



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 juillet 2006

TRIFLUCAN 2 mg/ml, solution pour perfusion

B/1 flacon de 50 ml (CIP : 332 661-8), 100 ml (CIP : 332 662-4), 200 ml (CIP : 332 663-0)

TRIFLUCAN 50 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable

B/1 flacon (CIP : 335 470-9)

TRIFLUCAN 200 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable

B/1 flacon (CIP : 335 471-5)

TRIFLUCAN 50 mg, gélule

B/7 (CIP : 330 551-0), B/100 (CIP : 556 136-4)

TRIFLUCAN 100 mg, gélule

B/7 (CIP : 345 574-1), B/60 (CIP : 332 659-3)

TRIFLUCAN 200 mg, gélule

B/7 (CIP : 345 575-8), B/30 (CIP : 332 658-7)

Laboratoires PFIZER

Fluconazole

Liste I

Médicament à prescription hospitalière : TRIFLUCAN 2 mg/ml, solution pour perfusion

Dates des AMM :

TRIFLUCAN 50 mg, gélule - 08/03/1988

TRIFLUCAN 100 mg, 200 mg gélule et 2 mg/ml solution pour perfusion - 09/03/1990

TRIFLUCAN 50 mg/5 ml, 200 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable - 21/09/1992

Date du rectificatif d'AMM : 8 septembre 2005

Motif de la demande : Modification des conditions d'inscription – **Extension d'indication pour toutes les présentations de TRIFLUCAN 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.**

Spécialités inscrites sur la seule liste des Collectivités :

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

TRIFLUCAN 50 mg (B/100), 100 mg (B/60), gélules

Spécialités inscrites sur les listes Sécurité sociale et Collectivités :

TRIFLUCAN 50 mg (B/7), 100mg (B/7) et 200 mg (B/7-B/30), gélules

TRIFLUCAN 50 mg/5 ml, 200 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Fluconazole

1.2. Indications

➤ **Chez l'enfant (Extension d'indication pour toutes les présentations)**

- **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.**

➤ **Chez l'adulte**

TRIFLUCAN 100 mg, 200mg gélule, 200 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable et 2 mg/ml, solution pour perfusion.

- 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* 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.

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

- Traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés, soit en raison d'une affection maligne, soit en raison d'un syndrome de déficience immunitaire acquise (SIDA),
- Traitement des candidoses buccales atrophiques.

1.3. Posologie

Chez l'enfant (extension d'indication)

➤ Chez le prématuré, le nouveau-né à terme et jusqu'à 28 jours de vie :

Les données cinétiques suggèrent une élimination plus lente dans cette tranche d'âge. Cependant, le caractère parcellaire et l'insuffisance des données cliniques ne permettent pas actuellement de proposer une posologie.

➤ Chez le nourrisson et l'enfant :

- Traitement des candidoses oropharyngées chez l'enfant immunodéprimé : la posologie recommandée est de 3mg/Kg/j toutes les 24h.
- Traitement des candidoses systémiques, incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites), les candidoses œsophagiennes et les candidoses urinaires : la posologie recommandée est de 6-12 mg/Kg/j toutes les 24h en fonction de la sévérité de la maladie.
- Traitement des cryptococcoses neuro-méningées ; le traitement d'entretien au cours du SIDA doit être poursuivi indéfiniment : la posologie recommandée est de 6-12 mg/Kg/j toutes les 24h en fonction de la sévérité de la maladie.

➤ Mode d'administration :

Les gélules ne sont pas indiquées chez l'enfant de moins de 6 ans.

➤ Forme à utiliser chez l'enfant

Enfant < 15 kg < 6 ans	Enfant > 15 kg > 6 ans	Enfant > 15 kg < 6 ans	Enfant < 15 kg > 6 ans
<ul style="list-style-type: none"> • Triflucan 50 mg/5 ml , poudre pour suspension buvable • Triflucan 2mg/ml, solution injectable pour perfusion 	<ul style="list-style-type: none"> • Triflucan 50 mg, gélule • Triflucan 50 mg/5 ml poudre pour suspension buvable • Triflucan 100 mg, gélule • Triflucan 200 mg, gélule • Triflucan 200 mg/5ml, poudre pour suspension buvable • Triflucan 2 mg/ml, solution injectable pour perfusion 	<ul style="list-style-type: none"> • Triflucan 50 mg/5 ml poudre pour suspension buvable • Triflucan 200 mg/5ml, poudre pour suspension buvable • Triflucan 2 mg/ml, solution injectable pour perfusion 	<ul style="list-style-type: none"> • Triflucan 50 mg, gélule • Triflucan 50 mg/5 ml poudre pour suspension buvable • Triflucan 100 mg, gélule • Triflucan 2 mg/ml, solution injectable pour perfusion

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J	: ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE
J02	: ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
J02A	: ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
J02AC	: DERIVES TRIAZOLES
J02AC01	: Fluconazole

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Ce sont les médicaments antifongiques imidazolés utilisés par voie orale ou intra-veineuse dans les différentes indications.

- voriconazole : VFEND® 50 et 200 mg comprimés, 200 mg IV, 40 mg/ml solution buvable
- itraconazole : SPORANOX® 10 mg/ml, solution buvable
- kétoconazole : NIZORAL® 200 mg, comprimés

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres médicaments antifongiques, utilisés par voie orale, locale ou intra-veineuse, dans les différentes indications.

- amphotéricine B : AMBISOME, FUNGIZONE, ABELCET
- flucytosine : ANCOTIL
- miconazole : DAKTARIN
- nystatine : MICOSTATINE

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Candidoses oropharyngées

L'efficacité du fluconazole a été évaluée dans deux études comparatives dans le traitement des candidoses oropharyngées (Flynn et al. 1994.¹ et Hernandez et al. 1994²).

Dans l'étude Flynn et al. (étude pivot 178), l'efficacité du fluconazole a été comparée à celle de la nystatine dans le traitement des candidoses oropharyngées chez 182 enfants immunodéprimés (âge : 6 mois à 13 ans - moyenne 4,7 ans), ayant des signes et symptômes de candidoses oropharyngées mycologiquement confirmées et n'ayant pas été traitées auparavant par un anti-fongique systémique (dans les 7 jours précédents) ou topique oral (dans les 3 jours précédents). Les patients ont été randomisés et ont reçu soit le fluconazole (N=94) à une dose de charge de 4 mg/kg/jour le premier jour puis 2 mg/kg/jour (la dose de charge a été modifiée à 6 mg/kg/jour et la dose d'entretien à 3 mg/kg/jour après le démarrage de l'essai), soit la nystatine (N=88) à la dose de 400 000 unités, 4 fois par jour. La durée moyenne du traitement a été de 13 jours dans le groupe fluconazole et de 12 jours dans le groupe nystatine.

¹ FLYNN PM, CUNNINIGHAM CK, KERKERING T et al. Oropharyngeal candidiasis in immunocompromised children. A randomized, multicenter study of orally administered fluconazole suspension versus nystatin. J Pediat 1995 ; 127 : 322-8

² HERNANDEZ-SAMPELAYO T et al. Fluconazole versus ketonazole in the treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 240-4

Dans l'étude Hernandez et al. (étude 370), l'efficacité du fluconazole a été comparée en ouvert à celle du kétoconazole en suspension buvable dans le traitement des candidoses oropharyngées chez des enfants infectés par le VIH (âge : 7 semaines à 14 ans - moyenne 4,6 ans), ayant des symptômes de candidoses oropharyngées confirmées mycologiquement et ayant une espérance de vie supérieure à 4 semaines. Les patients ont été randomisés et ont reçu soit du fluconazole (N=24) administré en suspension buvable (10 mg/ml), à la dose de 3mg/kg/jour soit du kétoconazole (N= 22) en suspension buvable (20 mg/ ml) à la dose de 7/mg/kg. La durée moyenne du traitement a été de 14 jours (6-33 jours) dans le groupe fluconazole et 16 jours (5-49 jours) dans le groupe kétoconazole.

Dans les deux études, les principaux critères de jugement ont été les réponses cliniques et mycologiques évaluées par l'investigateur à la fin du traitement dans la population en intention de traiter. Dans l'étude 178, les réponses ont été définies comme suit :

- réponse clinique : guérison (résolution des signes et symptômes), amélioration (réduction des signes et symptômes sans résolution complète) ou échec d'après l'investigateur.
- réponse mycologique : éradication ou persistance.

Les récurrences ont été évaluées 2 et 4 semaines après la fin du traitement.

Résultats

Parmi les espèces de *Candida* isolées, *Candida albicans* a été l'agent pathogène le plus largement représenté (83 à 84 % des cas).

Efficacité clinique et mycologique du fluconazole, de la nystatine et du kétoconazole chez des enfants atteints de candidoses oropharyngées à la fin du traitement

Flynn 1994 (patients immunodéprimés)	fluconazole* (n= 94)	nystatine (n=88)
Efficacité clinique		
n	86	73
Guérison	78 (91%)	37 (51%)
Amélioration	3 (3%)	20 (27%)
Echec	5 (6%)	16 (22%)
Efficacité mycologique		
n	72	54
éradication	55 (76%)	6 (11%)
persistance	17 (24%)	48 (89%)
Hernandez 1994** (patients VIH +)	fluconazole (n=24)	kétoconazole (n = 22)
Efficacité clinique		
Guérison à la fin du traitement	21/24	17/21
Guérison à 2 semaines de suivi	12/17	13/19
Guérison à 4 semaines de suivi	8/18	10/17
Efficacité mycologique		
Guérison à la fin du traitement	15/21	12/21
Guérison à 2 semaines de suivi	7/16	6/16
Guérison à 4 semaines de suivi	7/17	7/14

*données combinées incluant les dosages 2 et 3 mg/kg/jour : différences observées p < 0,001. Cependant, les taux de récurrences n'étaient pas statistiquement différents entre les 2 groupes de traitement : 18% (13/71) dans le groupe fluconazole versus 24% (9/37) dans le groupe nystatine à 2 semaines et 38% (25/66) dans le groupe fluconazole vs 32% (11/34) dans le groupe nystatine à 4 semaines.

**aucun test statistique n'a été réalisé.

Candidoses systémiques

L'efficacité du fluconazole dans le traitement des candidoses systémiques a été étudiée dans quatre études prospectives non comparatives : une étude chez des patients âgés de 24 jours à 17 ans (Prestler 1994)³ et trois études chez des nouveau-nés (Driessen 1997, Huttova 1998, Wainer 1997)^{4,5,6}.

➤ Etude chez l'enfant et le nourrisson (Prestler et al. 1994)

Cinquante-un patients atteints d'une infection fongique suspectée ou mycologiquement prouvée (27 ont eu une infection confirmée à *Candida*) ont été inclus dans cette étude. Les facteurs de risque étaient : chimiothérapie, radiothérapie, antibiothérapie prolongée ou administration de corticoïdes... Le fluconazole a été administré à une posologie moyenne de 8,3 mg/kg/j (3,5-19,4 mg/kg/jour) et la durée moyenne de traitement a été de 20 jours (5-162 jours).

Parmi les 43 patients inclus dans la population d'efficacité, 86% ont été guéris (30/43) ou améliorés (7/43) à la fin du traitement. Une éradication mycologique a été obtenue chez 24 des 25 patients pour lesquels des données mycologiques étaient disponibles.

➤ Etudes chez le nouveau-né (Driessen 1997, Huttova 1998, Wainer 1997)

Un total de 81 nouveau-nés, chez qui était suspectée une candidémie, a été inclus dans les trois études. Les facteurs prédisposants étaient : petit poids de naissance, détresse respiratoire, entérocolite nécrosante, antibiothérapie... Le fluconazole a été administré par voie IV ou orale à la dose de 5 à 10 mg/kg toutes les 24 heures pendant une durée de 17 à 25 jours.

Les résultats poolés des 3 études portant sur 70 nouveau-nés sont rapportés ci-dessous.

Evolution de l'état clinique de 70 nouveau-nés atteints de candidémie et traités par fluconazole

	Guérison	Echec	Récidive
Candidémie	56	3 (2 décès)	2
Candidémie et méningite	5	3 (3 décès)	
Candidémie et pneumonie			1
Total	61 (87%)	6 (5 décès) (8,6%)*	3 (4,3%)

* 5 décès non liés à la fongémie.

Cryptococcose

La documentation de l'efficacité a porté sur un nombre très limité de patients dans le cadre d'un programme compassionnel (protocole 152/152P - Etats-Unis). Six patients immunodéprimés âgés de moins de 13 ans, atteints de cryptococcoses mycologiquement prouvées et traitées préalablement par amphotéricine B (en combinaison avec la flucytosine dans 5 cas) ont été inclus dans ce programme. Le fluconazole a été utilisé en moyenne à la dose de 4,4 mg/kg/jour (3 mg à 12 mg / jour) pendant une durée moyenne de 671 jours (190 –1616). A la fin du traitement, 5 des 6 patients n'ont pas développé de récurrence et tous ont eu une éradication mycologique. Un enfant infecté par le VIH est décédé d'une pneumonie six semaines après avoir arrêté le fluconazole.

³ PRESTERL E, GRANINGER W et al. Efficacy and safety of fluconazole in the treatment of systemic fungal infections in pediatric patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994 ; 13 : 347-51

⁴ DRIESSEN M, ELLIS JB, MUWASI F, DE VILLIER FPR. The treatment of systemic candidiasis in neonates with oral fluconazole. Ann Trop Paediatr 1997 ; 17 : 263-71

⁵ HUTTOVA M, HARTMANOVA I, KRALINKY K, FILKA J, UHER J, KURAK J, KRIZAN S, KRČMERY V, Candida fungemi in neonates treated with fluconazole: report of forty cases, including eight with meningitis. Pediatr Infect Dis J 1999; 17: 1012-15.

⁶ WAINER S, COOPER PA, GOWS H, AKIERMAN A, Prospective study of fluconazole therapy in systemic neonatal fungal infection. Pediatr Infect Dis 1997 ; 16 : 763-7

3.2. Effets indésirables

Au cours des essais cliniques et des études pharmacocinétiques, 690 enfants ont été exposés au fluconazole à des doses comprises entre 1 et 12 mg/kg/jour et des durées allant de 8 à 37 jours.

Le profil de tolérance observé en pédiatrie reflète celui observé chez l'adulte. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des symptômes gastro-intestinaux : vomissements (4,3%), diarrhée (2,1%) et douleurs abdominales (1,8%). Des réactions cutanées (érythème, prurit, un cas d'exanthème maculopapuleux, des éruptions) et une toxicité hépatique (élévation des transaminases et parfois une hyperbilirubinémie) ont été rapportées respectivement chez 1% et 1,2% des enfants.

3.3. Conclusion

Les études cliniques réalisées chez l'enfant ont montré l'efficacité du fluconazole dans la prise en charge thérapeutique des candidoses oropharyngées chez des enfants immunodéprimés (Flynn 1994. et Hernandez 1994) et des candidoses systémiques, en particulier des candidémies (Driessen 1997, Huttova 1998, Wainer 1997). Parmi les agents fongiques étudiés, *Candida albicans* a été l'agent pathogène le plus largement représenté. Dans le traitement des cryptococcoses, la documentation de l'efficacité a porté sur un nombre très limité de patients dans le cadre d'un programme compassionnel. Une réponse favorable a cependant été notée dans cette infection.

La tolérance a été satisfaisante, comparable au profil de tolérance observé chez l'adulte. Les effets indésirables les plus fréquents ont été d'ordre digestif (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les affections concernées par cette spécialité engagent le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans ses indications pédiatriques est important.

TRIFLUCAN est un médicament de première intention.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques en pédiatrie.

Intérêt de Santé Publique Attendu

Le fardeau de santé publique représenté par les candidoses oropharyngées, les candidoses invasives et les cryptococcoses neuro-méningées de l'enfant est faible.

Disposer d'un traitement efficace et adapté à une utilisation pédiatrique dans ces infections fongiques de l'enfant constitue un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles :

- il est attendu un impact de la part du fluconazole sur la réduction de la morbi-mortalité chez les enfants atteints de ces infections. Cependant, compte tenu du faible nombre de patients concernés, l'impact populationnel de TRIFLUCAN sur la réduction de la morbidité-mortalité ne pourra être que faible.

- TRIFLUCAN devrait apporter une réponse partielle au besoin de santé publique.

En conséquence, il est attendu de cette spécialité un intérêt de santé publique. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par TRIFLUCAN dans le traitement des infections fongiques chez l'enfant est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Le fluconazole est, à l'heure actuelle, l'antifongique pour lequel on dispose de la documentation pédiatrique la plus précise en termes de pharmacocinétique et de rapport efficacité/tolérance.

La commission considère que TRIFLUCAN apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des infections fongiques relevant de ses indications thérapeutiques en pédiatrie.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

➤ Candidose oropharyngée et oesophagienne

Le traitement de la candidose oropharyngée de l'adulte est codifié dans le rapport Delfraissy 2004 : « Les premiers épisodes de candidose buccale sont traités par antifongiques locaux : nystatine, miconazole ou amphotéricine B. Dans les formes sévères ou à rechutes fréquentes, on utilise le fluconazole 100 mg/j en 1 prise, ou l'itraconazole en solution 200 mg/j jusqu'à la disparition des signes cliniques (7 à 10 jours). Le kétoconazole est moins efficace et moins bien toléré». Le traitement chez l'enfant immunodéprimé est similaire, les antifongiques locaux utilisés dans les formes modérées s'appuyant alors sur des formulations pédiatriques, et le fluconazole étant administré dans les cas sévères à la posologie de 3mg/kg/jour.

Le traitement de la candidose oesophagienne repose en première intention d'après le rapport Delfraissy 2004 sur le « fluconazole *per os* à la dose de 200 mg le premier jour, puis 100 mg/j. L'itraconazole (200 mg/j), l'amphotéricine B (0,3 à 0,6 mg/kg/j, sous forme liposomale en cas d'insuffisance rénale (à la dose de 3 à 5 mg/kg/j) sont des traitements de deuxième intention». Chez l'enfant, le fluconazole doit être administré à la posologie de 6-12 mg/kg/j dans cette indication.

Le fluconazole est inefficace, en revanche, dans les infections liées à *C. krusei* ou aux souches résistantes de *C. glabrata*. Les interactions médicamenteuses doivent être contrôlées.

➤ Candidémies, candidoses invasives, candidoses disséminées

Le traitement des candidoses invasives du nouveau-né fait souvent appel en première intention à l'amphotéricine B ou à ses dérivés lipidiques associés à la 5-flucytosine. La morbidité de ce traitement est lourde : néphrotoxicité, myélosuppression, hépatotoxicité, mauvaise tolérance digestive, fièvre avec frissons, cette dernière semblant néanmoins plus rare que chez l'adulte. Le fluconazole constitue dans cette situation une alternative intéressante du fait de ses qualités pharmacocinétiques (biodisponibilité orale et diffusion tissulaire excellentes), de son profil de tolérance meilleur que celui de l'amphotéricine B, de son efficacité sur les espèces habituellement incriminées (*C. albicans*, *parapsilosis* et *tropicalis*). La posologie optimale n'est cependant pas encore déterminée.

Le traitement des candidoses invasives de l'enfant ne fait l'objet d'aucun consensus, contrairement à celui de l'adulte. Comme chez l'adulte, le fluconazole peut constituer un traitement de première intention des infections invasives lorsque la souche isolée y est sensible. Il sera alors poursuivi 2 semaines après l'isolement de la dernière hémoculture positive, et relayé *per os* dès que possible. Avant identification de l'espèce de *Candida*, le fluconazole ne peut être utilisé en première intention que si l'enfant n'est pas neutropénique et n'en a pas déjà reçu. Dans les autres cas, l'amphotéricine B ou ses dérivés lipidiques restent le traitement de première intention. Seule la forme liposomale d'amphotéricine B possède une AMM pédiatrique, en cas d'insuffisance rénale préexistante ou secondaire à l'amphotéricine B. La caspofungine semble présenter un profil d'efficacité-tolérance satisfaisant dans cette indication, mais sa place dans l'arsenal thérapeutique reste à déterminer. La place du voriconazole, qui dispose d'une indication chez l'enfant de plus de 2 ans n'est pas clairement définie, et les données pharmacocinétiques restent encore limitées.

➤ Cryptococcose neuro-méningée

En l'absence d'études contrôlées pédiatriques, le traitement de l'enfant est calqué sur celui de l'adulte dont le protocole est décrit dans le rapport Delfraissy 2004 : « amphotéricine B intraveineuse, à la posologie de 0,7 à 1 mg/kg/j, si possible associée à la flucytosine per os ou IV, à la posologie de 100 mg/kg/j (en 4 doses). Le traitement parentéral initial est relayé par le fluconazole per os (400 à 800 mg/j en 1 prise) pendant un minimum de 8 semaines. La prophylaxie secondaire repose sur le fluconazole per os, à la posologie de 200 à 400 mg/j en 1 prise ». Le fluconazole représente un traitement de première intention en relais de la bithérapie intraveineuse.

4.4. Population cible

Les données épidémiologiques sur les infections fongiques de l'enfant étant rares et fragmentées, il est extrêmement difficile d'estimer une population cible correspondant aux indications pédiatriques de TRIFLUCAN.

Considérant les hypothèses suivantes issues des données épidémiologiques :

- 30% des enfants ayant subi une greffe de moelle osseuse ont un risque de développer une candidose systémique⁷. En 2004, 355 enfants ont subi une greffe de moelle osseuse⁸.
- 16% des enfants ayant une induction de chimiothérapie due à une leucémie ont un risque de développer une candidose systémique. En 2001, l'incidence des leucémies chez les enfants était de 465 cas^{9,10}.
- 3,5% des patients atteints du SIDA ont un risque de développer une cryptococcose neuro-méningée¹¹. En 2004, le nombre d'enfants atteints de SIDA était de 1056⁹.
- 15 à 40% des patients atteints par le VIH/SIDA ont un risque de développer une candidose buccale ou oesophagienne et 10% des patients atteints de cancer. D'après l'InVS, la prévalence du SIDA est de 1056 enfants et l'incidence des cancer est de 2 399^{9,10}.
- L'incidence des infections invasives à *Candida* chez le nouveau-né varie de 1% chez les nouveau-nés pesant entre 1001-1500 g à 4-12% chez les nouveau-nés pesant moins de 1000 g¹². D'après les données du PMSI en 2004, on dénombre 5 702 enfants hospitalisés pour poids de naissance compris entre 1000 et 1499 g (GHM 15Z08A, 15Z08E) et 2 421 pour un poids inférieur à 1000 g (GHM 15Z09A et 15Z09E).

La population cible correspondant aux indications pédiatriques de TRIFLUCAN peut être estimée entre 700 et 1000 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication à l'enfant et aux posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

⁷ WILEYJM, SMITH N, LEVENTHAL BG, GRAHAM ML et al. Invasive fungal disease in paediatric acute leukemia patients with fever and neutropenia during induction chemotherapy : a multivariate analysis of risk factors. J Clin Oncol 1990 ; 8 (2): 280-6.

⁸ Agence de la Biomédecine. Bilan des activités de prélèvement et de greffes en France en 2004.

⁹ InVS, Surveillance du SIDA – Données cumulées au 31/03/05, répartition des cas de Sida par classe d'âge et par sexe.

¹⁰ REMONTET L, BUERNI A, VELTEN M, JOUGLA E, ZSTEVE J. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. INVS 2003.

¹¹ DROMER F, MATHOULIN-PELLISSIER S, FONTANET A, RONIN O, DUPONT B, LORTHOLARY O. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001) : comparison of the pre- and post-HAART eras. AIDS 2004 ; 18 : 555-62

¹² BRIAN SMITH P., STEINBACH WJ, BENJAMIN DK. Neonatal candidiasis. Infec Dis Clin N Am 2005 ; 19 : 603-15