

AVIS DE LA COMMISSION

3 avril 2002

CASPOFUNGIN MSD 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion intraveineuse, flacon de 10 ml et flacon de 10ml avec système de transfert
CASPOFUNGIN MSD 70 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion intraveineuse, flacon de 10 ml

Laboratoires MSD

acétate de caspofungine

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM : 24 octobre 2001

Motif de la demande : inscription Collectivités

1 - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

acétate de caspofungine

1.2 Originalité

Antifongique d'une nouvelle classe, les échinocandines.

1.3 Indication

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.

1.4 Posologie

Le traitement par caspofungine (Caspofungin MSD) doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge des infections fongiques invasives.

Après reconstitution et dilution, la solution doit être administrée en perfusion intraveineuse lente en 1 heure de temps environ. Ne pas mélanger à d'autres médicaments ni perfuser la solution avec d'autres médicaments, car aucune donnée n'est disponible sur sa compatibilité avec d'autres substances, additifs et médicaments administrés par voie intraveineuse

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, l'administration ultérieure de caspofungine (Caspofungin MSD 70 mg) est recommandée.

La durée du traitement 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 et des signes.

Se référer au résumé des caractéristiques du produit.

1.5 Propriétés pharmacodynamiques

Des études in vitro et in vivo démontrent que l'exposition d'*Aspergillus* à la caspofungine entraîne une lyse et la mort des extrémités des filaments mycéliens et des sites où se produisent la croissance et la division des cellules.

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement dans la classification 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 de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison :

Il n'existe pas de médicament comparable dans la population limitée des adultes réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou à l'itraconazole.

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

- amphotéricine B (FUNGIZONE poudre pour préparation injectable – ABELCET suspension pour perfusion – AMBISOME poudre pour suspension pour perfusion)

- itraconazole (SPORANOX gélules)

3 – ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1 Efficacité

3.1.1 Etude ouverte non comparative évaluant l'efficacité et la tolérance de la caspofungine.

N = 58 patients adultes (âgés de 18 à 80 ans) ayant une aspergillose invasive certaine ou probable.

Critères d'inclusion :

- Patients réfractaires (progression de la maladie ou absence d'amélioration avec d'autres traitements antifongiques administrés pendant au moins 7 jours).
- Patients intolérants (doublement de la créatinémie – créatinémie > 2,5 mg/dl signes d'intolérance),

Maladies sous-jacentes :

- hémopathie maligne,
- allogreffe de moëlle osseuse ou greffe de cellules souches
- transplantation d'organe
- tumeur solide maligne
- divers

Posologie : 70 mg en dose de charge le premier jour ensuite 50 mg/jour

Critère de jugement : réponse complète (disparition totale des signes cliniques et radiographiques ou partielle (amélioration significative des signes cliniques et radiographiques).

Critère secondaire : taux de rechute 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Résultats :

Réponses favorables (n) en fin de traitement sur le nombre total (N) pour chaque sous groupe:

	Nombre Total N	Réponses favorables n (%)
TOUS PATIENTS CONFONDUS	54	22 (40,7)
Réfractaires	44	15 (34,1)
Intolérants	10	7 (70)
SOUS - GROUPE		
<u>Pathologie sous-jacente :</u>		
Hémopathie maligne	20	10
Allogreffe de moelle/cellules souches hématopoïétiques.	16	3
Transplantations d'organes	7	3
Tumeur solide	2	2
Autres	9	4
<u>Site d'infection</u>		
pulmonaire	39	18
disséminée	10	2
cérébrale	1	1
sinus	3	1
pulmonaire/sinus	1	0
<u>Neutropénie</u>		
(< 500/mm ³)	11	2
absence de neutropénie	43	20

Durée moyenne de traitement : 31 jours (extrêmes 1 - 162 jours).

22 patients ont une réponse favorable (réponse partielle = 19 - réponse complète=3)
20 / 58 patients ont été suivi 4 semaines après l'arrêt du traitement : une réponse favorable a été maintenue pour la majorité des patients.

3.1.2 Groupe de patients témoins pour la comparaison historique:

206 patients ayant une aspergillose invasive : réfractaires (N=188) ou intolérants (N=5) et N=13 (réfractaires ou intolérants) au traitement antifongique.

Résultats obtenus dans le groupe témoin: 35 patients ont une réponse favorable(réponse partielle = 21 - réponse complète=14)

3.1.3 D'autre part ont été versées des données concernant 9 patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude principale (Réponse favorable = 4 patients)

3.2 Effets indésirables :

Effets indésirables chez 14,4 % des patients survenus avec une incidence supérieure à 2 % :

fièvre (2,9 %), complications au site de la veine perfusée (2,9 %), nausées (2,9 %), vomissements (2,9 %), et bouffées vasomotrices.

3.3 Conclusion :

40,7 % des 58 patients traités ont eu une réponse favorable (disparition ou amélioration des signes cliniques et radiographiques). Cependant, l'étude ouverte non comparative concerne un petit nombre de malades suivis pendant une période limitée après l'arrêt du traitement.

Les résultats doivent être interprétés avec précaution car le délai nécessaire à l'obtention d'une réponse favorable est fonction de la récupération de la dépression immunitaire du malade. Il ne peut être donc défini à priori.

4 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

L'incidence des mycoses systémiques invasives nosocomiales est en progression du fait d'une incidence plus importante des situations de déficits immunitaires (hématologie, oncologie, transplantations, SIDA,...) .

Les facteurs favorisants sont une neutropénie importante et prolongée, les traitements immunosuppresseurs.

Les aspergilloses, souvent d'origine pulmonaire, peuvent présenter une localisation cérébrale secondaire. Elles engagent le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

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

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse dans la population limitée des patients adultes réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, aux formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou à l'itraconazole.

Le traitement chirurgical peut être proposé en cas de localisation isolée.

Cette spécialité est un traitement de recours.

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

CASPOFUNGIN MSD est le seul traitement de recours chez des patients en impasse thérapeutique.

Bien que les données disponibles soient extrêmement limitées (très faible nombre de patient, réponses majoritairement qualifiées de partielles, recul limité à 4 semaines), cette spécialité doit être mise à la disposition des collectivités.

L'absence de données chez l'enfant est préoccupante car des prescriptions sont hautement probables.

En l'état actuel du dossier, il est difficile de situer ce nouvel antifongique par rapport aux autres antifongiques actuellement commercialisés.

La Commission souhaite être informée de toutes nouvelles données dans un délai d'un an.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Dans les aspergilloses invasives le traitement de référence est l'amphotéricine B (FUNGIZONE voie IV).

L'itraconazole (SPORANOX voie orale) est un traitement de première intention ou de relais à l'amphotéricine B .

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale préexistante ou secondaire à l'amphotéricine B, les formulations lipidiques de l'amphotéricine B (ABELCET - AMBISOME) sont indiquées.

Chez les patients adultes réfractaires ou intolérants :

- à l'amphotéricine B (Fungizone),
- aux formulations lipidiques d'amphotéricine B (ABELCET - AMBISOME)
- à l'itraconazole (SPORANOX voie orale)

la caspofungine (CASPOFUNGIN MSD) doit être considéré en l'état actuel des données comme un traitement de recours chez ces patients en impasse thérapeutique.

4.4 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 posologies de l'AMM.

Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.