

Médicament émergent

Voriconazole



Dénomination générique (commerciale) :	Voriconazole (VFEND ^{MC})
Fabricant :	Pfizer Canada, Inc.
Indication :	Le traitement de l'aspergillose invasive ¹ .
État actuel :	Le 24 mai 2002, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis a autorisé l'usage du voriconazole ² , lequel a été lancé sur le marché américain en août 2002 et dans six pays européens en septembre 2002 ³ . Aucun renseignement n'est disponible sur l'approbation réglementaire ou la commercialisation du médicament au Canada.
Description :	Antifongique triazolé à large spectre d'action, le voriconazole, comme d'autres antifongiques de type azole, inhibe la 14 alpha-stérol déméthylase, une enzyme qui participe à la synthèse des stérols. L'affinité du voriconazole pour cette enzyme des champignons de l'espèce <i>Aspergillus</i> est plus grande que celle du fluconazole, de sorte que sa concentration minimale inhibitrice s'apparente à celle de l'itraconazole et de l'amphotéricine B ⁴ . Par suite de l'administration orale, le voriconazole est absorbé rapidement, sa biodisponibilité est de 96 %. La concentration plasmatique maximale s'obtient en une ou deux heures après l'administration. Le médicament est distribué dans tous les tissus et il est éliminé principalement par métabolisme hépatique sous l'effet des isoenzymes 2C19, 2C9 et 3A4 du cytochrome P450. La demi-vie terminale varie selon la dose; elle est d'environ six heures à la dose de 3 mg/kg IV ou de 200 mg par la voie orale ¹ .
Traitements existants :	L'aspergillose invasive est plus fréquente chez les personnes immunodéprimées dont la neutropénie perdure. En dépit de mesures thérapeutiques hâtives et énergiques, le taux de mortalité est tout de même élevé ⁵ . Parmi les options thérapeutiques, mention-nous la thérapie intraveineuse par l'amphotéricine B à dose élevée (Fungizone [®]), par l'amphotéricine B liposomique (AmBisome [®]), par le complexe phospholipidique d'amphotéricine B (Abelcet [®]) et par l'acétate de caspofungine (Cancidas [®]), et la thérapie orale par l'itraconazole (Sporanox [®]) ⁶ .
Coût :	Comme le médicament n'est pas encore commercialisé au Canada, son prix n'est pas connu. D'après un compte rendu dans La Medical Letter, le coût aux États-Unis du traitement d'un jour d'un patient de 70 kg s'établit comme suit : <ul style="list-style-type: none">• 340 \$ (en dose d'attaque de 6 mg/kg IV aux 12 heures pendant un jour);• 255 \$ (en dose d'entretien de 4 mg/kg IV aux 12 heures);• 50 \$ (en dose décroissante de 200 mg aux 12 heures par la voie orale).

Médicament émergent

Voriconazole



La dose orale chez une personne pesant moins de 40 kg serait de 100 mg aux 12 heures au coût de 25 \$ par jour⁷.

Données probantes :

Deux études comparatives sur le sujet, à répartition aléatoire, ouvertes et multicentriques, ont été publiées récemment. L'étude d'Herbrecht et ses collègues compare le voriconazole et l'amphotéricine B dans le traitement de l'aspergillose invasive aiguë en présence d'immunodépression (n=277)⁸. La posologie du voriconazole est de 6 mg/kg IV deux fois par jour le premier jour, de 4 mg/kg IV deux fois par jour pendant au moins les sept jours suivants, puis de 200 mg deux fois par jour par la voie orale, alors que l'amphotéricine B est administrée à une dose qui va de 1 mg à 1,5 mg/kg IV une fois par jour. À la 12^e semaine, le taux de réussite thérapeutique, définie comme étant une réponse complète ou partielle, est respectivement de 52,8 % et de 31,6 % dans les groupes du voriconazole et de l'amphotéricine B (écart absolu de 21,2 %; IC de 95 % de 10,4 à 32,9). Le taux de survie est de 70,8 % dans le groupe sous voriconazole, tandis qu'il est de 57,9 % dans le groupe traité par l'amphotéricine B (ratio du risque de 0,59; IC de 95 % de 0,40 à 0,88). Les résultats découlent d'une analyse selon le principe de vouloir traiter (PVT) modifié, où la population est porteuse d'un diagnostic ferme ou probable d'aspergillose invasive au moment de l'admission à l'étude et où les personnes de la cohorte ont reçu au moins une dose du médicament attribué.

D'autre part, Walsh et ses collaborateurs comparent le voriconazole et l'amphotéricine B liposomique (AmBisome^{MC}) chez des personnes souffrant de neutropénie fébrile (n=837)⁹. Le voriconazole est administré à la dose de 6 mg/kg IV aux 12 heures pendant 24 heures, puis de 3 ou 4 mg/kg IV aux 12 heures avec la possibilité de passer à la voie orale à raison de 200 mg ou 300 mg aux 12 heures à la suite de la thérapie intraveineuse d'au moins trois jours. L'amphotéricine B liposomique est administrée à raison de 3 mg à 6 mg/kg IV par jour. Le principal paramètre d'intérêt, la réussite thérapeutique, est formé de cinq éléments : l'absence d'infection fongique en cours de traitement, la survie, la thérapie ininterrompue, la résolution de la fièvre et de l'infection fongique de départ. Le taux de réussite dans la population considérée sous l'angle du PVT modifié est respectivement de 26 % et de 30,6 % dans les groupes du voriconazole et de l'amphotéricine B liposomique (écart absolu de 4,6 %; IC de 95 % de -10,6 à 1,6). Le voriconazole ne se conforme pas au critère clinique défini au préalable de la non-infériorité (à savoir que l'écart absolu de taux de réussite et son intervalle de confiance de 95 % ne devaient pas dépasser 10 points de pourcentage dans l'une ou l'autre des deux directions).

Effets indésirables :

Dans les essais cliniques, 30 % des patients éprouvent des troubles visuels transitoires caractérisés par la vue brouillée, l'altération de la perception des couleurs et la photophobie. L'élévation des enzymes hépatiques survient également^{1,9}. Non seulement le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450, mais il les inhibe également. Les médicaments qui empruntent cette

Médicament émergent

Voriconazole



voie métabolique peuvent interagir avec le voriconazole; la circonspection est donc de mise s'il faut les associer. La rifampicine, la carbamazépine et le phénobarbital peuvent réduire la concentration plasmatique de voriconazole. Le taux sanguin de pimozide, de quinidine, du sirolimus et des alcaloïdes de l'ergot peut augmenter sous l'effet du voriconazole. L'administration concomitante de ces médicaments et de voriconazole est contre-indiquée^{1,7}.

Commentaire : Le voriconazole, antifongique triazolé, a une biodisponibilité élevée qui favorise le passage de la thérapie intraveineuse à la thérapie orale. L'activité *in vitro* du voriconazole contre *Aspergillus* est comparable à celle de l'amphotéricine B et de l'itraconazole. Les données probantes révèlent que le médicament peut représenter une solution de rechange dans le traitement de l'aspergillose invasive probable ou établie en présence d'immunodépression. Par contre, seuls des résultats plus convaincants permettront de déterminer la place du voriconazole dans la neutropénie fébrile.

- Références :**
1. **VFEND™** (voriconazole) [product monograph]. Kirkland (QC): Pfizer Canada Inc.; 2001.
 2. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. **VFEND (voriconazole) tablets & infusion. Company: Pfizer Inc. Application no.: 21-266 & 21-267. Approval date: 5/24/02.** Available: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2002/21-266_21-267_VFEND.htm (accessed 2002 Nov 29).
 3. **Pfizer announces strong third-quarter 2002 results, reaffirms positive outlook for full-year 2002 and beyond** [press release]. New York: Pfizer; 2002. Available: http://www.pfizer.com/are/investors_releases/mn_2002_1016.cfm (accessed 2002 Nov 29).
 4. Sabo JA, Abdel-Rahman SM. Voriconazole: a new triazole antifungal. **Ann Pharmacother** 2000;34(9):1032-43.
 5. Cleary JD, Chapman SW, Clark A, Lucia H. Fungal infections. In: Koda-Kimble MA, Young LY, editors. **Applied therapeutics: the clinical use of drugs**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 69-1-28.
 6. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA, editors. **The Sanford guide to antimicrobial therapy**. 32nd ed. Hyde Park (VT): Antimicrobial Therapy Inc; 2002.
 7. Voriconazole. **Med Lett Drugs Ther** 2002;44(1135):63-5.
 8. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. **N Engl J Med** 2002;347(6):408-15.
 9. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, 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.

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Ces résumés n'ont pas été critiqués à l'externe par des pairs.

ISSN 1496-9521 (en ligne seulement)