



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

8 septembre 2010

**ECALTA 100 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion**

**Flacons verre : - poudre : 100 mg poudre - solvant : 30 mL**

**Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant (CIP : 382 047-1)**

**- B/1 flacon de 30 ml (poudre pour solution à diluer pour perfusion : CIP : 395 983-2)**

**Laboratoires PFIZER**

Anidulafungine

Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière.

Date de l'AMM (procédure européenne centralisée) : 20 septembre 2007

Motif de la demande : réévaluation de l'ASMR

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Anidulafungine

### 1.2. Indication

« Traitement des candidoses invasives **chez l'adulte non neutropénique**.

**ECALTA a été étudié essentiellement chez des patients présentant une candidémie et seulement sur un nombre limité de patients ayant des candidoses profondes ou des infections avec abcès en formation (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.1 du RCP) ».**

### 1.3. Posologie

« Le traitement par ECALTA doit être débuté par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des infections fongiques invasives. Des prélèvements destinés à une culture mycologique doivent être effectués avant le début du traitement. Le traitement peut être débuté avant de connaître les résultats de la culture et il pourra être adapté en conséquence par la suite.

Une dose de charge unique de 200 mg doit être administrée le premier jour, suivie d'une dose de 100 mg par jour les jours suivants. La durée du traitement sera fonction de la réponse clinique du patient. En général, le traitement antifongique doit être poursuivi pendant 14 jours au moins après la dernière culture positive.

ECALTA doit être reconstitué avec le solvant fourni à une concentration de 3,33 mg/ml puis dilué à une concentration de 0,36 mg/ml avant l'administration tel qu'indiqué à la rubrique 6.6. du RCP.

Il est recommandé d'administrer ECALTA à une vitesse de perfusion n'excédant pas 1,1 mg par minute (soit 3,0 ml/minute). Les réactions liées à la perfusion sont peu fréquentes lorsque la vitesse de la perfusion d'anidulafungine n'excède pas 1,1 mg/minute.

ECALTA ne doit pas être injecté en bolus.

#### Insuffisance hépatique et rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients qui ayant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, y compris chez les patients dialysés. ECALTA peut être administré avant, pendant ou après des séances d'hémodialyse.

#### Durée du traitement

Les données sont insuffisantes pour recommander un traitement de plus de 35 jours à la dose de 100 mg.

#### Autres populations particulières

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients adultes en fonction du sexe, du poids, de l'origine ethnique, de la sérologie HIV ou chez les patients âgés.

#### Enfants et adolescents

ECALTA ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité. »

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2005)

J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
J02	Antimycosiques à usage systémique
J02AX	Autres antimycosiques à usage systémique
JO2AX06	Anidulafungine

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments de comparaison

Autres échinocandines indiquées dans le traitement des candidoses invasives chez les patients adultes non neutropéniques (Cf. annexe) :

- CANCIDAS (caspofungine), poudre pour solution pour perfusion à 50 mg ou à 70 mg
- MYCAMINE (micafungine), poudre pour solution pour perfusion à 50 mg ou à 100 mg

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des antifongiques à usage systémique, indiqués dans les infections à *Candida sp.*

#### Formes IV :

- FUNGIZONE (amphotéricine B), poudre pour solution injectable à 50 mg
- ABELCET (amphotéricine B lipidique), suspension à diluer pour perfusion à 5 mg/ml
- AMBISOME (amphotéricine B liposomale), poudre pour suspension de liposomes pour perfusion à 50 mg

#### Formes orales et IV

- ANCOTIL (flucytosine), comprimé à 500 mg et Solution pour perfusion à 1%
- TRIFLUCAN (fluconazole), gélules à 100 mg, 200 mg, poudre pour suspension buvable à 200 mg/5ml, solution pour perfusion à 2 mg/ml, et ses génériques
- VFEND (voriconazole), comprimés à 50 mg ou 200 mg, poudre pour suspension buvable à 40 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion à 200 mg

Rappel des indications des traitements comparateurs :

Médicament	Indications
Fluconazole (TRIFLUCAN)	<u>Candidoses systémiques</u> incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites), les candidoses œsophagiennes et les candidoses urinaires. <i>Candida albicans</i> représente la majorité des espèces isolées dans les études cliniques. L'efficacité n'est pas établie dans les infections dues à d'autres espèces de <i>Candida</i> , notamment à <i>Candida glabrata</i> et à <i>Candida krusei</i> (espèce habituellement résistante).
Flucytosine (en association) (ANCOTIL)	Mycoses systémiques sévères à germes sensibles, en alternative ou en relais de la voie parentérale notamment : les candidoses, les cryptococcoses, les chromomycoses et certaines formes d'aspergilloses. Association à un autre antifongique : Il est indispensable d'utiliser le flucytosine en association pour éviter au maximum la sélection de mutants résistants, notamment dans le traitement des candidoses et des cryptococcoses. L'association avec l'amphotéricine B est souvent synergique et jamais antagoniste
Caspofungine (CANCIDAS)	Traitement de la candidose invasive chez les patients adultes
Mycafungine (MYCAMINE)	Traitement de la candidose invasive. La décision d'utiliser MYCAMINE doit tenir compte du risque potentiel de développement de tumeurs hépatiques. Ainsi, MYCAMINE ne doit être utilisé que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée.
Voriconazole (VFEND)	Traitement des infections invasives graves à <i>Candida</i> (y compris <i>C. krusei</i> ) résistant au fluconazole. Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques VFEND devrait principalement être administré aux patients atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital
Amphotéricine B (AMBISOME, ABELCET)	Traitement des mycoses systémiques et/ou profondes à aspergillus et candida
Amphotéricine B (FUNGIZONE)	Mycoses systémiques à germes sensibles

Médicaments	Population de l'indication des candidoses invasives						
	Patients non neutropéniques				Patients neutropéniques	Adultes	Enfants
	Germe fluco-sensible		Germe flucorésistant				
Formes non sévères	Formes sévères	Formes non sévères	Formes sévères				
Anidulafungine	X		X			X	
Fluconazole	X	X			X	X	X
Flucytosine (en association)		X		X	X	X	X
Caspofungine	X	X	X	X	X	X	X
Mycafungine	X	X	X	X	X	X	X
Voriconazole	X	X	X	X	X	X	X
Amphotéricine B	X	X	X	X	X	X	X

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Rappel des conclusions de l'avis précédent

« La documentation de l'efficacité clinique de l'anidulafungine repose principalement sur une étude contrôlée de phase III (VER002-9<sup>1</sup>) dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité et éventuellement la supériorité de l'anidulafungine (200 mg/jour suivi de 100mg/jour) par rapport au fluconazole (800 mg/jour suivi de 400 mg/j) dans le traitement des candidémies et/ou autres formes de candidose invasive. Ne pouvaient être inclus dans cette étude les patients en échec d'un traitement antifongique systémique pour l'infection à *Candida*, les patients ayant été traités plus de 48 heures par un antifongique systémique pour l'infection à *Candida*, les patients ayant une endocardite, une ostéomyélite ou une méningite à *Candida* et ceux avec une infection à *C. krusei* (résistant au fluconazole).

Un total de 256 patients a été inclus dans cette étude dont 245 dans la population en intention de traiter modifiée<sup>2</sup> (127 dans le groupe anidulafungine et 118 dans le groupe fluconazole). La durée médiane de traitement (IV + relais oral par fluconazole) a été de 15 jours dans le groupe anidulafungine et de 14 jours dans le groupe fluconazole, la majorité des patients (74% versus 71,2%) n'ayant pas eu de relais oral par fluconazole.

Le taux de succès clinique<sup>3</sup> et microbiologique (éradication documentée ou présumée) à la fin du traitement IV, critère principal de jugement) a été supérieur dans le groupe anidulafungine à celui du groupe fluconazole (75,6% vs 60,2% ; différence 15,42 %, IC<sub>95%</sub> [3,85 ; 26,99]).

Sur les critères secondaires de jugement (notamment le taux de succès après 6 semaines de suivi) et sur les analyses post-hoc, la réponse thérapeutique observée conforte la non-infériorité de l'anidulafungine par rapport au fluconazole. La tolérance semble bonne, comparable à celle du fluconazole.

La conclusion de la Commission de la Transparence sur cette étude est que, si elle démontre la non-infériorité de l'anidulafungine par rapport au fluconazole, son niveau de preuve en termes de supériorité n'est pas optimal. Par ailleurs, la pertinence clinique des résultats de cette étude est discutable. En effet, le comparateur choisi (fluconazole) a un spectre d'activité plus étroit (*C.krusei* est résistant et *C. glabrata* a une sensibilité dose dépendante) que celui des échinocandines, de l'amphotéricine B et du voriconazole, ce qui explique que certains patients infectés par un candida non-albicans (*C. krusei*) n'aient pas été inclus dans l'étude. L'efficacité clinique de l'anidulafungine a donc été évaluée essentiellement chez des patients non neutropéniques ayant des infections à *C. albicans* (63,8%) et chez un petit nombre de patients infectés par des souches non *albicans*, principalement *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*. Le nombre de patients avec un score APACHE II > 20 était limité, ce qui ne permet pas de conclure sur l'efficacité chez ces patients ayant un pronostic plus sévère.

Les données disponibles ne permettent donc pas de situer précisément cette spécialité par rapport aux médicaments recommandés dans la prise en charge actuelle, en particulier chez les patients atteints d'une infection sévère ou résistante au fluconazole. »

<sup>1</sup> Reboli AC et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med 2007; 356(24):2472-82.

<sup>2</sup> ITTm : Patients ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude et ayant une hémoculture positive à *Candida* provenant d'un site normalement stérile dans les 96 heures précédent l'inclusion dans l'étude.

<sup>3</sup> Le succès clinique : résolution des signes et symptômes de l'infection à *Candida sp*, pas d'utilisation d'autres antifongiques systémiques ou de fluconazole oral additionnel ; amélioration : résolution non complète des signes et symptômes de l'infection à *Candida*, pas d'utilisation d'autres antifongiques systémiques ou de fluconazole oral additionnel

### 3.2. Nouvelles données cliniques

A l'appui de la demande de réévaluation de l'ASMR, le laboratoire a présenté les résultats :

- d'une analyse en sous-groupe de l'étude randomisée en double aveugle de non infériorité de l'anidulafungine par rapport au fluconazole chez des patients non neutropéniques ayant essentiellement une candidémie (Reboli 2007) ;
- d'une comparaison indirecte des traitements antifongiques recommandés dans la prise en charge des candidoses invasives (Mills 2009)

Des données d'utilisation d'ECALTA sont également rapportées par le laboratoire.

La Commission note, en revanche, que l'on ne dispose toujours pas de données cliniques comparatives versus amphotéricine B ou versus une autre échinocandine (caspofungine, micafungine) ou versus voriconazole, ni d'informations documentant l'efficacité de l'anidulafungine dans les candidoses disséminées.

Des recommandations d'utilisation des antifongiques sont également présentées dans l'argumentaire développé par le laboratoire. Elles sont prises en compte dans le chapitre « Place dans la stratégie thérapeutique » de cet avis.

#### 3.2.1. Analyse en sous-groupes

Les résultats de l'étude dans la population ITTm ont été rappelés et commentés au 3.1.

L'analyse en sous-groupes a concerné des patients classés « sévères » et définis comme suit :

- patients de réanimation identifiés à l'aide des dossiers hospitaliers disponibles parmi les 245 patients inclus dans l'étude.
- patients ayant au moins une dysfonction d'organe à l'inclusion ; ces patients ont été repérés sur la base des critères suivants :
  - dysfonction cardiaque définie par la prescription d'un vasopresseur dans les 24 heures précédant l'inclusion dans l'étude ;
  - dysfonction rénale avec clairance de la créatinine < 30 mL/min ou nécessité d'une dialyse à l'inclusion ;
  - dysfonction respiratoire avec une ventilation mécanique et/ou une insuffisance respiratoire documentée ;
  - dysfonction hépatique avec une bilirubinémie deux fois supérieure à la normale ou des taux d'ALAT, ASAT ou de phosphatase alcaline cinq fois supérieures à la normale.

L'analyse statistique a comparé les taux de succès à la fin du traitement IV à l'aide du test de Fisher dans les sous-groupes d'intérêt. La mortalité toutes causes a été mesurée à 14 jours et à 28 jours selon la même méthode.

La survie à 14 et 28 jours a été évaluée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier dans la population de réanimation et/ou ayant une dysfonction d'organe.

Rappel : le critère primaire de l'étude a été le taux de succès (clinique et microbiologique) à la fin du traitement IV dans la population en intention de traiter modifiée.

Les critères secondaires de jugement ont été la survie et la mortalité toutes causes à 14 et 28 jours.

#### Résultats

L'analyse concerne 165 patients hospitalisés en réanimation et/ou souffrant de dysfonctions d'organes (63 patients de réanimation, 52 avec une dysfonction rénale, 62 avec une insuffisance respiratoire, 85 avec une dysfonction hépatique et 33 avec une dysfonction cardiaque).

Parmi eux, 92 patients ont été randomisés dans le groupe anidulafungine et 73 dans le groupe fluconazole.

Aucune différence entre les groupes de traitement n'a été identifiée concernant les caractéristiques démographiques et cliniques.

Aucune différence significative des taux de réponse entre les deux bras n'a été mise en évidence dans ces différents sous-groupes :

### Taux de réponse par sous-groupes de patients

	Anidulafungine, n (%)	Fluconazole, n (%)	p value
Patients de réanimation	24/35 (68,6)	13/28 (46,4)	0,12
Insuffisance rénale	22/28 (78,6)	15/24 (62,5)	0,23
Insuffisance hépatique	33/45 (73,3)	21/40 (52,5)	0,07
Insuffisance respiratoire	21/36 (58,3)	10/26 (38,5)	0,20
Insuffisance cardiovasculaire	6/13 (46,2)	8/20 (40,0)	1,0

Shorr et al, 2008

Aucune différence significative sur la survie à 14 jours des patients de réanimation et/ou ayant une (des) dysfonction(s) d'organe(s) entre les deux bras n'a été mise en évidence (figure 2 Shorr et al 2008).

Au total, comme l'indique le laboratoire, « ces résultats ne permettent pas de conclure à la supériorité de l'anidulafungine ou du fluconazole dans ces sous-groupes de patients, compte-tenu des biais méthodologiques inhérents aux analyses en sous-groupes post hoc. »

#### 3.2.2. Comparaison indirecte

La méta-analyse<sup>4</sup> (comparaisons indirectes) est recevable par la commission de la Transparence (méthodologie et techniques statistiques utilisées).

- Concernant la comparaison anidulafungine versus fluconazole :

Etant donné l'architecture du réseau d'essais identifiés par la méta-analyse de Mills, et l'existence d'un seul essai comparant directement A vs F, la méta-analyse n'apporte rien de plus que le seul essai existant (Reboli et al 2007) et déjà analysé par la Transparence dans un précédent avis.

- Concernant la comparaison anidulafungine versus les autres médicaments de la prise en charge des candidoses invasives de l'adulte :

L'utilisation de la méta-analyse de Mills pour cet objectif est discutable :

- La disparité des essais entre eux (critères d'inclusion des patients, absence de neutropénie, résistances de la levure, etc.) n'a pas été détaillée dans la publication,
- Il existe plusieurs situations d'hétérogénéité significative des effets thérapeutiques dans la méta-analyse,
- Le comparateur de référence n'a pas été systématiquement l'anidulafungine,
- L'absence de différence significative ne permet pas de conclure à une équivalence entre anidulafungine et les autres médicaments que fluconazole, l'hypothèse testée dans la méta-analyse s'inscrivant dans une approche de « supériorité ».

Ainsi, le changement de comparateur (autres médicaments à la place du fluconazole n'apparaît pas justifié à la seule lecture de la méta-analyse de Mills.

#### 3.2.3. Autre(s) donnée(s)

Des données d'utilisation des pays dans lesquels ECALTA est commercialisé depuis au moins un an avec un niveau de vente suffisant sont fournies et analysées par le laboratoire : parmi les pays de l'Union Européenne, il s'agit de l'Allemagne, l'Espagne et l'Autriche.

<sup>4</sup> Edward J Mills\* et al. Antifungal treatment for invasive Candida infections: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2009;8:23 doi:10.1186/1476-0711-8-23

Selon le laboratoire, ces données de vente montreraient « qu'ECALTA n'est pas utilisé à la place du fluconazole mais de CANCIDAS. La commercialisation d'ECALTA n'a pas été associée à une diminution du nombre de journée de traitement par fluconazole. Elle semble, en revanche, avoir entraîné une diminution de la part de marché en chiffre d'affaire de CANCIDAS dans le marché des antifongiques systémiques intraveineux : de 52 à 49% en Allemagne, 43 à 40% en Espagne et de 50 à 38% en Autriche. »

Commentaires :

- D'autres antifongiques peuvent être prescrits en cas de candidose invasive chez les patients non neutropéniques comme l'amphotéricine B en cas de forme sévère et le voriconazole en cas de souche résistante au fluconazole.
- Les candidoses invasives recouvrent diverses situations cliniques : patients neutropéniques ou non neutropéniques, formes sévères (patient hémodynamiquement instable selon l'IDSA), souches non sensibles ou résistantes au fluconazole, ...). La stratégie thérapeutique d'utilisation des différents antifongiques tient compte de la situation clinique (pas seulement de la présence ou non d'une neutropénie).
- Les pratiques peuvent varier en fonction de l'écologie fongique et des habitudes de prescription locales.

Au total, ces données de vente (partielles) paraissent peu pertinentes pour appréhender une éventuelle modification des prescriptions d'antifongiques pour la prise en charge des candidoses invasives après la commercialisation d'ECALTA.

### **3.3. Conclusion**

Les données présentées par le laboratoire n'apportent pas d'informations cliniques nouvelles permettant de préciser la place de l'anidulafungine dans la prise en charge des patients adultes ayant une candidose invasive notamment en cas de souche résistante au fluconazole ou dans les formes sévères (avec ou sans neutropénie associée).

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Les candidoses invasives sont des infections graves en raison du risque d'évolution vers un choc septique et du taux de mortalité élevé qu'elles induisent.

#### Intérêt de santé publique

Les candidoses invasives chez les patients non neutropéniques sont des situations cliniques graves engageant le pronostic vital qui constituent un fardeau de santé publique faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration des traitements de ces candidoses invasives et en particulier de celles résistantes au fluconazole et certaines formes très sévères, est un besoin thérapeutique important mais ne constitue pas un besoin de santé publique prioritaire.

En l'absence de démonstration de l'efficacité d'ECALTA chez les patients atteints de candidémie résistante au fluconazole et chez les patients atteints de candidoses invasives profondes (endocardite, ostéomyélite, méningite), la transposabilité des résultats de cet essai n'est pas assurée. En effet, le profil des patients pour lesquels un besoin d'un nouvel antifongique est attendu, ne correspond pas au profil des patients de l'essai. Il n'est donc pas attendu d'impact en termes de morbidité dans cette population cible.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité.

ECALTA entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

- Chez les patients adultes non neutropéniques, dans la majorité des cas, le fluconazole reste le traitement de référence, ECALTA représente alors une alternative comme les autres échinocandines.

- En cas de suspicion de souche résistante au fluconazole ou si le patient a été exposé aux azolés antérieurement, le voriconazole, les échinocandines et l'amphotéricine B liposomale sont les traitements de choix. ECALTA n'a pas été évaluée dans ces situations cliniques ni en cas de candidoses disséminées.

Le service médical rendu par cette spécialité est important dans le traitement des candidoses invasives chez les patients non neutropéniques.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence de données cliniques permettant de situer précisément cette spécialité par rapport aux médicaments recommandés dans la prise en charge actuelle, en particulier chez les patients atteints d'une infection sévère ou résistante au fluconazole, la Commission maintient le libellé d'ASMR attribué le 16 avril 2008, à savoir :

« Compte tenu de la différence observée modeste de quantité d'effet par rapport au fluconazole, du niveau de preuve non optimal de la démonstration de la supériorité et des doutes sur la transposabilité des résultats en vie réelle, la Commission considère que la spécialité ECALTA n'a pas démontré d'amélioration du service médical rendu par rapport aux spécialités à base de fluconazole avec un niveau de preuve suffisant (ASMR V). Elle constitue un moyen thérapeutique supplémentaire, dont la place dans la stratégie thérapeutique mérite d'être précisée. »

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

#### Stratégies thérapeutiques des candidoses systémiques chez l'adulte non neutropénique

La conférence de consensus « Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte<sup>5</sup> » de 2004, discutée dans l'avis précédent, recommandait l'utilisation de l'amphotéricine B en l'absence d'insuffisance rénale (créatinémie < 1,5 fois la normale) ou du fluconazole sauf chez le patient neutropénique ou ayant reçu au préalable du fluconazole. Chez les patients insuffisants rénaux ayant reçu du fluconazole ou recevant au moins 2 traitements néphrotoxiques ; la caspofungine ou l'amphotéricine B liposomale sont recommandées. En cas de souche sensible au fluconazole, un relais par fluconazole est préconisé et en cas de souche résistante ou de sensibilité dose dépendante, un traitement par amphotéricine B, voriconazole, caspofungine ou amphotéricine B liposomale est prescrit. En cas de candidémie, la durée de traitement est de 2 semaines après la dernière hémoculture positive. Le retrait du cathéter intravasculaire est recommandé.

Depuis cette conférence de consensus, une actualisation de la recommandation américaine de l'IDSA et les préconisations de deux groupes d'experts (l'un européen, l'autre français) sont présentées par le laboratoire :

#### **Selon les recommandations américaines actualisées en 2009 de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America<sup>6</sup>) :**

- Fluconazole (800 mg suivi de 400 mg/jour) ou une échinocandine (caspofungine 50 mg suivi de 70 mg/jour, micafungine 100 mg/jour, anidulafungine 200 puis 100 mg/jour) est recommandé en première ligne de traitement pour les patients adultes (A-I). Le panel d'experts recommande une échinocandine pour les patients modérés à sévères ou exposés préalablement aux azolés (A-III). Le fluconazole est recommandé pour les patients moins sévères, non exposés précédemment aux azolés (A-III).
- Le passage d'une échinocandine au fluconazole est recommandé pour les patients infectés par des *Candida* sensibles au fluconazole (i.e. *Candida albicans*) et cliniquement stables (A-II).
- Pour les infections à *Candida glabrata*, une échinocandine est recommandée (B-III). Le passage au fluconazole n'est recommandé qu'en cas de confirmation de la sensibilité de la souche (B-III). Pour les patients ayant précédemment reçu du fluconazole ou du voriconazole et dont la situation clinique s'est améliorée avec une négativation des hémocultures, le traitement peut être poursuivi (B-III).
- Pour les infections à *Candida parapsilosis*, le traitement par fluconazole est recommandé (B-III). Pour les patients ayant précédemment reçu une échinocandine et dont la situation clinique s'est améliorée avec une négativation des hémocultures, le traitement peut être poursuivi (B-III).
- L'amphotéricine B (0,5 – 1 mg/kg/jour) ou sa formulation lipidique (3-5 mg/kg) sont des alternatives en cas d'intolérance ou d'indisponibilité d'autres antifongiques (A-I). Le passage de l'amphotéricine B au fluconazole est recommandé pour les patients dont les isolats sont sensibles au fluconazole et cliniquement stables (A-1).
- Le voriconazole (400 mg puis 200 mg deux fois par jour) est efficace dans le traitement des candidémies (A-1) mais offre peu d'avantages par rapport au fluconazole et est recommandé en relais oral dans les cas de candidoses à *Candida krusei* et à *Candida glabrata* sensible au voriconazole (B-III).
- La durée de traitement recommandée pour les candidémies est de deux semaines après la négativation des hémocultures et la résolution des symptômes attribuables à la candidémie (A-III).

<sup>5</sup> Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF : Prise en charge des aspergilloses et candidoses invasives de l'adulte. Elsevier SAS. 2004.

<sup>6</sup> Pappas P, Kauffmann C, Andes D et al, Clinical Practice Guidelines for the management of candidiasis : 2009 update by the infectious disease society of America. Clinical Infectious Disease 2009 ;48: 503-535.

- Le retrait du cathéter est fortement recommandé chez les patients non neutropéniques (A-II).

**Selon les recommandations d'un groupe d'experts européens sur la prise en charge des candidoses invasives et des candidémies de l'adulte dans les unités de soins intensifs (Guery et al., 2008<sup>7</sup>)**

Ces recommandations s'appuient sur une revue de la littérature suivie d'une discussion d'experts européens. Chez les patients hémodynamiquement instables en choc septique ou ayant des signes de sepsis sévère un antifongique à large spectre ayant une toxicité faible est recommandé. Dans ce cas, les échinocandines représentent le traitement de choix. Le passage au fluconazole ou au voriconazole est recommandé une fois le patient stabilisé et la sensibilité des espèces confirmée.

**Selon les recommandation de bon usage des antifongiques dans les candidoses invasives de la Commission de l'AP-HP (COMAI, 2009<sup>8</sup>)**

Chez les patients non neutropéniques, le traitement de 1<sup>ère</sup> intention est le fluconazole « qui peut être utilisé dans la plupart des cas, sauf dans les formes sévères ou si le patient a été exposé aux azolés antérieurement. Sinon, les échinocandines<sup>9</sup> (caspofungine, micafungine, anidulafungine) et l'amphotéricine B liposomale (AMBISONE) sont les traitements de 1<sup>ère</sup> intention.

De plus,

« En raison de la néphrotoxicité de l'amphotéricine B liposomale, les échinocandines seront préférées dans les formes sévères et hémodynamiquement instables »

« L'amphotéricine B liposomale sera préférée en 1<sup>ère</sup> intention en cas de suspicion d'une autre levure que *Candida* sp (comme *Cryptococcus*) »

« La décision d'utiliser la micafungine doit tenir compte du risque potentiel de développement de tumeurs hépatiques. MYCAMINE ne doit être utilisé que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas approprié ».

**Commentaires**

Ces recommandations ne font pas de distinction entre caspofungine, micafungine et anidulafungine chez les patients adultes non neutropéniques. Elles ne tiennent pas compte des différences dans leur champ d'indication selon les AMM européennes et des niveaux de preuve d'efficacité. Ainsi, chez les patients neutropéniques et en pédiatrie, la prescription d'ECALTA, quoique recommandée par l'IDSA, n'est pas validée par une AMM européenne.

➤ **Place de l'anidulafungine (ECALTA) dans la prise en charge des candidoses invasives de l'adulte**

Selon l'avis du 16 avril 2008, « ECALTA pourrait prétendre aux mêmes indications que la caspofungine. Mais contrairement à la caspofungine, ECALTA n'a pas l'AMM en cas de neutropénie. Son spectre d'activité in vitro fait attendre une activité in vivo sur les *Candida non albicans*. Mais les données d'efficacité clinique sont limitées pour les infections à *Candida albicans* résistants au fluconazole ou à *Candida non albicans* (54 patients dans l'étude VER002-9). »

Note : dans ces situations, d'autres échinocandines ou le voriconazole ont une efficacité mieux documentée.

<sup>7</sup> Guery B, Arendrup M, Auzinger G et al, Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non neutropenic intensive care unit patients : Part II. Treatment. Intensive Care Med. 2009 ; 35(2) :206-14.

<sup>8</sup> COMAI de l'AP-HP, Candidoses invasives/Aspergillose invasives. Stratégies thérapeutiques. Juillet 2009.

<sup>9</sup> Seules la caspofungine et la micafungine sont inscrits à cette date sur la liste hors GHS.