

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
22 juillet 2015****VFEND 50 mg, comprimés pelliculés**

Boîte de 28 (CIP : 34009 359 288 6 3)

Boîte de 56 (CIP : 34009 359 289 2 4)

VFEND 200 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 14 (CIP : 34009 359 290 0 6)

Boîte de 28 (CIP : 34009 359 291 7 4)

Boîte de 56 (CIP : 34009 359 292 3 5)

VFEND 40 mg/ml, poudre pour suspension buvable

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 364 061 6 2)

VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion

Boîte de 1 ampoule (CIP : 34009 359 294 6 4)

Laboratoire PFIZER

DCI	voriconazole
Code ATC (2013)	J02AC03 (anti-mycosique, dérivé triazolé)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque. »

SMR	Important
ASMR	Compte tenu de l'absence de comparaison versus le posaconazole, comparateur cliniquement pertinent, et de son profil de tolérance, la Commission considère que VFEND n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en prophylaxie chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque d'infections fongiques invasives.
Place dans la stratégie thérapeutique	En prophylaxie des infections fongiques invasives, le voriconazole constitue un des traitements de première intention chez les patients (adultes et enfants à partir de 2 ans) recevant une allogreffe de CSH et qui sont à haut risque d'infections fongiques invasives.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	Date initiale (procédure d'octroi) : 21 mars 2002 Extension d'indication : 23 juin 2014 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière.

Classification ATC	2013 J Antiinfectieux généraux à usage systémique J02 Antimycosiques à usage systémique J02A Antimycosiques à usage systémique J02AC Dérivés triazolés J02AC03 Voriconazole
--------------------	--

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription de VFEND, à base de voriconazole, antimycosique à large spectre, sous ses formes orale et intraveineuse, sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics¹ dans la prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Le voriconazole est un antifongique triazolé à large spectre et est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus dans les indications suivantes :

- Traitement des aspergilloses invasives.
- Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques.
- Traitement des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole.
- Traitement des infections fongiques graves à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.*

VFEND doit être principalement administré aux patients, atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.

Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque. »

¹ Le laboratoire a déposé une demande d'inscription des formes orales sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux ainsi qu'une demande d'inscription aux collectivités d'une nouvelle présentation injectable. Ces 2 demandes font l'objet d'avis séparés.

04 POSOLOGIE

« Prophylaxie chez les adultes et les enfants »

La prophylaxie doit être instaurée le jour de la greffe et peut être administrée jusqu'à 100 jours après celle-ci. Elle doit être aussi courte que possible, sa durée dépendant du risque de développement d'une IFI, défini par une neutropénie ou une immunosuppression. Elle ne peut être poursuivie jusqu'à 180 jours après la greffe qu'en cas d'immunosuppression persistante ou de réaction du greffon contre l'hôte (GVHD). [...]

• Adultes

Le traitement doit être débuté avec soit la dose de charge spécifique de la forme intraveineuse ou celle de la forme orale de VFEND, afin d'obtenir le premier jour des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre. Compte tenu de la biodisponibilité orale élevée (96%), le relais par la forme orale peut se faire quand le tableau clinique le permettra.

Des informations détaillées sur les recommandations posologiques figurent dans le tableau suivant:

	Voie intraveineuse	Voie orale	
		Patients de 40 kg et plus*	Patients de moins de 40 kg*
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	6 mg/kg toutes les 12 heures	400 mg toutes les 12 heures	200 mg toutes les 12 heures
Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	4 mg/kg deux fois par jour	200 mg deux fois par jour	100 mg deux fois par jour

*Cela s'applique également aux patients âgés de 15 ans et plus.

Si la réponse du patient au traitement n'est pas suffisante, la dose d'entretien peut être augmentée à 300 mg deux fois par jour pour l'administration orale. Chez les patients de moins de 40 kg, la dose orale peut être augmentée à 150 mg deux fois par jour.

Si le patient ne tolère pas le traitement à une dose plus forte, réduire la dose orale par paliers de 50 mg pour revenir à la dose d'entretien de 200 mg deux fois par jour (ou 100 mg deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg).

• Enfants (de 2 à <12 ans) et jeunes adolescents de poids faible (de 12 à 14 ans et <50 kg)

Pour les jeunes adolescents de poids faible (de 12 à 14 ans et <50 kg), la dose de voriconazole doit être la même que pour les enfants car leur métabolisme du voriconazole est plus proche de celui des enfants que de celui des adultes.

La posologie recommandée est la suivante :

	Voie intraveineuse	Voie orale
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	9 mg/kg toutes les 12 heures	Non recommandée
Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	8 mg/kg deux fois par jour	9 mg/kg deux fois par jour (dose maximale de 350 mg deux fois par jour)

Selon une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 112 enfants immunodéprimés âgés de 2 à < 12 ans et 26 adolescents immunodéprimés âgés de 12 à < 17 ans.

Il est recommandé d'initier le traitement par voie intraveineuse. La voie orale doit être envisagée uniquement après une amélioration clinique significative. Il doit être noté qu'une dose intraveineuse de 8 mg/kg conduira à une exposition au voriconazole environ 2 fois plus élevée qu'une dose orale de 9 mg/kg.[...]

- Tous les autres adolescents (de 12 à 14 ans et ≥ 50 kg ; de 15 à 17 ans sans condition de poids) : La dose de voriconazole est la même que chez les adultes.
- Adaptation de la posologie (Enfants [de 2 à < 12 ans] et jeunes adolescents de poids faible [de 12 à 14 ans et < 50 kg])

Si la réponse du patient au traitement est insuffisante, la posologie peut être augmentée par paliers de 1 mg/kg (ou par paliers de 50 mg si la dose orale maximale de 350 mg était utilisée initialement). Si le patient ne tolère pas le traitement, réduire la posologie par paliers de 1 mg/kg (ou par paliers de 50 mg si la dose orale maximale de 350 mg était utilisée initialement). L'utilisation chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans ayant une insuffisance hépatique ou rénale n'a pas été étudiée.

Patients âgés

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.

Patients insuffisants rénaux

La pharmacocinétique du voriconazole administré par la voie orale n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'administration orale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère.

Le voriconazole est hémodialysé à une clairance de 121 ml/min. Une hémodialyse de 4 heures n'élimine pas une quantité suffisante de voriconazole pour justifier une adaptation posologique.

Patients insuffisants hépatiques

Il est recommandé d'utiliser les doses de charge standards mais de diviser par deux la dose d'entretien chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B) recevant du voriconazole.

Le voriconazole n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique chronique sévère (Child-Pugh C).

On ne dispose que de données limitées sur la sécurité de VFEND chez les patients présentant des valeurs anormales des tests de la fonction hépatique (aspartate aminotransférase [ASAT], alanine aminotransférase [ALAT], phosphatase alcaline [PAL] ou bilirubine totale > 5 fois la limite supérieure de la normale).

Le voriconazole a été associé à des élévations des résultats des tests de la fonction hépatique et à des signes cliniques de lésions hépatiques, comme l'ictère et doit être utilisé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère seulement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave doivent être étroitement surveillés en raison de la toxicité du médicament.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de VFEND chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies.[...] »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les infections fongiques invasives (IFI) sont des complications graves au décours des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH), favorisées par les périodes de neutropénies récidivantes et l'immunosuppression cellulaire profonde et prolongée parfois pendant plusieurs mois chez des patients ayant reçu le plus souvent plusieurs cures de chimiothérapies aplasiantes et avec pour certains un antécédent d'IFI.

Les germes responsables sont principalement *Aspergillus* (moisissure) et *Candida* (levure)^{2,3}.

Après allogreffe, les risques d'IFI sont les plus importants dans les 6 premiers mois et le risque perdure jusqu'à 12 mois.

Les taux de décès d'infections invasives à *Aspergillus* non traitées sont proches de 100% et la mise en œuvre retardée d'un traitement peut avoir des conséquences irrémédiables sur la survie du patient⁴. Des tests ont été développés pour permettre le diagnostic précoce des IFI. La surveillance des patients à haut risque d'IFI avec ces tests diagnostiques précoces et, notamment, avec le dosage du galactomannane, permet de porter un diagnostic avant l'apparition de signes cliniques, d'instaurer plus précocement un traitement et de diminuer la morbi-mortalité. L'instauration d'un traitement est souvent retardée car les méthodes de diagnostic, au moyen de mises en culture, nécessitent de 1 à 4 jours pour être complètes.

La précocité de la mise en route d'un traitement efficace essentielle au plan pronostique, justifie l'utilisation de traitement antifongique prophylactique pour les patients à haut risque, en l'absence d'agent infectieux détectable et sans infection.

² Groll AH. et al. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. J Infect 1996;33:23-32.

³ Lortholary O. et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). Clin Microbiol Infect 2011;17:1882-9.

⁴ Denning DW. Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998;26:781-803; quiz 804-5.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/non	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
TRIFLUCAN 50, 100, 200 mg gélule, 50mg/5ml, 200 mg/5ml, poudre pour suspension buvable (Fluconazole) <i>Pfizer</i>	Oui	Chez l'adulte, prévention des infections à <i>Candida</i> 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.	10/07/2002 (Extension indication) 02/10/2013 (Renouvellement d'inscription)	Important	Dans le strict respect des indications thérapeutiques, le fluconazole, TRIFLUCAN formes orales et injectable, représente une ASMR importante (niveau II) par rapport à la stratégie de prise en charge usuelle de cette maladie.	Oui
MYCAMINE 50 mg, 100 mg, poudre pour perfusion (Micafungine) <i>Astellas Pharma</i>	Non	<u>Adolescent ≥ 16 ans, Adulte et personnes âgées :</u> Prévention des infections à <i>Candida</i> chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules/μl) pendant au moins 10 jours. <u>Enfant (y compris nouveau-né) et adolescent < 16 ans :</u> Prévention des infections à <i>Candida</i> chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules/μl) pendant au moins 10 jours.	12/11/2008	Important	Enfant : ASMR mineure (IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge des candidémies/candidoses invasives ainsi que dans la prophylaxie des infections à <i>Candida</i> , compte tenu du nombre assez limité d'alternatives thérapeutiques disposant d'une AMM dans cette population. Adulte : ASMR V par rapport aux autres spécialités	Oui

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui/non	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
NOXAFIL 40 mg/ml, suspension buvable 100 mg, comprimé (Posaconazole) MSD	Oui	En prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients ⁵ receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques sous traitement immunosuppresseur à haute-dose pour la maladie du greffon contre l'hôte et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives.	18/07/2007 (Extension indication)	Important	ASMR modérée (III) dans la prise en charge actuelle, en particulier pour la prévention des infections à <i>Aspergillus</i> .	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

L'itraconazole (SPORANOX 100 mg, gélule et 10 mg/ml, solution buvable, Janssen-Cilag) n'est pas indiqué en France en prévention des infections fongiques. En Angleterre, l'itraconazole est indiqué *“As prophylaxis of deep fungal infections anticipated to be susceptible to itraconazole, when standard therapy is considered inappropriate, in patients with haematological malignancy or undergoing bone marrow transplant, and who are expected to become neutropenic (ie < 500 cells/μl). At present there are insufficient clinical efficacy data in the prevention of aspergillosis. »*

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Le fluconazole et la mycafungine n'ont pas d'activité anti-moisissure, contrairement au voriconazole. L'itraconazole n'a pas l'AMM en France en prévention des infections fongiques invasives.

Le comparateur cliniquement pertinent est le posaconazole, antifongique de spectre large, qui n'existe que sous forme orale⁶ et n'est pas indiqué chez l'enfant.

⁵ Uniquement chez l'adulte

⁶ Dans son avis du 22 octobre 2014 d'inscription des comprimés gastrorésistants à 100 mg, la Commission souhaitait la mise à disposition de la forme injectable de NOXAFIL.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne, Bulgarie, Danemark, Grèce, Hongrie, Irlande	Oui	Information non disponible
République Tchèque	Information non disponible	
Autriche, Belgique, Biélorussie, Espagne, Finlande, Italie, Luxembourg, Lettonie, Lituanie, Roumanie, Suisse.	Non	

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	4 septembre 2002 (Inscription)
Indications	Traitement des aspergilloses invasives. Traitement des infections invasives graves à <i>Candida</i> (y compris <i>C.krusei</i>) résistant au fluconazole. Traitement des infections fongiques graves à <i>Scedosporium</i> spp. ou <i>Fusarium</i> spp. VFEND peut être administré en première intention aux patients immunodéprimés, atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	Amélioration du service médical rendu majeure (niveau I) en terme : <ul style="list-style-type: none"> - de survie dans les aspergilloses invasives - de réponses favorables obtenues dans les candidoses résistantes au fluconazole et les infections à <i>Scedosporium</i> spp. ou <i>Fusarium</i> spp.
Etudes demandées	-

Date de l'avis (motif de la demande)	8 novembre 2006 (Extension d'indication)
Indication	Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes de tolérance par rapport à la FUNGIZONE suivie du fluconazole dans le traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques, pour les souches <i>Candida</i> résistantes au TRIFLUCAN.
Etudes demandées	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les données cliniques suivantes :

- une étude (A1501073 ou IMPROVIT) de phase III, prospective, comparative, ouverte, de non infériorité versus itraconazole⁷ (présentée au paragraphe 9.1.1),
 - une étude (A1501038 ou VOSIFI)⁸ de phase III, non comparative d'évaluation de l'efficacité du voriconazole en prophylaxie secondaire d'IFI sur 28 patients greffés de CSH. En raison de sa méthodologie non comparative et de son petit effectif, ses résultats ne sont pas présentés.
 - une étude réalisée aux Etats-Unis versus fluconazole en prophylaxie des IFI chez des patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques dans un contexte de prise en charge protocolisée⁹ (présentée au paragraphe 9.1.2),
- Aucune comparaison directe n'a été réalisée versus le posaconazole (NOXAFIL) en raison de la concomitance de leur développement. Le laboratoire a fourni les résultats d'une comparaison indirecte¹⁰ (présentée au paragraphe 9.1.3).

9.1.1 Etude de non infériorité versus itraconazole⁷

Référence	Etude A1501073
Type de l'étude	Etude prospective, randomisée, ouverte, comparant le voriconazole à l'itraconazole en prévention primaire des infections fongiques invasives chez des patients âgés de plus de 12 ans et devant recevoir une greffe de CSH.
Date et durée de l'étude	1er patient 1ère visite : 8 mars 2006 - Dernier patient dernière visite : 10 février 2009.
Objectif principal de l'étude	Démontrer le succès d'une prophylaxie antifongique par le voriconazole à celle par l'itraconazole, 180 jours après la transplantation, mesurée avec un critère composite : <ul style="list-style-type: none">• la survie au jour 180, sans survenue d'IFI prouvée ou probable pendant cette période (le jour de la transplantation étant retenu comme le jour 0);• nombre de jours d'arrêt de traitement inférieur ou égal à 14 jours pendant la prophylaxie antifongique prévue pour durer 100 jours.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : Sujet âgé de plus de 12 ans, recevant une greffe allogénique de CSH pour leucémie aiguë (leucémie aiguë myéloïde (LAM), leucémie lymphatique aiguë (LAL) ou syndrome myélodysplasique), en échec thérapeutique pour un lymphome ou transformation d'une leucémie myéloïde chronique. Critères de non inclusion : -IFI possible, probable ou prouvée à la sélection ou dans les 6 mois précédant la sélection dans l'étude,

⁷ Marks DI et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. Br J Haematol. 2011 Nov;155(3):318-27.

⁸ Cordonnier C et al. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. Haematologica. 2010 Oct;95(10):1762-8.

⁹ Wingard JR 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.

¹⁰ Bow EJ et al. Systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomized clinical trials of primary oral antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. BMC Infect Dis 2015 ;15:128.

	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de zygomycose (Mucor, Absidia, Rhizopus), - Utilisation d'un traitement antifongique actif dans les 7 jours précédant la sélection dans l'étude, - Maladie grave (infarctus aigu du myocarde, angor instable, conditions potentiellement pro-arythmiques telles qu'une insuffisance cardiaque due à une chimiothérapie cardiotoxique précédente, torsades de pointes, prolongation de l'intervalle QT > 450 msec pour les hommes ou > 470 msec pour les femmes), autre que la condition sous-jacente, pouvant compromettre la réalisation jusqu'à son terme de l'étude, - Utilisation concomitante d'un traitement pouvant interférer avec l'évaluation du succès de la prophylaxie, - Survie anticipée inférieure à 1 mois. 								
Cadre et lieu de l'étude	50 centres d'investigation clinique (dont 47 centres actifs), répartis dans 12 pays.								
Produits étudiés	<p>Randomisation 1 :1 dans un des 2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - voriconazole : Dose de charge (premières 24 heures) : 6 mg/kg toutes les 12 heures en IV puis dose d'entretien (après les 24 premières heures) selon : <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Intraveineux</th> <th colspan="2">Oral</th> </tr> <tr> <th>Patients ≥ 40 kg</th> <th>Patients < 40 kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4 mg/kg 2 fois par jour</td> <td>200 mg 2 fois par jour</td> <td>100 mg 2 fois par jour</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> -itraconazole (en solution orale : 200 mg 2 fois par jour. Les capsules pouvaient être administrées sur de courtes périodes avec une durée maximale de 14 jours), pendant un minimum de 100 jours et un maximum de 180 jours. 	Intraveineux	Oral		Patients ≥ 40 kg	Patients < 40 kg	4 mg/kg 2 fois par jour	200 mg 2 fois par jour	100 mg 2 fois par jour
Intraveineux	Oral								
	Patients ≥ 40 kg	Patients < 40 kg							
4 mg/kg 2 fois par jour	200 mg 2 fois par jour	100 mg 2 fois par jour							
Critère de jugement principal	<p>Succès de la prophylaxie antifongique à 180 jours (visite 9), définie par 3 conditions:</p> <ul style="list-style-type: none"> - être vivant à la visite 9, - pas de survenue d'IFI prouvée ou probable jusqu'à visite 9, - et avoir été considéré en succès 100 jours après la transplantation (visite 7), défini par 3 conditions : - être vivant à la visite 7, - pas de survenue d'IFI prouvée ou probable IFI jusqu'à la visite 7, - respect du schéma thérapeutique pendant les 100 jours prévus de prophylaxie (visite 7) : - pas d'arrêt du traitement pendant plus de 14 jours à la visite 7, quelle qu'en soit la raison (dont thérapie empirique, autre prophylaxie ou pas de prophylaxie), - pour les patients randomisés dans le bras itraconazole, pas plus de 14 jours avec prise de capsules d'itraconazole avant la visite 7. <p>En cas de non-respect de l'un de ces critères à la visite 7, l'échec de la prophylaxie était retenu.</p> <p>Un comité de revue des données composé de 5 investigateurs et 1 radiologiste a revu en aveugle les données de patients décédés ou pour lesquels une IFI avait été suspectée ; ce comité avait autorité de décider de l'échec ou du succès de la prophylaxie antifongique 100 et 180 jours après la transplantation.</p>								
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Succès de la prophylaxie antifongique au jour 100 après la transplantation</p> <p>Comparaisons entre les 2 groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du temps de survenue de l'IFI prouvée ou probable et des taux de survenue, - de la survie 180 jours après la transplantation, - du temps écoulé depuis la transplantation en cas d'arrêt de traitement, - des durées de traitement, - de l'utilisation d'autres traitements antifongiques pour un usage systémique (traitement à visée empirique ou à visée thérapeutique), - de la survie 1 an après la transplantation, 								
Taille de l'échantillon	<p>Avec l'hypothèse d'un taux de succès de 50% dans le groupe de traitement de voriconazole et de 45% dans le groupe itraconazole, un effectif de 232 patients par groupe aurait une puissance de 90% de démontrer la non-infériorité du voriconazole versus l'itraconazole, avec une marge de non-infériorité prédéfinie de -10%.</p> <p>Une sélection de 500 patients était prévue pour obtenir 464 patients éligibles au traitement.</p>								
Méthode de randomisation	Stratification en fonction de la mise en œuvre d'une chimiothérapie de conditionnement myéloablatif ou non myéloablatif et de l'appariement ou non au donneur.								

Méthode d'analyse des résultats	<p>Intention de Traiter Modifiée (mITT) : population des patients ayant eu une greffe allogénique de CSH, randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement.</p> <p>Per Protocole : patients de la population en mITT ne présentant pas de violation majeure au protocole.</p> <p>Tolérance : tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude.</p> <p>La non-infériorité était considérée démontrée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95% de la différence, entre les groupes voriconazole et itraconazole, des taux de succès – mesurés 180 jours après la transplantation - était supérieur à -10%. En cas de non-infériorité démontrée, la supériorité du voriconazole par rapport à l'itraconazole était testée. Celle-ci était démontrée si l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les groupes voriconazole et itraconazole, des taux de succès – mesurés 180 jours après la transplantation – n'incluait pas zéro et était positif.</p>
--	---

Résultats

Sur 534 patients sélectionnés, 503 ont été randomisés et 489 ont reçu au moins une dose de traitement (= population de tolérance) : 234 patients traités par voriconazole et 255 patients traités par itraconazole.

La population mITT, principale population d'analyse, a inclus 465 patients : 224 dans le bras voriconazole et 241 dans le groupe itraconazole.

Dans le groupe voriconazole, 75% (n=176) des patients de la population de tolérance versus 69% (n=175) dans le groupe itraconazole ont terminé l'étude (visite 9 réalisée, 180 jours après la transplantation).

La majorité des patients de la population de tolérance était de sexe masculin (59% dans le groupe voriconazole et 61% dans le groupe itraconazole). L'âge moyen était de 43 ans dans les 2 groupes de traitement (90% des patients étaient âgés de 18 à 64 ans).

La majorité des patients a eu un régime de conditionnement myéloablatif (130 (55,6%) dans le groupe voriconazole et 149 (58,4%) dans le groupe itraconazole).

Le diagnostic principal le plus fréquent était la leucémie aiguë myéloïde (102 patients dans le groupe voriconazole et 119 patients dans le groupe itraconazole, diagnostiqués environ moins d'un an avant la sélection dans l'étude, pour les 2 groupes).

Avant le début du traitement à l'étude, 65 patients sur 224 (29,0%) dans le groupe voriconazole et 62 sur 241 (25,7%) dans le groupe itraconazole avaient été traité par un antifongique, dont 34/65 et 37/62 dans les 7 jours précédant l'inclusion, respectivement.

La durée médiane de traitement a été de 97 jours (min-max : 1-258 jours) dans le groupe voriconazole et de 68 jours (min-max : 3-223 jours) dans le groupe itraconazole.

Critère de jugement principal

Les taux de patients considérés en succès étaient de 48,7% (n=109) dans le groupe voriconazole et de 33,2% (n=80) dans le groupe itraconazole (différence de 15,5% entre les taux non ajustés de patients répondeurs, IC95% [6,6 ; 24,3]).

La différence entre les taux de patients répondeurs ajustée en fonction des strates de randomisation était de 16,4% en faveur du voriconazole (IC95% [7,7 ; 25,1]) démontrant :

- la non-infériorité du voriconazole à l'itraconazole car la limite inférieure de l'intervalle de confiance était supérieure à -10%,
- la supériorité du voriconazole à l'itraconazole car la limite inférieure de l'intervalle de confiance était supérieure à 0.

Les résultats pour la population en PP étaient similaires à ceux de la population en mITT. A 180 jours, la différence non ajustée entre les groupes était de 16,2% en faveur du voriconazole (IC95% [6,4 ; 26,0]) ; la différence ajustée était de 17,3% en faveur du voriconazole (IC95% [7,7 ; 27,0]) ; l'odds ratio (voriconazole par rapport à l'itraconazole) calculé à partir du modèle de régression logistique était de 2,06 (IC95% [1,34 ; 3,16] ; p=0,001).

Critères de jugement secondaires

Succès de la prophylaxie 100 jours après la transplantation (population en mITT) : le taux de patients était de 54,0% (n=121) pour le voriconazole et de 39,8% (n=96) pour l'itraconazole (soit une différence non ajustée des taux de succès de 14,2% (IC95% [5,2 ; 23,2]). Après ajustement

des proportions de répondeurs en fonction des strates de randomisation, la différence des taux de succès était de 15,4% en faveur du voriconazole (IC95% [6,6 ; 24,2]) pour la population en mITT. La non infériorité entre les 2 traitements puis la supériorité du voriconazole à l'itraconazole ont été démontrées.

Le taux de patients avec un nombre de jours de prophylaxie insuffisant étaient de 46,4% (n=104) dans le groupe voriconazole et de 61,0% (n=147) dans le groupe itraconazole (différence entre les 2 groupes de -14,6%, IC95% [-23,5 ; -5,6] ; p=0,0015).

Une infection fongique probable ou prouvée entre le début de la prophylaxie et le 180^{ème} jour après la transplantation a été observée pour 3 patients (1,3%) du groupe voriconazole et 4 patients (1,7%) du groupe itraconazole. Ces IFI étaient observées plus tôt dans le groupe itraconazole que dans le groupe voriconazole (médiane à 77,0 jours et 119,0 jours, respectivement).

Décès : 40 patients (17,9%) dans le groupe voriconazole et 44 patients (18,3%) dans le groupe itraconazole sont décédés avant le jour 180.

Durée de traitement : le nombre moyen de jours écoulés entre le début de la prophylaxie et l'arrêt du traitement était de 88,7 (IC95% : 80,6-96,8) pour le groupe voriconazole et de 71,5 (IC95% [64,9 ; 78,2]) pour le groupe itraconazole. Les valeurs médianes étaient de 98,0 (min max : 1-258) pour le groupe voriconazole et de 70,0 (min max : 3-223) pour le groupe itraconazole.

Au moins un traitement antifongique à usage systémique autre que le voriconazole et l'itraconazole a été donné pendant l'étude à 101 patients (41,9%) du groupe itraconazole et 67 patients du groupe voriconazole (29,9%) (p <0,01).

9.1.2 Etude versus le fluconazole dans un contexte de prise en charge protocolisée⁹

Etude clinique de phase III, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, prospective, comparant le fluconazole au voriconazole en prévention des infections fongiques chez des patients receveurs de greffe allogénique de CSH. Les patients inclus ont été stratifiés par centre et type de donneur (apparié/non apparié) et randomisés dans le bras fluconazole ou voriconazole dans un rapport 1:1.

Critère de jugement principal : Survie sans infection fongique (probable, possible ou prouvée) 180 jours après une greffe allogénique de CSH. Les IFI ont été catégorisées en fonction des critères définis par l'EORTC / MSG en 2002.

Critères de jugement secondaires : fréquence et temps de survenue des IFI (sur une période d'un an), survie à 6 mois et à 1 an, fréquence et durée d'utilisation d'un traitement antifongique empirique (amphotéricine B, caspofungine), incidence de la maladie du greffon contre l'hôte (sur une période d'un an).

Principaux critères d'inclusion

- Patients âgés de plus de 2 ans devant recevoir une greffe allogénique de cellules hématopoïétiques après un conditionnement myéloablatif ; le greffon du donneur devait être apparenté au sujet receveur sur 5 ou 6 loci d'antigènes leucocytaires et pouvait provenir d'un donneur apparenté ou non à la famille du receveur ; les enfants de moins de 12 ans pouvaient recevoir une greffe de sang de cordon;
- avec une des conditions suivantes: leucémie aiguë myéloïde, leucémie aiguë lymphocytaire, leucémie aiguë non différenciée, leucémie aiguë bi phénotypique en première ou en seconde rémission complète, leucémie myéloïde chronique en phase chronique ou soit accélérée, syndrome myélodysplasique, lymphome hodgkinien ou non-hodgkinien chimio sensible.

Principaux critères de non inclusion

Antécédent d'infection invasive à levures dans les 8 semaines précédant l'entrée dans l'étude, antécédent d'infection invasive à moisissures dans les 4 mois précédant l'entrée dans l'étude, infection virale ou bactérienne non contrôlée au moment de la sélection dans l'étude, traitement par un médicament connu pour interagir négativement avec le fluconazole ou le voriconazole.

Traitements administrés

Voriconazole 200 mg 2 fois par jour, par voie orale ; fluconazole 400 mg une fois par jour, par voie orale. Un placebo a été administré pour maintenir l'aveugle. Si l'administration de la forme orale n'était pas possible, des formes IV aux mêmes doses ont pu être utilisées.

Les traitements ont été administrés le jour de la transplantation jusqu'au 100^{ème} jour post transplantation.

Un test galactomannane a été réalisé 2 fois/semaine pendant les 60 premiers jours après la transplantation et au moins une fois/semaine jusqu'au 100^{ème} jour.

Résultats

Six-cents (600) patients ont été randomisés (voriconazole, N=305 ; fluconazole, N=295). Au total, 92% des patients inclus avaient 18 ans ou plus.

Les taux d'IFI étaient :

- A 180 jours après la greffe, 11,2% dans le groupe fluconazole versus 7,3% dans le groupe voriconazole (NS). Dans 47% des cas, *Aspergillus* a été la cause de l'infection,
- A 1 an après la greffe, 13,7% dans le groupe fluconazole versus 12,7% dans le groupe voriconazole (NS). Dans 38% des cas, *Aspergillus* a été la cause de l'infection.

Les taux de survie sans infection fongique à 180 jours n'ont pas été significativement différents (75% dans le bras voriconazole et 78% dans le bras fluconazole ; NS).

9.1.3 Comparaison indirecte

Une « mixed treatment comparison » (MTC) s'appuyant sur une analyse systématique de la littérature a été réalisée afin de comparer indirectement le fluconazole, l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole en prophylaxie chez des receveurs de greffe allogénique de CSH. Seuls les essais cliniques où au moins 50% des patients ont reçu une greffe de CSH ont été retenus. Les proportions cumulatives respectives de patients avec une IFI probable ou prouvée à 180 jours ont été extraites de chaque essai clinique et incorporées dans une MTC de type bayésienne avec effets aléatoires hiérarchisés¹¹. La revue de la littérature a identifié 3 études cliniques en ouvert et 2 études cliniques en double –aveugle, soit un total de 2147 patients.

Les résultats de la MTC suggèrent que le voriconazole aurait la probabilité la plus élevée de réduire les taux d'IFI prouvé ou probable à 180 jours, comparativement au fluconazole, suivi de près par le posaconazole et l'itraconazole, sans mise en évidence d'une différence significative entre l'effet de ces 3 traitements.

¹¹ Pagano, L. et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study--Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. Clin Infect Dis. 2007 Nov 1;45(9):1161-70

Tableau 1: effet du traitement sur des IFI prouvées ou probables à 180 jours

Comparateur	Odds-ratio postérieur médian par rapport au fluconazole (intervalle interquartile)*	Probabilité postérieure d'avoir une incidence plus faible que celle du fluconazole	Probabilité postérieure d'avoir l'incidence la plus faible parmi l'ensemble des traitements considérés
Fluconazole	-	-	2%
Itraconazole	0,52 (0,35-0,76)	84%	27%
Posaconazole	0,56 (0,32-0,99)	75%	32%
Voriconazole	0,46 (0,28-0,73)	84%	39%

* une estimation <0 indique une probabilité plus d'avoir une IFI prouvée ou probable à 180 jours/fluconazole.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues de l'étude A1501073 (IMPROVIT) versus itraconazole7

Presque tous les patients de cette étude ont eu au-moins un événement indésirable (EI) avec 99,1% dans le groupe voriconazole et 99,6% dans le groupe itraconazole.

La moitié des patients environ a eu un EI relié au traitement : 123 patients (52,6%) dans le groupe voriconazole et 139 patients (54,5%) dans le groupe itraconazole.

Des événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 47,4% des patients du groupe voriconazole et 37,3% des patients du groupe itraconazole.

Les EI observés chez plus de 10% des patients quel que soit le groupe de traitement étaient associés à la pathologie (la leucémie) ou son traitement (pyrexie, inflammation des muqueuses, diarrhée, nausée et vomissement) et ont été observés dans des proportions variant de 33,8% à 56,1%.

Des désordres gastro-intestinaux –diarrhée, nausée et vomissement spécifiquement- ont été plus fréquents dans le groupe itraconazole (de 11 à 16%) que dans le groupe voriconazole (environ 5%).

Hépatotoxicité

Des anomalies cliniquement significatives des tests de la fonction hépatique ont été observées chez 87 patients : 52 patients (22,2%) dans le groupe voriconazole et 35 patients (13,7%) dans le groupe itraconazole.

Ces événements ont été considérés comme reliés au traitement pour 43 patients, 27 (11,5%) du groupe voriconazole et 16 (6,3%) du groupe itraconazole.

La majorité des EI hépatiques ont été d'intensité légère à modérée et aucun n'a progressé jusqu'à une insuffisance hépatique. Cependant, les EI hépatiques ont entraîné l'arrêt définitif du traitement pour 50 patients (21,4%) du groupe voriconazole et 18 (7,1%) du groupe itraconazole.

Troubles de la vision

Des EI catégorisés dans la classe de système d'organe « affections oculaires » ont été signalés pour 56 (23,9%) patients du groupe voriconazole et 44 (17,3%) patients du groupe itraconazole. Des troubles de la vision ont été plus fréquents dans le groupe voriconazole (24 (10,2%) patients) que dans le groupe itraconazole (9 (3,5%) patients).

Photo toxicité et cancer de la peau

Le voriconazole a été associé à une photo toxicité induite par le soleil et donc à une augmentation du risque de développer un cancer de la peau. Trois EI photo toxicité ont été rapportés pour les patients du groupe voriconazole : 2 pour brûlure du soleil, et 1 pour une réaction de photosensibilité. Il y a eu 1 cas de « kératose lichénoïde » mais aucun cas de cancer de la peau pour les patients du groupe voriconazole.

Prolongation de l'intervalle QT

Une augmentation de l'intervalle QT a été observée pour quatre patients (1,7%) du groupe voriconazole et 3 patients (1,2%) du groupe itraconazole.

Un examen des autres EI cardiaques qui auraient pu indiquer un allongement de l'intervalle QT n'a pas identifié d'autres événements. Aucun cas de tachycardie ventriculaire/extrasystole ou torsades de pointes n'a été observé.

Neuropathie périphérique

Une neuropathie périphérique a été signalée pour cinq patients (2,1%) du groupe voriconazole : cet EI a été d'intensité légère pour 1 sujet et d'intensité modérée pour les 4 autres patients.

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les PSUR couvrant la période du 1er mars 2012 au 28 février 2013 et la période du 1^{er} mars 2013 au 28 février 2014. Les événements suivants continueront d'être revus et discutés :

- Décrits dans le PGR : photo-toxicité, carcinome épidermoïde, toxicité hépatique, allongement du QTc, événements visuels, neuropathie périphérique, cancer cutané (hors carcinome épidermoïde), idées suicidaires

- A la demande du PRAC : affections cutanées incluant les CE dans la population pédiatrique (Revue cumulative)

- A la demande du pays rapporteur (Pays-Bas) : insuffisance cardiaque.

L'événement « Périostite » continuera d'être surveillé mais ne sera plus discuté dans les prochains PSUR.

9.2.3 Données issues du RCP

« Prophylaxie

Dans une étude multicentrique, comparative menée en ouvert, comparant le voriconazole à l'itraconazole dans la prophylaxie primaire chez des adultes et des adolescents receveurs d'une GCSH allogénique sans antécédents d'IFI prouvée ou probable, l'arrêt définitif du voriconazole du fait de la survenue d'EI a été rapporté chez 39,3 % des sujets, contre 39,6% dans le bras traité par itraconazole.

Les EI hépatiques apparus sous traitement ont conduit à l'arrêt définitif du médicament de l'étude chez 50 sujets (21,4%) traités par voriconazole et chez 18 sujets (7,1%) traités par itraconazole. »

09.3 Résumé & discussion

L'évaluation de VFEND en prophylaxie des infections fongiques invasives chez des sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques repose sur 2 études comparatives, l'une versus itraconazole (A1501073 ou IMPROVIT), l'autre versus fluconazole.

L'étude versus itraconazole (sans AMM en prophylaxie des IFI en France), a démontré la non-infériorité de la prophylaxie antifongique par le voriconazole versus l'itraconazole 180 jours après la transplantation, avec 109 patients (48,7%) dans le groupe voriconazole et 80 patients (33,2%) dans le groupe itraconazole considérés en succès (différence de 15,5% entre les taux non ajustés de patients en succès (critère de jugement principal), en faveur du voriconazole; IC95% [6,6 ; 24,3] (borne inférieure de l'IC95% supérieure à -10%). La supériorité du voriconazole par rapport à l'itraconazole 100 jours après la transplantation a été démontrée également car la limite de l'IC95% était >0.

Il est à noter qu'avant le début du traitement à l'étude, 65 patients sur 224 (29,0%) dans le groupe voriconazole et 62 sur 241 (25,7%) dans le groupe itraconazole avaient été traités par un antifongique, dont 34/65 et 37/62 dans les 7 jours précédant l'inclusion, respectivement. Or, selon

le protocole, l'utilisation d'un traitement antifongique actif dans les 7 jours précédant la sélection dans l'étude n'aurait pas dû permettre d'inclure le patient.

L'étude versus fluconazole (inefficace contre *Aspergillus*) en prophylaxie des IFI chez des patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques a été faite dans un contexte de prise en charge protocolisée et à une posologie non strictement conforme à celle de l'AMM (absence de dose de charge). L'étude n'a pas mis en évidence de différence en termes de taux de survie sans infection fongique à 180 jours de la greffe (critère de jugement principal).

Aucune comparaison directe n'a été réalisée versus l'antifongique de spectre large, comparateur cliniquement pertinent, à savoir le posaconazole (NOXAFIL) en raison de la concomitance de leur développement, mais une comparaison indirecte ne met pas en évidence de différence significative.

Le voriconazole peut être prescrit dès l'âge de 2 ans, même si les études présentées dans le cadre de cette extension d'indication n'ont inclus que très peu d'enfants entre 2 et 12 ans.

Dans l'étude versus itraconazole, les événements indésirables les plus fréquents étaient associés à la leucémie ou à son traitement (pyrexie, inflammation des muqueuses, diarrhée, nausée et vomissement) et ont été rapportés dans des proportions variant de 33,8% à 56,1%. Des désordres gastro-intestinaux, diarrhée, nausées et vomissements spécifiquement, ont été plus fréquents dans le groupe itraconazole (de 11 à 16%) que dans le groupe voriconazole (environ 5%). Des anomalies cliniquement significatives des tests de la fonction hépatique ont été observées chez davantage de patients (22,2%) dans le groupe voriconazole que dans le groupe itraconazole (13,7%).

La majorité des EI hépatiques ont été d'intensité légère à modérée et aucun n'a progressé jusqu'à une insuffisance hépatique. Cependant, les EI hépatiques ont entraîné l'arrêt définitif du traitement pour davantage de patients (21,4%) du groupe voriconazole par rapport au groupe itraconazole (7,1%).

Des troubles de la vision ont été plus fréquents dans le groupe voriconazole (10,2%) que dans le groupe itraconazole (3,5%).

Trois EI de photo toxicité ont été rapportés pour les patients du groupe voriconazole : 2 pour brûlure du soleil, et 1 pour une réaction de photosensibilité. Il y a eu 1 cas de « kératose lichénoïde » mais aucun cas de cancer de la peau pour les patients du groupe voriconazole.

Ces études ne permettent pas d'évaluer le risque de lésions cutanées sévères ou de carcinome épidermoïde cutané spécifiquement lié au voriconazole qui ne peut être estimé que sur des durées de suivi plus importante que celle de ces études, situation pouvant se rencontrer en cas de réaction du greffon contre l'hôte. Aucune de ces études n'apporte de donnée quant au risque d'infections émergentes ultérieures et/ou au risque de sélection de souches présentant une résistance croisée avec d'autres molécules d'intérêt thérapeutique.

09.4 Programme d'études

Sans objet.

La précocité de la mise en route d'un traitement efficace essentielle au plan pronostique, justifie l'utilisation de traitement antifongique prophylactique pour les patients à haut risque, en l'absence d'agent infectieux détectable et sans infection.

Les recommandations européennes s'accordent à retenir l'intérêt d'une prophylaxie antifongique chez tous les receveurs de GCSH^{12,13}. Le type de molécules recommandées varie selon le risque d'IFI et le moment par rapport à la réalisation de la greffe, notamment en cas de neutropénie profonde ou dans les situations de réaction du greffon contre l'hôte nécessitant un traitement prolongé par corticoïdes.

Pour mémoire, la Commission avait défini la place dans la stratégie thérapeutique de la myc fungine et du posaconazole selon :

NOXAFIL (posaconazole – Avis du 18/07/2007) : « En pratique, le posaconazole constitue un des traitements de première intention chez les patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou ceux traités pour leucémies aiguës et qui sont à haut risque d'infection fongique¹⁴. »

MYCAMINE (micafungine - Avis du 12/11/2008) : « la place dans la prophylaxie primaire des infections à *Candida* chez l'adulte et chez l'enfant est limitée par ses contraintes d'administration par voie intraveineuse, par le manque de preuve quant à son efficacité curative *in vivo* sur *Aspergillus* notamment (donnée importante dans une perspective de pratique clinique), et par des réserves sur la tolérance et l'impact écologique de cette prophylaxie. »

Place de VFEND dans la stratégie prophylactique

En prophylaxie des infections fongiques invasives, le voriconazole constitue un des traitements de première intention chez les patients (adultes et enfants à partir de 2 ans) recevant une allogreffe de CSH et qui sont à haut risque d'infection fongique invasive.

La Commission note l'intérêt de disposer d'une forme injectable pour les patients atteints de mucites de haut grade ou présentant des troubles de l'absorption par voie orale.

¹² Ullmann AJ et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clinical microbiology and infection* 2012; 18 (Suppl 7):53-67.

¹³ Groll, A. H. et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2014;15:e327-40.

¹⁴ Principaux facteurs de risque : durée de la neutropénie ≤ 500 PNN (low risk ≤ 5 days, intermediate risk 6-9 days, high risk ≥ 10 days) mais également conditionnement très neutropéniant, GVH, corticothérapie prolongée.

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

▀ Intérêt de santé publique :

En raison du faible nombre de patients concernés, le poids sur la santé publique induit par les patients susceptibles de recevoir une prophylaxie des infections fongiques invasives dans le cadre d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque est faible.

L'amélioration de la prise en charge des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques est un besoin de santé publique qui s'inscrit dans le cadre de priorités établies (priorité GTNDO¹⁵, Plan maladies rares).

Dans la prise en charge globale de la maladie, il est attendu un impact du voriconazole sur la réduction de la morbi-mortalité chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque. Toutefois, au vu des données disponibles et en l'absence de comparaison directe entre le voriconazole et le posaconazole, cet impact ne peut être quantifié. La spécialité VFEND devrait malgré tout apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié. En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité VFEND. Cet intérêt est faible.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VFEND est important dans l'extension d'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque » et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de l'absence de comparaison versus le posaconazole, comparateur cliniquement pertinent, et de son profil de tolérance, la Commission considère que VFEND n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque.

¹⁵ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003) sur l'amélioration de la prise en charge du cancer

011.3 Population cible

Selon les données de l'Agence de Biomédecine, 1 872 greffes allogéniques ont été réalisées en 2013¹⁶. Avec 982 greffes allogéniques en 2004, les données disponibles depuis 2004 montrent une évolution constante. Par conséquent, la population cible des patients correspondant à la nouvelle indication « prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque » peut être estimée à un **maximum de 2 000 patients par an**.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

¹⁶ Agence de la biomédecine. Le rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine. 2013