

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 novembre 2016

*Date d'examen par la Commission : 9 novembre 2016****anidulafungine*****ECALTA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

B/1 flacon en verre de 30 ml (CIP : 34009 395 983 2 1)

Laboratoire PFIZER

Code ATC	J02AX06 (antimycosiques à usage systémique)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	Traitement des candidoses invasives <u>chez l'adulte neutropénique</u>

SMR	<p>Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des candidoses invasives chez les adultes neutropéniques.</p> <p>Reste important chez les patients non neutropéniques.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>L'extension d'indication d'ECALTA dans le traitement curatif des candidoses invasives chez les patients neutropéniques repose sur des données descriptives de très faibles effectifs. La Commission de la transparence considère que le niveau de preuve des données d'ECALTA reste inférieur à celui des deux autres échinocandines, caspofungine et micafungine et regrette l'absence d'étude comparative versus une autre échinocandine ou l'amphotéricine B liposomale. En l'état actuel des données, la Commission de la transparence considère qu'ECALTA n'a pas de place dans le traitement des candidoses invasives chez les patients neutropéniques.</p>
ASMR	Sans objet
ISP	La spécialité ECALTA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) :20/09/2007 Rectificatif de l'AMM pour l'extension d'indication : 26/08/2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière.

02 CONTEXTE

L'anidulafungine (ECALTA) est un antifongique systémique de la famille des échinocandines. L'anidulafungine a obtenu une AMM dans le « traitement des candidoses invasives chez l'adulte non neutropénique » en 2007. L'AMM précisait qu' « 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 ».

En août 2014, l'anidulafungine a obtenu une extension de son indication d'AMM aux patients neutropéniques et la suppression de la phrase mentionnant le peu de données chez les patients ayant des candidoses profondes.

Le présent avis porte sur l'inscription d'ECALTA sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités publiques dans le traitement des candidoses invasives chez les patients neutropéniques. Les données concernant les infections des tissus profonds seront également présentées.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement des candidoses invasives chez l'adulte. »

04 POSOLOGIE

« 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.

Durée du traitement

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

Patients insuffisants hépatiques et rénaux

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients qui présentent 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 RCP). »

Les *Candida* sont les agents les plus fréquemment responsables d'infections fongiques, en particulier des infections fongiques invasives. *C. albicans* est l'espèce la plus fréquemment impliquée (environ 50 % des cas). Les trois autres espèces de *Candida* non *albicans* les plus fréquentes sont *C. glabrata* (environ 15 % des cas) suivi de *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*. *Candida krusei* arrive généralement en quatrième position (< 5% des cas), mais cette espèce est importante à identifier en raison de sa résistance naturelle au fluconazole.

On distingue habituellement les candidémies (avec au moins une hémoculture positive), les candidoses invasives (*Candida* dans un site stérile) et les candidoses disséminées (dans au moins deux organes ou sites stériles non contigus). En France, les candidémies représentent environ 43 % des infections fongiques invasives, avec une incidence estimée à 2,5 / 100 000 habitants entre 2001 et 2010, en augmentation d'environ 8 % par an au cours des dix dernières années et environ 2 400 patients hospitalisés atteints chaque année. Ces infections surviennent préférentiellement sur des terrains débilisés, en particulier en unités de soins intensifs, en cas d'utilisation de cathéters veineux centraux, chez des sujets neutropéniques, allogreffés de cellules souches hématopoïétiques, cancéreux, ou immunodéprimés (transplantés d'organes, corticothérapie au long cours, infection par le VIH, prématurés).

La gravité de l'infection à *Candida* dépend des sites/organes atteints et du terrain sous-jacent. Les candidémies sont grevées d'une mortalité importante, oscillant de 40 à 75 %, et particulièrement importante chez les patients cancéreux ou atteints d'hémopathies malignes. Si près de la moitié des candidémies est due à *C. albicans*, la gravité peut légèrement varier en fonction de la souche en cause, avec une surmortalité qui serait associée à *C. glabrata*, *C. krusei*, et les espèces rares survenant le plus souvent chez des patients très immunodéprimés.

Trois classes d'antifongiques sont actuellement disponibles pour le traitement des candidoses invasives : les polyènes (l'amphotéricine B conventionnelle et liposomale), les azolés (fluconazole, posaconazole et voriconazole) et les échinocandines.

La choix de l'antifongique dépend de plusieurs facteurs, l'efficacité des molécules, l'écologie, la gravité du tableau clinique, le terrain sous-jacent (fonction rénale, hépatique...), les localisations infectieuses associées (SNC, œil, os...), une prophylaxie antifongique antérieure ou en cours.

Les données d'efficacité des différents antifongiques a été rappelées dans l'avis de transparence VFEND du 8 juin 2016¹ :

L'amphotéricine B et le fluconazole ont démontré leur efficacité dans le traitement des candidoses invasives et des candidémies. L'amphotéricine B est active sur toutes les souches de *Candida*, à la différence du fluconazole (inactif sur *C. krusei* et moindre sensibilité de *C. glabrata*). Le fluconazole présente l'intérêt d'être disponible par voie orale (offrant une solution simple de relais de la voie intraveineuse) et d'être globalement bien toléré. Cependant, la toxicité rénale de l'amphotéricine B et l'augmentation croissante souches de *Candida* résistantes au fluconazole a conduit et légitimé la mise à disposition de nouveaux agents tels que le voriconazole (AMM en 2002) ou les échinocandines (caspofungine en 2003, puis anidulafungine et micafungine).

Le voriconazole (VFEND) a une AMM restreinte au traitement des candidémies des patients non neutropéniques ou des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole. Cependant, son utilisation doit tenir compte de la moindre sensibilité des *C. glabrata* de sensibilité diminuée au fluconazole et de l'existence d'une résistance croisée entre dérivés azolés (fluconazole, itraconazole, posaconazole et voriconazole), en particulier chez des patients ayant déjà été lourdement exposés aux dérivés azolés.

La caspofungine (CANCIDAS) a démontré une efficacité non inférieure à celle de l'amphotéricine B (conventionnelle ou liposomale), avec un meilleur profil de tolérance (moindre néphrotoxicité), et représente de fait une option thérapeutique de choix en première ligne, y compris en cas d'infection à *Candida* non sensibles au fluconazole.

¹ Avis de transparence VFEND du 8 juin 2016. Consultable sur le site internet : www.has-sante.fr

L'anidulafungine (ECALTA) dispose d'une AMM (depuis 2007) dans le traitement des candidoses invasives chez l'adulte non neutropénique, et depuis 2014 il a obtenu une extension de son indication aux patients neutropéniques.

La micafungine (MYCAMINE), disposant d'une AMM (depuis 2008) dans les candidoses invasives, pourrait être positionnée au même niveau que la caspofungine sur la base de la démonstration d'une efficacité clinique non inférieure à la caspofungine et à l'amphotéricine B liposomale. Cependant, compte tenu des réserves sur sa tolérance et conformément au libellé d'AMM, MYCAMINE ne doit être utilisé que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée.

Le besoin thérapeutique n'est que partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs d'ECALTA dans le traitement curatif des candidoses invasives ou candidémies sont :

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge
Azols					
TRIFLUCAN (IV et PO) (fluconazole) Pfizer	<u>Candidoses systémiques</u> incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites).	11/10/2000	Important	ASMR II	Coll. et SS*
VFEND (IV) (voriconazole) Pfizer	Candidémies chez les patients non neutropéniques. Infections invasives graves à <i>Candida</i> (y compris <i>C. krusei</i>) résistant au fluconazole.	04/09/2002, 08/11/2006 (EI) et 08/06/2016	Important	ASMR IV chez les patients résistants à fluconazole	Coll.
Polyènes					
FUNGIZONE (IV) (amphotéricine B) Bristol-Myers Squibb	Mycoses systémiques à germes sensibles	Avis non disponible (AMM 1973)			Coll. et SS*
AMBISOME (IV) (amphotéricine B liposomale) Nexstar Pharmaceutique	Mycoses systémiques et ou profondes : - chez les sujets ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B - en cas d'insuffisance rénale	18/11/1998 (Inscription)	Non qualifié	ASMR III, par rapport à FUNGIZONE en termes de tolérance (en particulier rénale)	Coll.
Echinocandines					
CANCIDAS (IV) (caspofungine) MSD	Candidoses invasives chez les patients <u>adultes non neutropéniques</u> .	23/07/2003 (Inscription)	Important	ASMR II dans la prise en charge	Coll.
	Candidoses invasives chez les patients <u>adultes</u> .	02/02/2005 (Modification de RCP)	Non modifié	Non modifiée	Coll.
	Candidoses invasives chez les patients <u>pédiatriques</u> .	23/09/2009 (EI)	Important	ASMR III dans la prise en charge	Coll.
MYCAMINE (IV) (micafungine) Astellas Pharma SAS	Candidose invasive, si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée.	12/11/2008	Important	ASMR V chez l'adulte dans le traitement curatif des candidémies/candidoses invasives ASMR IV chez l'enfant en termes d'efficacité dans la prise en charge des candidémies/candidoses invasives	Coll.

*Formes orales uniquement

► Conclusion

Les comparateurs cités (TRIFLUCAN, FUNGIZONE, AMBISOME, CANCIDAS, VFEND, MYCAMINE) sont tous cliniquement pertinents.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

L'élargissement de l'indication d'ECALTA aux infections invasives à *Candida* chez les patients neutropéniques et aux infections des tissus profonds repose sur six études :

- Deux études cliniques de phase 3b, randomisées, descriptives ayant évalué l'efficacité de l'anidulafungine dans le traitement des candidoses invasives chez des patients neutropéniques (A8851021) et chez des patients ayant une candidose profonde (A8851022). Ces 2 études avaient un bras contrôle traité par caspofungine. Elles ont été arrêtées prématurément en raison d'un rythme d'inclusion trop faible ;
- Quatre études descriptives non contrôlées (A8851011, A8851015, A8851016, A8851019).

7.1.1 Etude A8851021 chez des patients neutropéniques

7.1.1.1 Méthodes

Objectif principal	Evaluer l'efficacité de l'anidulafungine et de la caspofungine en termes de réponse globale (succès microbiologique et clinique) à la fin du traitement par voie IV chez des patients neutropéniques ayant un diagnostic confirmé d'infection invasive à <i>Candida</i> .
Méthode	Etude de phase 3b, randomisée, en double aveugle, multicentrique décrivant l'anidulafungine et la caspofungine dans le traitement de la candidose invasive confirmée par culture
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">• Patients neutropéniques avec un nombre total de neutrophiles ≤ 500 cellules/μL ;• Diagnostic d'infection à <i>Candida</i>, selon les critères suivants : culture de <i>Candida</i> à partir d'un échantillon prélevé d'un site normalement stérile, l'échantillon ayant été prélevé dans les 96 heures avant l'étude ou la sélection.• Agés de 16 ans ou plus• Durée d'hospitalisation attendue d'au moins 14 jours
Groupes de traitement	Les patients ont été randomisés (2 :1) pour recevoir par voie IV : <ul style="list-style-type: none">• Anidulafungine 200 mg par voie IV en dose de charge 1 fois le 1er jour, 100 mg par voie IV en dose d'entretien ou <ul style="list-style-type: none">• Caspofungine 70 mg par voie IV en dose de charge 1 fois le 1er jour, 35/50/70 mg par voie IV par jour en dose d'entretien. Après 10 jours de traitement, disparition des signes d'infections et deux hémocultures négatives, il était possible de recevoir un traitement oral par fluconazole ou voriconazole.
Déroulement de l'étude	Le traitement à l'étude devait être administré pendant au moins 14 jours après résolution des symptômes et des signes cliniques et après la dernière culture positive de <i>Candida</i> ; le traitement ne devait pas excéder 42 jours. Le suivi s'est terminé six semaines après la dernière dose du médicament à l'étude. Ainsi, les patients pouvaient participer à l'étude pour un minimum de 8 semaines et un maximum de 12 semaines. Les évaluations ont été réalisées à différents moments pendant l'étude, dont au jour 10 de traitement, à la fin du traitement et aux visites de suivi à 2 et 6 semaines.
Critère de jugement principal	Le critère principal d'efficacité a été la réponse globale à la fin du traitement par voie IV pour la population en intention de traiter modifiée (MITT). La population MITT a inclus l'ensemble des patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement à l'étude et ayant eu une culture positive de <i>Candida</i> isolée sur les échantillons prélevés dans les 96 heures précédant le début du traitement à l'étude. La réponse globale a été basée sur l'évaluation de la réponse clinique et microbiologique fournie par l'investigateur et déterminée comme suit : <ul style="list-style-type: none">• Succès : un patient a été classé en succès s'il y avait guérison ou amélioration clinique avec éradication microbiologique ou éradication présumée ;

	<ul style="list-style-type: none"> • Echec : un patient a été classé en échec si la réponse clinique observée indiquait un échec et/ou s'il y avait une réponse microbiologique négative (persistance ou une nouvelle infection pendant le suivi ou rechute pendant le suivi) ; • Indéterminé : un patient a été classé comme indéterminé s'il y avait une réponse clinique indéterminée et / ou une réponse microbiologique indéterminée et s'il y avait ni réponse clinique indiquant un échec ni une réponse microbiologique négative (persistance ou une nouvelle infection ou rechute).
Analyse statistique	L'étude était descriptive et n'avait pas été conçue pour démontrer une efficacité et/ou une tolérance ; aucun test statistique d'hypothèse n'a été réalisé. Après 3 ans de recrutement, la décision a été prise d'interrompre l'étude compte-tenu du faible rythme d'inclusion. Au total, 21 patients ont été randomisés dans l'étude.

7.1.1.2 Résultats

Répartition des patients :

A l'arrêt de l'étude, 21 patients avaient été randomisés et reçu au moins une dose de traitement (14 constituaient la population MITT et 13 la population per protocole). Sur les 15 patients traités par anidulafungine, 10 ont terminé l'étude et 5 sont décédés en cours d'étude. Sur les 6 patients traités par caspofungine, 2 patients ont terminé l'étude et 4 sont décédés.

L'âge moyen des patients dans les groupes anidulafungine et caspofungine était de 55 ans et 51 ans respectivement. Les facteurs de risque de la candidémie les plus fréquemment rapportés ont été la neutropénie et la chimiothérapie, chez 11 et 10 des 11 patients du groupe anidulafungine et chez les 3 patients du groupe caspofungine. Le sang a été le principal site d'infection : 9 (81,8%) des 11 patients du groupe anidulafungine et 3 (100,0%) des 3 patients du groupe caspofungine.

La durée moyenne de la neutropénie a été de 17 jours (étendue : 1 à 26 jours) pour le groupe anidulafungine et de 11 jours (7 à 26 jours) pour le groupe caspofungine.

Résultats d'efficacité :

Dans la population MITT, le taux de succès (succès clinique et biologique) à la fin du traitement IV a été de 8/11 patients (73 %) dans le groupe anidulafungine et de 3/3 patients (100 %) dans le groupe caspofungine.

Le taux de réponse clinique (guérison clinique ou amélioration) à la fin du traitement IV a été de 7/11 (64 %) pour anidulafungine et de 2/3 (67 %) pour caspofungine.

Il n'y a pas eu de rechute ou nouvelle infection pendant la période de suivi.

7.1.2 Etude A8851022 chez des patients avec une infection à *Candida* des tissus profonds

7.1.2.1 Méthodes

Objectif principal	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'anidulafungine et de la caspofungine en termes de réponse globale (succès microbiologique et clinique) à la fin du traitement chez des patients avec une infection à <i>Candida</i> des tissus profonds.
Méthode	Etude de phase 3b, randomisée, en double aveugle, multicentrique, internationale, décrivant l'anidulafungine et la caspofungine en traitement d'infection à <i>Candida</i> confirmée par culture des tissus profonds.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic d'infection à <i>Candida</i> des tissus profonds, selon les critères suivants : culture de <i>Candida</i> à partir d'un échantillon prélevé d'un site normalement stérile, l'échantillon ayant été prélevé dans les 96 heures avant l'étude ou la sélection. • Agés de 16 ans ou plus • Durée d'hospitalisation attendue d'au moins 14 jours
Groupes de traitement	Les patients ont été randomisés (2 :1) pour recevoir par voie IV : <ul style="list-style-type: none"> • Anidulafungine 200 mg par voie IV en dose de charge 1 fois le 1er jour, 100 mg par voie IV en

	<p>dose d'entretien</p> <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> Caspofungine 70 mg par voie IV en dose de charge 1 fois le 1er jour, 35/50/70 mg par voie IV par jour en dose d'entretien. <p>Après 10 jours de traitement, disparition des signes d'infections et deux hémocultures négatives, il était possible de recevoir un traitement oral par fluconazole.</p>
Déroulement de l'étude	Identique à l'étude A8851022
Critère de jugement principal	Le critère principal d'efficacité a été la réponse globale à la fin du traitement pour la population en intention de traiter modifiée (MITT).
Analyse statistique	Il était prévu de recruter 45 patients sur la base d'une estimation de faisabilité. L'étude était descriptive et n'a pas été conçue pour conclure à une efficacité et/ou une tolérance comparative e l'anidulafungine. Après 3 ans de recrutement, la décision a été prise d'interrompre l'étude compte-tenu du faible rythme d'inclusion. Au total, 41 patients ont été randomisés dans l'étude et 39 ont reçu au moins une dose de traitement.

7.1.2.2 Résultats

Répartition des patients :

A l'arrêt de l'étude, 39 patients avaient été randomisés et reçu au moins une dose de traitement (37 constituaient la population MITT et 39 la population per protocole). Sur les 26 patients du groupe anidulafungine, 17 ont terminé l'étude et 9 l'ont arrêtée dont 7 sont décédés. Sur les 13 patients du groupe caspofungine, 9 patients ont terminé l'étude et 4 sont décédés.

L'âge moyen des patients dans les groupes anidulafungine et caspofungine était de 56 ans et 63 ans respectivement. Les facteurs de risque de la candidémie les plus fréquemment rapportés ont été l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, une chirurgie abdominale ou tout autre type de chirurgie (19 [79 %], 18 [75 %], and 14 [58 %] des 24 patients du groupe anidulafungine et 12 [92 %], 9 [69 %], and 13 [100 %] des 13 patients du groupe caspofungine). Un patient du groupe anidulafungine avait une infection à *Candida* liée à un catheter IV.

Résultats d'efficacité :

Dans la population MITT, le taux de succès (réponse clinique et microbiologique) à la fin du traitement a été de 20/24 patients (83 %) dans le groupe anidulafungine et de 8/13 patients (61 %) dans le groupe caspofungine.

Le taux de succès aux visites de suivi à 2 et 6 semaines ont été de 16/21 (76 %) et 14/21 (67 %) dans le groupe anidulafungine et de 6/11 (54 %) et 6/11 (54 %) dans le groupe caspofungine (selon le protocole, ces données ne concernent que les patients ayant terminé l'étude).

Le taux de réponse clinique (guérison clinique ou amélioration) à la fin du traitement a été de 22/24 (92 %) pour anidulafungine et de 8/13 (61 %) pour caspofungine.

Le taux de réponse microbiologique (éradication ou éradication présumée selon l'investigateur) à la fin du traitement a été de 21/24 (87 %) patients pour anidulafungine et de 10/13 (77 %) pour caspofungine. Le taux d'éradication microbiologique confirmée a été de 8/24 patients (33 %) pour anidulafungine et 6/13 (46 %) pour caspofungine.

Aucune rechute aux visites à 2 et 6 semaines n'a été observée.

7.1.3 Etudes non contrôlées

En complément des études A8851021 et A8851022, le laboratoire Pfizer a soumis au CHMP les résultats de quatre autres études non comparatives et présenté une analyse compilée des six études.

7.1.3.1 Méthodes

La méthodologie de ces études est résumée dans le tableau ci-après. Tableau 1 : Méthodologie des quatre études ouvertes non contrôlées

	A8851011 ²	A8851015 ³	A8851016 ⁵⁴	A8851019 ⁶⁵
Région	USA et Corée	Amérique Latine	Asie	Europe et Canada
Population cible	Infection à <i>Candida albicans</i> et <i>Candida non-albicans</i>	Candidémie ou candidose invasive chez des patients hospitalisés dans un état critique	Patients asiatiques avec une candidose invasive et un score APACHE II ≤ 20	Candidémie ou candidose invasive chez des patients hospitalisés dans service de soins intensifs
Age de la population cible	≥ 18 ans	≥ 18 ans	≥ 18 ans	≥ 18 ans
Schéma de l'étude	Etude en ouvert, non comparative	Etude en ouvert, non comparative	Etude en ouvert, non comparative	Etude en ouvert, non comparative
Phase de l'étude	4	4	3b	3b
Dosage	Anidulafungine : <ul style="list-style-type: none"> en dose de charge : 200 mg par voie IV 1 fois le 1^{er} jour, en dose d'entretien : 100 mg par voie IV par jour 			
Durée du traitement	14 jours après la dernière culture positive de sang ou tissulaire avec résolution des signes et symptômes			
Durée minimale du traitement par voie IV	5 jours	5 jours	5 jours	10 jours
Durée maximale du traitement	28 jours	42 jours	42 jours	42 jours
Nombre de centres	44 centres aux USA et 4 centres en République de Corée	23	13	61
Nombre de patients neutropéniques	14	7	1	13
Nombre de patients avec une infection des tissus profonds	39	10	0	56
Passage à un traitement oral autorisé ?	Oui (fluconazole ou voriconazole) après au moins 5 jours de traitement par anidulafungine par voie IV	Oui (voriconazole seulement) après au moins 5 jours de traitement par anidulafungine par voie IV	Oui (voriconazole seulement) après au moins 5 jours de traitement par anidulafungine par voie IV	Oui (fluconazole ou voriconazole) après au moins 10 jours de traitement par anidulafungine par voie IV
Critère d'efficacité principal	Réponse globale à la fin du traitement	Réponse globale à la fin du traitement	Réponse globale à la fin du traitement	Réponse globale à la fin du traitement

² Vazquez, J. et al. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. *BMC infectious diseases* 2014 ;14:97.

³ Nucci, M. et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PloS one* 2013;8(3):e59373.

⁴ Moosikapun, P. et al. Intravenous anidulafungin followed optionally by oral voriconazole for the treatment of candidemia in Asian patients: results from an open-label Phase III trial. *BMC infectious diseases* 2013 ;13 :219.

⁵ Ruhnke, M. et al. Anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(7):680-7.

7.1.3.2 Résultats

Dans les quatre études, le taux de succès (réponse clinique et microbiologique) à la fin du traitement était compris entre 74 % et 84 %.

Chez les patients neutropéniques, d'après l'analyse compilée des six études, le taux de succès à la fin du traitement IV a été de 56,5 % (26/46 ; IC 95 % : [42,2 % à 70,8 %]).

Chez les patients ayant une infection des tissus profonds, le taux de succès à la fin du traitement IV a été de 79,1 % (102/129 ; IC 95 % : [72,0 % à 86,1 %]).

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte-tenu des différences méthodologiques entre les études.

07.2 Effets indésirables

7.2.1 Données issues des études A8851021 et A8851022

7.2.1.1 Chez les patients neutropéniques (étude A8851021)

Il a été rapporté 172 événements indésirables chez 20 patients. Vingt-six événements ont été considérés comme liés au traitement. Il s'agissait principalement de troubles gastro-intestinaux (notamment nausées), d'une augmentation des enzymes hépatiques (PAL, GGT, ASAT, ALAT) et de troubles cutanés (rash, érythème, prurit). Deux événements liés à une anomalie de la fonction hépatique ont été d'intensité sévère (augmentation des GGT dans le groupe anidulafungine et des ASAT dans le groupe caspofungine) mais n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement.

Neuf décès ont été rapportés dont un lié à l'infection à *Candida* dans le groupe anidulafungine. Les huit autres décès n'étaient pas liés à l'infection.

Compte-tenu du profil de tolérance connu des échinocandines, aucun événement indésirable inattendu n'a été observé et il n'a pas été mis en évidence de différence entre l'anidulafungine et la caspofungine concernant la nature et la fréquence des événements indésirables.

7.2.1.2 Chez les patients ayant une infection des tissus profonds (étude A8851022)

Des événements indésirables ont été rapportés chez 24 des 26 patients du groupe anidulafungine et 12 des 13 patients du groupe caspofungine. Dix événements ont été considérés comme liés au traitement dans le groupe anidulafungine et aucun dans le groupe caspofungine. Il s'agissait principalement d'une augmentation de la PAL (3 patients) et d'une hypotension (2 patients). Onze décès ont été rapportés. Aucun de ces décès n'était lié au traitement selon les investigateurs.

7.2.1.3 Dans les études non comparatives

Aucun événement indésirable inattendu n'a été rapporté.

07.3 Résumé & discussion

L'efficacité d'ECALTA dans le traitement des candidoses invasives chez des patients neutropéniques et chez les patients ayant une infection à *Candida* des tissus profonds repose principalement sur deux études cliniques randomisées versus la caspofungine :

- Une étude ayant inclus 21 patients neutropéniques (15 patients traités par anidulafungine) ;
- Une étude ayant inclus 39 patients ayant une infection des tissus profonds (26 patients traités par anidulafungine).

Ces deux études sont descriptives et ne permettent pas la comparaison d'efficacité entre l'anidulafungine et la caspofungine. Après trois ans de recrutement, il a été décidé d'interrompre prématurément ces deux études compte-tenu du faible rythme des inclusions.

Dans l'étude chez les patients neutropéniques, 8 des 11 patients (73 %) traités par anidulafungine ont eu une réponse globale au traitement favorable (réponse clinique et microbiologique) à la fin du traitement IV. Aucune rechute n'a été rapportée aux visites de suivi à 2 et 6 semaines.

Dans l'étude chez les patients ayant une infection des tissus profonds, 20 des 24 patients (83 %) traités par anidulafungine ont eu une réponse globale au traitement favorable (réponse clinique et microbiologique) à la fin du traitement. Aucune rechute n'a été rapportée aux visites de suivi à 2 et 6 semaines.

En complément des deux études cliniques, le laboratoire a soumis les résultats de quatre autres études non comparatives et présenté une analyse combinée des six études. D'après cette analyse, chez les patients neutropéniques, le taux de succès à la fin du traitement IV a été de 56,5 % (26/46 ; IC 95 % : [42,2 % à 70,8 %]). Chez les patients ayant une infection des tissus profonds, le taux de succès à la fin du traitement IV a été de 79,1 % (102/129 ; IC 95 % : [72,0 % à 86,1 %]).

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte-tenu des différences méthodologiques entre les études.

Les événements indésirables rapportés étaient ceux attendus avec l'anidulafungine notamment une augmentation des enzymes hépatiques. Plusieurs décès ont été rapportés au cours des études cliniques (9 décès sur 21 patients dans l'étude chez les patients neutropéniques et 11 décès sur 39 patients dans l'étude chez les patients ayant une infection des tissus profonds). Deux décès étaient liés à l'infection à *Candida*.

Compte-tenu du faible niveau de preuve des données d'efficacité et des alternatives disponibles, ECALTA n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin thérapeutique identifié.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Trois classes d'antifongiques sont actuellement disponibles pour le traitement des candidoses invasives : les polyènes (l'amphotéricine B conventionnelle et liposomale), les azolés (fluconazole, posaconazole et voriconazole) et les échinocandines.

Selon les recommandations européennes de l'ESCMID de 2012⁶, les trois échinocandines (anidulafungine, caspofungine et micafungine) sont le traitement curatif initial de choix des candidoses invasives (AI). La durée du traitement dépend de l'atteinte des tissus profonds. En l'absence d'atteinte des tissus profonds, la durée habituelle de traitement est de deux semaines après la dernière hémoculture positive et la disparition des symptômes. Un relais oral par fluconazole est recommandé si la souche est sensible.

Chez les patients ayant une hémopathie maligne et habituellement une neutropénie associée, les traitements curatifs de choix sont les échinocandines, caspofungine et micafungine (recommandation AII)⁷. L'anidulafungine n'a pas le même niveau de recommandation que les deux autres échinocandines (BII) compte-tenu du faible nombre de patients neutropéniques inclus dans l'essai clinique ayant permis l'obtention de l'AMM (les recommandations ESCMID datent de 2012 soit avant l'évolution de l'AMM de l'anidulafungine).

Les recommandations européennes ECIL-5 de 2013⁸ chez les patients ayant une hémopathie maligne recommandent également les échinocandines en première intention dans le traitement curatif des candidoses invasives. Le niveau de preuve est également considéré comme supérieur pour la caspofungine et la micafungine (recommandation AII) comparativement à l'anidulafungine (AIII).

Selon les recommandations américaines IDSA de 2016⁹, les trois échinocandines sont le traitement curatif de première intention des candidoses invasives chez les patients neutropéniques (recommandation forte, niveau de preuve « modéré »). L'IDSA ne privilégie pas une échinocandine plutôt qu'une autre.

Place d'ECALTA dans la stratégie thérapeutique chez les patients neutropéniques :

L'extension d'indication d'ECALTA dans le traitement curatif des candidoses invasives chez les patients neutropéniques repose sur des données descriptives de très faibles effectifs. La Commission de la transparence considère que le niveau de preuve des données d'ECALTA reste inférieur à celui des deux autres échinocandines, caspofungine et micafungine et regrette l'absence d'étude comparative versus une autre échinocandine ou l'amphotéricine B liposomale. En l'état actuel des données, la Commission de la transparence considère qu'ECALTA n'a pas de place dans le traitement des candidoses invasives chez les patients neutropéniques.

⁶ Cornely, O. A. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012;18 Suppl 7, 19-37.

⁷ Ullmann, A. J. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012;18 Suppl 7, 53-67

⁸ Herbrecht R. et al. Update of de ECIL guidelines for antifungal therapy in leukemia and HSCT patients. <http://www.kobe.fr/ecil/telechargements2013/ECIL5%20Antifungal%20Therapy.pdf>

⁹ Pappas PG et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 ;62(4):e1-50.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► Les infections fongiques invasives à *Candida* engagent le pronostic vital immédiatement ou par suite de leurs complications. La neutropénie est un facteur de risque et un facteur de gravité majeur.

► ECALTA entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Dans le traitement curatif des candidoses invasives chez les patients neutropéniques, le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi. En effet, cette extension d'indication d'ECALTA repose sur des données descriptives de très faibles effectifs. La Commission de la transparence considère que le niveau de preuve des données reste inférieur à celui des deux autres échinocandines, caspofungine et micafungine et regrette l'absence d'une étude comparative versus une autre échinocandine ou l'amphotéricine B liposomale. En l'état actuel des données, la Commission de la transparence considère qu'ECALTA n'a pas de place dans le traitement des candidoses invasives chez les patients neutropéniques.

► Les alternatives thérapeutiques sont les échinocandines, caspofungine et micafungine et les autres antifongiques indiqués dans le traitement curatif des candidoses invasives.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité des candidoses invasives chez le patient neutropénique,
 - de leur incidence,
 - du besoin médical partiellement couvert,
 - du faible niveau de preuve des données d'efficacité dans cette population,
- ECALTA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ECALTA est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des candidoses invasives chez l'adulte neutropénique.

Il reste important chez les patients non neutropéniques.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des candidoses invasives chez les patients neutropéniques.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

09.3 Population cible

Sans objet.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Sans objet.