

AVIS DE LA COMMISSION

22 janvier 2003

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 3 ans par arrêté du 4 mai 1999 (JO du 7 mai 1999)

TRIFLUCAN 100 mg, gélule

B/7

TRIFLUCAN 200 mg, gélule

B/7 et B/30

Laboratoires PFIZER

Fluconazole

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 9 mars 1990, 29 juillet 1999, 16 mai 2000, 11 décembre 2001, 12 mars 2002

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS - Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Fluconazole

1.2. 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).

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

1.3. 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 |

- . 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).

La durée de traitement dépend de la réponse clinique.

Chez le sujet âgé

La prescription sera prudente.

La posologie sera ajustée selon le chiffre de la clairance de la créatinine.

En l'absence d'insuffisance rénale, la posologie habituelle recommandée chez l'adulte sera adoptée. Chez les patients en insuffisance rénale (clairance de la créatinine $\leq$ 50 ml/mn) la posologie sera ajustée comme il est décrit plus loin.

Insuffisance rénale

Le fluconazole est éliminé principalement par voie urinaire sous forme inchangée.

On administrera une dose initiale de 100 à 400 mg lors de la mise en place d'un traitement par le fluconazole chez l'insuffisant rénal. Après une première administration, la posologie journalière sera adaptée en fonction de l'indication et du tableau ci-dessous.

Clairance de la créatinine (ml/min)

Dose recommandée (Pourcentage de la dose usuelle ou intervalle de temps entre chaque dose)

> 50

100 % ou 24 h

11 à 50

50 % ou 48 h

Patients sous dialyse

une administration après chaque séance de dialyse

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 6 juin 1990

TRIFLUCAN 200 mg, gélule B/30

Proposition d'inscription sur la liste des collectivités pour une durée limitée à 1 an.

Avis de la Commission du 21 janvier 1998

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

Par rapport à l'amphotéricine B injectable, la Commission estime que les spécialités TRIFLUCAN 100 mg et 200 mg gélules constituent globalement une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) en terme de tolérance, compte tenu des

stratégies thérapeutiques préconisées dans les différentes indications thérapeutiques.

Compte tenu de la posologie et de la durée de traitement dans les candidoses oesophagiennes, il serait souhaitable de disposer d'un conditionnement complémentaire en B/30 pour la présentation 100 mg gélule.

Avis de la Commission du 11 octobre 2000

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et posologie de l'AMM.

La levée de la restriction aux formes graves de candidoses systémiques et aux patients neutropéniques ne modifie pas l'amélioration du service médical rendu importante (niveau II).

Avis de la Commission du 10 juillet 2002

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics dans l'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).

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.

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

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

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

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison

Kétoconazole - NIZORAL 200 mg, comprimé sécable, B/10

Note : non utilisé dans les cryptococcoses neuro-méningées

3.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement

NIZORAL 200 mg, comprimé sécable, B/10

Le plus économique en coût de traitement

NIZORAL 200 mg, comprimé sécable, B/10

Le dernier inscrit

TRIFLUCAN 200 mg, gélule (J.O. 7 mai 1999)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Amphotéricine B - FUNGIZONE 50 mg, poudre pour solution injectable, flacon (uniquement agréé aux collectivités)

Flucytosine - ANCOTIL 500 mg, comprimés, B/100

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune donnée nouvelle susceptible de modifier l'avis de la Commission.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Cette spécialité n'est pas suffisamment prescrite pour figurer dans les panels de prescription. La commission ne dispose pas d'autres données de prescription.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

- 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).

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

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important

Ces spécialités sont des médicaments de première intention

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités

- Cryptococcoses neuro-méningées

Traitement d'attaque : son efficacité a été démontrée, principalement chez les patients atteints de SIDA. Au cours des autres types d'immunosuppression (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.

L'affection concernée par ces spécialités engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important

Ces spécialités sont des médicaments de première ou de deuxième intention

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités

Le fluconazole est également indiqué dans le traitement d'entretien des cryptococcoses chez les patients atteints de SIDA. Il doit être alors prescrit indéfiniment.

L'efficacité du fluconazole dans d'autres localisations cryptococciques pulmonaires ou cutanées est moins bien établie.

L'affection concernée par ces spécialités engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important

Ces spécialités sont des médicaments de première intention

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités

- 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

L'affection concernée par ces spécialités peut engager le pronostic vital chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de moelle

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités 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.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans les candidoses systémiques

Il n'existe pas d'alternatives

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est important

6.2. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

6.2.1 Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

6.2.2 Taux de remboursement : 65%