

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

VFEND (voriconazole), antifongique

Pas d'avantage clinique démontré par rapport à NOXAFIL (posaconazole) en prophylaxie chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à haut risque d'infections fongiques invasives

L'essentiel

- ▶ VFEND a désormais l'AMM dans la prophylaxie des infections fongiques invasives (IFI) chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à haut risque.
- ▶ Aucune comparaison directe n'a été réalisée versus l'autre antifongique de spectre large, le posaconazole (NOXAFIL), en raison de la concomitance de leur développement. Une comparaison indirecte ne met pas en évidence de différence significative.
- ▶ Le profil de tolérance de VFEND fait ressortir des anomalies cliniquement significatives de la fonction hépatique, des troubles de la vision, un risque de lésions cutanées sévères ou de carcinome épidermoïde cutané.

Indications préexistantes

- VFEND, a l'AMM chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus dans le traitement des aspergilloses invasives, des candidémies chez les patients non neutropéniques, des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole, des infections fongiques graves à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.*
- Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- La précocité de la mise en route d'un traitement efficace, essentielle au plan pronostique, justifie l'utilisation d'un traitement antifongique prophylactique chez les patients à haut risque, en l'absence d'agent infectieux détectable et sans infection.
- 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.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
En prophylaxie des IFI, VFEND est un des traitements de première intention chez les adultes et enfants à partir de 2 ans recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et qui sont à haut risque d'infection fongique invasive.
La forme injectable de VFEND présente un intérêt pour les patients atteints de mucites de haut grade ou ayant des troubles de l'absorption par voie orale.

Données cliniques

L'évaluation de VFEND en prophylaxie des infections fongiques invasive chez des sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques repose sur 2 études comparatives, l'une versus itraconazole (sans AMM en prophylaxie des IFI en France), l'autre versus fluconazole (inefficace contre *Aspergillus*).

- L'étude versus itraconazole 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. La supériorité du voriconazole par rapport à l'itraconazole, 100 jours après la transplantation, a été démontrée.
- L'étude versus fluconazole en prophylaxie des IFI chez des patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques a été réalisée 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 de taux de survie sans infection fongique à 180 jours de la greffe (critère de jugement principal).
- Dans l'étude versus itraconazole, des désordres gastro-intestinaux, diarrhée, nausées et vomissements, 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 22,2% des patients du groupe voriconazole et 13,7% dans le groupe itraconazole. La majorité des effets indésirables hépatiques ont été d'intensité légère à modérée et aucun n'a progressé jusqu'à une insuffisance hépatique. Cependant, les effets indésirables hépatiques ont entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 21,4% des patients du groupe voriconazole et 7,1% du groupe itraconazole. Des troubles de la vision ont été plus fréquents dans le groupe voriconazole (10,2%) que dans le groupe itraconazole (3,5%).
- 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.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par VFEND est important.
- 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.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 22 juillet 2015 (CT-14287) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »