

AVIS DE LA COMMISSION

18 avril 2001

**AMBISOME 50 mg, poudre pour suspension de liposomes pour perfusion,
poudre en flacon de 30 ml avec filtre B/10 et flacon de 15 ml avec filtre B/10**

Laboratoires GILEAD SCIENCES

Amphotéricine B

Liste I

Date de l'AMM : 2 juin 1998, 15 décembre 1999 et modificatif 4 décembre 2000

Réserve hospitalière

Spécialités agréées à l'usage des Collectivités

Motif : extension d'indications

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif :

Amphotéricine B

Originalité :

Ces spécialités agréées à l'usage des Collectivités ont obtenu une extension d'indication aux :

- traitement des cryptococcoses neuro-méningées chez le sujet VIH ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B et en cas d'altération pré-existante et persistante de la fonction rénale
- traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles.

Propriétés pharmacodynamiques :

L'amphotéricine B est un antibiotique antifongique de la famille des polyènes macrocycliques, produit par une souche de *Streptomyces nodosus*.

AMBISOME est constitué de petits liposomes unilamellaires.

Activité microbiologique

L'amphotéricine B a démontré une activité contre les germes responsables des mycoses systémiques suivantes :

Candida albicans, *Rhodotorula*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Mucor mucedo*, *Absidia Rhizopus*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenckii* dans la sporotrichose disséminée, *Coccidioïdes immitis* dans les atteintes pulmonaires diffuses.

L'activité *in vitro* d'AMBISOME sur les souches fongiques pathogènes est comparable à celle de l'amphotéricine B. Toutefois, l'activité *in vitro* d'AMBISOME n'est pas prédictive de son efficacité sur la cellule d'hôte infectée.

Indication :

Rappel

- Traitement des mycoses systémiques et/ou profondes à *aspergillus* et *candida* chez l'adulte et l'enfant :
 - ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B définie par
 - . l'élévation de la créatininémie au dessus de 220 micromol/l ou
 - . l'abaissement de la clairance de la créatinine au dessous de 25 ml/min
 - en cas d'altération pré-existante et persistante de la fonction rénale définie par
 - . la créatininémie supérieure à 220 micromol/l ou

- . la clairance de la créatinine inférieure à 25 ml/min
- Traitement des leishmanioses viscérales en cas de résistance prouvée ou probable aux antimoniés.

Extension

- Traitement des cryptococcoses neuro-méningées chez le sujet VIH :
 - ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B définie par
 - . l'élévation de la créatininémie au dessus de 220 micromol/l ou
 - . l'abaissement de la clairance de la créatinine au dessous de 25 ml/min
 - en cas d'altération pré-existante et persistante de la fonction rénale définie par
 - . la créatininémie supérieure à 220 micromol/l ou
 - . la clairance de la créatinine inférieure à 25 ml/min
- Traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles. Le bénéfice maximum a été observé chez les patients greffés de moëlle 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.

Posologie et mode d'administration (dans les extensions d'indication)

- Traitement des cryptococcoses neuro-méningées chez le sujet VIH : la dose recommandée est de 3 mg/kg/jour
- Traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles : la dose recommandée est de 3 mg/kg/jour

Compte tenu des risques allergiques, une dose-test initiale de 1,0 mg doit être administrée en IV lente (15 min) pour mettre en évidence une sensibilité.

En cas d'aggravation de la fonction rénale sous Ambisome, la poursuite du traitement doit être discutée en fonction du rapport bénéfice/risque estimé. En l'absence de schéma validé d'adaptation posologique, il est proposé d'abaisser les doses d'Ambisome à 1,5 mg/kg/jour de manière transitoire, ou d'espacer temporairement les perfusions.

Dans l'état actuel des connaissances, aucun schéma ne permet cependant de garantir à la fois l'efficacité et l'innocuité du traitement.

Enfants : les études cliniques montrent qu'en pédiatrie les doses sont identiques à celles utilisées chez l'adulte, rapportées au kilo de poids corporel.

Sujets âgés : aucune donnée chez le sujet âgé (≥ 65 ans) ne permet de recommander un schéma posologique différent de celui de l'adulte.

II – MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

J : Anti-infectieux généraux à usage systémique
02 : Antimycosiques à usage systémique
A : Antimycosiques à usage systémique
A : Antibiotiques
01 : Amphotéricine B

Classement dans la nomenclature ACP

J : Anti-infectieux
C2 : Infections fongique
P1 : Antifongiques généraux

Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique (formes injectables)

-Traitement des cryptococcoses neuro-méningées chez le sujet VIH (selon la situation clinique) :

FUNGISONE injectable - TRIFLUCAN injectable

En cas d'insuffisance rénale, dans les cryptococcoses neuro-méningées graves, il n'existe aucun médicament comparable

-Traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles :

FUNGISONE injectable -

Dans cette situation clinique, l'administration concomitante d'autres médicaments néphrotoxiques est fréquente. Dans ce cas, il n'existe aucun médicament comparable.

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

I - Traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles

Efficacité

Le dossier clinique a regroupé 963 patients dont 208 enfants traités par Ambisome, 626 par amphotéricine B et 78 par ABELCET (qui n'a pas cette indication).

Une étude comparative AMBISOME (n=343) a été réalisée versus amphotéricine B conventionnelle (n=344) dans le traitement des fièvres persistantes chez des patients neutropéniques malgré une antibiothérapie à large spectre pendant au moins 96 h.

Le critère principal d'efficacité est un critère composite:

- survie au 7^{ème} jour après la fin du traitement
- résolution de la fièvre pendant la période de neutropénie
- absence d'infection fongique émergente pendant l'administration du médicament et 7 jours après l'arrêt du traitement
- résolution d'une infection fongique microbiologiquement confirmée en début de traitement
- absence d'arrêt prématuré pour toxicité ou échec thérapeutique

L'analyse de l'efficacité a été réalisée sur l'ensemble des patients, en fonction de la durée de la neutropénie (durée médiane :7 jours) et dans le sous-groupe à risque des patients allogreffés de moelle.

Le taux de succès global (sur la base du critère composite) a été comparable dans les deux groupes. Le bénéfice maximal 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 et recevant en même temps un ou plusieurs agents néphrotoxiques.

Tolérance

Les réactions fièvre et frissons sont moins fréquentes dans le groupe AMBISOME.

La tolérance rénale (critère : doublement de la créatininémie initiale) est meilleure dans le groupe AMBISOME.

Dans le sous-groupe des patients recevant concomitamment un médicament néphrotoxique AMBISOME diminue le risque d'atteinte de la fonction rénale.

II - Traitement des cryptococcoses neuro-méningées chez le sujet VIH :

Efficacité

Une étude a regroupé 267 patients infectés par le VIH et atteints de cryptococcoses neuro-méningées.

Les patients, répartis en 3 groupes, reçoivent l'un des traitements suivants pendant 15 jours :

- amphotéricine B (0,7 mg/kg/j)
- AMBISOME (3 mg/kg/j)
- AMBISOME (6 mg/kg/j)

et un traitement d'entretien par fluconazole 400 mg/j pendant 8 semaines.

Critère de jugement : négativation des cultures du LCR à 2 semaines.

Résultats :

Les pourcentages de négativation sont comparables dans les trois groupes,

amphotéricine B (0,7 mg/kg/j) : 48%

AMBISOME (3 mg/kg/j) : 58 %

AMBISOME (6 mg/kg/j) : 48 %

Tolérance

Les réactions générales, fièvre et frissons et la néphro-toxicité sont moins fréquentes dans le groupe AMBISOME.

Service médical rendu

Les mycoses systémiques engagent le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit d'un traitement curatif.

En cas d'insuffisance rénale ou d'altération pré-existante et persistante de la fonction rénale, AMBISOME est un traitement de première intention.

Il n'existe pas d'alternative dans les extensions d'indication, en cas d'insuffisance rénale.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Amélioration du service médical rendu

Dans le traitement des cryptococcoses neuroméningées chez le VIH en cas d'insuffisance rénale sous amphotéricine B ou en cas d'altération préexistante de la fonction rénale, AMBISOME apporte amélioration du service médical rendu modeste (niveau III) par rapport à la spécialité FUNGIZONE Injectable (amphotéricine B conventionnelle) en terme de tolérance rénale.

Dans le traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles, la co-administration de médicaments néphrotoxiques est fréquente.

En conséquence dans cette indication AMBISOME représente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la spécialité FUNGIZONE injectable (amphotéricine B conventionnelle) en terme de tolérance rénale.

Stratégie thérapeutique recommandée

Cryptococcoses neuro-méningées

Dans le traitement d'attaque des cryptococcoses neuro-méningées sans caractère de gravité TRIFLUCAN peut être utilisé en alternative à l'amphotéricine B IV qui reste le médicament de référence.

Dans le traitement d'attaque des cryptococcoses neuro-méningées graves, l'amphotéricine B doit être utilisée. Après la phase d'attaque à l'amphotéricine B, TRIFLUCAN oral à la dose de 400mg/j peut être utilisé.

Traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles.

En l'absence de documentation bactériologique (cas le plus fréquent), la persistance de la fièvre au delà de 2 à 5 jours malgré l'administration d'une antibiothérapie antibactérienne à large spectre conduit à la prescription empirique d'un antifongique.

Chez ces patients neutropéniques fébriles, bénéficiant le plus souvent d'une administration concomitante d'un ou plusieurs médicaments néphrotoxiques, AMBISOME représente le seul traitement adapté.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans ses nouvelles indications et posologies de l'AMM.