



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

VORICONAZOLE (VFEND^{MD})

Évaluation complète

Le PGTM est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 24 février 2005

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	3
SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION	4
SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT	5
SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	6
3.1 MÉCANISME D'ACTION	6
3.1.1 <i>Spectre d'activité</i>	6
3.1.2 <i>Propriétés à considérer</i>	7
3.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
3.2.1 <i>Dose adulte</i>	7
3.2.2 <i>Enfant</i>	8
SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES	9
4.1 PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	9
4.2 INTERACTIONS MAJEURES RECONNUES ET MÉCANISMES IMPLIQUÉS	10
SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE	11
5.1 ÉTAT DE LA LITTÉRATURE DANS LA MALADIE CONCERNÉE	11
5.2 ÉVALUATION DU NIVEAU D'ÉVIDENCE	11
5.3 EFFICACITÉ DU MÉDICAMENT ÉVALUÉ DANS L'INDICATION PRIVILÉGIÉE	12
SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ	14
6.1 EFFETS INDÉSIRABLES SÉRIEUX	14
6.2 PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS	15
6.2.1 <i>Précautions</i>	15
6.2.2 <i>Contre-indications</i>	15
6.3 DONNÉES DISPONIBLES DANS LA GROSSESSE	16
6.4 DONNÉES DISPONIBLES DANS L'ALLAITEMENT	16
SECTION 7. DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES	17
SECTION 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS	18
SECTION 9. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	19
ANNEXE 1 MÉTHODOLOGIE POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE	22
ANNEXE 2 CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES	23
ANNEXE 3 CRITIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES	24
ANNEXE 4 PRÉPARATION DE LA FORME INJECTABLE	25

RÉSUMÉ

Le voriconazole (Vfend^{md}) est un nouvel antifongique triazole à large spectre qui a obtenu l'approbation de Santé Canada en août 2004 comme traitement de première ligne pour l'aspergillose invasive. L'activité globale *in vitro* de ce nouvel agent est plus grande que celle du fluconazole, similaire ou supérieure à l'itraconazole et l'amphotéricine B conventionnelle et comparable ou inférieure à l'amphotéricine B liposomale. Les études *in vitro* et *in vivo* démontrent une activité significative contre les pathogènes fongiques communs ou émergents, incluant : *Aspergillus spp*, *Candida spp*, *Fusarium spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Bipolaris spp*, *Scedosporium apiospermum*, *Histoplasma capsulatum* et *Saccharomyces cerevisiae*.

Le voriconazole est bien absorbé par voie orale et est métabolisé surtout par le CYP 2C19, mais aussi par le 2C9 et 3A4. Plusieurs interactions médicamenteuses sont donc à surveiller. La posologie initiale est de 6 mg/kg IV aux 12 heures pour deux doses, puis 4 mg/kg IV aux 12 heures. Lorsque la voie orale est disponible, la dose de maintien est pour les patients > 40 kg : 200-300 mg po aux 12 heures et pour les patients < 40 kg : 100-150 mg po aux 12 heures.

L'efficacité et l'innocuité du voriconazole chez les sujets de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Chez les patients en insuffisance rénale modérée à sévère (Clcr < 50 ml/min), le voriconazole intraveineux ne devrait pas être utilisé en raison de l'accumulation possible du véhicule (le sulfobutyl éther beta-cyclodextrin de sodium) dans les vacuoles rénales. Les doses doivent être ajustées en présence d'insuffisance hépatique.

Les effets indésirables suivants ont été notés dans les études cliniques: fièvre, vision altérée, rash, vomissement, diarrhée, nausée, sepsie, maux de tête, désordres respiratoires et oedème périphérique. Le voriconazole devrait être évité durant la grossesse à moins que les bénéfices surpassent les risques pour le fœtus.

La plupart des études cliniques évaluant le voriconazole dans l'aspergillose étaient ouvertes et utilisaient le médicament en deuxième ligne ⁽¹⁻³⁾. Deux publications^(4, 5) rapportent l'étude du voriconazole en traitement de première ligne, une seule comparative (vs amphotéricine déoxycholate)⁽⁵⁾. Ces études rapportent un taux de réponse intéressant et supérieur à l'amphotéricine B dans l'étude comparative. Aucune étude clinique ne compare le voriconazole aux formulations liposomale ou lipidique de l'amphotéricine B.

Recommandation PGTM :

Le voriconazole peut être une option chez les sujets souffrant d'une aspergillose invasive pour qui le traitement avec l'amphotéricine échoue ou n'est pas indiqué. Les études publiées évaluant le voriconazole en traitement de première intention ne sont pas assez nombreuses et comportent certaines lacunes.

De même, l'utilisation du voriconazole lors de neutropénie fébrile ou de candidose n'est pas assez documentée.

Le voriconazole demeure une alternative à considérer pour des infections fongiques rares pour lesquelles peu d'options thérapeutiques sont disponibles.

SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION

Les infections fongiques constituent un problème important en milieu hospitalier. Non seulement leur traitement est difficile, mais le nombre de patients à risque de développer une telle infection a augmenté de façon dramatique dans les dernières années⁽⁶⁾. Les morbidités et mortalités reliées notamment à une infection invasive à l'Aspergillus demeurent élevées malgré la panoplie d'antifongiques disponibles sur le marché⁽⁷⁾.

La présente évaluation révisé la littérature scientifique et analyse les données probantes afin de déterminer la place du voriconazole (VFEND^{md}) parmi les antifongiques déjà utilisés dans les centres hospitaliers.

SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Nom générique	Voriconazole
Nom commercial	VFEND^{md} (8)
Dose(s) et forme(s) pharmaceutique(s) disponible(s)	<p>Comprimés de 50 mg et 200 mg pour administration orale Ingrédients non médicinaux : lactose monohydraté, amidon prégélatinisé, croscarmellose sodique, povidone, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane, triacétin, triacétate de glycérol.</p> <p>Fiole de 200 mg pour administration parentérale Injectable : 200mg (fiolle de poudre lyophilisée) Ingrédient actif : Voriconazole Véhicule : sulfobutyl éther beta-cyclodextrin de sodium (SBECD), pas d'agent de conservation (cf annexe 4, préparation, entreposage et dilution)</p>
Nom du manufacturier	Pfizer
Classe pharmacologique	Antifongique (AHFS 8 : 12.04) (9)

Statut et indication selon les agences gouvernementales	
Direction des produits thérapeutiques (DPT) de Santé Canada www.hc-sc.gc.ca/BDPP	Traitement de l'aspergillose invasive chez l'adulte
Food and Drug Administration (FDA, (États-Unis)) ⁽⁹⁾ www.fda.gov/cder/foi/label/2004	Traitement de l'infection invasive à <i>Aspergillus</i> Candidose oesophagienne, infection à <i>Candida</i> chez les patients leucopéniques pour les infections cutanées profondes, abdominales, rénales et vésicales de même que pour les infections de plaies. Infection sévère à <i>Fusarium</i> spp. (incluant <i>Fusarium solani</i>) et à <i>Scedosporium apiospermum</i> pour les patients intolérants ou réfractaires aux autres thérapies
Communauté Européenne (CE) : ⁽¹⁰⁾ www.emea.eu.int/index/indexh1.htm	Traitement des aspergilloses invasives. Traitement des infections fongiques graves à <i>Candida</i> (dont <i>C. krusei</i>) résistantes au fluconazole. Traitement des infections fongiques graves causées par <i>Scedosporium</i> spp. et <i>Fusarium</i> spp. VFend doit principalement être administré à des patients immunocompromis atteints d'infections évolutives, potentiellement dangereuses.
RAMQ ⁸	non disponible

Information médicale du manufacturier: Mme Claudine Morin, Information pharmaceutique, Pfizer Canada. (2004-09-29)

SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

3.1 Mécanisme d'action

Le voriconazole est un antifongique triazole à large spectre. Sa structure diffère du fluconazole par une substitution sur la fraction triazole d'un groupe fluoropyrimidine. Le voriconazole produit une inhibition du cytochrome P450 fongique duquel dépend la synthèse de l'ergostérol (via la 14-alpha-stérol déméthylase). Cette inhibition produit une déplétion de l'ergostérol puis l'interruption de l'intégrité et de la fonction de la membrane cellulaire fongique et une accumulation de précurseurs stéroïdes toxiques. Le voriconazole est 250 fois plus actif sur l'enzyme fongique que sur l'enzyme correspondante chez le mammifère^(6, 11-13).

3.1.1 Spectre d'activité⁽¹¹⁻¹³⁾

Un fungus est généralement considéré sensible au voriconazole si la CMI₉₀ < 4 µg/ml et résistant si CMI₉₀ > 8 µg/ml⁽¹⁴⁾. La plupart des pathogènes fongiques importants cliniquement sont inhibés à une concentration de 0,5 µg/ml ou moins^(15, 16).

Organismes sensibles :

Les études *in vitro* et *in vivo* démontrent une activité significative contre les pathogènes fongiques communs ou émergents, incluant : *Aspergillus spp*, *Candida spp*, *Fusarium spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Bipolaris spp*, *Scedosporium apiospermum*, *Histoplasma capsulatum* et *Saccharomyces cerevisiae*⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Des tests *in vitro* démontrent une activité du voriconazole contre: *Candida spp*, incluant *C albicans*, *C glabrata*, *C krusei*, *C tropicalis* et *C parapsilosis*⁽¹²⁾

Des études *in vitro* ont démontré que le voriconazole a une activité fongicide sur les fungi suivants : *Aspergillus flavus*, *A fumigatus*, *Cladophialophora bantiana*, *Exophiala dermatitidis*, *Fonsecaea pedrosoi* et *Phialophora parasitica*⁽¹⁸⁾.

Le voriconazole n'est pas fongicide pour : *Fusarium solani*, *Scedosporium apiospermum* ou *Sporothrix schenckii*⁽¹⁸⁾

Aspergillus, Candida : Haute activité : CMI₉₀ : 0,01 µg/ml -2µg/ml⁽¹²⁾

Trichosporon : CMI₅₀ moyenne : 0,25 µg/ml⁽¹²⁾

Fusarium solani: Sensibilité limitée, CMI₉₀ : 2 - > 8⁽⁸⁾

Cryptococcus : CMI₉₀ : 1-2 µg/ml (*C. neoformans*)⁽¹²⁾

Organismes résistants:

Des études suggèrent une résistance croisée entre le voriconazole et le fluconazole⁽¹⁹⁾.

Pathogènes ayant démontré une résistance modérée ou élevée au voriconazole : *Candida glabrata*, *Sporothrix schenckii*, *Sporobolomyces salmonicolor*, *Rhizopus arrhizus* et *Paecilomyces variotti*^(15, 16).

3.1.2 Propriétés à considérer

Activités comparatives des antifongiques

L'activité globale *in vitro* du voriconazole est plus grande que celle du fluconazole, similaire ou supérieure à l'itraconazole et l'amphotéricine B conventionnelle et comparable ou inférieure à l'amphotéricine B liposomale ^(6, 15, 16).

ACTIVITÉ COMPARATIVE DES ANTIFONGIQUES⁽¹¹⁾

Fongi	Amphotéricine B	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole
Candida				
<i>albicans</i>	X	X	X	X
<i>tropicalis</i>	X	X	X	X
<i>parapsilosis</i>	X	X	X	X
<i>krusei</i>	X		X	X
<i>glabrata</i>	X		X	X
<i>Cryptococcus neoformans</i>	X	X	X	X
<i>Histoplasma capsulatum</i>	X		X	X
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	X		X	X
<i>Coccidioides immitis</i>	X		X	X
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	?		X	X
<i>Aspergillus fumigatus</i>	X		X	X
<i>Zygomycetes</i>	X			
<i>Fusarium solani</i>	?			X
<i>Scedosporium apiospermum</i>				X

3.2 Posologie et administration

3.2.1 Dose adulte

Aspergillose invasive, infection à *Fusarium*, infection à *Scedosporium*:

Posologie initiale: ⁽⁸⁾

6 mg/kg IV aux 12 heures pour 2 doses, puis 4 mg/kg IV aux 12 heures; vitesse d'administration : en 1-2 heures (max. 3mg/kg/hre) (ne doit pas être administré en bolus intraveineux)

passage à la voie orale lorsque possible.

Si la dose de charge est administrée par voie orale :

Patient > 40 kg : 400 mg po aux 12 heures pour 2 doses

Patient < 40 kg : 200 mg po aux 12 heures pour 2 doses

Dose de maintien:

Patient > 40 kg : 200 mg po aux 12 heures; si réponse du patient insuffisante : 300mg aux 12 heures

Patient < 40 kg : 100 mg po aux 12 heures; si réponse du patient insuffisante : 150 mg aux 12 heures

3.2.2 *Enfant*

Aspergillose invasive, infection à *Fusarium*, infection à *Scedosporium* : chez les 12 ans et plus: même posologie que chez l'adulte.

L'efficacité et l'innocuité du voriconazole chez les sujets de moins de 12 ans n'ont pas été établies. La monographie mentionne qu'un total de 22 patients âgés de 12 à 18 ans souffrant d'aspergillose invasive ont été étudiés (traités avec une dose de maintien de 4 mg/kg q12h)⁽⁸⁾. Le Pediatric Dosage Handbook⁽²⁰⁾ recommande une dose pédiatrique intraveineuse semblable à la dose adulte (dose de charge 6 mg/kg/dose q12h x 2 doses au jour 1; dose de maintien 4 mg/kg/dose q12h par la suite). Pour la dose orale également les doses pédiatriques sont semblables aux doses adultes (< 40 kg : 200 mg q12h x 2 doses puis 100-150 mg q12h; ≥ 40 kg : 400 mg q12h x 2 doses puis 200-300 mg q12h). Cependant, dû à l'information limitée sur l'utilisation de voriconazole oral en pédiatrie, on mentionne que certains centres ont utilisé une dose de maintien de 3-5 mg/kg/dose chez les patients < 25 kg.

SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

4.1 Paramètres pharmacocinétiques

Paramètre	Valeurs	
	Adulte ⁽⁸⁾	Pédiatrie ^(8, 20, 21)
Biodisponibilité	96 % nourriture retarde l'absorption, administrer à jeun	
T ½ élimination	6 heures	Variable ⁽²⁰⁾ 7,5 h ⁽²¹⁾
Temps pour atteindre l'équilibre IV Oral (200 mg BID)	En 24 heures (avec bolus) 5-7 jours	Variable Variable
Liaison protéine plasmatique	58 %	58 %
Volume distribution (L/Kg)	4,6	Compartiment central : 0,8 Compartiment pér. : 1,7
Concentration plasmatique (Pic) Oral (200mg BID) IV (3mg/kg q 12h)	1,89 µg/ml (1,5-3hres) 3,01 µg/ml (1hre)	? Doses 3 et 4 mg/kg IV q 12h respectivement : 2-5 ans : Cp max médiane 1,64 et 2,19 µg/mL 6-11 ans: Cp _{max} médiane 3,84 et 2,56 µg/mL ⁽²¹⁾
Concentration plasmatique (creux)	0,5-2,5 µg/ml	Doses 3 et 4 mg IV q12h, respectivement : 2-5 ans: Cp _{min} médiane 0,17 et 0,26 µg/mL; 6-11 ans: Cp _{min} médiane 0,51 et 0,70 µg/mL ⁽²¹⁾
Surface sous la courbe Oral (200mg BID) IV (3mg/kg q 12h)	9,8µg.h/ml 13,9 µg.h/ml	? 14,2 µg.h/mL pour une dose de 4 mg/kg q12h (10,7 µg.h/mL pour 3 mg/kg q12h)
Élimination	80 % hépatique CYP 2C19>3A4,2C9 20 % rénale	Idem

Considérations pédiatriques : Il est possible que des doses intraveineuses pédiatriques de 4 mg/kg soient nécessaires pour obtenir un profil pharmacocinétique semblable à celui d'une dose de 3 mg/kg chez l'adulte. Le poids influençait davantage les paramètres pharmacocinétiques que l'âge dans les variations interindividuelles observées⁽²¹⁾. Quelques rapports de cas ont produit des données pharmacocinétiques chez des enfants aussi jeunes que 10 semaines^(22, 23) suggérant la nécessité d'administrer des doses plus importantes dans cette population (ad 11 mg/kg/dose pour obtenir AUC semblable à la dose de 4 mg/kg chez l'adulte⁽²¹⁾, mais des études supplémentaires sont nécessaires avant de recommander des doses supérieures à long-terme (maintien de la linéarité de la cinétique à des doses supérieures?). Une étude est en cours pour évaluer les paramètres pharmacocinétiques chez des enfants recevant des doses supérieures.

4.2 Interactions majeures reconnues et mécanismes impliqués^(8, 12)

Effets de certains médicaments sur la cinétique du voriconazole		
	Effet sur C _{max}	Recommandation
Inducteur enzymatique du CYP450 : Rifampin	↓ 93 %	Utilisation concomitante contre-indiquée
Barbituriques LA, Carbamazépine, Ritonavir (≥400mg q12hres)	↓ sign.	

Effets du voriconazole sur la cinétique de certains médicaments		
	Effet sur C _{max}	Recommandation
Substrat du CYP3A4 Pimozide, quinidine Sirolimus	↑ C _{max} du médicament	Utilisation concomitante contre-indiquée (prolongation intervalle QT) Utilisation concomitante contre-indiquée
Alkaloïdes de l'ergot	↑ C _{max} du médicament	Utilisation concomitante contre-indiquée
Substrat du CYP3A4 Cyclosporine, tacrolimus	↑ C _{max} du médicament	Surveiller étroitement les concentrations
Substrat du 2C9 et/ou 3A4 Warfarin, statines, benzodiazépines, sulfonylurés, alkaloïdes de la vinca, méthadone	↑ C _{max} du médicament / effet du médicament	Surveiller

Effets sur la cinétique du voriconazole et du médicament administré en concomitance		
	Effet sur C _{max}	Recommandation
Rifabutin	↑ Rifa ↓ Vorico	Administration concomitante contre-indiquée
Phénytoïn	↑ Phény ↓ Vorico	Surveiller : Ajuster doses
Oméprazole	↑ omé ↑ vorico (NS)	↓ doses oméprazole
Inhibiteur de la protéase Inhibiteur de la transcriptase inverse (non nucléosidique)	Métabolisme vorico inhibé ou induit Métabolisme médicament inhibé	Surveiller
Efavirenz	↓ Vorico ↑ Efavirenz	Administration concomitante contre-indiquée

SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE

5.1 État de la littérature dans la maladie concernée

L'*Aspergillus spp.* et le *Candida spp.* constituent les principaux responsables des infections fongiques diagnostiqués dans les milieux hospitaliers⁽⁶⁾. Ces infections se retrouvent surtout chez les sujets immunosupprimés, post-chimiothérapie ou transplantation. Les neutropénies fébriles amènent aussi souvent les équipes traitantes à soupçonner ces pathogènes comme source d'infection. De plus, quoique rares, des infections causées par d'autres fungi sont quelquefois identifiées et représentent un défi important pour les spécialistes des maladies infectieuses.

Les cliniciens disposent de plusieurs médicaments antifongiques pour traiter leurs patients. L'amphotéricine B déoxycholate, les formulations lipidiques et liposomales de celle-ci sont des options thérapeutiques bien connues mais avec un taux de guérison plus ou moins satisfaisant⁽²⁴⁾. Les dérivés azolés, tel que le fluconazole, sont fréquemment utilisés pour tenter de contrôler les infections à *Candida*. Plus récemment, la caspofungine, membre d'une nouvelle famille d'antifongiques, a fait aussi son apparition sur le marché. Le voriconazole est le nouveau représentant de la famille des « azoles ».

La cotation qualitative des études citées se fait selon les échelles retenues dans le guide PGTM, au chapitre de l'évaluation de la littérature.

5.2 Évaluation du niveau d'évidence

L'indication du voriconazole pour l'aspergillose invasive chez l'adulte n'est basée que sur une seule étude clinique randomisée comparative. Cette étude⁽⁵⁾, a été critiquée notamment pour les durées de traitement et pour le choix du comparateur (l'amphotéricine déoxycholate). Il faut cependant noter qu'au moment où l'étude a été initiée, les formulations lipidiques et liposomales n'étaient pas disponibles.

5.3 Efficacité du médicament évalué dans l'indication privilégiée

Résumé des études retenues.

L'analyse et l'évaluation de la qualité de ces études se retrouvent à l'annexe 3.

Aspergillose

Étude comparative

Auteurs-Année	N	Biais	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Herbrecht R et al ⁽⁵⁾ 2002	277 391 ITT	Confusion performance	Randomisée Ouvverte	Thérapie primaire pour aspergillose invasive (confirmée ou probable) chez immunosupprimés ≥12 ans	Vorico 6mg/kg IV q 12hres X 2 puis 4 mg/kg IV q 12hres X ≥ 7 jours puis 200mg po BID Durée médiane de traitement 77 jours Ou Ampho B déoxycholate 1-1,5mg/kg IV par jour Durée médiane de traitement 10 jours	ITT Vorico BR 49,7 % Survie : 70,8% (au jour 84) Ampho BR 27,8% RC 16,5 % RP 15% Survie : 57,9% (au jour 84) <u>Réponse globale</u> : Δ 21,9 % (IC95 : 12,4-31,2) p<0,001 Survie Δ 13,1 % (IC95 : 2,1-24,2)	Vorico : vision altérée 44,8% Autres antifongiques utilisés en concomitance

Étude non comparative

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Denning DW et al ⁽⁴⁾ 2002	137	Ouvverte Non comparative Multicentrique	Patients ≥14 ans immunosupprimés avec aspergillose invasive Avec ou sans traitement antifongique préalable	Vorico 6mg/kg IV q 12hres X 2 puis 3 mg/kg IV q 12hres X 7-28 jours puis 200mg po BID pour 4-24 semaines	BR : 48 % En thérapie primaire : BR : 53% *	Élévation des enzymes hépatiques (X3 ou +)

BR : Bonne réponse
RC : réponse complète
* Analyse de la FDA

ITT : « Intention to treat », analyse selon l'intention de traiter (IdT)
RP : réponse partielle

Pédiatrie :

Outre les rapports de cas pédiatriques publiés, et les études incluant certains patients pédiatriques > 12 ans, une étude ouverte portant uniquement sur des patients pédiatriques, âgés de 9 mois à 15 ans a été publiée (n = 69) ⁽¹⁾ Quarante-cinq pourcent de ces patients ont bénéficié d'une certaine réponse (partielle ou complète), alors que 43% des patients n'ont pas répondu au traitement (les doses utilisées dans cette étude ont inspiré les recommandations du Pediatric Dosage Handbook). Les taux de mortalité rapportés dans cette étude chez les enfants traités pour l'aspergillose et la scedosporiose semblaient inférieurs à ceux généralement rapportés avec d'autres thérapies antifongiques agressives pour ces infections⁽¹⁾. Quatorze patients ont participé à la collecte de données pharmacocinétiques. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre étaient inférieures chez les enfants recevant ≥ 4 mg/kg/dose par rapport à celles obtenues chez des contrôles adultes recevant 4-5 mg/kg/dose (par voie intraveineuse), suggérant une clairance supérieure chez les enfants, et la nécessité possible d'administrer des doses plus élevées pour une AUC similaire. Confirmé par l'étude de Walsh 2004,

Candidose

Auteurs - Année	N	Biais	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Ally R et al ⁽²⁵⁾ 2001	391	Confusion abandon	Multi-centrique Randomisée Double-aveugle	Candidose œsophagienne chez immunosupprimés	Vorico 200mg po BID + placebo Durée moyenne de traitement: 14 jours Ou Fluconazole 400mg DIE + placebo X 1 jour puis Fluconazole 200mg DIE + placebo Durée moyenne de traitement: 15 jours	Analyse "per protocole" (n=256) Oesophagoscopie guérie ou améliorée: Vorico 98,3% Fluco 95,1 %	Voriconazole considéré non inférieur au fluconazole ↑ enzymes hépatiques avec vorico.

Neutropénie fébrile

Auteurs - Année	N	Biais	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Walsh TJ et al. 2002 ^(5, 26)	837	2 ou + conf ?, perform et dét. ?	Ouverte, Prospective Randomisée Multi-centrique Étude de non-infériorité	12-82 ans Neutropénie fébrile après chimiothérapie ou transplantation	Vorico 6mg/kg IV q 12hres X 2 puis 3 mg/kg q 12hres X ≥ 3 jours puis 200mg po BID (↑ ad 4mg/kg q 12hres ou 300mg po BID) Durée moyenne de traitement: 7 jours OU Ampho B liposomale 3mg/kg IV par jour (↑ ad 6mg/kg) Durée moyenne de traitement: 15 jours	BR : Vorico 26% Ampho B 30,6%	Stat : Vorico non inférieur à Ampho B mais moins de « breakthrough FI » EI vorico: Vision altérée, hallucination visuelle

EI : effets indésirables FI : Infection fongique

SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ

6.1 Effets indésirables sérieux⁽⁸⁾

Effets indésirables	(%)
Fièvre	6,2
Vision anormale	20,6
Éruption cutanée	5,8
Vomissements	4,8
Nausée	5,9

VISION ALTÉRÉE : Les problèmes de vision sont habituellement légers et brefs et sont rarement la cause de l'interruption du traitement (aucun problème permanent n'a été déclaré). Les effets d'un traitement de plus de 28 jours n'ont cependant pas été étudiés⁽²⁷⁾. Approximativement 30% des patients expérimentent une vision altérée ou améliorée (perception visuelle, vision embrouillée, perception des couleurs et/ou photophobie). Les problèmes visuels sont associés à des concentrations plasmatiques plus élevées de voriconazole, apparaissent tôt dans la thérapie et disparaissent dans les 14 jours suivants l'arrêt du traitement. Le mécanisme d'action de cet effet indésirable est inconnu mais la rétine serait impliquée⁽⁴⁾. Le monitoring de l'acuité visuelle est recommandé.

Autres :

EFFETS INDÉSIRABLES SÉRIEUX RARES: réaction anaphylactoïde, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, syndrome de Stevens-Johnson.

EFFETS CARDIOVASCULAIRES : tachycardie (2,5%), hypertension (1,9%), hypotension (1,7%), de rares cas de torsade de pointe ont été notés.

SYSTÈME NERVEUX CENTRAL : hallucination (2,5%)

NÉPHROTOXICITÉ: insuffisance rénale aiguë (0,5%) (a été observée chez les sujets gravement malades recevant le voriconazole). La fonction rénale devrait être surveillée chez les patients recevant le voriconazole

HÉPATOTOXICITÉ : augmentation de la phosphatase alcaline (3,6%), des enzymes hépatiques (1,9%), de la transaminase glutamase-oxaloacétique sérique SGAT (1,9%), et de la transaminase glutamase-pyruvique sérique SGPT (1,8%). Les anomalies cliniquement significatives sont de l'ordre de 13,4%. La majorité des anomalies se résolvent avec ou sans ajustement des doses (arrêt du traitement nécessaire dans certains cas).

Des cas de toxicité hépatique ont été rapportés, incluant des ictères, des hépatites et des insuffisances hépatiques causant la mort (la plupart des patients souffraient de comorbidités importantes). La fonction hépatique devrait être surveillée chez les patients recevant le voriconazole.

PEAU : Des rashes qualifiés de modérés à sévères ont été rapportés chez 6% des patients. Photosensibilité: chez les sujets pendant un traitement à long terme. Il est recommandé d'éviter la lumière directe et intense du soleil. Réactions cutanées sévères: syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermale toxique et érythème multiforme, lésions purpuriques.

6.2 Précautions et contre-indications

6.2.1 Précautions⁽⁸⁾

Ajustement des doses en insuffisance rénale

Voriconazole oral : pas d'ajustement de dose nécessaire chez les patients en insuffisance rénale.

Voriconazole intraveineux : chez les patients en insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min), le voriconazole intraveineux ne devrait pas être utilisé, à moins que les bénéfices ne surpassent les risques. Chez les rats, on a observé une accumulation du sulfobutyl éther beta-cyclodextrin de sodium (SBECD) et la formation de vacuoles dans l'épithélium des tubulaires proximaux rénaux. La conséquence de cette accumulation chez les humains est inconnue.

Hémodialyse: la clearance du voriconazole est de 121 mL/min pour le voriconazole et de 55 mL/min pour le SBECD. Une séance d'hémodialyse de 4 heures ne retire pas suffisamment de voriconazole pour nécessiter un ajustement de la dose.

Ajustement des doses en insuffisance hépatique

Insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh Classe A et B):

IV: 6 mg/kg aux 12 heures pour 2 doses, puis 2 mg/kg aux 12 heures.

PO: 100 mg aux 12 heures > 40 kg, 50 mg aux 12 heures < 40 kg

Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Classe C):

Pas de données disponibles, ne pas utiliser à moins que les bénéfices ne surpassent les risques

Éléments de monitoring clinique à préconiser lors de l'utilisation de ce médicament

- ◆ Culture/sensibilité des pathogènes fongiques
- ◆ Concentration plasmatique du voriconazole (si disponible)
- ◆ Titre du Galactomannan (antigène de l'*Aspergillus*): marqueurs potentiels de la réponse au traitement (le titre diminuerait après 6 semaines de traitement) (23)
- ◆ Fonction hépatique, bilirubine: au début et pendant le traitement.
- ◆ Créatinine sérique
- ◆ Examen en ophtalmologie: acuité visuelle, champs visuel, perception des couleurs (pour un traitement de plus de 28 jours)
- ◆ Corrections des désordres électrolytiques avant de débiter le voriconazole

6.2.2 Contre-indications

Contre indications absolues

- ◆ Administration concomitante avec des substrats du CYP3A4 ayant un effet cardiotoxique: pimozide ou quinidine (risque de prolongement de l'intervalle QT)
- ◆ Administration concomitante avec le sirolimus
- ◆ Administration concomitante avec: rifampin, rifabutin, carbamazépine, barbituriques à longue action et alcaloïdes de l'ergot
- ◆ Administration concomitante d'efavirenz
- ◆ Administration concomitante de ritonavir à des doses \geq 400mg aux 12hres
- ◆ Hypersensibilité au voriconazole

Contre indications relatives (précautions à considérer)

- ◆ Intolérance au galactose (les comprimés contiennent du lactose)
- ◆ Histoire d'hypersensibilité à d'autres antifongiques
- ◆ Cirrhose hépatique sévère
- ◆ Les patients devraient éviter la lumière directe du soleil pendant la thérapie
- ◆ Grossesse
- ◆ Pour le voriconazole injectable : Insuffisance rénale modérée à sévère (Clcr < 50 mL/min), utiliser la formulation orale
- ◆ Éviter de conduire la nuit (re : vision altérée)
- ◆ Administration concomitante de médicament allongeant le segment QT

6.3 Données disponibles dans la grossesse

Voriconazole: Poids moléculaire 349,3 Da ⁽⁸⁾, donc passage transplacentaire passif possible. Selon la monographie, le voriconazole serait tératogène chez le rat (fissures palatines, hydronéphrose et hydrouretere à des doses de 10 mg/kg (0,3 fois la dose de maintien recommandée chez l'humain sur une base de mg/m²), et embryotoxique chez le lapin à des doses de 100 mg/kg (6 fois la dose de maintien recommandée). Les concentrations plasmatiques d'estradiol chez la rate enceinte étaient diminuées en présence de voriconazole, et un allongement de la durée gestationnelle et une dystocie entraînaient une mortalité périnatale augmentée à dose de 10 mg/kg. Chez les lapins une mortalité embryonnaire augmentée, une diminution du poids fœtal et une augmentation de l'incidence des malformations squelettiques ont été rapportées. À cause des effets tératogènes chez les rats à des doses inférieures aux doses correspondantes chez l'humain, et vu que l'utilisation des autres agents de la classe des antifongiques azolés (ketoconazole, fluconazole et itraconazole) n'est pas recommandée dans la grossesse (effets embryotoxiques et tératogènes chez les animaux, malformations possibles chez l'humain), le voriconazole devrait être évité durant la grossesse, à moins que les bénéfices surpassent les risques pour le fœtus, et un moyen de contraception efficace devrait être utilisé chez les femmes en âge de procréer, recevant du voriconazole (catégorie D de la FDA) ⁽²⁸⁾.

6.4 Données disponibles dans l'allaitement

Aucune donnée n'est disponible à notre connaissance sur l'excrétion du voriconazole dans le lait maternel.

SECTION 7. DONNÉES PHARMACÉCONOMIQUES

Coût d'acquisition pour les hôpitaux :

Médicament	Coût	Dose	Traitement pour 1 semaine*
Voriconazole parentéral fiolle de 200mg	147,00 \$ /fiolle	6 mg/kg X 2 doses, puis 4 mg/kg q12 heures	3 087,00 \$
Voriconazole co 200mg	49,87 \$ / co.	1 co aux 12 heures	698,18 \$
Amphotéricine B déoxycholate fiolle 50 mg	36,86 \$ / fiolle	1 mg/kg q 24h	361,23 \$
Amphotéricine liposomale fiolle 50mg	215,25 \$/ fiolle	5 mg/kg q 24h	10 547,25 \$
Caspofungine fiolle 50mg fiolle 70 mg	462,00\$ 595,35\$	Dose de charge 70mg Puis 50 mg q 24h	3 367,35 \$

* patient de 70 kg

Une étude pharmacoéconomique Canadienne a comparé les coûts du voriconazole et de l'amphotéricine B dans le traitement de l'aspergillose invasive⁽²⁹⁾. L'arbre décisionnel utilisé pour cette évaluation repose sur les résultats de l'étude de Herbrecht⁽⁵⁾. Les auteurs concluent que l'utilisation du voriconazole comme thérapie de première ligne représente une stratégie potentielle d'économies au Canada. Pour le PGTM, l'interprétation de cette évaluation est problématique, puisque la qualité de l'étude clinique sur laquelle repose l'analyse économique est questionnée.

SECTION 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

Aspergillose invasive

Une étude clinique randomisée ouverte comparant le voriconazole à l'amphotéricine B a été répertoriée⁽⁵⁾. La durée de traitement moyenne différente pour chacun des médicaments (voriconazole 77 jours vs Ampho B 10 jours) a suscité plusieurs interrogations, les sujets ayant reçu le voriconazole ont montré une bonne réponse dans environ 50% des cas et dans 28% des cas pour l'amphotéricine B. Aucune comparaison n'est disponible entre le voriconazole et la caspofungine, l'itraconazole ou l'amphotéricine B liposomale.

Une étude ouverte non-comparative a évalué l'utilisation du voriconazole en première ligne ou non chez des sujets immunosupprimés avec une infection aiguë à *Aspergillus*⁽⁴⁾. Les auteurs rapportent une bonne réponse chez 48% des patients. L'utilisation du voriconazole en « thérapie de sauvetage » a démontré une bonne réponse chez 58% des sujets⁽²⁾. De même, chez des sujets souffrant d'aspergillose réfractaire ou ayant expérimenté des effets indésirables aux autres médicaments, le voriconazole a montré une bonne réponse^(2, 3, 30, 31).

Candidose oesophagienne

Une étude a comparé le fluconazole et le voriconazole chez les sujets immunosupprimés souffrant d'une candidose oesophagienne. Selon l'analyse « *per protocole* » publiée, les deux médicaments ont obtenu des résultats équivalents⁽²⁵⁾. Des études ouvertes incluant des patients avec un diagnostic de candidose invasive ont mentionné la possibilité d'utiliser le voriconazole en traitement de « sauvetage »⁽³²⁾.

Neutropénie fébrile

Une seule étude clinique randomisée a évalué le voriconazole chez les sujets en neutropénie fébrile. Le voriconazole n'a pas rencontré la définition statistique de non infériorité vs l'amphotéricine B liposomale⁽²⁶⁾.

Autres

Différents rapports de cas ou séries de cas semblent indiquer que le voriconazole pourrait être d'une certaine utilité pour des infections fongiques rares ou résistantes pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées^(3, 33).

Pédiatrie

Une étude ouverte non comparative a évalué le voriconazole chez des enfants souffrant de diverses infections fongiques et étant réfractaires ou intolérants aux thérapies conventionnelles⁽¹⁾. Les chercheurs ont obtenu une bonne réponse dans 45% des cas, chez 43 % des sujets avec une Aspergillose, 63% des scedosporioses et 24% des candidoses.

Conclusion

La plupart des études cliniques évaluant le voriconazole dans l'aspergillose étaient ouvertes et utilisaient le médicament en deuxième ligne⁽¹⁻³⁾. Ces études ont permis de démontrer qu'il était possible d'obtenir une "bonne réponse" (réponse partielle + réponse complète) chez un nombre appréciable de patients qui étaient réfractaires ou intolérants aux premiers traitements. Deux publications^(4, 5) rapportent l'étude du voriconazole en traitement de première ligne, une seule comparative (vs amphotéricine)⁽⁵⁾. L'étude comparative rapporte un taux de réponse intéressant et supérieur à l'amphotéricine B (49,7% vs 27,8%, Δ 21,9 % (IC95: 12,4-31,2 ; $p < 0,001$) mais les durées médianes de traitement nettement différentes entre les comparateurs amènent à questionner le bénéfice réel du voriconazole par rapport à l'amphotéricine B. Dans la neutropénie fébrile en traitement empirique, le voriconazole ne peut être considéré "non inférieur" à l'amphotéricine liposomale.

Le voriconazole peut être une option intéressante chez les sujets souffrant d'une aspergillose ou d'une infection causée par un organisme sensible au voriconazole pour qui le traitement avec les autres antifongiques disponibles échoue (deuxième ligne). Les études évaluant le voriconazole en traitement de première intention ne sont pas assez nombreuses. La possibilité de poursuivre le traitement antifongique par voie orale représente cependant un avantage certain du voriconazole. L'utilisation de ce médicament lors de neutropénie fébrile n'est pas assez documentée.

SECTION 9. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(3):240-8.
2. Baden LR, Katz JT, Fishman JA, et al. Salvage therapy with voriconazole for invasive fungal infections in patients failing or intolerant to standard antifungal therapy. *Transplantation* 2003;76(11):1632-7.
3. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003;36(9):1122-31.
4. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34(5):563-71.
5. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347(6):408-15.
6. Muijsers RB, Goa KL, Scott LJ. Voriconazole: in the treatment of invasive aspergillosis. *Drugs* 2002;62(18):2655-64; discussion 65-6.
7. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents : pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs* 2004;64(18):1997-2020.
8. Pfizer. Monographie de produit Vfend. Kirkland, Québec; 17 août 2004.
9. American Society of Hospital Pharmacists. AHFS Drug Information. Bethesda; 2004.
10. Voriconazole. septembre 2004. (Accessed septembre, 2004, at <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/vfend/vfend.htm>.)
11. Donnelly J, De Pauw B. Voriconazole - a new therapeutic agent with an extended spectrum of antifungal activity. *Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2004;10(Suppl.1):107-17.
12. Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, Fung HB. Voriconazole. *Clin Ther* 2003;25(5):1321-81.
13. Pearson MM, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Ann Pharmacother* 2003;37(3):420-32.
14. Voriconazole. 2004. (Accessed septembre, 2004, at http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/feb_PI/Vfend_PI.pdf.)
15. Espinel-Ingroff A. In vitro activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol* 1998;36(1):198-202.
16. Radford SA, Johnson EM, Warnock DW. In vitro studies of activity of voriconazole (UK-109,496), a new triazole antifungal agent, against emerging and less-common mold pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(4):841-3.
17. Ruhnke M, Schmidt-Westhausen A, Trautmann M. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(3):575-7.
18. Johnson EM, Szekely A, Warnock DW. In-vitro activity of voriconazole, itraconazole and amphotericin B against filamentous fungi. *J Antimicrob Chemother* 1998;42(6):741-5.

19. Chavez M, Bernal S, Valverde A, Gutierrez MJ, Quindos G, Mazuelos EM. In-vitro activity of voriconazole (UK-109,496), LY303366 and other antifungal agents against oral *Candida* spp. isolates from HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 1999;44(5):697-700.
20. Taketomo CK HJ, Kraus DM. *Pediatric Dosage Handbook*; 2003.
21. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(6):2166-72.
22. Maples HD, Stowe CD, Saccente SL, Jacobs RF. Voriconazole serum concentrations in an infant treated for *Trichosporon beigeli* infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(11):1022-4.
23. Van't Hek LG VP, Weemaes CM, van Dalen R, Yntema J, Meis JF. Invasive pulmonary infection due to *Scedosporium apiospermum* in two children with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 1998;27:1437-41.
24. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:781-805.
25. Ally R, Schurmann 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(9):1447-54.
26. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, 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(4):225-34.
27. Schwartz S, Milatovic D, Thiel E. Successful treatment of cerebral aspergillosis with a novel triazole (voriconazole) in a patient with acute leukaemia. *Br J Haematol* 1997;97(3):663-5.
28. Moudgal VV SJ. Antifungal drugs in pregnancy : a review. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2(5):475-83.
29. Rotstein C LM, Marciniak A, Ali F. An economic evaluation of voriconazole versus amphotericin B for the treatment of invasive aspergillosis in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2004;15(5):277-84.
30. Garbino J, Rohner P, Kolarova L, Ondrusova A, Lew D. Successful treatment of pulmonary invasive aspergillosis with voriconazole in patients who failed conventional therapy. *Infection* 2003;31(4):241-3.
31. Cesaro S, Strugo L, Alaggio R, et al. Voriconazole for invasive aspergillosis in oncohematological patients: a single-center pediatric experience. *Support Care Cancer* 2003;11(11):722-7.
32. Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashof AM, Kullberg BJ, Rex JH. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(11):651-5.
33. Steinbach WJ, Benjamin DK, Jr., Kontoyiannis DP, et al. Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):192-8.
34. Association des Pharmaciens du Canada. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS)*. Ottawa; 2004.
35. Micromedex. Voriconazole. In: *MICROMEDEX*. T, ed. Healthcare Series Vol 123; 1974 - 2005.

Auteur principal :

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Auteur section pédiatrique : Catherine Dehaut, B.Pharm., M.Sc., Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine (CHU-HSJ)

Réviseur : Nathalie Boudreault, B.Pharm., M.Sc., Centre Hospitalier Universitaire de Montréal (CHUM)

Réviseurs (comité scientifique PGTM) :

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Catherine Dehaut, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)

Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Sylvie Desgagné, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Titre du document :

Voriconazole, VFEND^{md}

Version du :

24 février 2005

Approbation par le comité scientifique :

24 février 2005

Disponible sur le site web du PGTM à www.pgtm.qc.ca

ANNEXE 1

MÉTHODOLOGIE POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE

Des articles de révision de la pharmacologie du voriconazole ^(8, 9, 12, 13, 34), le Micromedex ⁽³⁵⁾ et le Pediatric Dosage Handbook ⁽²⁰⁾ ont été consultés pour compléter ce travail.

Identification des articles pour la section efficacité clinique

Les articles retenus pour cette section comprennent les articles complets publiés ainsi que les abstracts publiés d'études randomisées contrôlées. Les études ont été identifiées par une recherche des bases de données électroniques et par une revue des références des articles retenus.

La stratégie de recherche a été effectuée, à l'aide d'OVID, dans les bases de données suivantes:

- ◆ Medline 1966 to September week 5 2004
- ◆ Current Contents/all editions 1993 Week 27 to 2004 Week 41
- ◆ Cochrane Central Register of Controlled Trials
- ◆ Cochrane Database of Systematic Reviews
- ◆ Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- ◆ Embase

1 voriconazole

2 vfenid

3 ASPERGILLOSIS OR INVASIVE ASPERGILLOSIS OR ASPERGILLUS OR CANDIDIASIS OR NEUTROPENIA OR FEBRILE NEUTROPENIA OR FUNGAL INFECTIONS

4 1 OR 2

5 3 AND 4

Recherche littérature pour les sections pédiatrie, grossesse et allaitement

Pédiatrie: la recherche à l'aide de Pubmed a produit 8 références de plus que le même processus dans Ovid, le résultat de Pubmed a été retenu. La recherche a été réalisée le 27 juillet 2004.

Pédiatrie:

1 voriconazole or vfenid

2 limit, ... all child

3 child* or pediatr*

4 1 and 3

5 2 or 4

Grossesse/allaitement:

6 teratology or teratogen or pregnancy or lactation

7 1 and 6

ANNEXE 2

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

	Inclusion	Exclusion
Méthodologie	Étude prospective, randomisée, comparative	Rapport de cas, série de cas, étude rétrospective
Patients	Patients avec infections fongiques prouvées ou probable ou neutropénie fébrile	
Type d'intervention	Voriconazole en monothérapie ou en combinaison dans le traitement de première intention ou en « salvage therapy » d'infections fongiques	
Langue	Articles rédigés en anglais ou en français	

ANNEXE 3

CRITIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES

Étude	Type	Comparateurs	Biais (0-5)	N	Résultats							DC	NE	Commentaires	
					Var 1°	X %	IC	ρ	stat	clin	α				1-β
Herbrecht R et al 2002	1.3	Vorico 6mg/kg IV q 12hres X 2 puis 4 mg/kg q 12hres X ≥ 7 jours puis 200mg po BID ou Ampho B deoxycholate 1-1,5mg/kg IV par jour	2 biais conf. et perform	ITT 391	Rép radiologique	Δ 21,9% en faveur du vorico	12,4 à 31,2		S	Oui, ...			?		Durée médiane de traitement: V 77 jours, Ampho 10 jours. Autres antifongiques utilisés chez un nombre appréciable de patients: Patients sur vorico: 52 patients ont reçu ampho B, Amphob lip., Itraconazole ou combinaison Patients sur Ampho B 107 ont reçu amphob lip., Itra ou combinaison Pas de détails
Ally R et al 2001	1.3	Vorico 200mg po BID + placebo Ou Fluconazole 400mg DIE + placebo X 1 jour puis Fluconazole 200mg DIE + placebo X 2-6 semaines	2 biais conf. aband.	ITT 487 PP 391	Rép oesophagoscopie	PP : Δ NS	PP : -1 à 7,5		NS	NS			Non		Calcul de la variable primaire sur analyse per protocol. Description de la méthodologie: pas de critères d'exclusion ou d'inclusion: généralisation des résultats ? Pas de tableau 1 EI: vision anormale ++ avec voriconazole
Walsh TJ et al. 2002 (5, 26)	1.3	Vorico 6mg/kg IV q 12hres X 2 puis 3 mg/kg q 12hres X ≥ 3 jours puis 200mg po BID(↑ ad 4mg/kg q 12hres ou 300mg po BID) OU Ampho B liposomale 3mg/kg IV par jour (↑ ad 6mg/kg)	2 ou + conf ?, perform et dét. ?	837	Composite	Δ de -4,6% en faveur de l'Ampho B:	-10,6 à 1,6		NS	NS			Non		Hallucination visuelle avec voriconazole Population déséquilibrée ?

Légende

Type d'étude: Selon la hiérarchie des études (voir section 1) : études randomisées 1.1 à 1.3; études observationnelles : 2.1 à 2.3; observations cliniques non-systématiques : 3.1 à 3.2 **Comparateurs : Brève description des groupes à l'étude (traitements comparés, doses)**

Biais: Score selon grille d'évaluation de la validité interne (0 : aucun biais éliminé ou contrôlé; 5 : tous les biais ont été éliminés ou contrôlés)

Pour les études observationnelles (2.1 à 2.3) : utiliser la grille d'évaluation des études observationnelles en apposant un score à l'étude pour en analyser la possibilité de biais (à titre indicatif)

N : Nombre total de patients analysés/nombre total de patients randomisés ou inclus au départ

Résultats : Var 1° : variable primaire; x : résultat variable primaire en termes de risque relatif (RR); IC : intervalle de confiance; ρ : à titre indicatif; stat : statistiquement significatif; clin : cliniquement significatif; α : probabilité d'erreur de type 1; 1-β : puissance statistique

DC (décision clinique)

ANNEXE 4

PRÉPARATION DE LA FORME INJECTABLE

Entreposage, dilution voriconazole injectable Voriconazole injectable (Vfend^{md})

Mode d'entreposage et de préparation : ^(8, 9)

ajouter 19ml d'eau stérile (10 mg/ml) stable 24 heures à 2-8 °C

Puis dilution pour obtenir une concentration finale de 2-5 mg/ml.

Compatible dans : D5%, NaCl 0,9%, D5%- Lactate Ringer, D5% NaCl 0,45%, NaCl 0,45%, D5% + KCl 20 mEq, D5%- NS, Lactate Ringer.

Le médicament dilué en solution doit être utilisé dans les 24 heures suivant la reconstitution du voriconazole