

AVIS DE LA COMMISSION

10 juillet 2002

TRIFLUCAN 2 mg/ml, solution pour perfusion, 50 ml-100 ml- 200 ml en flacon

TRIFLUCAN 100 mg gélules (B/7-B/60)

TRIFLUCAN 200 mg gélules (B/7-B/30)

Laboratoires PFIZER

fluconazole

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier : TRIFLUCAN 2 mg/ml, solution pour perfusion

Date de l'AMM : 9 mars 1990 – modificatif 12 mars 2002

Motif de la demande : extension d'indication dans la « **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** »

Spécialités inscrites sur la seule liste des Collectivités :

TRIFLUCAN 2 mg/ml, solution pour perfusion, 50 ml -100 ml -200 ml en flacon
(réservées à l'usage des Collectivités)

TRIFLUCAN 100 mg gélules (B/60)

Spécialités inscrites sur les listes Sécurité sociale et Collectivités :

TRIFLUCAN 100mg (B/7) gélules et 200 mg (B/7-B/30) gélules

Secrétariat de la Commission de la Transparence -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 de l'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 aigües 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/jour
- 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.

- 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).

Sujets âgé et insuffisants rénaux : se référer au RCP.

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement dans la classification ATC

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

2.3 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.3.1 médicament de comparaison:

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

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 moëlle autologue. En conséquence l'indication a été limitée aux greffés de moëlle 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 candidoses systémiques peuvent engager le pronostic vital chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de moelle.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important 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.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Il n'existe pas d'alternative.

Cette spécialité est un médicament de première intention dans les candidoses systémiques.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

Dans le strict respect des indications thérapeutiques, le fluconazole, TRIFLUCAN formes orales et injectable, 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

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 moelle, contribue à améliorer leur survie dans les infections à Candida sensible.

4.4 Population cible

En 2000, l'Etablissement Français des Greffes fait état de 799 d'allogreffes de cellules souches hématopoïétiques de la moelle 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**TRIFLUCAN 100mg (B/7) gélules et 200 mg (B/7-B/30) gélules**

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 l'extension d'indication et posologie de l'AMM.

Conditionnement : Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

Il est précisé que pour les formes orales, seule la présentation en 200 mg est adaptée à la posologie préconisée dans l'extension d'indication.

Taux de remboursement : 65%

TRIFLUCAN 100mg (B/60)**TRIFLUCAN 2 mg/ml, solution pour perfusion, 50 ml-100 ml- 200 ml en flacon**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et posologie de l'AMM.