

RCP Vfend®



Pour plus d'informations concernant les génériques de ce médicament, se référer au document veille JP

Indications AMM

Voriconazole 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
HAS/Avis CT ■ Vfend® : 04/09/2002 ; 08/06/2016 (réévaluation).
Agr. aux coll. ■ Vfend® : 05/12/2002, 04/08/2016 (nouvelle présentation)
Liste en sus ■ Vfend® : 10/05/2005, 04/08/2016 (IV, nouvelle présentation)

SMR important, ASMR majeure (I) en termes de survie dans les aspergilloses invasives.

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.*

- ▶ Recommandations américaines (IDSA, mise à jour 2016) sur le diagnostic et la prise en charge des aspergilloses (Patterson TF et al, 2016) : <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2016/06/22/cid.ciw326.full>
- ▶ Recommandations européennes (ESCMID-ECM-ERS, 2017 ; Ullmann AJ et al, 2018) : <https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X%2818%2930051-X/pdf>
- ▶ COMAI AP-HP (12/2018) : Recommandations de bon usage des antifongiques

- 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
HAS/Avis CT ■ Vfend® : 04/09/2002 ; 08/06/2016 (réévaluation).
Agr. aux coll. ■ Vfend® : 05/12/2002, 04/08/2016 (nouvelle présentation)
Liste en sus ■ Vfend® : 10/05/2005, 04/08/2016 (IV, nouvelle présentation)

SMR important, ASMR mineure (IV).

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.*

- ▶ Recommandations américaines IDSA de 2016 (recommandation n° 125 : Pappas PG et al, 2016) : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4725385/pdf/civ933.pdf>
- ▶ COMAI AP-HP (12/2018) : Recommandations de bon usage des antifongiques

- 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
HAS/Avis CT ■ Vfend® : 04/09/2002 ; 08/06/2016 (réévaluation).
Agr. aux coll. ■ Vfend® : 05/12/2002, 04/08/2016 (nouvelle présentation)

Liste en sus ■ **Vfend®** : 10/05/2005, 04/08/2016 (IV, nouvelle présentation)

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.*

Pertinence scientifique : Walsh et al. 2002.

► ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* and others (Tortorano et al, 2014)
[https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60229-9/pdf](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60229-9/pdf)

► **COMAI AP-HP** (12/2018) : Recommandations de bon usage des antifongiques

- 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

HAS/Avis CT ■ **Vfend®** : 04/09/2002 ; 08/06/2016 (réévaluation).

Agr. aux coll. ■ **Vfend®** : 05/12/2002, 04/08/2016 (nouvelle présentation)

Liste en sus ■ **Vfend®** : 10/05/2005, 04/08/2016 (IV, nouvelle présentation)

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.

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

► **COMAI AP-HP** (12/2018) : Recommandations de bon usage des antifongiques

- 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®** : 23/06/2014

HAS/Avis CT ■ **Vfend®** : 22/07/2015

Agr. aux coll. ■ **Vfend®** : 05/12/2002, 04/08/2016 (nouvelle présentation)

Liste en sus ■ **NON (RADIATION Vfend® IV : JO 13/09/2016 et JO 04/08/2016)**

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 1^{ère} intention. **ASMR inexistante (V)** compte tenu de l'absence de comparaison versus le posaconazole.

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)

► **COMAI AP-HP (12/2018) : Recommandations de bon usage des antifongiques**

Pour mémoire, ex-Protocoles thérapeutiques temporaires (ex-PTT)

□ **RBU 08/2008**

Indications non présentes dans les recommandations de bon usage des antifongiques de la COMAI AP-HP (12/2018)

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

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.*

SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, HORS PTT, POUR LESQUELS UN EXAMEN RAPIDE DE LA LITTÉRATURE A ETE REALISE A UN TEMPS T

- **Prophylaxie de l'aspergillose pulmonaire invasive** chez les patients après transplantation pulmonaire ou chez les patients jugés à risque, au cas par cas, principalement sur les sites de construction

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ **MMI 2019**

Pertinence scientifique : **recommandation forte, niveau de preuve modéré**

A.L. Bienvenu et al, 2019.

- **Traitement préemptif de l'aspergillose invasive pulmonaire** chez les patients asymptomatiques ou fébriles à risque¹, avec un bio marqueur positif mais sans aucune autre documentation microbiologique, notamment chez les patients présentant une neutropénie prolongée (> 10 jours) ou chez les patients après transplantation pulmonaire

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ MMI 2019

Pertinence scientifique : recommandation **forte, niveau de preuve modéré** [neutropénie prolongée] ; recommandation **faible, niveau de preuve modéré** [transplantation pulmonaire]
A.L. Bienvenu et al, 2019.

- Traitement empirique des patients à **forte suspicion d'aspergillose invasive pulmonaire** et à risque de sepsis¹, sans autre documentation microbiologique

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ MMI 2019

Pertinence scientifique : recommandation **forte, niveau de preuve modéré**
A.L. Bienvenu et al, 2019.

- **Traitement des infections fongiques invasives** causées par un champignon filamenteux ou une par une levure (rare ou résistante ou infection sur prothèse) dans le spectre de la molécule, en alternative à d'autres agents antifongiques.

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ MMI 2019

Pertinence scientifique : approprié
A.L. Bienvenu et al, 2019.

- **Traitement des candidémies du patient neutropénique**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ COMAI AP-HP (12/2018)

- Alternative, traitement en cas d'infection à *Candida krusei*

- **Prophylaxie Candida et/ou Aspergillus en transplantation d'organe**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ COMAI AP-HP (12/2018)

Se référer au guide pour visualiser les FDR (page 24)

-En transplantation pulmonaire, en cas de risque majeur *Aspergillus*
-En transplantation cardiaque

- **Prophylaxie primaire au cours du traitement d'induction des leucémies aiguës myéloïdes**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ COMAI AP-HP (12/2018)

-Si incidence d'infection fongique invasive à champignons filamenteux élevée dans l'unité d'hospitalisation.

■ RBU 08/2008

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

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.

- **Traitement d'infection par levures émergentes**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ COMAI AP-HP (12/2018)

Traitement d'une infection par *Saprocheta clavata* (*Geotrichum clavatum*)

Traitement d'une infection par *Trichosporon*

¹ Leucémie réfractaire, tumeurs solides, transplantations d'organe, traitement par corticoïdes, BPCO avec progression des infiltrats malgré un traitement antibiotique, patients présentant un choc septique

- 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 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 ».

Pour mémoire, « Situation clinique non acceptable »

□ **RBU 08/2008**

- 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.*

► **COMAI AP-HP (12/2018) : Recommandations de bon usage des antifongiques**

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**.
- Girmeria 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.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al, Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):e1-50.
- Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW et al, Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 15;63(4):e1-e60.
- 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>
- Tortorano AM, M. Richardson, E. Roilides, A. van Diepeningen, M. Caira, P. Munoz, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others *Clin Microbiol Infect*, 20 (2014), pp. 27-46
- Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S et al, Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline *Clin Microbiol Infect*. 2018 May;24 Suppl 1:e1-e38.
- 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.