	15/179 8% (S)	59/177 33%	0/152 0% (S)	10/148 7%
Décès liés à l'infection fongique	2/179 1% (S)	10/177 6%	11/152 7% (S)	10/148 13%
Mortalité globale en cours de traitement et dans les 110 jours suivants	55/179 31%	46/177 26%	31/152 20% (S)	52/148 35%
Mortalité globale au-delà des 110 jours jusqu'à 8 ans de suivi			53/152	55/148

Dans la première étude, une analyse par sous-groupes a montré que l'incidence des infections fongiques systémiques prouvées n'est pas réduite dans le groupe des greffés de moelle autologue. En conséquence l'indication a été limitée aux greffés de moelle allogénique.

Dans les groupes traités chez les malades avec une allogreffe :

- diminution plus importante des infections fongiques prouvées dans les 2 études.
- diminution plus importante des infections fongiques suspectées, cutanées et de la mortalité globale

3.1.2 Chimiothérapie / leucémie aigüe

2 études cliniques versus placebo ont été réalisées chez des malades devant recevoir une chimiothérapie pour leucémie aigüe

- une étude versus placebo chez 274 patients (groupe fluconazole : N=141 - groupe placebo : N=133)

(administration du fluconazole dans les 3 jours de l'initiation de la chimiothérapie jusqu'à la correction de la neutropénie ou jusqu'à échec de la prophylaxie)

Critère de jugement : échec défini par la survenue d'une infection fongique systémique prouvée ou probable

Résultat : diminution plus importante des infections fongiques prouvées ou probables dans le groupe fluconazole

- une étude versus placebo chez 255 patients (groupe fluconazole : N=123 - groupe placebo : N=132)

(administration du fluconazole dans les 3 jours de l'initiation de la chimiothérapie jusqu'à la correction de la neutropénie ou jusqu'à échec de la prophylaxie)

Critère de jugement : échec défini par la survenue d'une infection fongique systémique prouvée ou probable

Résultat : pas de diminution des infections fongiques prouvées ou probables

3.2 Effets indésirables

Les effets gastro-intestinaux et cutanés sont les effets indésirables les plus couramment rencontrés.

Effets gastro-intestinaux : nausées, flatulence, douleurs abdominales, diarrhées.

Effets allergiques et cutanés : rashes, réactions cutanées sévères à type de toxidermies bulleuses (syndrome de Stevens -Johnson, syndrome de Lyell, en particulier au cours du SIDA réactions anaphylactiques. Des cas d'alopécies généralement réversibles ont été rapportés.

Effets généraux : céphalées pouvant être éventuellement liées au produit.

Effets hépatiques : augmentation des transaminases hépatiques généralement réversibles à l'arrêt du traitement, atteintes hépatiques sévères éventuellement associées à des taux sériques élevés de fluconazole. Des cas d'évolution parfois fatale ont été exceptionnellement rapportés.

Effets hématologiques : leucopénies (neutropénies, agranulocytose), thrombopénies.

3.3 Conclusion

L'administration de fluconazole en traitement de prévention des infections à *Candida* sensible est efficace chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de moëlle.

4 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

Les cryptococcoses neuroméningées et les candidoses systémiques sont des infections opportunistes dont l'incidence s'est accrue ces dernières années chez les patients atteints de SIDA et qui peuvent engager le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif et d'entretien dans les cryptococcoses neuroméningées et les candidoses systémiques.

Il existe des alternatives médicamenteuses dans le traitement des candidoses systémiques et dans le traitement et l'entretien des cryptococcoses neuroméningées
Il n'existe pas d'alternative dans la prévention des Candidoses systémiques.

Cette spécialité :

- peut être un médicament de première intention dans le traitement des candidoses systémiques et dans le traitement d'entretien des cryptococcoses neuroméningées
- de première intention dans la prévention des candidoses systémiques
- de première ou deuxième intention dans le traitement d'attaque des cryptococcoses neuroméningées.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

Cryptococcoses neuro-méningées et traitement des Candidoses

Complément de gamme. Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à fluconazole (TRIFLUCAN) 200 mg et 100 mg gélules.

Prévention des infections à *Candida* sensible chez l'adulte exposé à une neutropénie sévère et prolongée lors du traitement d'induction et de consolidation des leucémies aigües et subissant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Dans le strict respect des indications thérapeutiques, le fluconazole, TRIFLUCAN poudre pour suspension buvable représente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie de prise en charge usuelle de cette maladie

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Cryptococcoses neuro-méningées

Dans le traitement d'attaque des cryptococcoses neuro-méningées sans caractère de gravité fluconazole (TRIFLUCAN) peut être utilisé en alternative à l'amphotéricine B IV qui reste le médicament de référence.

Dans le traitement d'attaque des cryptococcoses neuro-méningées graves, l'amphotéricine B doit être utilisée. Après la phase d'attaque à l'amphotéricine B, fluconazole(TRIFLUCAN) oral à la dose de 400 mg/j peut être utilisé.

fluconazole(TRIFLUCAN) est utilisé en première intention dans le traitement d'entretien des cryptococcoses neuro-méningées.

Traitement Candidoses

Dans les candidoses oesophagiennes fluconazole (TRIFLUCAN) est utilisé en traitement de première intention.

Dans les candidoses systémiques, y compris chez les patients neutropéniques, fluconazole(TRIFLUCAN) est maintenant considéré comme une alternative à l'amphotéricine B sous réserve que la souche soit sensible.

En pratique, fluconazole (TRIFLUCAN) peut être utilisé en relais de l'amphotéricine B dès que la souche est identifiée ou d'emblée si l'identification est déjà disponible. Dans les situations d'infections fongiques suspectées mais non prouvées ou lorsqu'une espèce non régulièrement sensible au fluconazole(TRIFLUCAN) est identifiée, l'amphotéricine B reste le traitement de choix.

Le traitement initial d'une candidose profonde devant la gravité des symptômes des patients atteints doit être effectué par voie intraveineuse et la voie orale doit être essentiellement une voie de relais.

Prévention des Candidoses

La stratégie thérapeutique des infections fongiques chez les malades avec une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques repose sur l'utilisation d'un traitement antifongique empirique lors d'une fièvre d'étiologie indéterminée persistant malgré une prescription d'antibiotiques à large spectre.

Malgré ce traitement la morbidité et la mortalité des infections fongiques sont importantes (de l'ordre de 80%).

Un traitement préventif par le fluconazole, chez les malades avec une allogreffe de moëlle, contribue à améliorer leur survie dans les infections à Candida sensible.

4.4 Population cible

En ce qui concerne la prévention des Candidoses systémiques chez l'adulte exposé à une neutropénie sévère :

En 2000, l'Etablissement Français des Greffes fait état de 799 d'allogreffes de cellules souches hématopoïétiques de la moëlle osseuse, apparentés et non apparentés.

46,3 % concerne des leucémies aiguës (lymphoblastique ou myéloïde) : soit 370 greffes.

Selon l'Association France Greffe Moëlle, au moins 50 % sont des adultes, ce qui correspond à une population cible d'environ 200 personnes.

Sources :

Etablissement Français des greffes

Association France Greffe Moëlle (Hôpital Saint-Louis – AP – HP)

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités dans les indications et posologies de l'AMM.

Conditionnement : Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%