

Indications AMM

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

- Traitement des aspergilloses invasives, chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus.

AMM

■ **Vfend®** 19/03/2002 ; 09/06/2004 (procédure européenne).

■ **Génériques** : Voriconazole Arrow® 26/04/2016 (IV) (procédure nationale) // Voriconazole Panpharma® (ancien Xellia) (IV) 26/04/2016 // Voriconazole Accord® 16/05/2013 (PO) (procédure européenne); 11/08/2015 (IV) (procédure nationale) // Voriconazole Sandoz® 26/04/2016 (PO, 200 mg) ; 29/04/2016 (PO, 50mg et IV) (procédure nationale) // Voriconazole Ohre Pharma® 29/04/2016 (IV, PO) (procédure nationale) // Voriconazole Mylan® 12/07/2016 (IV, PO) (procédure nationale) // **Voriconazole Fresenius Kabi® (11/07/2016) (IV) (procédure nationale).**

Avis de la transparence

■ **Vfend®** : 04/09/2002 ; 08/06/2016 (réévaluation). **SMR important, ASMR majeure (I)** en termes de survie dans les aspergilloses invasives.

■ **Génériques** : Voriconazole Arrow® 22/06/2016 (IV) // Voriconazole Accord® 02/12/2015 (IV) ; 17/02/2016 (PO) // Voriconazole Ohre Pharma® 21/09/2016 (IV) ; 22/06/2016 (PO) // Voriconazole Sandoz® 22/06/2016 (PO, IV) // Voriconazole Panpharma® (ancien Xellia) 22/06/2016 (IV) // **Voriconazole Fresenius Kabi® 07/09/2016 (IV) // Voriconazole Mylan® 21/09/2016 (IV). SMR important, ASMR inexistante (V)** pour les médicaments génériques par rapport à Vfend®.

Conférence de consensus : Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF : Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte (13 mai 2004).

Pertinence scientifique : *Herbrecht R et al, 2002.*

- Traitement des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole, chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus.

AMM

■ **Vfend®** 19/03/2002 ; 09/06/2004 (procédure européenne)

■ **Génériques** : Voriconazole Arrow® 26/04/2016 (IV) (procédure nationale) // Voriconazole Panpharma® (ancien Xellia) (IV) 26/04/2016 // Voriconazole Accord® 16/05/2013 (PO) (procédure européenne) ; 11/08/2015 (IV) (procédure nationale) // Voriconazole Sandoz® 26/04/2016 (PO, 200 mg) ; 29/04/2016 (PO, 50mg et IV) (procédure nationale) // Voriconazole Ohre Pharma® 29/04/2016 (IV, PO) (procédure nationale) // Voriconazole Mylan® 12/07/2016 (IV, PO) (procédure nationale) // **Voriconazole Fresenius Kabi® (11/07/2016) (IV) (procédure nationale).**

Avis de la transparence

■ **Vfend®** : 04/09/2002 ; 08/06/2016 (réévaluation), **SMR important, ASMR mineure (IV)**.

■ **Génériques** : Voriconazole Arrow® 22/06/2016 (IV) // Voriconazole Accord® 02/12/2015 (IV) ; 17/02/2016 (PO) // Voriconazole Ohre Pharma® 21/09/2016 (IV) ; 22/06/2016 (PO) // Voriconazole Sandoz® 22/06/2016 (cp 50, 200mg et IV) // Voriconazole Panpharma® (ancien Xellia) 22/06/2016 (IV) // **Voriconazole Fresenius Kabi® 07/09/2016 (IV) // Voriconazole Mylan® 21/09/2016 (IV). SMR Important, ASMR inexistante (V)** pour les médicaments génériques par rapport à Vfend®.

Conférence consensus : Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF : Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte (13 mai 2004) Elsevier 5-13.

Pertinence scientifique : *Ostrosky-Zeichner L et al, 2003.*

- Traitement des infections fongiques graves à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp. chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus.

AMM

■ **Vfend®** 19/03/2002 ; 09/06/2004 (procédure européenne).

■ **Génériques** : Voriconazole Arrow® 26/04/2016 (IV) (procédure nationale) // Voriconazole Panpharma® (ancien Xellia) (IV) 26/04/2016 // Voriconazole Accord® 16/05/2013 (PO) (procédure européenne) ; 11/08/2015 (IV) (procédure nationale) // Voriconazole Sandoz® 26/04/2016 (PO, 200 mg) ; 29/04/2016 (PO, 50mg et IV) (procédure nationale) // Voriconazole Ohre Pharma® 29/04/2016 (IV, PO) (procédure nationale) // Voriconazole Mylan® 12/07/2016 (IV, PO) (procédure nationale) // **Voriconazole Fresenius Kabi® (11/07/2016) (IV) (procédure nationale).**

Avis de la transparence

■ **Vfend®** : 04/09/2002 ; 08/06/2016 (réévaluation). **SMR important** : entre dans le cadre d'un traitement de 1^{ère} intention dans les infections fongiques à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp. **ASMR majeure (I)** en termes de réponses favorables obtenues dans les candidoses résistantes au fluconazole et les infections à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp.

■ **Génériques** : Voriconazole Arrow® 22/06/2016 (IV) // Voriconazole Accord® 02/12/2015 (IV) ; 17/02/2016 (PO) // Voriconazole Ohre Pharma® 21/09/2016 (IV) ; 22/06/2016 (PO) // Voriconazole Sandoz® 22/06/2016 (cp 50, 200 mg et IV) // Voriconazole Panpharma® (ancien Xellia) 22/06/2016 (IV) // **Voriconazole Fresenius Kabi® 07/09/2016 (IV) // Voriconazole Mylan® 21/09/2016 (IV).** **SMR important, ASMR inexistante (V)** pour les médicaments génériques par rapport à Vfend®

Pertinence scientifique : Walsh et al. 2002.

- Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques, chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus.

AMM

■ **Vfend®** 19/03/2002 ; 09/06/2004 (procédure européenne)

■ **Génériques** : Voriconazole Arrow® 26/04/2016 (IV) (procédure nationale) // Voriconazole Panpharma® (ancien Xellia) (IV) 26/04/2016 // Voriconazole Accord® 16/05/2013 (PO) (procédure européenne) ; 11/08/2015 (IV) (procédure nationale) // Voriconazole Sandoz® 26/04/2016 (PO, 200 mg) ; 29/04/2016 (PO, 50mg et IV) (procédure nationale) // Voriconazole Ohre Pharma® 29/04/2016 (IV, PO) (procédure nationale) // Voriconazole Mylan® 12/07/2016 (IV, PO) (procédure nationale) // **Voriconazole Fresenius Kabi® (11/07/2016) (IV) (procédure nationale).**

Avis de la transparence

■ **Vfend®** : 8/11/2006 ; 08/06/2016 (réévaluation). **SMR important**, 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 curatif. Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important. **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 de Candida résistantes au fluconazole..

■ **Génériques** : Voriconazole Arrow® 22/06/2016 (IV) // Voriconazole Accord® 02/12/2015 (IV) ; 17/02/2016 (PO) // Voriconazole Ohre Pharma® 21/09/2016 (IV) ; 22/06/2016 (PO) // Voriconazole Sandoz® 22/06/2016 (cp 50, 200mg et IV) // Voriconazole Panpharma® (ancien Xellia) 22/06/2016 (IV) // **Voriconazole Fresenius Kabi® 07/09/2016 (IV) // Voriconazole Mylan® 21/09/2016 (IV).** **SMR important, ASMR inexistante (V)** pour les médicaments génériques par rapport à Vfend®.

Pertinence scientifique : Ostrasky-Zeichner L et al, 2003 ; Walsh TJ et al, 2002 ; Kullberg BJ et al, 2005.

- Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque, chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus.

AMM

■ Vfend® 19/03/2002 ; 09/06/2004 (procédure européenne)

■ **Génériques** : Voriconazole Arrow® 26/04/2016 (IV) ; Voriconazole Accord® 16/05/2013 (PO) (procédure européenne); 11/08/2015 (IV) (procédure nationale) // Voriconazole Panpharma® (ancien Xellia) (IV) 26/04/2016 // Voriconazole Ohre Pharma® 29/04/2016 (IV, PO) (procédure nationale) // Voriconazole Mylan® 12/07/2016 (IV, PO) (procédure nationale) // **Voriconazole Fresenius Kabi® (11/07/2016) (IV) (procédure nationale).**

Avis de la transparence

■ Vfend® 22 juillet 2015 ; **SMR important**. 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 1ère intention. **ASMR inexistante (V)** compte tenu de l'absence de comparaison versus le posaconazole

■ **Génériques** : Voriconazole Arrow® 22/06/2016 (IV) // Voriconazole Accord® 02/12/2015 (IV) ; 17/02/2016 (PO) // Voriconazole Ohre Pharma® 21/09/2016 (IV) ; 22/06/2016 (PO) // Voriconazole Panpharma® (ancien Xellia) 22/06/2016 (IV) // **Voriconazole Fresenius Kabi® 07/09/2016 (IV) // Voriconazole Mylan® 21/09/2016 (IV).** **SMR important, ASMR inexistante (V)** pour les médicaments génériques par rapport à Vfend®.

Pertinence scientifique

→ **Prophylaxie primaire (étude A1501073) : efficacité** chez les receveurs d'une GCSH sans antécédents d'IFI probable ou prouvée. Comparaison du voriconazole et itraconazole en prophylaxie primaire dans une étude multicentrique, comparative, en ouvert, chez des adultes et des adolescents receveurs d'une GCSH allogénique sans antécédents d'IFI prouvée ou probable. Critère de jugement principal = **capacité à poursuivre la prophylaxie par le médicament de l'étude pendant 100 jours après la GCSH** (sans interruption de plus de 14 jours) et **la survie sans IFI prouvée ou probable pendant 180 jours** après la GCSH. Le groupe en intention de traiter modifiée (ITTm) incluait 465 receveurs d'une GCSH allogénique, dont 45 % de patients présentant une LAM. Sur l'ensemble des patients, 58 % avaient reçu un conditionnement myéloablatif. La prophylaxie par le médicament de l'étude a été démarrée immédiatement après la GCSH : 224 patients ont reçu du voriconazole et 241 de l'itraconazole. La durée médiane de la prophylaxie par le médicament de l'étude était de 96 jours pour le voriconazole et de 68 jours pour l'itraconazole dans le groupe ITTm.

→ **Prophylaxie secondaire (étude A1501038) : efficacité chez les receveurs d'une GCSH avec antécédents d'IFI probable ou prouvée.** Evaluation du voriconazole en prophylaxie secondaire au cours d'une étude multicentrique, non comparative, en ouvert, chez des adultes receveurs d'une GCSH allogénique **avec antécédents d'IFI prouvée ou probable**. Critère de jugement principal = **taux de survenue d'IFI prouvée ou probable pendant la première année après la GCSH**. Le groupe ITTm incluait 40 patients avec antécédents d'IFI, dont 31 ayant présenté une aspergillose, 5 une candidose et 4 une autre IFI. La durée médiane de la prophylaxie par le médicament de l'étude était de 95,5 jours dans le groupe ITTm. Des **IFI prouvée ou probable se sont développées chez 7,5 % (3/40)** des patients pendant la première année après la GCSH incluant une candidémie, une scédosporiose et une zygomycose. Le **taux de survie était de 80,0 % (32/40) au jour 180** et de **70,0 % (28/40) à un an**.

Durée du traitement : dans les essais cliniques, 705 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 12 semaines ; 164 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 6 mois.

Cordonnier C et al, 2010 ; Martin T et al, 2010 ; Marks DI et al, 2011 ; Jantunen E et al, 2008 ; Maertens et al, 2011 ; Girmenia C et al, 2014.

Avis positif CHMP EMA/CHMP/306835/2014 (22/05/2014)

EMA : Assessment report EMA/CHMP/379202/2014 (22/05/2014) :

Ex-Protocole thérapeutique temporaire (ex-PTT) / RBU AFSSAPS

- Candidose œsophagienne en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance au fluconazole.

Ex-PTT

■ [RBU 08/2008](#)

La candidose œsophagienne représente une complication fréquente des traitements cytotoxiques et l'infection opportuniste la plus fréquente des patients HIV. Ce type de candidose est associé à une morbidité sévère et peut être le point de départ d'une candidose invasive. Le traitement de 1^{ère} intention est le fluconazole (5% des patients sont réfractaires au fluconazole). **Stratégie globale de prise en charge d'une candidose œsophagienne :** - en 1^{ère} intention : fluconazole, - **en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance au fluconazole : voriconazole**, - en dernière intention : caspofungine.

Pertinence scientifique : *Ally R et al, 2001.*

Situation clinique non acceptable

- Traitement empirique des infections fongiques chez les patients neutropéniques fébriles

SITUATION NON ACCEPTABLE

■ [RBU 08/2008](#)

Dans cette situation, l'effet de l'amphotéricine B liposomale semble supérieur à celui du voriconazole. (La spécialité Ambisome® a l'indication suivante : « Traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles. Le bénéfice maximum a été observé chez les patients greffés de moelle allogénique, les patients adultes avec une neutropénie supérieure ou égale à 7 jours à partir de l'introduction de l'antifongique, recevant en même temps des agents néphrotoxiques »).

Pertinence scientifique : *Recommandations COMAI AP-HP Février 2005 « Traitement antifongique empirique chez le patient neutropénique » ; Walsh T et al, 2002.*

Situations hors AMM pour lesquelles une analyse bibliographique a été faite à un temps T (RBU AFSSaPS)

- Association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité.

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

■ [RBU 08/2008](#)

En 2008, il n'existait pas de donnée montrant l'intérêt de l'association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité. Il est à noter que les stratégies thérapeutiques concernant des associations dans une indication reconnue par l'AMM ne relève pas du domaine d'un PTT.

- Aspergillose invasive chez des patients présentant une atteinte cérébrale en association avec la caspofungine ou les formulations lipidiques d'amphotéricine B.

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

■ [RBU 08/2008](#)

Une étude rétrospective (Marr, 2004) évalue l'effet de l'association voriconazole IV + caspofungine chez 16 patients ayant une aspergillose invasive. La justification apportée au choix d'une telle association est insuffisante : absence de donnée sur la diffusion cérébrale de la caspofungine ; absence d'évaluation des effets indésirables d'une telle association ; absence de précision sur le nombre de patients avec atteinte cérébrale dans l'étude de Marr ; difficulté d'interprétation du résultat statistique : l'intervalle de confiance du HR dépasse 1. **Cette situation ne correspond pas à un PTT. En effet il s'agit de la description d'une stratégie d'association d'antifongiques.**

- Prophylaxie primaire des infections fongiques invasives en onco-hématologie (hors greffe CSH chez receveurs à haut risque- voir AMM)

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ [RBU 08/2008](#)

Le **bénéfice** de la prescription d'un des antifongiques suivants : caspofungine, voriconazole IV, formes lipidiques de l'amphotéricine B, en prophylaxie primaire des infections fongiques en hématologie **n'a jamais été montré**. Les caractéristiques des patients pouvant réellement bénéficier de cette prophylaxie ne sont pas identifiées. Le posaconazole a cette indication dans son AMM.

- Prophylaxie des infections fongiques en réanimation.

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ [RBU 08/2008](#)

Aucune étude clinique n'était en 2008 l'intérêt de l'utilisation du voriconazole dans cette situation. La conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF du 13 mai 2004 « Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte », spécifie : « *Il n'y a pas d'argument en faveur de l'utilisation d'une réanimation. L'absence de données suffisantes ne permet pas d'identifier les patients qui en bénéficieraient* ».

Références bibliographiques :

Ally R, Schürmann D, Kreisel W et al, A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients, Clin Infect Dis, 2001;33:1447-1454.

Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF : « Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte » (13 mai 2004).

Cordonnier C, Maury S, Pautas C et al, Secondary antifungal prophylaxis with voriconazole to adhere to scheduled treatment in leukemic patients and stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2004 May;33(9):943-8.

Cordonnier C, Rovira M, Maertens J et al, (EBMT), Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. Haematologica. Oct 2010; 95(10): 1762-1768.

Cordonnier C, Rovira M, Maertens J et al, Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. *Haematologica* 2010;95(10):1762-8. Essentially reporting the findings of **Study A1501038**.

Girmania C, Barosi G, Piciocchi A et al, Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: revised recommendations from a consensus process by Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Aug;20(8):1080-8.

Herbrecht R et al, Voriconazole *versus* amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis, N Engl J Med 2002; 347 : 408-15.

Jantunen E, Nihtinen A, Anttila VJ Changing landscape of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients Transpl Infect Dis. 2008 Jun;10(3):156-61. doi: 10.1111/j.1399-3062.2008.00301.x. Epub 2008 Feb 11.

Kullberg BJ et al, Voriconazole *versus* a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients : a randomised non-inferiority trial, Lancet, 2005 Oct 22-28 ; 366(9495) : 1435-42.

Maertens et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3—2009 Update Bone Marrow Transplantation (2011) 46, 709–718; doi:10.1038/bmt.2010.175

Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC et al, Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation.Br J Haematol. Nov 2011; 155(3): 318–327.

Marr KA, Boeckh M, Carter RA et al, Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis, Clin Infect Dis, 2004 sep ; 39:797-802.

Martin T, Sharma M, Damon L et al, Voriconazole is safe and effective as prophylaxis for early and late fungal infections following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.Transpl Infect Dis. 2010 Feb;12(1):45-50.

Ostrasky-Zeichner L, Oude Lashof ML, Kullberg BJ, Rex JH, Voriconazole salvage therapy treatment of invasive candidiasis, Eur Clin Microbiol Infect Dis, 2003, 22 : 651-655.

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :
VORICONAZOLE
Nom commercial :
VFEND® et génériques

OMEDIT IDF 2016

Version : 17

Création : 2005
Révision : Novembre 2016

RECOMMANDATIONS DE BON USAGE COMAI AP-HP : « Candidoses invasives/Aspergilloses invasives - Stratégies thérapeutiques COMAI de l'AP-HP », 11/2009.

<http://dedale.eps.aphp.fr:8080/eDoc/view/22052/candidoses%20aspergilloses%20%202009.pdf?datasource=ESBUI>

RECOMMANDATIONS DE BON USAGE COMAI AP-HP : « Traitement antifongique empirique chez le patient neutropénique », 02/2005. <http://dedale.eps.aphp.fr:8080/eDoc/view/21908/antifongiqueempiriqueV7.pdf?datasource=ESBUI>

Walsh TJ et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever, N Engl J Med, 2002, 346 : 225-34.

Walsh et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. Pediatr. Infect. Dis. J. 2002; 21 :240-8.