

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
2 octobre 2013

TRIFLUCAN 50 mg, gélule

Boîte de 7 (CIP : 34009 330 551 0 3)

TRIFLUCAN 100 mg, gélule

Boîte de 7 (CIP : 34009 345 574 1 5)

TRIFLUCAN 200 mg, gélule

Boîte de 7 (CIP : 34009 345 575 8 3)

Boîte de 30 (CIP : 34009 332 658 7 8)

TRIFLUCAN 50 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable

Boîte de 1 (CIP : 34009 335 470 9 7)

TRIFLUCAN 200 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable

Boîte de 1 (CIP : 34009 335 471 5 8)

Laboratoire PFIZER HOLDING FRANCE

DCI	fluconazole
Code ATC (2012)	J02AC01 (antimycosique à usage systémique : dérivé triazolé)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« <u>TRIFLUCAN 50 mg, gélules et TRIFLUCAN 50 mg/5ml, poudre pour suspension buvable</u> ➤ <u>Chez l'adulte :</u> - Traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés, soit en raison d'une affection maligne, soit d'un syndrome de déficience immunitaire acquise (SIDA). - Traitement des candidoses buccales atrophiques ➤ <u>Chez l'enfant :</u> - Traitement des candidoses oropharyngées chez l'enfant immunodéprimé - Traitement des candidoses systémiques, incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites), candidoses oesophagiennes et candidoses urinaires. - Traitement des cryptococcoses neuro-méningées : le traitement d'entretien au cours du SIDA doit être poursuivi indéfiniment.

TRIFLUCAN 100 mg et 200 mg gélule, TRIFLUCAN 200 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable

Chez l'adulte :

- 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 (transplantations 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), candidoses œsophagiennes et 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* 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.

Chez l'enfant :

- Traitement des candidoses oropharyngées chez l'enfant immunodéprimé
- Traitement des candidoses systémiques, incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites), candidoses œsophagiennes et candidoses urinaires.
- Traitement des cryptococcoses neuro-méningées : le traitement d'entretien au cours du SIDA doit être poursuivi indéfiniment.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (nationale)	TRIFLUCAN 50 mg gélule : 08/03/1988 TRIFLUCAN 100 et 200 mg gélule : 30/10/1997 TRIFLUCAN 50 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable : 21/09/1992 TRIFLUCAN 200 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable : 21/09/1992
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012 J : Anti-infectieux généraux à usage systémique J02 : Antimycosiques à usage systémique J02A : Antimycosiques à usage systémique J02AC : Dérivés triazolés J02AC 01 : Fluconazole
----------------	---

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités réinscrites pour une durée de 5 ans à compter du 07/05/2007 (JO du 30/01/2009).

Lors de son précédent avis, en date du 18 juillet 2007, la conclusion de la Commission a été la suivante : « Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM ».

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

TRIFLUCAN 50 mg, gélules et TRIFLUCAN 50 mg/5ml, poudre pour suspension buvable

- Chez l'adulte :
 - Traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés, soit en raison d'une affection maligne, soit d'un syndrome de déficience immunitaire acquise (SIDA).
 - Traitement des candidoses buccales atrophiques
- Chez l'enfant :
 - Traitement des candidoses oropharyngées chez l'enfant immunodéprimé
 - Traitement des candidoses systémiques, incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites), candidoses oesophagiennes et candidoses urinaires.
 - Traitement des cryptococcoses neuro-méningées : le traitement d'entretien au cours du SIDA doit être poursuivi indéfiniment.

TRIFLUCAN 100 mg et 200 mg gélule, TRIFLUCAN 200 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable

Chez l'adulte :

- 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 (transplantations 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), candidoses œsophagiennes et 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* 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.

Chez l'enfant :

- Traitement des candidoses oropharyngées chez l'enfant immunodéprimé
- Traitement des candidoses systémiques, incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites), candidoses œsophagiennes et candidoses urinaires.
- Traitement des cryptococcoses neuro-méningées : le traitement d'entretien au cours du SIDA doit être poursuivi indéfiniment.

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une revue bibliographique comportant des études cliniques publiées depuis l'avis précédent de la Commission de la transparence du 18 juillet 2007 :

- dans la prévention des infections à *Candida* sensibles^{1,2,3,4,5,6,7,8}
- dans le traitement des candidoses systémiques^{9,10,11}
- dans le traitement des candidoses oropharyngées¹²
- dans le traitement des cryptococcoses neuro-méningées^{13,14}

Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la Commission sur l'efficacité du fluconazole dans ces indications.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} avril 2008 au 2 mars 2011). Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

Au total, les nouvelles données d'efficacité et de tolérance ne modifient pas le rapport efficacité/effets indésirables de TRIFLUCAN.

¹ WINGARD R, CARTER SL, WALSH TJ et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2010; 116 : 5111-8.

² Ito Y, Ohyashiki K, et al. The prophylactic effect of itraconazole capsules and fluconazole capsules for systemic fungal infections in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: a Japanese multicenter randomized, controlled study. *Int J Hematol* 2007;85: 121-7.

³ HIRAMATSU Y, MAEDA Y, FUJII N et al. Use of micafungin versus fluconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2008; 88, 588-595.

⁴ ETHIER MC, SCIENCE M et al. Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Cancer* 2012; 106: 1626-37

⁵ ROBENSHTOK E, GAFTER-GVILI A et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007; 25:5471-5489.

⁶ Wang J, Zhan P, et al. Prophylaxis with itraconazole is more effective than prophylaxis with fluconazole in neutropenic patients with hematological malignancies: A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Med Oncol* 2010;27: 1082-8.

⁷ PLAYFORD EG, AIG JC et al. Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients (Review). *Cochrane Database of systematic review* 2009. Issue 3

⁸ JOHANSEN HK, GOTZSCHE PC, Amphotericin B versus fluconazole for controlling fungal infections in neutropenic cancer patients. *Cochrane Database of systematic review* 2011. Issue 11

⁹ Reboli A, Rotsein C, Pappas P, Chapman S, Kett D, Kumar D, Betts R et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *NEJM* 2007 ;. 356 : 2472-82

¹⁰ MILLS EJ, PERRI D et al. Antifungal treatment for invasive *Candida* infections: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2009; 8: 23.

¹¹ CLERIHEW L, MC GUIRE W. Antifungal therapy for newborn infants with invasive fungal infections. *The Cochrane library* 2012 DOI: 10.1002/14651858.CD003953.pub3

¹² Pienaar ED, Young T, Holmes H. Interventions for prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 210. Art. No: CD003940. DOI: 10.1002/14651858.CD003940.pub3.

¹³ PAPPAS PG, CHETCHOTISAKD P, LARSEN RA et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2009; 48; 1775-83

¹⁴ SLOAN D, DLAMINI S, PAUL N et al- Treatment of acute cryptococcal meningitis in HIV infected adults, with an emphasis on resource-limited settings (Review). *Cochrane Database of systematic review* 2011. Issue 10

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (CMA novembre 2012), les spécialités TRIFLUCAN ont fait l'objet de 325 979 prescriptions.

Présentation	Prescriptions	Posologie journalière moyenne
TRIFLUCAN 100MG GELULES	49 833	1,11
TRIFLUCAN 200MG GELULES	9 228	1,52
TRIFLUCAN 50MG GELULES	159 497	1,28
TRIFLUCAN 200MG/5ML POUDRE POUR SUSPENSION BUVABLE	1 932	1,62
TRIFLUCAN 50MG/5ML POUR SUSPENSION BUVABLE	105 489	1,09
Total	325 979	1,20

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte¹⁵.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription, la place de TRIFLUCAN (fluconazole) dans la prise en charge des candidoses à germes sensibles et de la cryptococcose n'a pas été modifiée :

-Traitement des cryptococcoses neuro-méningées

Dans le traitement d'attaque des cryptococcoses neuro-méningées, le fluconazole est un médicament de 2^{ème} intention en cas de contre-indication ou d'intolérance à l'une des molécules de l'association de référence (amphotéricine B IV, associée à la flucytosine *per os* ou IV). Le fluconazole est utilisé en première intention dans le traitement d'entretien des cryptococcoses neuro-méningées.

-Traitement des candidoses oropharyngées chez l'immunodéprimé

Les premiers épisodes de candidose buccale sont traités par antifongiques locaux : nystatine, miconazole ou amphotéricine B. Le fluconazole est utilisé en première intention dans les formes modérées à sévères ou à rechute fréquente.

-Traitement des candidoses oesophagiennes

Le fluconazole est un traitement de première intention.

-Traitement des candidoses urinaires

Le fluconazole est un traitement de première intention des candidoses urinaires symptomatiques en cas de souche sensible au fluconazole.

-Traitement des candidoses systémiques

Avant identification de l'espèce, chez les patients non neutropéniques, le fluconazole est un traitement de première intention sauf dans les formes sévères ou si le patient a été exposé aux azolés antérieurement.

Après identification de l'espèce de *Candida*, le fluconazole est le traitement de référence des infections à *Candida* fluco-sensibles.

-Candidoses invasives chez les nouveau-nés

Le fluconazole est une alternative à l'amphotéricine B dans le traitement des infections invasives à *Candida*.

¹⁵ Yeni P. Rapport 2010. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Disponible sur www.sante.gouv.fr.

-Prévention des infections à Candida chez l'adulte exposé à une neutropénie lors des traitements des leucémies aiguës et subissant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Le fluconazole est un médicament de première intention 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.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 18 juillet 2007 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les affections concernées par ces spécialités peuvent engager le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif selon l'indication.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans ses indications est important.
- ▮ TRIFLUCAN est un médicament de première ou seconde intention selon l'indication.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités. Cependant, chez l'enfant et le nouveau-né les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TRIFLUCAN reste important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

05.2 Recommandations de la Commission

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.