

AVIS DE LA COMMISSION

2 février 2005

CANCIDAS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon de 10 ml, B/1

CANCIDAS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon de 10 ml avec système de transfert, B/1

CANCIDAS 70 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon de 10 ml, B/1

Laboratoires MSD

Caspofungine

Liste I

Réserve hospitalière

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 24 octobre 2001, 17 février 2003, 13 mai 2004
Modification du libellé d'indication dans le traitement des candidoses invasives ("candidoses invasives chez les patients adultes" au lieu de "candidoses invasives chez les patients adultes non neutropéniques")

Extension d'indication "Traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à *Candida* ou *Aspergillus*) chez les patients adultes neutropéniques fébriles."

Motifs de la demande :

Inscription Collectivités dans l'extension d'indication "Traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à *Candida* ou *Aspergillus*) chez les patients adultes neutropéniques fébriles."

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Caspofungine

1.2. Originalité

Premier antifongique de la classe des échinocandines

1.3. Indications

- Traitement de la candidose invasive chez les patients adultes.
- Traitement de l'aspergillose invasive chez les patients adultes réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou à l'itraconazole. L'état réfractaire est défini par la progression de l'infection ou par l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours d'un traitement antifongique efficace aux doses thérapeutiques.
- Traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à *Candida* ou *Aspergillus*) chez les patients adultes neutropéniques fébriles.

1.4. Posologie

Cancidas doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge des infections fongiques invasives.

Une dose de charge unique de 70 mg doit être administrée le premier jour de traitement ; le traitement sera poursuivi à la dose de 50 mg par jour à partir du deuxième jour. Pour les patients pesant plus de 80 kg, après la dose de charge initiale de 70 mg, il est recommandé d'administrer Cancidas à la dose de 70 mg par jour.

La durée du traitement empirique est adaptée en fonction de la réponse clinique du patient. Le traitement sera poursuivi jusqu'à 72 heures après la résolution de la neutropénie (PNN $500/\text{mm}^3$). En cas d'infection fongique, les patients doivent être traités pendant au moins 14 jours ; le traitement doit être poursuivi pendant au moins 7 jours après résolution à la fois de la neutropénie et des symptômes cliniques.

La durée du traitement de la candidose invasive est adaptée en fonction de la réponse clinique et microbiologique du patient. Lorsque les signes et les symptômes de la candidose invasive sont améliorés et les cultures sont devenues négatives, un passage à un traitement antifongique oral peut être envisagé. En général, le traitement antifongique doit être poursuivi pendant au moins 14 jours après la dernière culture positive.

La durée du traitement de l'aspergillose invasive est déterminée pour chaque cas en fonction de la gravité de la pathologie sous-jacente du patient, de l'état de récupération de la dépression immunitaire et de la réponse clinique. En général, le traitement doit être poursuivi pendant au moins 7 jours après la résolution des symptômes.

En cas d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), il est recommandé d'administrer Cancidas à la dose de 35 mg par jour. Une dose de charge de 70 mg doit être administrée le premier jour. On ne dispose d'aucune expérience clinique dans l'insuffisance hépatique sévère grave.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J	:	Antiinfectieux généraux à usage systémique
02	:	Antimycosiques à usage systémique
A	:	Antimycosiques à usage systémique
X	:	Autres antimycosiques à usage systémique
04	:	caspofungine

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments utilisés dans le traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles :

- Médicament ayant l'indication

Amphotéricine B liposomale : AMBISOME 50 mg, poudre pour suspension pour perfusion (AMM du 04.12.2000)

- Médicaments n'ayant pas l'indication

Amphotéricine B : FUNGIZONE 50 mg, poudre pour solution pour perfusion

Amphotéricine B liposomale : ABELCET 5 mg/ml, suspension pour perfusion

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité - Etude pivot

Une étude de non-infériorité, randomisée, double aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de la caspofungine à celles de l'amphotéricine B liposomale (Ambisome) dans le traitement empirique des infections fongiques présumées chez les patients adultes neutropéniques fébriles.

A l'inclusion, les patients, âgés de plus de 16 ans, avaient reçu une chimiothérapie pour une affection maligne ou avaient subi une transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Les patients présentaient une neutropénie (PNN < 500/mm³ depuis au moins 96 heures) et une fièvre (> 38,0°C) n'ayant pas répondu pas à une antibiothérapie par voie parentérale débutée depuis au moins 96 heures.

Une stratification a été réalisée selon le degré de risque d'infection fongique : risque élevé (récidive de leucémie aiguë, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques) ou risque faible et selon l'existence d'une prophylaxie antifongique ou non.

Les patients ont reçu Cancidas 70 mg en dose de charge puis 50 mg IV par 24 heures ou Ambisome à la dose de 3 mg/kg IV (*posologie recommandée*) par 24 heures. En cas de fièvre persistante (5 jours) avec détérioration de l'état clinique du patient, les posologies pouvaient être augmentées à 70 mg de Cancidas et 5 mg/kg d'Ambisome. Le traitement était poursuivi jusqu'à 72 heures après résolution de la neutropénie (500 PNN/mm³) pendant une durée maximale de 28 jours. Chez les patients ayant une infection fongique documentée, le traitement était poursuivi au moins 7 jours après résolution de la neutropénie et des symptômes (minimum 14 jours, maximum 90 jours).

Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de réponse clinique globale favorable définie par un critère composite :

- Absence de survenue d'infection fongique jusqu'à 7 jours après la fin du traitement
- Survie à 7 jours après la fin du traitement
- Absence d'arrêt prématuré du traitement (toxicité liée au traitement ou manque d'efficacité)
- Disparition de la fièvre pendant au moins 48 h au cours de la période de neutropénie
- Succès thérapeutique quelle que soit l'infection fongique initiale

Parmi les critères secondaires de tolérance, le pourcentage de patients ayant développé une néphrotoxicité a été évalué. La néphrotoxicité était définie par un doublement de la créatininémie ou une augmentation de celle-ci d'au moins 1,0 mg/dl (88 µmol/l) en cas de créatininémie initiale élevée.

1 123 patients ont été randomisés. 1 111 patients (âge moyen 48 ans) ont été traités par : Cancidas (n=564) ou Ambisome (n=547).

La majorité des patients étaient considérés comme à faible risque : 73,4% des patients du groupe Cancidas et 77,1% des patients du groupe Ambisome.

Cinquante six pour cent des patients avaient reçu une prophylaxie antifongique dans les jours précédant l'inclusion. La pathologie sous-jacente la plus fréquente était une leucémie aiguë (74% des patients).

La durée moyenne de traitement a été de 13 jours dans le groupe Cancidas et de 12,5 jours dans le groupe Ambisome. Des posologies maximales ont été administrées à 13,3% des patients sous Cancidas et à 14,3% des patients sous Ambisome.

L'analyse en intention de traiter modifiée (ITT) a porté sur 1 095 patients.

Pourcentage de réponse clinique globale favorable :

Population	Cancidas IV		Ambisome IV		Différence observée après ajustement* (IC 95,2%)
	n	Réponse*	N	Réponse*	
ITT	556	33,9	539	33,7	0,2% (-5,6 ; +6,0)
Patients évaluable	448	30,1	453	31,0	-0,9% (-7,2 ; +5,4)

ITT Patients ayant reçu au moins une dose de traitement

À équivalence = 10%

* Ajustement sur les critères de stratification

Pourcentage de réponse clinique globale favorable par strate (ITT) :

Population	Cancidas IV		Ambisome IV		Différence observée (IC 95,2%)
	n	Réponse	N	Réponse	
à risque élevé	146	43,2	122	37,7	5,4% (-6,3 ; +17,2)
à risque faible	410	31,0	417	32,4	-1,4% (-7,7 ; +4,9)
avec prophylaxie	313	33,5	304	32,9	0,7% (-6,8 ; +8,1)
sans prophylaxie	243	35,0	235	34,5	0,5% (-8,0 ; 9,0)

ITT Patients ayant reçu au moins une dose de traitement

À équivalence = 10%

Pourcentage de patients (nombre de patients) ayant eu une réponse clinique favorable par critère (ITTM) :

Critères de réponse	Cancidas IV n = 556	Ambisome IV n = 539
Réponse clinique globale favorable	33,9 (190)	33,7 (181)
Absence de survenue d'infection fongique*	94,8 (527)	95,7 (516)
Survie à 7 jours après la fin du traitement	92,6 (515)	89,2 (481)
Absence d'arrêt de traitement**	89,7 (499)	85,5 (461)
Disparition de la fièvre au cours de la neutropénie	41,2 (229)	41,4 (223)

* jusqu'à 7 jours après la fin du traitement

** Arrêt de traitement pour toxicité ou manque d'efficacité

Une infection fongique initiale a été documentée chez 27 patients dans chacun des groupes de traitement. Un succès thérapeutique a été observé chez 14 patients du groupe Cancidas et 7 du groupe Ambisome.

Au moins un événement indésirable clinique a été rapporté chez 1 039 patients : 521 (92,4%) dans le groupe Cancidas et 518 (94,7%) dans le groupe Ambisome. Les événements indésirables liés au traitement ont été plus fréquents dans le groupe Ambisome (69,3%) que dans le groupe Cancidas (54,4%) ; les pourcentages d'arrêts de traitement ont été de 8,0% sous Ambisome et de 5,0% sous Cancidas.

Au moins un événement indésirable clinique grave a été rapporté chez 312 patients : 147 (26,1%) dans le groupe Cancidas et 165 (30,2%) dans le groupe Ambisome. Parmi ces événements, les pneumonies (4,2%), les récurrences de leucémie aiguë (3,0%) et les insuffisances respiratoires (2,8%) ont été les plus fréquents. Trois patients sous Cancidas ont présenté un événement indésirable grave de type insuffisance rénale lié au traitement.

Des arrêts de traitement pour événements indésirables cliniques liés au traitement sont survenus dans 4,4% des cas sous Cancidas et 6,4% des cas sous Ambisome.

La mortalité (jusqu'à 7 jours après la fin du traitement) a été de 10,8% (61 patients) dans le groupe Cancidas et de 13,7% (75 patients) dans le groupe Ambisome.

Les événements indésirables cliniques liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été :

- dans le groupe Cancidas : réaction locale au site d'injection (35,1%), fièvre (17,0%), frissons (13,8%), rash (6,2%), céphalées (4,3%), hypokaliémie (3,7%), nausées (3,5%), dyspnée (2,0%) et flush (1,8%).
- dans le groupe Ambisome : réaction locale au site d'injection (51,6%), fièvre (19,4%), frissons (24,7%), rash (5,3%), céphalées (5,7%), hypokaliémie (4,2%), nausées (11,3%), dyspnée (4,2%), flush (4,2%) et vomissements (8,6%).

Au moins une anomalie biologique a été rapportée chez 627 patients : 302 (53,5%) dans le groupe Cancidas et 325 (59,4%) dans le groupe Ambisome.

La néphrotoxicité telle que définie par le protocole de l'étude et mesurée chez les patients ayant une clairance de la créatinine initiale supérieure à 30 ml/mn a été moins fréquente sous Cancidas (2,6%, 14/547) que sous Ambisome (11,5%, 60/522) :

Valeur moyenne \pm écart type	Cancidas IV	Ambisome IV
Créatininémie mg/dl	n = 550	N = 526
Valeur initiale	0,80 \pm 0,25	0,87 \pm 0,45
Valeur à l'arrêt du traitement	0,82 \pm 0,35	1,03 \pm 0,63
Clairance de la créatinine ml/min	n = 550	n = 525
Valeur initiale	113,66 \pm 61,22	106,59 \pm 56,63
Valeur à l'arrêt du traitement	115,01 \pm 64,33	92,88 \pm 51,22

Tolérance rénale	Cancidas IV n = 564	Ambisome IV n = 547	Différence (IC 95%)
Néphrotoxicité*	14/547 (2,6%)	60/522 (11,5%)	-8,9 (-12,0 ; -5,9)
Doublement de la créatinémie	13/531 (2,4%)	57/486 (11,7%)	-
Augmentation de la créatininémie > 1mg/dl	1/16 (6,3%)	3/36 (8,3%)	-

* doublement de la créatininémie ou une augmentation de celle-ci d'au moins 1,0 mg/dl (88 μ mol/l) en cas de créatininémie initiale élevée

Les anomalies biologiques considérées comme liées aux traitements les plus fréquemment observés ont été :

- dans le groupe Cancidas : augmentation des ALAT (8,7%), hypokaliémie (7,3%), augmentation des phosphatases alcalines (7,0%), augmentation des ASAT (7,0%), hyperbilirubinémie (3,0%).
- dans le groupe Ambisome : augmentation des phosphatases alcalines (12,0%), hypokaliémie (11,8%), augmentation des ALAT (8,9%), augmentation des ASAT (7,6%), augmentation de la créatininémie (5,5%), hyperbilirubinémie (5,2%).

Les arrêts de traitement pour événement indésirable biologique lié au traitement sont survenus dans 0,5% des cas sous Cancidas et 2,4% des cas sous Ambisome.

Conclusion

L'analyse en intention de traiter a montré que l'efficacité du Cancidas n'était pas inférieure à celle de l'Ambisome. Il faut toutefois remarquer que le pourcentage des patients inclus considérés comme à risque élevé d'infection fongique a été faible.

Une néphrotoxicité a été plus fréquemment observée dans le groupe Ambisome (11,5% versus 2,6%). De même, les réactions locales au site d'injection ont été plus fréquentes dans le groupe Ambisome (51,6% versus 35,1%).

3.2. Autres données de tolérance

Entre le 14 décembre 2000 et le 15 mars 2003, 62 475 patients auraient été traités par Cancidas pendant une durée moyenne de 8,9 jours.

300 événements indésirables ont été rapportés. Parmi les 207 notifications spontanées, 120 événements ont été considérés comme graves : décès sans autre précision (10), hypokaliémie (9), augmentation des phosphatases alcalines (8), augmentation des ASAT (8), augmentation des ALAT (7), défaillance multiorganes (7). Parmi les 93 autres événements notifiés, 73 événements ont été considérés comme graves : décès sans autre précision (11),

défaillance multiorganes (11), aspergillose (6), choc septique (6), augmentation des phosphatases alcalines (4).

L'analyse de ces données post-commercialisation n'a pas mis en évidence d'élément nouveau et ne modifie pas le profil de tolérance connu de Cancidas.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le traitement antifongique empirique concerne des patients neutropéniques (polynucléaires neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$) ayant une pathologie sous-jacente grave. Les infections susceptibles de survenir chez ces patients sont une complication redoutée et engagent le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques ayant une fièvre persistante malgré un traitement antibiotique bien conduit.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Il existe des alternatives à ces spécialités.

Les infections fongiques présumées chez les patients adultes neutropéniques fébriles sont rares - concernant moins de 5000 patients/an - mais graves. En termes de Santé Publique, le "fardeau de la maladie" peut néanmoins être considéré comme faible.

Cancidas n'a pas démontré d'effet direct sur la mortalité dans ce type d'infection.

L'apport attendu de Cancidas en termes de morbi-mortalité évitée par rapport aux autres traitements antifongiques (Fungizone, Abelcet, Ambisome) concerne essentiellement le sous-groupe de patients à haut risque d'insuffisance rénale, ceux présentant une intolérance rénale à l'amphotéricine B liposomale ainsi que les patients ayant une insuffisance rénale pré-existante. L'apparition d'une insuffisance rénale est un facteur pronostique défavorable chez les patients adultes neutropéniques fébriles. La meilleure tolérance rénale de Cancidas laisse présumer d'un effet favorable sur le pronostic des infections traitées.

La transposabilité des données expérimentales est acceptable sauf chez l'insuffisant rénal chronique pour lequel l'évaluation est insuffisante.

Compte tenu de la morbi-mortalité liée aux infections visées et ce, malgré l'existence d'autres traitements antifongiques, on peut considérer qu'il existe un besoin thérapeutique non totalement couvert.

En conséquence, Cancidas a un impact de santé publique attendu. Cet impact peut être qualifié de faible.

Le niveau de Service Médical Rendu par cette spécialité dans l'extension d'indication est important.

Cette extension d'indication a permis d'élargir l'indication de Cancidas dans le traitement de la candidose invasive aux patients neutropéniques. Le service médical rendu n'est pas modifié par rapport à l'avis du 23 juillet 2003 (SMR important).

4.2. Amélioration du service médical rendu

Cancidas apporte une amélioration du service médical rendu mineure de niveau IV en termes de tolérance par rapport à Ambisome dans le traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à *Candida* ou *Aspergillus*) chez les patients adultes neutropéniques fébriles à haut risque d'insuffisance rénale.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

En l'absence de documentation microbiologique, il est recommandé de débiter un traitement antifongique empirique chez le patient neutropénique (< 500 PNN/mm³) présentant une fièvre persistante malgré une antibiothérapie à large spectre depuis plus de 3 à 5 jours. Ce traitement doit couvrir un large spectre fongique et être le moins toxique possible.

Le traitement antifongique de référence est l'amphotéricine B.

En présence d'une insuffisance rénale avérée, hautement prévisible (co-prescriptions de médicaments néphrotoxiques) ou survenant sous amphotéricine B, l'utilisation d'une amphotéricine B liposomale est recommandée. Cancidas est une alternative thérapeutique.

4.4. Population cible

Les données épidémiologiques sur le nombre d'infections fongiques présumées ayant nécessité un traitement dit "empirique" ne sont pas disponibles.

Dans le cadre de l'étude "Hospital Anti Infective Market Guide" sur la prescription d'agents anti-infectieux, l'analyse de données recueillies chez 8 400 patients hospitalisés auprès de 278 médecins a permis d'estimer qu'environ 27 500 patients avaient été traités par amphotéricine B IV (conventionnelle ou liposomale) en 2003. Parmi ces patients, environ 20% avaient été traités pour une fièvre d'origine inconnue, dans la majorité des cas dans le cadre d'une infection fongique présumée au cours d'une neutropénie fébrile.

D'après ces données, le nombre de patients susceptibles de relever d'un traitement antifongique empirique serait de l'ordre de 4 800.

La proportion de patients à haut risque d'insuffisance rénale est difficile à estimer. Les données de l'étude "Hospital Anti Infective Market Guide" ont montré qu'environ 50% des patients avaient reçu de l'Ambisome et non de la Fungizone.

Ces données permettent d'estimer le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement antifongique empirique par Cancidas entre 2000 et 2 500.

Nous ne sommes pas en mesure de chiffrer précisément l'effectif des patients neutropéniques traités pour candidose invasive. Cet effectif est vraisemblablement restreint par rapport à la population cible totale (avis d'experts).

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication "Traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à *Candida* ou *Aspergillus*) chez les patients adultes neutropéniques fébriles".