



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 avril 2008

ECALTA 100 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion
Boîte de 1 flacon en verre de 30 ml (CIP : 382 047-1)

Laboratoires PFIZER
anidulafungine

Code ATC : JO2AX06

Liste I
Médicament soumis à prescription hospitalière.

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

Motif de la demande : Inscription collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

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 (voir rubrique 5.2 du RCP).

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 (voir rubrique 5.2).

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 (voir rubrique 5.2). »

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
- J02AX06 - anidulafungine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Il s'agit des autres échinocandines indiquées dans traitement des candidoses invasives chez l'adulte.

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

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des antifongiques à usage systémiques, 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

Forme orale

- NIZORAL (kétoconazole), comprimé 200 mg

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Trois études ont été versées au dossier :

- Deux étude de phase III : une étude comparative *versus* fluconazole (VER002-9)¹ et une étude non-comparative (VER002-9B)
- Une étude de phase II, non comparative (VER002-6)

3.1. Efficacité

Le dossier clinique repose principalement sur une étude contrôlée de phase III (VER002-9) dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité de l'anidulafungine à celle du fluconazole dans le traitement des candidémies et/ou autres formes de candidose invasive.

➤ Méthodologie

Population

Patients (âgés de 16 ans et plus) ayant un diagnostic de candidémie ou d'autres formes de candidose invasive. Le diagnostic était basé sur une hémoculture positive à *Candida* dans les 96 heures précédant la randomisation ou une culture positive à *Candida* sur au moins un site normalement stérile, et une preuve clinique d'infection (température > 38°C, hypothermie, pression systolique < 100 mmHg ou chute de plus de 30 mmHg par rapport à la valeur de base,

¹ Reboli AC et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2007 Jun 14;356(24):2472-82.

signes ou symptômes d'une candidémie/candidose invasive, signes radiologiques évocateurs d'une candidose invasive).

Ne pouvaient être inclus dans cette étude :

- les patients ayant une endocardite, une ostéomyélite ou une méningite à *Candida* et ceux avec une infection à *C. krusei*.
- les patients ayant été traités plus de 48 heures par un antifongique systémique pour le traitement de l'infection à *Candida*,
- les patients en échec à un traitement antifongique systémique pour le traitement de l'infection à *Candida*,
- les patients ayant reçu un traitement prophylactique par fluconazole, itraconazole ou voriconazole de plus d'une semaine dans les 30 jours précédant l'inclusion,

Traitements

Les patients éligibles (N = 261) ont été randomisés (ratio 1:1), après stratification selon le score APACHE II à l'inclusion (≤ 20 et >20) et l'absence ou la présence d'une neutropénie ($PNN \leq 500$ et > 500 cellules/ m^3), pour recevoir :

- Anidulafungine IV (N=132), administrée à une dose de charge de 200 mg/j le premier jour suivie d'une dose d'entretien de 100 mg/jour,
- Fluconazole IV (N=129), administré à une dose de charge de 800 mg/j le premier jour suivie d'une dose d'entretien de 400 mg/jour.

Les patients devaient recevoir le traitement pendant une durée minimale de 14 jours après la première hémoculture négative et l'amélioration des signes et symptômes de la candidémie ou de la candidose invasive. La durée totale de traitement ne devait pas excéder 42 jours.

Les patients des deux groupes de l'étude pouvaient passer au fluconazole oral après 10 jours au moins de traitement intraveineux, s'ils pouvaient tolérer un traitement oral et s'ils avaient été afébriles pendant 24 heures au moins et si l'hémoculture la plus récente était négative à *Candida sp.*

Critères de jugement

Le critère principal de jugement était le taux de succès (succès clinique et microbiologique) à la fin du traitement IV dans la population en intention de traiter modifiée (ITTm)².

Le succès clinique était défini par la guérison (résolution des signes et symptômes de l'infection à *Candida*, pas d'utilisation d'autres antifongiques systémiques ou de fluconazole oral additionnel) ou l'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). Le succès microbiologique était défini par l'éradication documentée ou présumée des *Candida*.

Un patient était considéré comme en échec en cas d'échec clinique ou microbiologique. En cas de réponse clinique et/ou microbiologique indéterminée, le patient était classé comme indéterminé.

Hypothèses d'évaluation

Le plan expérimental de cette étude était conçu pour démontrer la non-infériorité de l'anidulafungine par rapport au fluconazole et éventuellement la supériorité de l'anidulafungine si la non-infériorité était démontrée.

L'anidulafungine devait être considéré comme non-inférieure au fluconazole si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les taux de succès clinique et microbiologique (anidulafungine – fluconazole) à la fin du traitement IV était supérieure à -20%. La supériorité devait être établie si borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% était positive.

² 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 précédant l'inclusion dans l'étude.

➤ Résultats

Deux cent cinquante-six patients, âgés de 16 à 91 ans, ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de traitement.

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient similaires dans les deux groupes de traitement. L'âge moyen était de 57 ans dans le groupe anidulafungine et de 59 ans dans le groupe fluconazole.

La majorité des patients (environ 80%) avait un score Apache II ≤ 20 (score moyen : $15 \pm 7,7$ vs $14,4 \pm 6,8$) et très peu de patients étaient neutropéniques (2% vs 3%). Les principales pathologies sous-jacentes étaient : diabète et maladie métabolique (35% vs 25%) insuffisance rénale (37 versus 36%), choc septique (46% versus 42%), maladie néoplasique (22% versus 23%). Six pour cent et 4% des patients avaient récemment subi une greffe d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques.

Les agents pathogènes les plus fréquemment isolés ont été : *C. albicans* (63,8 % dans le groupe anidulafungine versus 59,3 % dans le groupe fluconazole), *C. glabrata* (15,7 % vs 25,4 %), *C. parapsilosis* (10,2 % vs 13,6 %) et *C. tropicalis* (11,8 % vs 9,3 %). Très peu d'isolats n'étaient pas sensibles au fluconazole in vitro (10/242).

Dans les deux groupes de traitement, le fluconazole était le traitement empirique le plus fréquemment administré dans les 48 heures précédant l'inclusion (62,6% versus 68,8%).

La durée médiane de traitement était de 15 jours dans le groupe anidulafungine et de 14 jours dans le groupe fluconazole. La majorité des patients (74% versus 71,2%) n'a pas eu de relais oral par fluconazole.

Tableau 1 : Taux de succès global dans l'étude VER002-9

		Anidulafungine n/N (%)	Fluconazole n/N (%)	Différence % (IC à 95%)
Fin du traitement IV	Population PP	90/103 (87,4)	68/91 (74,7)	12,65 (1,66 ; 23,65)
	Population en ITTm	96/127 (75,6)	71/118 (60,2)	15,42 (3,85 ; 26,99)
Fin du traitement (IV + oral)	Population PP	88/103 (85,4)	64/87 (73,6)	11,87 (0,37 ; 23,37)
	Population en ITTm	94 /127 (74,0)	67/118 (56,8)	17,24 (5,49 ; 28,99)
Suivi de 2 semaines	Population PP	71/ 88 (80,7)	51/ 76 (67,1)	13,58 (0,17 ; 26,98)
	Population en ITTm	82 /127 (64,6)	58 / 118 (49,2)	15,41 (3,14 ; 27,68)
Suivi de 6 semaines	Population PP	59/79 (74,7)	43/ 69 (62,3)	12,36 (-2,56 ; 27,29)
	Population en ITTm	71/ 127 (55,9)	52 /118 (44,1)	11,84 (- 0,60 ; 24,28)

Population 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 précédant l'inclusion dans l'étude.

Population PP : Patients de la population ITTm n'ayant aucune violation du protocole

Sur le critère principal de jugement, anidulafungine a été supérieur au fluconazole sur la réponse globale à la fin du traitement IV dans la population mITT. Le taux de succès global a été de 75,6% dans le groupe anidulafungine versus 60,2% dans le groupe fluconazole (différence 15,42% ; IC à 95% [3,85 ; 26,99]).

Une analyse complémentaire a été réalisée à la demande du CHMP avec une révision de la définition du succès (succès clinique défini par la guérison ; et l'amélioration considérée comme un échec). Les taux de succès observés (67,7 % versus 57,6 % ; IC 95% de la différence [-1,98 ; 22,16]) confortent la non-infériorité de l'anidulafungine par rapport au fluconazole.

A la fin des 6 semaines de suivi post-thérapeutique, l'anidulafungine a été non-inférieur au fluconazole (74,7 % vs 62,3% ; IC 95% de la différence [-2,56 ; 27,29]).

Les taux de succès microbiologiques à la fin du traitement IV ont été plus importants dans le groupe anidulafungine que dans le groupe fluconazole pour l'ensemble des espèces de *Candida sp* isolées (88% vs 76% ; p=0,02) et pour *Candida albicans* (95% vs 81% ; p=0,01).

Pour les infections à *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* et autres espèces de *Candida*, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

Dans les analyses en sous-groupes réalisées selon le score APACHE II, les taux de succès observés chez les patients ayant un score APACHE II ≤ 20 ont été plus importants dans le groupe anidulafungine (81,2%) que dans le groupe fluconazole (61,2%). Par contre chez les patients ayant un score APACHE II > 20 , les taux de succès ont été plus faibles et similaires entre les deux groupes de traitement (53,8% vs 55%).

Le taux de mortalité toute cause a été de 22,8% (29/127) dans le groupe anidulafungine versus 31,4% (37/118) dans le groupe fluconazole, différence non significative.

Etude supportive

L'étude VER002-9B est une étude non comparative additionnelle à l'étude VER002-9 (N = 33 patients). Pouvaient être inclus dans cette étude, contrairement à l'étude VER002-9 :

- les patients ayant eu un traitement prophylactique par fluconazole, itraconazole ou voriconazole pendant au moins 1 semaine dans les 30 jours précédant l'inclusion,
- les patients traités par terféndine ou cisapride,
- les patients infectés par des *Candida krusei*
- les patients ayant une hypersensibilité connue aux azolés.

Les taux de succès clinique et microbiologique observés dans cette étude confortent les résultats observés dans l'étude pivot VER002-9. Cependant, ces données sont actuellement limitées et ne permettent pas de conclure sur ces points d'intérêt.

3.2. Tolérance

Trois études (une étude comparative *versus* fluconazole, deux études non-comparatives) ont évalué l'efficacité de l'anidulafungine chez des patients avec une candidémie et chez un nombre limité de patients avec des candidoses profondes.

Au total, 204 patients ont reçu la dose quotidienne recommandée de 100 mg ; la durée moyenne du traitement intraveineux chez ces patients a été de 13,5 jours (intervalle : 1 à 38 jours). La durée de traitement par l'anidulafungine a été égale ou supérieure à 14 jours chez 119 patients. En général, les événements indésirables ont été d'intensité légère à modérée et ont rarement nécessité l'arrêt du traitement.

Des réactions liées à la perfusion ont été décrites avec l'anidulafungine : bouffées vasomotrices/bouffées de chaleur (2,3 %), prurit (2,3 %), éruption cutanée (1,5 %) et urticaire (0,8 %). Les autres effets indésirables liés au traitement survenus chez ≥ 1 % des patients ont été une hypokaliémie (3,1 %), une diarrhée (3,1 %), une augmentation des ALAT (2,3 %), une augmentation des enzymes hépatiques (1,5 %), de la phosphatase alcaline sanguine (1,5 %) et de la bilirubine sanguine (1,5 %).

Globalement, les données disponibles montrent un profil de tolérance de l'anidulafungine dans le traitement des candidoses invasives similaire à celui du fluconazole.

La commercialisation de l'anidulafungine est conditionnée par un plan de gestion de risque afin de suivre plus particulièrement les risques identifiés importants (réactions liées à l'injection, événements hépatobiliaires) et potentiellement importants (convulsions, réactions liées à l'injection majorées par la prise d'anesthésiques, allongement du QT/torsade de pointes), le développement des résistances ainsi que d'apporter des données concernant les populations pour lesquelles l'expérience est limitée : population pédiatrique, patients neutropéniques, femmes enceintes et femmes qui allaitent, personnes âgées.

3.3. Conclusion

La documentation de l'efficacité clinique de l'anidulafungine repose principalement sur une étude contrôlée de phase III (VER002-9) 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 modifiée³ (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 clinique⁴ et microbiologique (éradication documenté ou présumé) 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_{95%} [3,95 ; 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 résistant au fluconazole.

³ 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 précédant l'inclusion dans l'étude.

⁴ 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

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 les taux de mortalité élevés qu'elles induisent.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

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 morbi-mortalité dans cette population cible.

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

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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

La prise en charge actuelle des candidémies chez l'adulte a été définie dans la conférence de consensus « Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte » en mai 2004.

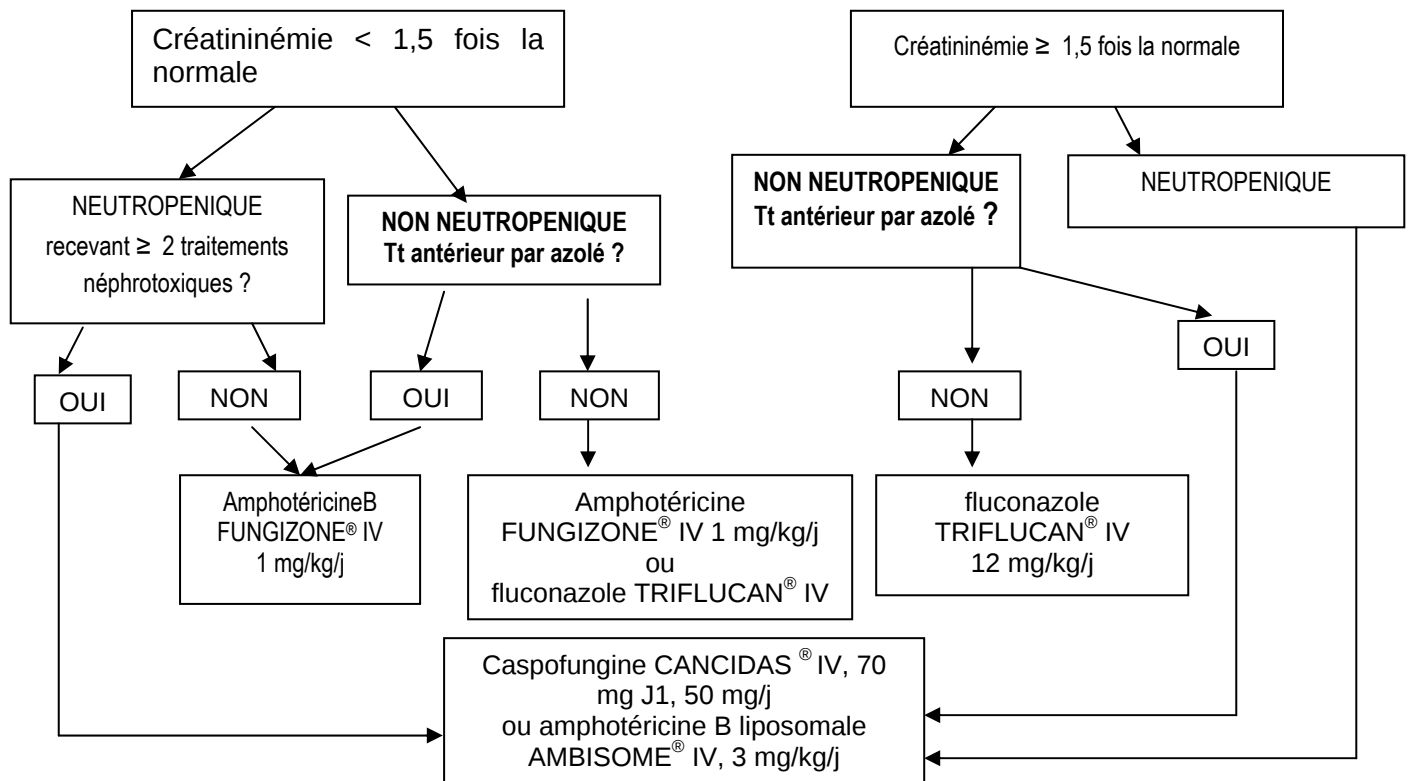
➤ Stratégies thérapeutiques des candidoses systémiques

La conférence de consensus de 2004 recommande dans le traitement des candidoses systémiques 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.

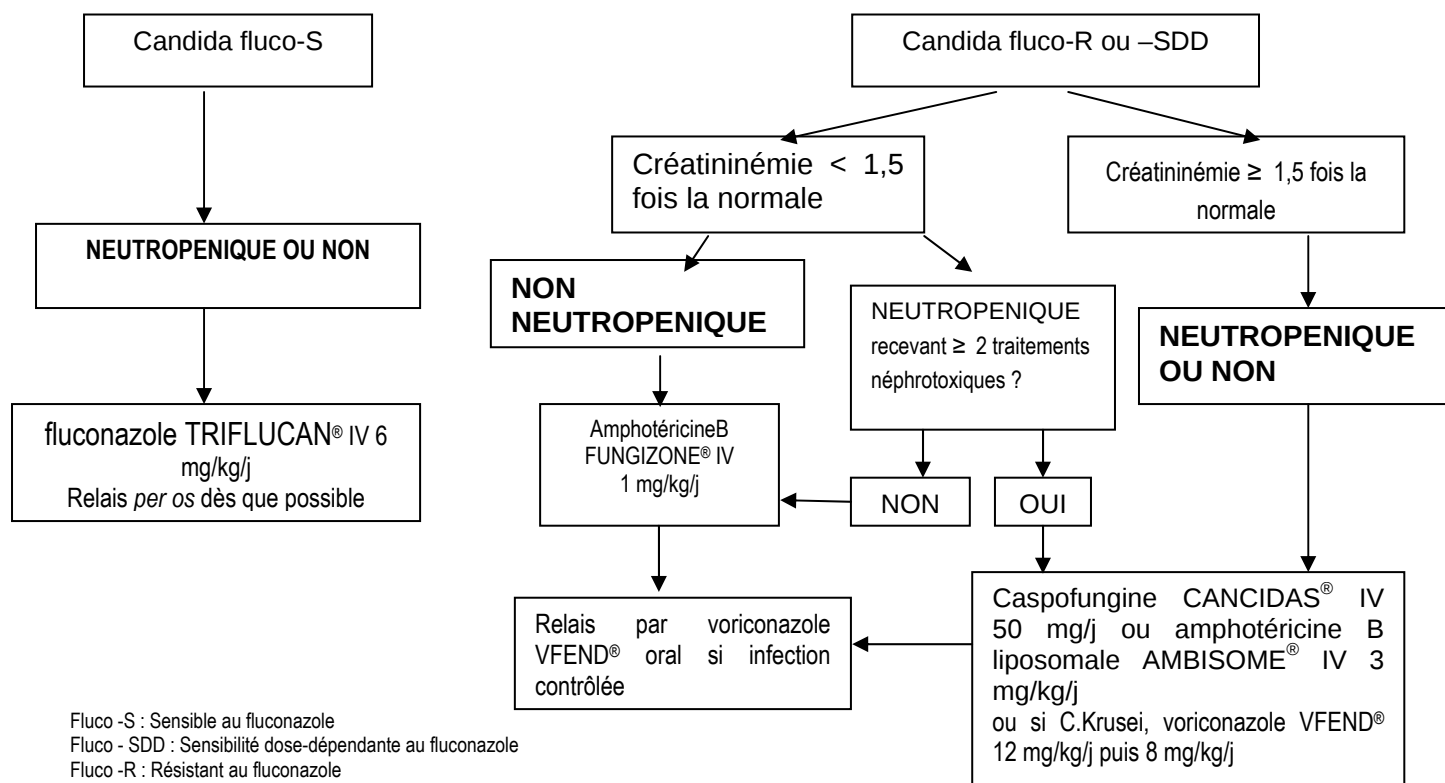
Les stratégies thérapeutiques⁵ selon le genre et l'espèce après isolement d'une levure et avant ou après identification de l'espèce sont décrites dans les arbres de décisions présentés ci-dessous.

Figure 1 : Stratégie thérapeutique après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce



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

Figure 2 : Stratégie thérapeutique après identification de l'espèce de *Candida*



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

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).

4.4. Population cible

La population cible d'ECALTA correspond aux patients adultes non neutropéniques atteints de candidose invasive.

L'incidence des candidémies peut être évaluée entre 0,20 et 0,29 candidémies pour 1000 admissions^{6,7}. D'après l'étude de Richet⁵ sur l'incidence des candidémies, la proportion de patients non neutropéniques peut être estimée à 77%.

Le nombre de séjours de plus de 24 heures dans les services Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO) en 2004 dans les hôpitaux privés et publics est de 9 862 000⁸.

Selon ces données, le nombre de candidémies peut être estimé entre 1973 et 2860 /an.

La population cible correspondant au traitement des candidémies chez le patient non neutropénique peut donc être estimée entre **1500** et **2200** /an.

⁶ TORTORANO A.M, PEMAN J, BERNHARDT H, KLINGSPOR L, KIBBLER C.C, FAURE O, BIRAGHI E, CANTON E, ZIMMERMANN K, SEATON S, GRILLOT R. The ECMM Working Group on Candidemia, Epidemiology of candidemia in Europe : results of 28-Month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Hospital-Based Surveillance Study, Eur J Microbiol Infect Dis, 2004, 23 : 317-22

⁷ RICHET H, ROUX P, DES CHAMPS C, ESNAULT Y. Candidemia in French Hospitals : incidence rates and characteristics, Clin Microbiol Infect, 2002, 8 : 405-412

⁸ DREES. L'activité des établissements de santé en 2004 en hospitalisation complète et partielle. N°456, Décembre 2005.

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 et aux posologies de l'AMM.