COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
4 DECEMBRE 2019

fluconazole
BEAGYNE 150 mg, gélule

Nouvelle indication
Mise à disposition d'une nouvelle présentation

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans la prise en charge des candidoses vaginales récidivantes.

► **Quel progrès ?**

Pas de progrès par rapport aux autres génériques à base de fluconazole.

Il s'agit de l'examen de la demande de modification des conditions d'inscription de la spécialité **BEAGYNE 150 mg, gélule**, suite aux modifications du RCP du 12 avril 2019 relatives à l'extension des indications de cette spécialité dans « *le traitement des candidoses récidivantes lorsqu'un traitement local n'est pas possible* » et « *dans la prophylaxie de récurrence de candidose vaginale (4 épisodes ou plus par an)* ».

Le laboratoire demande également la mise à disposition d'un nouveau conditionnement en boîte de 4 gélules, en tant que complément de gamme du seul conditionnement monodose disponible, pour la prise en charge de ces infections récidivantes.

BEAGYNE 150 mg, gélule, est un générique de FLUCONAZOLE PFIZER 150 mg, gélule, princeps qui n'a jamais été évalué par la Commission (non remboursable) et qui ne dispose pas de ces nouvelles indications. A noter qu'il existe deux autres génériques à base de fluconazole monodose dosés à 150 mg : FLUCONAZOLE SANDOZ et OROFLUCO (anciennement FLUCONAZOLE MAJORELLE).

Pour rappel, la spécialité BEAGYNE a initialement obtenu une AMM nationale en novembre 2003 dans « *le traitement des candidoses vaginales et périnéales aiguës et récidivantes* ». Dans son avis d'inscription¹, la commission a considéré que le SMR était modéré dans cette indication et que BEAGYNE n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à FLUCONAZOLE MAJORELLE 150 mg.

Suite à une procédure européenne d'harmonisation des médicaments autorisés dans l'UE (conformément à la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001), les AMM des spécialités à base de fluconazole dosées à 150 mg ont par la suite été modifiées afin de réserver les conditionnements monodose aux formes aiguës de certaines infections fongiques. Le libellé de l'indication de BEAGYNE a donc été modifié le 29 novembre 2016 comme suit : « *Candidoses vaginales aiguës et balanites candidosiques lorsqu'un traitement local n'est pas possible* ».

La Commission a examiné ces modifications en date du 19 septembre 2018 et lui a octroyé un SMR modéré dans les indications actualisées de l'AMM ainsi qu'une ASMR V par rapport aux autres spécialités génériques

Cependant, contrairement à ce que prévoyait le texte adopté par la Commission Européenne, l'ANSM a souhaité maintenir la prise en charge des formes récidivantes des candidoses vaginales et périnéales au moyen notamment de la spécialité BEAGYNE 150 mg, gélule. Elle a donc demandé à la firme en janvier 2019, que les indications de cette spécialité soient modifiées en conséquence et que soient mis à disposition des conditionnements adaptés aux indications des infections récidivantes afin d'en garantir le bon usage (conditionnements de 4, 6, 7, 14 et 30 gélules). Le laboratoire a de ce fait demandé l'inscription d'un nouveau conditionnement en boîte de 4 gélules.

A noter enfin que le libellé d'AMM d'OROFLUCO 150 mg a été modifié à l'identique en date du 10 juillet 2018. Dans son avis², la Commission lui a octroyé un SMR modéré dans l'ensemble de ces indications (y compris dans la prise en charge des candidoses récidivantes). La Commission avait alors demandé la mise à disposition de conditionnements d'OROFLUCO mieux adaptés à l'usage prophylactique (que le seul conditionnement en dose unique disponible) et avait recommandé une harmonisation des AMM des spécialités à base de fluconazole 150 mg.

¹ HAS – Avis de la commission de la Transparence du 4 mars 2015 pour la spécialité BEAGYNE 150 mg, gélule. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14009_BEAGYNE_QD_INS_Avis1_CT14009.pdf

² HAS – Avis de la commission de la Transparence du 12 décembre 2018 pour la spécialité OROFLUCO 150 mg, gélule. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17000_OROFLUCO_PIS_RI_Avis1_CT17000.pdf

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« BEAGYNE 150 mg, gélule est indiqué dans le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte (voir rubrique 5.1 du RCP).

BEAGYNE est indiqué chez l'adulte dans le traitement de :

- **Candidoses vaginales** aiguës ou récidivantes ; lorsqu'un traitement local n'est pas possible.
- La balanite candidosique lorsqu'un traitement local n'est pas possible.

BEAGYNE est indiqué chez l'adulte dans la prophylaxie de :

- **Récidive de candidose vaginale (4 épisodes ou plus par an).** »

03 POSOLOGIE

« La dose devra être basée sur la nature et la sévérité de l'infection fongique. Le traitement des infections nécessitant des administrations répétées doit être poursuivi jusqu'à ce que les paramètres cliniques ou les analyses de laboratoire indiquent que l'infection fongique active a régressé. Une période inadéquate de traitement peut entraîner la récurrence de l'infection active.

Adultes

Indications		Posologie	Durée du traitement
Candidose génitale	Candidose vaginale aiguë Balanite candidosique	150 mg	Dose unique.
	Traitement et prévention des candidoses vaginales récidivantes (4 épisodes par an ou plus).	150 mg tous les 3 jours à raison de 3 doses au total (J1, J4 et J7), suivis d'une dose d'entretien de 150 mg une fois par semaine	Dose d'entretien : 6 mois. »

04 MODIFICATIONS APORTEES

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes :

- « **4.1. Indications thérapeutiques** »
- « **4.2. Posologie et mode d'administration** »
- « **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur** »
- « **8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché** »

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

05 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Traitement des candidoses vaginales aiguës et balanites candidosiques

Le traitement des candidoses génitales repose sur l'application de nystatine (comprimés gynécologiques) ou d'imidazolés en topique durant 3 à 14 jours. En cas d'échec du traitement local, un traitement général par fluconazole 150 mg en prise unique est envisagé. Il faut par ailleurs rechercher et équilibrer un diabète³.

Traitement et prophylaxie des candidoses vaginales récidivantes

Les recommandations actuelles^{4,5,6} préconisent un traitement hebdomadaire d'entretien par fluconazole 150 mg durant 6 mois, après une phase d'induction d'une durée de 7 à 14 jours par dérivés azolés en voie locale ou orale.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

06.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par BEAGYNE 150 mg, gélule, est modéré dans les indications actualisées de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans le nouveau périmètre des indications et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 30 %

06.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités sont des génériques qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités génériques déjà inscrites.

³ CMIT. Mycoses superficielles. In E.PILLY : ALINEA Plus Ed ; 20164 : pp496-498

⁴ Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis : 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Disponible en ligne : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/candidiasis/>

⁵ 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Disponible en ligne : <https://www.cdc.gov/std/tg2015/candidiasis.htm>

⁶ Vulvovaginite : Dépistage et prise en charge de la trichomonase, de la candidose vulvovaginale et de la vaginose bactérienne, Mars 2015 Disponible en ligne : <https://sogc.org/wp-content/uploads/2015/03/gui320CPG1503F.pdf>

07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Le nouveau conditionnement en boîte de 4 gélules, spécifiquement développé pour la prise en charge des candidoses récidivantes, est adapté aux conditions de prescriptions selon la posologie et l'indication.

La Commission souligne cependant que ce conditionnement n'est pas adapté à la durée de traitement des infections récidivantes et regrette de ce fait que ne soit pas mis à disposition des conditionnements plus adaptés en boîtes de 6, 7, 14 et 30 gélules conformément à la demande de l'ANSM.

► Autre demande

La Commission souhaite une harmonisation des AMM des spécialités à base de fluconazole 150 mg.

08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 4 décembre 2019
Présentation concernée	<u>BEAGYNE 150 mg, gélule</u> Boîte de 1 gélule (CIP : 34009 362 810 1 1) <u>BEAGYNE 150 mg, gélule</u> Boîte de 4 gélules (CIP : 34009 301 721 0 0)
Demandeur	Laboratoire EFFIK
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<u>AMM initiale (procédure nationale) : 12/11/2003</u> <u>Rectificatif d'AMM faisant l'objet du présent avis : 12 avril 2019 (extension d'indication et mise à disposition de nouveaux conditionnements)</u>
Classification ATC	J Anti-infectieux généraux à usage systémique J02 Antimycosiques à usage systémique J02A Antimycosique à usage systémique J02AC Dérivés Triazolés J02AC01 Fluconazole

09 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE BEAGYNE 150 MG, GELULE

RCP en vigueur en Mai 2017	RCP en vigueur en Avril 2019
<p style="text-align: center;">ANNEXE I RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT</p> <p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT BEAGYNE 150 mg, gélule</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Fluconazole 150 mg Pour une gélule Excipients à effet notoire : chaque gélule contient 149,12 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Gélule.</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques BEAGYNE 150 mg, gélule est indiqué dans le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte (voir rubrique 5.1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candidoses vaginales aiguës lorsqu'un traitement local n'est pas possible. • Balanites candidosiques lorsqu'un traitement local n'est pas possible. <p>Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des cultures et des autres examens biologiques ; cependant, une fois ces résultats disponibles, le traitement anti-infectieux doit être ajusté en conséquence. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antifongiques.</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration Posologie <u>Adultes</u> Dose unique de 150 mg.</p>	<p style="text-align: center;">ANNEXE I RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT</p> <p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT BEAGYNE 150 mg, gélule</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Fluconazole 150 mg Pour une gélule Excipients à effet notoire : chaque gélule contient 149,12 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Gélule.</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques BEAGYNE 150 mg, gélule est indiqué dans le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte (voir rubrique 5.1). BEAGYNE est indiqué chez l'adulte dans le traitement de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candidoses vaginales aiguës ou récidivantes ; lorsqu'un traitement local n'est pas possible. • La balanite candidosique lorsqu'un traitement local n'est pas possible. <p>BEAGYNE est indiqué chez l'adulte dans la prophylaxie de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Récidive de candidose vaginale (4 épisodes ou plus par an). <p>Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des cultures et des autres examens biologiques ; cependant, une fois ces résultats disponibles, le traitement anti-infectieux doit être ajusté en conséquence. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antifongiques.</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration Posologie La dose devra être basée sur la nature et la sévérité de l'infection fongique. Le traitement des infections nécessitant des administrations répétées doit être poursuivi jusqu'à ce que les paramètres cliniques ou les analyses de laboratoire indiquent que l'infection fongique active a régressé. Une période inadéquate de traitement peut entraîner la récurrence de l'infection</p>

Populations particulières

Personnes âgées

Lorsqu'aucune insuffisance rénale n'a été mise en évidence, les doses normales recommandées doivent être utilisées.

Insuffisance rénale

Le fluconazole est principalement éliminé dans les urines sous forme inchangée. Aucun ajustement du traitement à dose unique n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées, le fluconazole doit donc être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité dans la population pédiatrique pour l'indication candidoses génitales n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles pour d'autres indications pédiatriques sont décrites dans la rubrique 4.8. Si le traitement est impératif

active.

Adultes

Indications		Posologie	Durée du traitement
Candidose génitale	- Candidose vaginale aiguë - Balanite candidosique	150 mg	Dose unique.
	- Traitement et prévention des candidoses vaginales récidivantes (4 épisodes par an ou plus).	150 mg tous les 3 jours à raison de 3 doses au total (J1, J4 et J7), suivis d'une dose d'entretien de 150 mg une fois par semaine	Dose d'entretien : 6 mois.

Populations particulières

Personnes âgées

La posologie doit être ajustée sur la base de la fonction rénale (voir « *Insuffisance rénale* »).

Insuffisance rénale

• Le fluconazole est principalement éliminé dans les urines sous forme inchangée. Lors du traitement à dose unique, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Chez les patients (y compris les enfants) présentant une altération de la fonction rénale qui recevront des doses répétées de fluconazole, une dose initiale de 50 mg à 400 mg doit être administrée, en fonction de la posologie normale recommandée dans l'indication concernée. Après cette dose de charge initiale, la dose quotidienne (selon l'indication) doit être ajustée selon le tableau suivant :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Pourcentage de la dose recommandée
> 50	100 %
≤ 50 (pas d'hémodialyse)	50 %
Hémodialyse	100 % après chaque hémodialyse

Les patients en hémodialyse doivent recevoir 100 % de la dose recommandée après chaque hémodialyse ; les jours de non-dialyse, les patients doivent recevoir une dose réduite en fonction de leur clairance de la créatinine.

Insuffisance hépatique

Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées, le fluconazole doit donc être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité dans la population pédiatrique pour l'indication candidoses génitales n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles pour d'autres indications pédiatriques sont décrites dans la rubrique 4.8. Si le traitement est impératif chez

chez l'adolescent (de 12 à 17 ans), la posologie doit être la même que celle recommandée chez l'adulte.

Mode d'administration

Les gélules doivent être avalées entières et indépendamment de la prise alimentaire.

[...]

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1, 50 ou 100 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

[...]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 362 810 1 1 : 1 gélule sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 565 038 1 0 : 50 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 565 037 5 9 : 100 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

[...]

l'adolescent (de 12 à 17 ans), la posologie doit être la même que celle recommandée chez l'adulte.

Mode d'administration

Les gélules doivent être avalées entières et indépendamment de la prise alimentaire.

[...]

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1, 4, 6, 7, 14, 30, 50 ou 100 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

[...]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 362 810 1 1 : 1 gélule sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 301 721 0 0 : 4 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 301 721 1 7 : 6 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 550 625 5 4 : 7 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 550 625 6 1 : 14 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 550 625 7 8 : 30 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 565 038 1 0 : 50 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 565 037 5 9 : 100 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

[...]