

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 juin 2017

fluconazole

TRIFLUCAN 50 mg, gélule

B/7 (CIP : 34009 330 551 0 3)

TRIFLUCAN 100 mg, gélule

B/7 (CIP : 34009 345 574 1 5)

TRIFLUCAN 200 mg, gélule

B/7 (CIP : 34009 345 575 8 3)

B/30 (CIP : 34009 332 658 7 8)

TRIFLUCAN 50 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable

B/1 (CIP : 34009 335 470 9 7)

TRIFLUCAN 200 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable

B/1 (CIP : 34009 335 471 5 8)

Laboratoire PFIZER PFE FRANCE

Code ATC	J02AC01 (Antimycosique à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Triflucan est indiqué chez l'adulte dans le traitement de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La méningite à cryptocoques. • La coccidioïdomycose. • Les candidoses invasives. • Les candidoses des muqueuses, y compris les candidoses oropharyngées, œsophagiennes, la candidurie et les candidoses cutané-muqueuses chroniques. • Les candidoses buccales atrophiques chroniques (douleurs résultant du port d'une prothèse dentaire) lorsque l'hygiène dentaire ou un traitement local sont insuffisants. • Les candidoses vaginales, aiguës ou récidivantes ; lorsqu'un traitement local n'est pas possible. • La balanite candidosique lorsqu'un traitement local n'est pas possible.

- Les dermatomycoses, y compris *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* et les infections dermiques à *Candida* lorsqu'un traitement systémique est indiqué.
- *Tinea unguium* (onychomycose) lorsque l'utilisation d'autres agents n'est pas possible.

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

- Récidive de la méningite à cryptocoques chez les patients présentant un risque élevé de rechute.
- Récidive de la candidose oropharyngée ou œsophagienne chez les patients infectés par le VIH et qui présentent un risque élevé de rechute.
- Afin de réduire l'incidence des récurrences de candidose vaginale (4 épisodes ou plus par an).
- Prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients avec une neutropénie prolongée (comme les patients atteints de tumeurs hématologiques malignes traités par chimiothérapie ou les patients recevant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques).

Triflucan est indiqué chez les nouveau-nés à terme, les nourrissons, les enfants et les adolescents, âgés de 0 à 17 ans :

Triflucan est utilisé pour le traitement des candidoses des muqueuses (oropharyngées, œsophagiennes), des candidoses invasives, des méningites à cryptocoques et pour la prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients immunodéprimés. Triflucan peut être utilisé comme traitement d'entretien pour prévenir les récurrences de la méningite à cryptocoques chez les enfants présentant un risque élevé de rechute.

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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : TRIFLUCAN 50 mg gélule : 08/03/1988 TRIFLUCAN 100 et 200 mg gélule : 30/10/1997 TRIFLUCAN 50 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable : 21/09/1992 TRIFLUCAN 200 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable : 21/09/1992 Rectificatifs du 15/04/2015 et 22/07/2016 : modification du RCP (cf. rubrique « 4.2 Tolérance »)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	J Anti-infectieux généraux à usage systémique J02 Antimycosiques à usage systémique J02A Antimycosiques à usage systémique J02AC Dérivés triazolés J02AC01 Fluconazole

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 07/05/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 2 octobre 2013, la Commission a considéré que le SMR de TRIFLUCAN restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Triflucan est indiqué dans les infections fongiques suivantes (voir rubrique 5.1 du RCP).

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

- La méningite à cryptocoques (voir rubrique 4.4 du RCP).
- La coccidioïdomycose (voir rubrique 4.4 du RCP).
- Les candidoses invasives.
- Les candidoses des muqueuses, y compris les candidoses oropharyngées, œsophagiennes, la candidurie et les candidoses cutané-muqueuses chroniques.
- Les candidoses buccales atrophiques chroniques (douleurs résultant du port d'une prothèse dentaire) lorsque l'hygiène dentaire ou un traitement local sont insuffisants.
- Les candidoses vaginales, aiguës ou récidivantes ; lorsqu'un traitement local n'est pas possible.
- La balanite candidosique lorsqu'un traitement local n'est pas possible.
- Les dermatomycoses, y compris *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* et les infections dermiques à *Candida* lorsqu'un traitement systémique est indiqué.
- *Tinea unguinum* (onychomycose) lorsque l'utilisation d'autres agents n'est pas possible.

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

- Récidive de la méningite à cryptocoques chez les patients présentant un risque élevé de rechute.
- Récidive de la candidose oropharyngée ou oesophagienne chez les patients infectés par le VIH et qui présentent un risque élevé de rechute.
- Afin de réduire l'incidence des récurrences de candidose vaginale (4 épisodes ou plus par an).
- Prophylaxie des infections à Candida chez les patients avec une neutropénie prolongée (comme les patients atteints de tumeurs hématologiques malignes traités par chimiothérapie ou les patients recevant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (voir rubrique 5.1 du RCP)).

Triflucan est indiqué chez les nouveau-nés à terme, les nourrissons, les enfants et les adolescents, âgés de 0 à 17 ans :

Triflucan est utilisé pour le traitement des candidoses des muqueuses (oropharyngées, œsophagiennes), des candidoses invasives, des méningites à cryptocoques et pour la prophylaxie des infections à Candida chez les patients immunodéprimés. Triflucan peut être utilisé comme traitement d'entretien pour prévenir les récurrences de la méningite à cryptocoques chez les enfants présentant un risque élevé de rechute (voir rubrique 4.4 du RCP).

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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité issues de la littérature. Dix publications, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées, ont été jugées comme pertinentes et retenues :

► Une méta-analyse de 5 essais contrôlés randomisés publiée en 2015¹ comparant l'efficacité des antifongiques administrés par voie orale dans la prophylaxie des infections fongiques chez des patients subissant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) (N=2 147 patients).

► Une méta-analyse de 14 essais contrôlés randomisés publiée en 2014² comparant la nystatine versus placebo ou versus fluconazole/amphotéricine B dans la prophylaxie et le traitement des infections fongiques chez des patients présentant une immunodépression sévère (N=1 569 patients).

¹ 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 Mar 17;15:128.

² Gøtzsche PC et al. Nystatin prophylaxis and treatment in severely immunodepressed patients. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(9): CD002033.

- ▶ Une méta-analyse de 17 essais contrôlés randomisés publiée en 2014³ comparant le fluconazole à l'amphotéricine B dans la prophylaxie des infections fongiques chez des patients cancéreux atteints de neutropénie (N=3 798 patients).
- ▶ Une méta-analyse de 32 essais contrôlés randomisés publiée en 2014⁴ évaluant l'impact sur la mortalité de l'administration prophylactique ou empirique d'un traitement antifongique chez des patients cancéreux atteints de neutropénie (N=4 287 patients).
- ▶ Une méta-analyse de 20 essais contrôlés randomisés publiée en 2014⁵ évaluant l'efficacité des antifongiques systémiques lors de leur administration prophylactique chez des patients recevant une transplantation de CSH (N=4 823 patients).
- ▶ Une méta-analyse de 25 essais contrôlés randomisés publiée en 2013⁶ évaluant l'efficacité des antifongiques systémiques lors de leur administration prophylactique chez des patients atteints de tumeurs hématologiques traités par chimiothérapie ou recevant une transplantation de CSH (N=7 062 patients).
- ▶ Une méta-analyse de 4 essais contrôlés randomisés publiée en 2013⁷ évaluant l'efficacité des antifongiques azolés de première génération (fluconazole et itraconazole) et de deuxième génération (voriconazole et posaconazole) lors de leur administration en prophylaxie chez des patients neutropéniques atteints de tumeurs hématologiques (N=2 267 patients).
- ▶ Une méta-analyse de 14 essais contrôlés randomisés publiée en 2014⁸ évaluant l'efficacité des antifongiques lors de leur administration prophylactique chez des patients subissant une greffe de foie (N=5 122 patients).
- ▶ Une méta-analyse de 17 essais contrôlés randomisés publiée en 2013⁹ évaluant l'efficacité des antifongiques azolés de deuxième génération (voriconazole et posaconazole) et des échinocandines lors de leur administration prophylactique chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation de CSH (N=5 122 patients).
- ▶ Une étude randomisée en ouvert publiée en 2013¹⁰ évaluant l'amélioration de la survie lors de traitements d'induction des méningites à cryptocoques (amphotéricine B en monothérapie, association amphotéricine B/flucytosine et association amphotéricine B/fluconazole) chez des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (N=299 patients).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission sur l'efficacité de TRIFLUCAN dans ces indications.

04.2 Tolérance

- ▶ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 3 mars 2011 au 02 mars 2014) ayant mis en évidence des risques importants d'anaphylaxie, de réaction cutanées sévères, d'hépatotoxicité et d'allongement de l'espace QT / torsade de pointes.
- ▶ Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant notamment les rubriques :

³ Johansen HK et al. Amphotericin B versus fluconazole for controlling fungal infections in neutropenic cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 4;(9):CD000239.

⁴ Gøtzsche PC et al. Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 4;(9):CD000026.

⁵ Ziakas PD et al. Systemic antifungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Clin Ther.* 2014 Feb 1;36(2):292-306.e1.

⁶ Pechlivanoglou P et al. Mixed treatment comparison of prophylaxis against invasive fungal infections in neutropenic patients receiving therapy for haematological malignancies: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Jan;69(1):1-11.

⁷ Ping B et al. Second- versus first-generation azoles for antifungal prophylaxis in hematology patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2013 Jun;92(6):831-9.

⁸ Evans JD et al. Antifungal prophylaxis in liver transplantation: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Transplant.* 2014 Dec;14(12):2765-76.

⁹ Xu SX et al. Newer antifungal agents for fungal infection prevention during hematopoietic cell transplantation: a meta-analysis. *Transplant Proc.* 2013 Jan-Feb;45(1):407-14.

¹⁰ Day JN et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2013 Jun 27;368(26):2522-3.

- « 4.3 contre-indications » : ajout de contre-indications concernant la co-administration de TRIFLUCAN avec la térfénadine ainsi qu'avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et métabolisés par le CYP3A4 ;
- « 4.4 mises en garde et précautions d'emploi » : ajout de mises en garde spéciales pour les patients présentant une altération de la fonction rénale et/ou de la fonction hépatique ainsi que ceux présentant des conditions proarythmogènes potentielles en raison de l'allongement de l'intervalle QT pouvant être associé à l'utilisation du fluconazole ;
- « 4.8 effets indésirables » : les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les céphalées, douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissement, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine et éruption cutanée.

▀ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM en cumul mobile annuel – hiver 2016, TRIFLUCAN a fait l'objet de 287 521 prescriptions.

TRIFLUCAN est majoritairement prescrit dans les stomatites à candida (41% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{11,12,13,14,15}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 2 octobre 2013, la place de TRIFLUCAN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée, et reste comme suit :

-Traitement des cryptococcoses neuro-méningées

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

-Traitement des candidoses oropharyngées chez l'immunodéprimé

Les premiers épisodes de candidose buccale sont traités par antifongiques locaux en bains de bouche ou en comprimé muco-adhésif : nystatine, miconazole ou amphotéricine B. Le fluconazole est utilisé en première intention dans les formes modérées à sévères ou à rechute fréquente et peut être utilisé en cas de mauvaise observance, d'échec du traitement local ou de forme étendue.

-Traitement des candidoses oesophagiennes

Le fluconazole est un traitement de première intention.

¹¹ Ouvrage du Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT). 2016, 25ème édition.

¹² Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Polycopié national. 2014.

¹³ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandation du groupe d'experts. Rapport 2013. Sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du CNRS et de l'ANRS.

¹⁴ Pappas PG. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 ; 15;62(4):e1-50.

¹⁵ 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.

-Traitement des candidoses urinaires

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

-Traitement des candidoses systémiques

Avant identification de l'espèce, chez les patients non neutropéniques, le fluconazole est un traitement de première intention sauf dans les formes sévères ou si le patient a été exposé aux azolés antérieurement. Après identification de l'espèce de *Candida*, le fluconazole est le traitement de référence des infections à *Candida* fluco-sensibles.

-Candidoses invasives chez les nouveau-nés

Le fluconazole est un traitement de première intention 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*).

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

Le fluconazole est un médicament de première intention dans la prévention des infections à *Candida* sensibles chez l'adulte exposé à une neutropénie sévère et prolongée lors du traitement d'induction et de consolidation des leucémies aiguës et subissant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 2 octobre 2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRIFLUCAN reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

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

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements :**

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