



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

12 novembre 2008

MYCAMINE 50 mg, poudre pour solution pour perfusion

Boîte de 1 flacon (CIP : 386 627-2)

MYCAMINE 100 mg, poudre pour solution pour perfusion

Boîte de 1 flacon (CIP : 386 628-9)

Laboratoires ASTELLAS PHARMA SAS

micafungine

Code ATC : J02AX05

Liste I

Médicament à prescription hospitalière

Date de l'AMM : 25 avril 2008 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

micafungine

1.2. Indication

« MYCAMINE est indiqué pour :

Adolescent ≥ 16 ans, Adulte et personnes âgées :

- Traitement de la candidose invasive.
- Traitement de la candidose œsophagienne chez les patients pour lesquels un traitement intraveineux est approprié.
- Prévention des infections à *Candida* chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules/ μ l) pendant au moins 10 jours.

Enfant (y compris nouveau-né) et adolescent < 16 ans :

- Traitement de la candidose invasive.
- Prévention des infections à *Candida* chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules/ μ l) pendant au moins 10 jours.

La décision d'utiliser MYCAMINE doit tenir compte du risque potentiel de développement de tumeurs hépatiques (voir rubrique 4.4 du RCP). Ainsi, MYCAMINE ne doit être utilisé que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée ».

1.3. Posologie

« Il convient de tenir compte des recommandations officielles/nationales concernant l'utilisation appropriée des antifongiques.

Le traitement par MYCAMINE doit être débuté par un médecin expérimenté dans la prise en charge des infections fongiques.

Les prélèvements destinés à la culture fongique et les autres examens de laboratoire pertinents (y compris l'histopathologie) doivent être réalisés avant le traitement afin d'isoler et d'identifier le ou les agent(s) pathogène(s) en cause. Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des cultures et des autres examens de laboratoire. Cependant, une fois que ces résultats sont disponibles, le traitement antifongique doit être adapté en conséquence.

La posologie de MYCAMINE dépend du poids du patient comme indiqué dans les tableaux suivants :

Utilisation chez l'adolescent ≥ 16 ans, l'adulte et les personnes âgées

Indication	Poids corporel > 40 kg	Poids corporel ≤ 40 kg
Traitement de la candidose invasive	100 mg/jour*	2 mg/kg/jour*
Traitement de la candidose œsophagienne	150 mg/jour	3 mg/kg/jour
Prévention des infections à <i>Candida</i>	50 mg/jour	1 mg/kg/jour

* Si la réponse au traitement est insuffisante, par exemple en cas de persistance de cultures positives ou en l'absence d'amélioration du tableau clinique, la posologie peut être augmentée à 200 mg/jour chez les patients dont le poids est > 40 kg ou à 4 mg/kg/jour chez les patients dont le poids est ≤ 40 kg.

Durée du traitement

Candidose invasive : la durée du traitement de l'infection à *Candida* doit être au moins de 14 jours. Le traitement antifongique doit être poursuivi pendant au moins une semaine après obtention de deux hémocultures négatives successives et **après** résolution des signes cliniques et des symptômes infectieux.

Candidose œsophagienne : dans le cadre du traitement de la candidose œsophagienne, MYCAMINE doit être administré pendant au moins une semaine après résolution des signes cliniques et des symptômes.

Prévention des infections à *Candida* : dans un contexte de prévention des infections à *Candida*, MYCAMINE doit être administré pendant au moins une semaine après la résolution de la neutropénie.

Utilisation chez l'enfant (y compris le nouveau-né) et l'adolescent < 16 ans

Indication	Poids corporel > 40 kg	Poids corporel ≤ 40 kg
Traitement de la candidose invasive	100 mg/jour*	2 mg/kg/jour*
Prévention des infections à <i>Candida</i>	50 mg/jour	1 mg/kg/jour

**Si la réponse au traitement est insuffisante, par exemple, en cas de persistance de cultures positives ou en l'absence d'amélioration clinique, la posologie peut être augmentée à 200 mg/jour chez les patients dont le poids corporel est > 40 kg ou à 4 mg/kg/jour chez les patients dont le poids corporel est ≤ 40 kg.*

Durée du traitement

Candidose invasive : la durée du traitement de l'infection à *Candida* doit être au moins de 14 jours. Le traitement antifongique doit être poursuivi pendant au moins une semaine après obtention de deux hémocultures négatives successives et **après** résolution des signes cliniques et des symptômes infectieux.

Prévention des infections à *Candida* : dans un contexte de prévention des infections à *Candida*, MYCAMINE doit être administré pendant au moins une semaine après la résolution de la neutropénie.

L'expérience clinique disponible avec MYCAMINE chez les patients de moins de 2 ans est limitée.

Sexe/Ethnie

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en fonction du sexe ou de l'ethnie (voir rubrique 5.2 du RCP).

Utilisation chez les patients ayant une atteinte hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une atteinte hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2 du RCP). Actuellement, il n'existe aucune donnée disponible concernant l'utilisation de MYCAMINE chez les patients ayant une atteinte hépatique sévère et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.4 du RCP).

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2 du RCP).

Après reconstitution et dilution, la solution doit être administrée en perfusion intraveineuse en une heure environ. Des perfusions plus rapides peuvent entraîner une plus grande fréquence des réactions liées à l'histamine.

Pour les instructions concernant la reconstitution, voir rubrique 6.6 du RCP ».

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

J	:	Anti infectieux généraux à usage systémique
J02	:	Antimycosiques à usage systémique
J02A	:	Antimycosiques à usage systémique
J02AX	:	Autres antimycosiques à usage systémique
J02AX05	:	micafungine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les indications de MYCAMINE ne sont pas strictement superposables à celles des autres antifongiques de la classe des échinocandines (CANCIDAS, ECALTA). Par ailleurs, MYCAMINE est le premier antifongique de la classe des échinocandines qui dispose d'une AMM en pédiatrie.

Antifongiques de la classe des échinocandines

DCI	Spécialité	Indications
Caspofungine Forme IV	CANCIDAS 50 mg CANCIDAS 70 mg	1) Traitement de la candidose invasive chez les patients adultes. 2) 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. L'état réfractaire est défini par la progression de l'infection ou par l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours d'un traitement antifongique efficace aux doses thérapeutiques. 3) Traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à <i>candida</i> ou <i>aspergillus</i>) chez les patients adultes neutropéniques fébriles.
Anidulafungine Forme IV	ECALTA 100 mg	« 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. »

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

➤ Traitement de la candidose invasive

Formes IV, indiquées chez l'adulte et l'enfant

- ABELCET (amphotéricine B Lipidique), suspension à diluer pour perfusion IV
- AMBISOME (amphotéricine B liposomale), poudre pour suspension de liposomes pour perfusion IV
- FUNGIZONE (amphotéricine B), poudre pour solution injectable
- TRIFLUCAN (fluconazole), solution pour perfusion
- VFEND (voriconazole), poudre pour perfusion IV (enfants à partir de 2 ans)

Formes orales indiquées chez l'adulte et l'enfant

- FUNGIZONE (amphotéricine B), gélules / suspension buvable
- TRIFLUCAN (fluconazole), gélules / poudre pour suspension buvable
- VFEND (voriconazole), comprimé / poudre pour solution buvable (enfant à partir de 2 ans)

➤ Traitement de la candidose œsophagienne chez l'adulte

Forme IV

- TRIFLUCAN (fluconazole) solution pour perfusion

Formes orales

- NOXAFIL (posaconazole) suspension buvable
- SPORANOX (itraconazole), solution buvable
- TRIFLUCAN (fluconazole) gélules / poudre pour suspension buvable

➤ **Prévention des infections à *Candida* chez les patients (Adulte et Enfant)**

Spécialités antifongiques systémiques disposant d'indications de prévention :

Spécialités	Indications (AMM)
TRIFLUCAN (fluconazole) - perfusion - gélule - suspension buvable	Prévention des infections à <i>Candida</i> sensibles <u>chez l'adulte</u> exposé à une neutropénie sévère et prolongée au cours des traitements d'induction et de consolidation des leucémies aiguës et lors des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques
FUNGIZONE oral (amphotéricine B) - gélule - suspension buvable	Prévention des candidoses chez sujets à très haut risque (prématurés, immunodéprimés, malades soumis à une chimiothérapie antinéoplasique)
NOXAFIL (posaconazole) - suspension buvable	En prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients suivants (adulte): - Patients recevant une chimiothérapie d'induction et de consolidation pour une leucémie aiguë myéloïde ou un syndrome myélodysplasique connus pour induire une neutropénie prolongée et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives. - Receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques sous traitement immunosuppresseur à haute-dose pour la maladie du greffon contre l'hôte et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives.
NIZORAL* (kétoconazole) - comprimé	Prévention des affections mycosiques chez les déprimés immunitaires congénitaux ou acquis (indication limitée aux infections limitées à germes sensibles)
SPORANOX (itraconazole) - solution buvable, gélule - perfusion	Pas d'AMM en prophylaxie**
VFEND (voriconazole) - comprimé - perfusion	Pas d'AMM en prophylaxie**

* SMR insuffisant dans cette indication

**Néanmoins en France, ces spécialités sont parfois utilisées en prophylaxie.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité de la micafungine a été évaluée dans 5 études contrôlées de phase III (randomisées, double aveugle) de non-infériorité versus comparateurs actifs.

3.1.1. Caractéristiques des études

Plan Expérimental*	Schéma thérapeutique (1 dose quotidienne en perfusion d'1 heure)	Groupes et Nombre de patients
Traitement des candidémies / candidoses invasives		
Etude FG 463-21-08 Étude contrôlée de non-infériorité (seuil delta 15 %) : micafungine vs amphotéricine B liposomale, chez des patients adultes et pédiatriques atteints d'une candidémie ou d'une candidose invasive confirmée.	<ul style="list-style-type: none"> - micafungine : 100 mg à 200 mg/j pour les patients pesant > 40 kg et 2,0 mg/kg à 4 mg/kg/j pour ceux d'un poids ≤ 40 kg. - amphotéricine B : 3 mg/kg à 5 mg/kg/j. Une réduction de 50% de la dose était indiquée en cas de néphrotoxicité après trois jours de traitement au minimum. Durée de traitement : minimum 14 jours et maximum 4 semaines (8 semaines en cas de candidose chronique disséminée ou si endophtalmie à <i>Candida</i>).	<ul style="list-style-type: none"> - micafungine 100 mg 264 adultes 52 enfants - amphotéricine B 267 adultes 54 enfants
Etude 03-0-192 Étude contrôlée de non-infériorité (seuil delta 15 %) : micafungine (2 dosages) vs caspofungine chez des patients adultes atteints d'une candidémie ou d'une candidose invasive confirmée.	<ul style="list-style-type: none"> - micafungine en deux groupes : 100 mg/j ou 150 mg/j - caspofungine : dose de charge de 70 mg à J1, puis 50 mg/j. Les patients sous caspofungine pouvaient passer au fluconazole après 10 doses de caspofungine. Durée de traitement : maximum 4 semaines (8 semaines en cas de candidose chronique disséminée ou si endophtalmie à <i>Candida</i>).	<ul style="list-style-type: none"> - micafungine 100mg 191 adultes - micafungine 150 mg 199 adultes - caspofungine 50 mg 188 adultes
Traitement de la candidose œsophagienne (CE)		
Etude 03-7-005 Étude contrôlée de non-infériorité (seuil delta 10 %) : micafungine vs fluconazole chez des patients adultes atteints d'une CE.	<ul style="list-style-type: none"> - micafungine : 150 mg /j - fluconazole : 200 mg/j Durée de traitement : minimum de 14 jours ou de 7 jours après résolution de tous les symptômes cliniques de la CE (maximum 42 jours).	<ul style="list-style-type: none"> - micafungine 150 mg/j 260 adultes - fluconazole 200 mg/j 258 adultes
Etude 03-7-008** Étude contrôlée de non-infériorité : micafungine vs caspofungine chez des patients adultes atteints d'une CE.	<ul style="list-style-type: none"> - micafungine : 150 mg/j - micafungine : 300 mg en alternant tous les deux jours avec une solution placebo - caspofungine : 50 mg/jour Durée de traitement : minimum de 14 jours ou de 7 jours après résolution de tous les symptômes cliniques de la CE (maximum 28 jours).	<ul style="list-style-type: none"> - micafungine 150 mg/j 151 adultes - micafungine 300 mg /2 j 149 adultes - caspofungine 50 mg/j 152 adultes
Prophylaxie des infections fongiques à candida		
Etude 98-0-050 Étude contrôlée de non-infériorité (seuil delta = 10 %) : micafungine vs fluconazole chez des patients adultes et pédiatriques, receveurs de greffes de cellules souches.	<ul style="list-style-type: none"> - micafungine : 50 mg/j (1 mg/kg/jour pour un poids <50 kg) - fluconazole 400 mg/jour (8 mg/kg/j pour un poids <50 kg) Durée de traitement : minimum jusqu'à la prise de la greffe (neutrophile $\geq 500/\text{mm}^3$), maximum 42 jours après la greffe ou bien jusqu'à la survenue d'une infection fongique invasive prouvée probable ou suspectée.	<ul style="list-style-type: none"> - micafungine 50 mg/j 386 adultes 39 enfants - fluconazole 400mg/j 412 adultes 45 enfants

* Les critères de non-inclusion incluaient les patients ayant une atteinte hépatique importante (définie par un taux de transaminases > 10 fois la limite supérieure normale - LSN - et taux de bilirubine > 5 fois la LSN)

** Les résultats de cette étude ne seront pas présentés car la caspofungine n'a pas l'AMM en France dans cette indication.

3.1.2. Résultats des études

➤ **Candidémies / Candidoses Invasives**

Etude FG 463-21-08 : Micafungine vs Amphotéricine B liposomale¹

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient comparables dans les deux groupes de traitement.

Population adulte : l'âge médian des patients était de 54,5 ans (18 – 89) dans le groupe micafungine versus 56 ans (16 – 97) dans le groupe amphotéricine B. La majorité des patients (72 % vs 76%) avait un score Apache II \leq 20 (score moyen : 15,8 \pm 8,4 vs 15,6 \pm 8,1), une candidémie (83 % vs 84 %) et peu de patients avaient une candidose invasive (17 %) ou une neutropénie (13 % vs 11%). Les principales pathologies sous-jacentes étaient : affection hématologique (19 % vs 14 %), tumeur d'organe solide (14% vs 20%) et diabète (12%). *Candida albicans* a été l'agent pathogène le plus fréquemment isolé (39 % vs 43 %). Les espèces de candida non-*albicans* les plus fréquemment isolées ont été : *C. tropicalis* (26 % vs 24 %), *C. parapsilosis* (16 % vs 15 %), *C. glabrata* (12 % vs 8 %),) et *C. krusei* (3% vs 4%).

Population pédiatrique : l'âge moyen des patients était de 3,1 ans (<1 – 14) dans le groupe micafungine versus 2 ans (<1 – 15) dans le groupe amphotéricine B. La majorité des patients avait une candidémie (93 % vs 95 %) et peu de patients avaient une candidose invasive (7 % vs 5 %) ou une neutropénie (12 % vs 24%). Les principales pathologies sous-jacentes étaient : hémopathie maligne (20 % vs 14 %), naissance prématurée (22 % vs 17 %) et troubles gastro-intestinaux (22 % vs 18 %). *Candida albicans* (39 % vs 33 %) et *C. parapsilosis* (27 % vs 33%) ont été les agents pathogènes les plus fréquemment isolés.

La durée médiane de traitement a été de 14 jours.

Résultats

Le critère principal de jugement était le succès thérapeutique global : réponses cliniques (réponses complètes ou partielles)² et mycologiques (éradication ou éradication présumée) évaluées par l'investigateur à la fin du traitement intraveineux.

Micafungine pouvait être considéré comme non-inférieur à l'amphotéricine B liposomale si la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence (Micafungine – Ampho B) était supérieure à -15 %.

• **Taux de succès thérapeutique global**

	Micafungine		Amphotéricine B liposomale		Différence % [IC 95 %]
	N	n (%)	N	n (%)	
Population adulte					
Succès thérapeutique global (population PP)	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [- 5,9 ; 6,1]
Patients non neutropéniques	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	0,7 [-5,3 ; 6,7]*
Patients neutropéniques	24	18	15	12	
Succès thérapeutique global (population ITTm)	247	183 (74,1)	247	172 (69,6)	4,5 [-3,5 ; 12,4]
Population pédiatrique §					
Succès thérapeutique global (population PP)	41	35 (85,4)	42	37 (88,1)	- 2,7 [-17,3 ; 11,9]
Succès thérapeutique global (population ITT)	52	36 (69,2)	54	40 (74,1)	- 4,8 [-22,0 ; 12,3]
< 2 ans	26	21	31	24	
prématurés	10	7	9	6	
Nouveau-nés (0 - < 4 semaines)	7	7	5	4	

* différence ajustée sur le statut neutropénique

§ Cette analyse est à considérer à titre indicatif en raison du faible nombre de patients pédiatriques inclus dans cette étude, ce qui ne permet pas de conclure avec une puissance statistique suffisante.

¹ Kuse ER et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*, 2007 ; 369 (9572): 1519-1527

² **Réponse complète** : résolution de tous signes ou symptômes attribuables à l'infection fongique, incluant les anomalies radiographiques associées à l'infection si existantes à l'état initial ; **Réponse partielle** : amélioration des signes ou symptômes attribuables à l'infection fongique, incluant les anomalies radiographiques si existantes à l'état initial ;

Les taux de succès observés dans la population adulte (analyse PP et ITTm) montrent une non-infériorité de la micafungine par rapport à l'amphotéricine B liposomale dans la population de l'étude. Cependant, le nombre de patients atteints d'une candidose invasive et de patients neutropéniques était très limité, ce qui ne permet pas de conclure dans ces infections plus sévères.

Etude 03-0-192 : Micafungine (100 mg et 150 mg) vs Caspofungine³

Populations

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient comparables dans les trois groupes de traitement. L'âge médian des patients était d'environ 57 ans (18 – 95). La majorité des patients (80 %) avait un score Apache II \leq 20 (score moyen : 15), une candidémie (83 %) et peu de patients avaient une candidose invasive (environ 15 %) ou une neutropénie (8 %). Les principales pathologies sous-jacentes ont été (environ 30 %) : diabète, bactériémie et insuffisance rénale. *Candida albicans* a été l'agent pathogène le plus fréquemment isolé (49 % vs 44 %). Les espèces de candida non-*albicans* les plus fréquemment isolées ont été : *C. tropicalis* (16 % vs 17 %), *C. parapsilosis* (13 % vs 22 %), *C. glabrata* (15 % vs 17 %) et *C. krusei* (4 % vs 2 %). La durée médiane de traitement a été de 14 jours.

Résultats

Le critère principal de jugement était le succès thérapeutique global : réponses cliniques (réponses complètes ou partielles) et mycologiques (éradication ou éradication présumée) évaluées par l'investigateur à la fin du traitement intraveineux.

Micafungine pouvait être considéré comme non-inférieur à la Caspofungine si la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence (Micafungine – Caspofungine) était supérieure à -15 %.

- **Taux de succès thérapeutique global et mycologique**

	Micafungine 100 mg	Micafungine 150 mg	Caspofungine 50 mg
Population per protocole (PP)	N=164	N=177	N=162
Succès	135 (82,3%)	129 (72,9%)	125 (77,2%)
Différence entre traitements*	5,2	- 4,3	
IC à 95%	[-3,3 ; 13,3]	[-12,5 ; 4,9]	
Population en intention de traiter- ITT	N=199	N=202	N=192
Succès	147 (73,9%)	142 (70,3%)	137 (71,4%)
Différence entre traitements*	2,5	- 1,1	
IC à 95,0%	[-5,9 ; 11,0]	[-9,3% ; 7,8%]	

* Micafungine moins caspofungine.

Les taux de succès observés sont en faveur d'une non-infériorité de la micafungine par rapport à la caspofungine. A noter, que le nombre de patients atteints d'une candidose invasive et de patients neutropéniques était très limité.

- **Candidose Œsophagienne : Micafungine versus Fluconazole (Etude 03-7-005)⁴**

Populations

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient comparables dans les deux groupes de traitement.

L'âge moyen des patients inclus était de 37 ans (17 – 80 ans) dans le groupe micafungine et 37,5 ans (17 - 87) dans le groupe fluconazole. La principale pathologie sous-jacente a été le VIH (94 % vs 93 %) dont 60 % environ avec un taux médian de CD₄ < 100 cellules/ml ; 8,5 % des patients du groupe micafungine et 11,6% du groupe fluconazole recevaient un traitement antirétroviral. *Candida albicans* a été l'agent pathogène le plus fréquemment isolé à l'inclusion (98 % des cas).

³ Pappas et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *CID* 2007;45:883–93

⁴ De Wet E et al. A randomized, double blind, comparative trial of micafungin (FK463) vs. fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis N. T. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 899–907.

Résultats

Le critère principal de jugement était le succès thérapeutique défini par un score endoscopique = 0 (disparition des lésions, guérison endoscopique) en fin de traitement.

Micafungine pouvait être considéré comme non-inférieur au fluconazole si la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence (Micafungine – Fluconazole) était supérieure à -10 %.

• Taux de guérison endoscopique

	Micafungine		Fluconazole		Différence % [IC 95 %]
	N	n (%)	N	n (%)	
Population PP	189	183 (96,8)	192	182 (94,8)	2,0 [- 2,0 ; 6,0]
Population ITT	260	228 (87,7)	258	227 (88,0)	- 0,3 [-5,9 ; 5,3]
Eradication mycologique	260	179 (68,8)	258	189 (73,3)	NS
Rechute après 2- 4 semaines		30/198 (15,2)		22/195 (11,3)	NS

Les résultats de cette étude montrent une non-infériorité de la micafungine par rapport au fluconazole.

➤ Prophylaxie des infections fongiques à candida chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Etude 98-0-050 : Micafungine versus Fluconazole⁵

Populations

Huit cent quatre vingt deux patients ont été randomisés pour recevoir en double aveugle soit la micafungine (n= 425) soit le fluconazole (n=457). L'âge moyen des patients inclus a été de 43 ans (extrêmes : 0,6 - 73), dont 9,5 % (84/882) < 16 ans et 6,3 % (56/882) > 65 ans.

A l'inclusion, 52 % (220/425) des patients du groupe micafungine et 56 % (256/457) du groupe fluconazole avaient une greffe allogénique et 48 % versus 44 % avaient une greffe autologue ou syngénique. Environ 22 % des patients ont développé une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) avec une médiane de survenue de 20 jours.

Les pathologies sous-jacente les plus fréquentes ont été, dans la population adulte, les lymphomes non hodgkiniens (26 %), le myélome multiple (22 %), la leucémie myéloïde aiguë (13 %) et la leucémie myéloïde chronique (12 %) ; et dans la population pédiatrique, la leucémie lymphoïde aiguë (micafungine : 38 % vs fluconazole : 24 %) et la leucémie myéloïde aiguë (18 % vs 27%). Environ 30 % des patients ont eu une colonisation fongique à l'inclusion, principalement par *C. albicans* (71 % vs 60 %) et *C. glabrata* (10 % vs 13 %).

La durée moyenne de traitement a été de 19 jours (max. 51).

Résultats

Le critère principal de jugement était le succès thérapeutique global défini par une absence d'infection fongique systémique prouvée, probable ou suspectée en cours de traitement et pendant la période de suivi (4 semaines après traitement).

Micafungine pouvait être considéré comme non-inférieur au fluconazole si la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence (Micafungine – Fluconazole) était supérieure à -10 %. La supériorité devait être établie si borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence était positive.

⁵ Van Burik et al. Micafungin versus Fluconazole for Prophylaxis against Invasive Fungal Infections during Neutropenia in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *CID* 2004;39:1407-16

- Taux de succès thérapeutique

	Micafungine	Fluconazole	Différence [IC 95%]
Ensemble			
Population ITT	340/425 (80,0%)	336/457 (73,5%)	6,5 [0,9 ; 12,0]
Population PP*	322/397 (81,1 %)	321/433 (74,1%)	7,0 [1,3 ; 12,6]
Type de greffe			
allogreffe	157/220 (71,4%)	175/256 (68,4%)	3,0 [- 5,3 ; 11,3]
<i>isogreffe ou greffe autologue</i>	181/203 (89,2%)	161/201 (80,1%)	9,1 [2,1 ; 16,0]
Age des patients			
<16 ans	27/39 (69,2%)	24/45 (53,3%)	
>= 16 ans	313/386 (81,1%)	312/412 (75,7%)	
> 64 ans	32/33	13/23	
Type d'infection			
Prouvée	6 (1,4 %)	8 (1,8 %)	
<i>Aspergillus sp</i>	0 (0,0 %)	4 (0,9 %)	
<i>Candida sp</i>	4 (0,9 %)	2 (0,4 %)	
<i>Fusarium sp</i>	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)	
<i>Zygomycetes sp</i>	1 (0,2 %)	0 (0,0%)	
Probable	1 (0,2 %)	3 (0,7 %)	
<i>Aspergillus sp</i>	1 (0,2 %)	3 (0,7 %)	

*Les 2 principaux motifs d'exclusion de la population *per protocole* étaient l'absence de neutropénie en dessous de 200 cellules/mm³ (critère prévu dans le Plan d'Analyse Statistique).

Les résultats de cette étude ont montré une supériorité⁶ de la micafungine par rapport au fluconazole sur le taux de succès global, critère principal de jugement, dans la population en ITT (80,0 % versus 73,5% ; p=0,03) ; cependant la quantité d'effet a été modeste (différence de 6,5% ; IC_{95%} [0,9 ; 12,0]).

Les analyses en sous-groupes réalisées selon le type de greffe et le type d'infection confortent la non-infériorité par rapport au fluconazole, en particulier dans la prévention des infections à *Candida* chez les patients bénéficiant d'une allogreffe⁷ de cellules souches hématopoïétiques. Les infections à *Aspergillus sp* ont été moins fréquentes dans le groupe micafungine que dans le groupe fluconazole, ce qui est cohérent avec l'inactivité du fluconazole sur les champignons filamenteux (dont *Aspergillus sp*).

La fréquence d'utilisation d'un traitement antifongique systémique pendant la phase de suivi (59,5 % versus 65,2 %) et le taux de mortalité (4,2 % versus 5,7 %) ont été comparables dans les deux groupes de traitement.

3.2. Tolérance (expérience clinique cf. RCP)

Le profil de tolérance de la micafungine est fondé sur les données issues de 3 028 patients traités par micafungine dans le cadre d'essais cliniques.

L'incidence des effets indésirables a été de 28,1 %. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des nausées (2,8 %), une augmentation des phosphatases alcalines sanguines (2,7 %), des phlébites (2,5 %, principalement chez les patients infectés par le VIH, porteurs de cathéters périphériques), des vomissements (2,5 %) et l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (2,3 %).

Effets indésirables (EI) hépatiques

L'incidence des EI hépatiques dans les essais cliniques a été de 8,6 % (260/3028) des patients traités par micafungine. La majorité des EI ont été d'une gravité légère à modérée. Les réactions les plus fréquentes ont été l'augmentation des PA (2,7 %), de l'ASAT (2,3 %), de l'ALAT (2,0 %), de la bilirubinémie (1,6 %) et des anomalies des tests hépatiques (1,5 %). L'incidence des EI a été plus élevée avec la micafungine (11,4 %) comparée à celle l'amphotéricine B liposomale (6,4 %) dans l'étude comparative FG-463-21-08 réalisée dans les candidoses invasives, mais comparable au fluconazole ou à la caspofungine dans les autres essais cliniques. Peu de patients (1,1 % ; 0,4 % de cas graves) ont interrompu le traitement en raison d'un EI hépatique.

⁶ Analyse de supériorité prévue dans le protocole si la non-infériorité était démontrée

⁷ Les populations à haut risque d'infection fongique invasive, pour lesquelles une chimioprophylaxie est justifiée, sont les patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétique (CSH) et ceux traités pour leucémies aiguës.

L'incidence des EI hépatiques (augmentation > 2,5 LSN des ASAT, ALAT et de la bilirubinémie) a été environ deux fois plus élevée chez les enfants que chez les adultes. De plus, les enfants < 1 an ont présenté environ deux fois plus souvent une augmentation des ALAT, ASAT et PA que les enfants plus âgés.

Effets sur la fonction rénale

L'incidence des EI rénaux a été de 1,7 % (principalement augmentation de la créatinine et de l'urée sanguine).

Dans le traitement des candidoses invasives, l'incidence des EI rénaux a été moins importante dans le groupe micafungine que dans le groupe amphotéricine B liposomale (étude FG-463-21-08) dans la population adulte (4,9 % vs 12 %, dont augmentation de la créatinine : 1,9 % vs 6,4 %) ; dans la population pédiatrique, les EI rénaux ont été rapportés chez 4 (7,7 %) patients dans le groupe micafungine et 3 (5,6 %) patients dans le groupe amphotéricine B liposomale [dont augmentation de l'urée sanguine : 2 (3,8 %) vs 1 (1,9 %) ; insuffisance rénale : 2 (3,8 %) vs 1 (1,9 %)]. Dans l'étude 03-0-192 (micafungine 150 mg vs caspofungine), l'incidence des EI rénaux a été de 12,4 % vs 7,8 % (dont insuffisance rénale aiguë : 4,0% vs 3,1% ; insuffisance rénale aggravée 2,5% vs 0,5 %). Dans les autres essais cliniques, notamment dans les candidoses œsophagiennes et dans la prophylaxie des infections à candida, l'incidence des EI rénaux a été plus faible et similaire avec la caspofungine et le fluconazole. Globalement, peu de patients (4 patients, dont 2 cas graves) ont interrompu le traitement en raison d'un EI rénal. L'incidence des EI rénaux a été plus élevée chez les enfants que chez les adultes [3,7 % vs 1,4 % ; dont insuffisance rénale aiguë (1,0 % vs 0,1%), augmentation de l'urée sanguine (1,7 % vs 0,5 %)].

Des mises en gardes et précautions particulières d'emploi sur les risques d'atteinte hépatique (altération importante de la fonction hépatique) et rénale (insuffisance rénale et anomalies des tests de la fonction rénale) ont été incluses dans le RCP (cf. RCP).

La commercialisation de la micafungine est conditionnée par un plan de gestion de risque afin de contrôler les aspects liés à la sécurité d'emploi, notamment le risque d'atteinte de la fonction hépatique et rénale. Ces mesures additionnelles de pharmacovigilance incluent une étude observationnelle pour évaluer la tolérance de la micafungine IV dans le traitement et la prophylaxie de la candidose chez l'adulte et chez l'enfant versus les autres agents antifongiques en IV. Une étude chez le rat jeune sera menée afin de mieux caractériser le développement des tumeurs hépatiques.

3.3. Conclusion

Efficacité:

- *Candidémies et candidoses invasives : micafungine versus amphotéricine B liposomale (Etude FG-463-21-08) ou caspofungine (Etude 03-0-192).*

Dans l'étude FG-463-21-08 réalisée chez des patients adultes et pédiatriques, la micafungine a été non-inférieure (seuil delta = 15 %) à l'amphotéricine B liposomale sur le taux de succès thérapeutique (réponse clinique et mycologique) observé chez les patients adultes dans la population PP (89,6 % vs 89,5 % ; différence + 0,1, IC_{95%} [-5,9 ; 6,1]). Le nombre de patients pédiatriques était insuffisant pour permettre une analyse comparative avec une puissance statistique suffisante (Taux de succès dans la population PP : 85,4 % [35/41] vs 88,1 % [37/42] ; différence - 2,7 [-17,3 ; 11,9]).

Dans l'étude 03-0-192 réalisée chez des patients adultes, la micafungine a été non-inférieure (seuil delta = 15 %) à la caspofungine (taux de succès : 82,3 % dans le groupe micafungine 100 mg versus 77,2 % dans le groupe caspofungine ; différence + 5,2 % [-3,3 ; 13,3]).

A noter que, dans ces deux études, il n'y a eu qu'un nombre très limité de patients atteints d'une candidose invasive ou neutropéniques, ce qui ne permet pas de conclure sur l'efficacité dans ces formes plus sévères.

- *Candidose œsophagienne : micafungine IV, 150 mg/j versus fluconazole IV, 200 mg/j (Etude 03-7-005)*

Les résultats de l'**étude 03-7-005** ont montré la non-infériorité (seuil delta = 10 %) de la micafungine par rapport au fluconazole IV, chez des patients adultes VIH séropositifs, essentiellement infectés par *C. albicans* (98 % des cas). Les taux de succès thérapeutique défini par un score endoscopique = 0 (disparition des lésions, guérison endoscopique) en fin de traitement ont été, dans la population PP, de 96,8% dans le groupe micafungine et 94,8% dans le groupe fluconazole ; différence + 2 % [-2,0 %, 6,0 %]. Le taux d'éradication mycologique a été 68,8 % versus 73,3 %.

- *Prophylaxie des infections fongiques à candida chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : micafungine versus fluconazole (Etude 98-0-050)*

Les résultats de l'**étude 98-0-050** ont montré une supériorité de la micafungine par rapport au fluconazole sur le taux de succès global⁸ (80,0 % versus 73,5% dans la population en ITT, p=0,03) ; cependant la quantité d'effet a été modeste (différence 6,5% ; IC_{95%} [0,9 ; 12,0]).

Les analyses en sous-groupes réalisées selon le type de greffe et le type d'infection confortent **la non-infériorité** par rapport au fluconazole, en particulier dans la prévention des **infections à Candida** chez les patients bénéficiant d'une **allogreffe**⁹ de cellules souches hématopoïétiques. Les infections à *Aspergillus sp* ont été moins fréquentes dans le groupe micafungine (0,2%, 1 cas probable) que dans le groupe fluconazole (1,5 %, 4 cas prouvés et 3 cas probables), ce qui est cohérent avec l'inactivité du fluconazole sur les champignons filamenteux (dont *Aspergillus sp*). Une étude comparative versus un autre antifongique de spectre identique ou voisin à celui de la micafungine (incluant les champignons filamenteux, dont *Aspergillus sp*), aurait été plus pertinente.

Tolérance :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques ont été des nausées, des vomissements des phlébites, une augmentation des phosphatases alcalines et une augmentation de l'aspartate aminotransférase.

Des mises en gardes et précautions particulières d'emploi sur les risques d'atteinte hépatique (altération importante de la fonction hépatique) et rénale (insuffisance rénale et anomalies des tests de la fonction rénale) ont été incluses dans le RCP (cf. RCP). La commercialisation de la micafungine est conditionnée par un plan de gestion de risque afin de contrôler les aspects liés à la sécurité d'emploi.

⁸ Critère principal de jugement : défini par une absence d'infection fongique systémique prouvée, probable ou suspectée en cours de traitement et pendant le suivi 4 semaines après traitement.

⁹ Les populations à haut risque d'infection fongique invasive, pour lesquelles une chimioprophylaxie est justifiée, sont les patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétique (CSH) et ceux traités pour leucémies aiguës.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications. La gravité de l'infection à *Candida sp* va dépendre des sites/organes atteints et du terrain sous-jacent. Les candidémies sont grevées d'une mortalité importante, en particulier chez les patients cancéreux ou atteints d'hémopathies malignes. La candidose œsophagienne survient essentiellement dans le contexte de l'infection par le VIH et fait partie des affections classantes SIDA.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ou préventive.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important, sous réserve du respect mises en gardes et précautions particulières d'emploi (cf. RCP).

Il existe des alternatives thérapeutiques. Cependant, chez l'enfant les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses.

Intérêt de Santé Publique (en cours de validation)

Les candidoses invasives et les candidoses œsophagiennes sont des situations cliniques graves engageant le pronostic vital qui constituent un fardeau de santé publique modéré.

L'amélioration des traitements (curatifs et préventifs) de ces candidoses et en particulier de celles résistantes aux traitements existants et de certaines formes très sévères, est un besoin thérapeutique important mais ne constitue pas un besoin de santé publique prioritaire. Concernant l'enfant, le besoin de disposer de médicaments adaptés à la pédiatrie est une priorité de santé publique.

Au vu des données disponibles des essais cliniques (essai de non infériorité), il n'est pas attendu de cette spécialité d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité pour ces patients. Ce d'autant que la transposabilité des résultats de ces essais aux conditions réelles de traitement n'est pas assurée, en raison :

- du faible pourcentage dans les essais de patients ayant une candidose invasive ou une neutropénie et d'une imprécision sur le statut de résistance des patients à un traitement antérieur,
- d'une incertitude sur le profil de tolérance de MYCAMINE,

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

Le service médical rendu est important dans les indications et aux posologies de l'AMM.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Chez l'adulte :

MYCAMINE n'apporte pas d'Amélioration du Service médical Rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités recommandées dans le traitement curatif des candidémies/candidoses invasives et des candidoses œsophagiennes, ainsi que dans la prophylaxie des infections à *Candida sp*.

Elle constitue un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge de ces infections, dont la place dans la stratégie thérapeutique mérite d'être précisée.

Chez l'enfant :

MYCAMINE apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge des candidémies/candidoses invasives ainsi que dans la prophylaxie des infections à *Candida*, compte tenu du nombre assez limité d'alternatives thérapeutiques disposant d'une AMM dans cette population.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

➤ Stratégies thérapeutiques des candidoses systémiques¹⁰

- Chez l'adulte

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.

L'anidulafungine (ECALTA), non mentionné dans la conférence de consensus de 2004, dispose d'une AMM (septembre 2007) dans le traitement des candidoses invasives chez l'adulte non neutropénique¹¹. Il pourrait prétendre aux mêmes indications que la caspofungine. Mais contrairement à la caspofungine, l'anidulafungine 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).

La micafungine (MYCAMINE) pourrait être positionnée au même niveau que la caspofungine sur la base de la démonstration de son efficacité clinique. Cependant, compte tenu des réserves sur la tolérance et conformément au libellé d'AMM, MYCAMINE ne doit être utilisé que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée.

- Chez l'enfant

Le fluconazole et l'amphotéricine B restent les molécules de référence chez l'enfant, en l'absence de recommandations spécifiques et peuvent être utilisées quelque soit son âge. Le voriconazole (VFEND) dispose d'une AMM chez l'enfant à partir de 2 ans.

MYCAMINE est la première molécule de la famille des échinocandines pouvant être utilisées chez l'enfant quelque soit son âge. Elle pourrait constituer une alternative chez les enfants ayant une candidémie ou une candidose invasive, en cas d'insuffisance rénale et de traitement préalable par fluconazole, avec la réserve relative aux données de tolérance. Le nombre d'enfants relevant d'un traitement par MYCAMINE en France selon cette option semble assez limité (avis d'experts).

➤ Candidose œsophagienne¹²

La stratégie thérapeutique de la candidose œsophagienne de l'adulte est établie par le rapport Yéni 2008 : « Une candidose œsophagienne nécessite un traitement de première intention par le fluconazole per os à la dose de 200 mg le premier jour, puis 100 mg/j, éventuellement augmentée à 400 mg en cas d'échec clinique. L'itraconazole, 200 mg/j en gélules ou en solution, l'amphotéricine B (0,3 à 0,6 mg/kg/j, sous forme liposomale en cas d'insuffisance rénale) sont des traitements de deuxième intention. D'autres antifongiques, tels la caspofungine (CANCIDAS), le voriconazole (VFEND) ou le posaconazole (NOXAFIL), peuvent être utilisés en cas d'échec clinique ou selon les données de l'antifongigramme, mais les deux premiers ne disposent pas d'une AMM dans ce cadre ».

L'utilisation de MYCAMINE ne peut être envisagée en première ligne dans le traitement des candidoses œsophagiennes compte tenu de l'obligation de l'utiliser par voie intraveineuse et des réserves sur la tolérance. Elle peut constituer une alternative chez les patients devant être traités par voie intraveineuse (œsophagites sévères) et

¹⁰ Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF : Prise en charge des aspergilloses et candidoses invasives de l'adulte. Elsevier SAS. 2004.

¹¹ Cf. avis de la Commission de la transparence (5 mars 2008) relatif à la spécialité ECALTA (dernier médicament inscrit dans cette indication)

¹² Rapport du Groupe d'Experts 2008 sur la prise en charge médicale des patients infectées par le VIH, sous la direction du Pr Patrick Yéni. 19 août 2008

présentant une intolérance au fluconazole, ou une candidose liée à une souche résistante au fluconazole. Concernant cette dernière condition, il convient de souligner que les données disponibles¹³ ne permettent pas de valider de façon certaine l'utilisation de MYCAMINE dans cette situation.

➤ **prophylaxie des infections fongiques**

Selon la conférence de consensus (SFAR, SPILF, SRLF, 2004) sur la chimioprophylaxie des infections fongiques en hématologie¹⁴, « une prophylaxie antifongique ne doit s'adresser qu'aux patients à très haut risque d'infection fongique, c'est-à-dire ceux pour lesquels le bénéfice attendu de la prophylaxie antifongique est a priori supérieur au risque bactériémique. En effet, deux larges études prospectives ont montré que l'administration prophylactique d'antifongiques est significativement associée à une plus grande fréquence d'infections bactériennes.

Les deux populations à haut risque d'infection fongique invasive (IFI) sont les patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et ceux traités pour leucémies aiguës (LAM). L'IFI, en particulier aspergillaire, est la première cause de mortalité infectieuse après allogreffe. La prophylaxie médicamenteuse n'est que l'une des stratégies pour réduire l'incidence des IFI chez les patients à risque.

Les molécules candidates sont les azolés (fluconazole, itraconazole, voriconazole), les polyènes (amphotéricine B) et les échinocandines. Seuls de larges essais prospectifs apportent des réponses à la question de l'intérêt prophylactique de certains antifongiques.

Dans les LAM, ni le fluconazole, ni l'itraconazole ne préviennent les IFI de façon significative.

Dans les allogreffes de CSH, le fluconazole réduit la mortalité par IFI. Les résultats de ces études peuvent cependant être discutés du fait des modifications épidémiologiques observées dans les candidoses. L'itraconazole réduit les IFI sans réduire la mortalité globale et pose des problèmes d'interférence médicamenteuse et de toxicité hépatique amenant à l'arrêt du médicament dans plus d'un tiers des cas. Des essais effectués avec les polyènes, aucun n'est concluant. Il n'y a pas d'étude prospective disponible actuellement avec le voriconazole ».

Le posaconazole (NOXAFIL), non mentionné dans la conférence de consensus de 2004, dispose d'une AMM (octobre 2006) et constitue un des traitements de première intention par voie orale¹⁵ chez les patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou ceux traités pour leucémies aiguës et qui sont à haut risque d'infection fongique¹⁶.

Place de MYCAMINE

L'épidémiologie des infections fongiques invasives s'est modifiée ces dernières années avec une moindre fréquence des candidoses et une fréquence accrue des aspergilloses invasives, fusarioses et zygomycoses. Cette évolution est en partie une conséquence des schémas thérapeutiques préventifs utilisés ces dernières années (fluconazole notamment). Cette évolution est particulièrement marquée pour les patients bénéficiant d'une allogreffe et ayant une neutropénie profonde et prolongée, situations où la prophylaxie antifongique a démontré son intérêt. Il n'est pas possible actuellement d'être formel et définitif en l'absence de consensus français récent sur ce point. Le choix préférentiel se ferait plutôt sur des molécules ayant aussi démontré leur efficacité dans la prévention et le traitement des candidoses et des aspergilloses invasives (itraconazole, posaconazole), ce qui n'est en l'état actuel pas le cas de la micafungine. De plus, à efficacité équivalente, la disponibilité d'une forme orale est un avantage dans le cadre d'un traitement prophylactique pouvant être prolongé. Il n'y a par ailleurs pas de données suffisantes sur la micafungine quant au risque d'infections émergentes (par exemple liées à *Trichosporon spp*) et/ou au risque de sélection de souches présentant une résistance croisée avec d'autres molécules d'intérêt thérapeutique (autres échinocandines en particulier).

Ainsi, la place de MYCAMINE dans la prophylaxie primaire des infections à *Candida* chez l'adulte et chez l'enfant est limitée par ses contraintes d'administration par voie

¹³ Patients adultes VIH séropositifs, essentiellement infectés par *C. albicans*

¹⁴ Cordonnier C., Pautas C., Maury S., Kuentz M. Chimioprophylaxie des infections fongiques en hématologie. Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF (2004). Available online at www.sciencedirect.com

¹⁵ Cf. Avis de la Commission de la transparence (18 juillet 2007) relatif à la spécialité NOXAFIL.

¹⁶ Principaux facteurs de risque : durée de la neutropénie ≤ 500 PNN (low risk ≤ 5 days, intermediate risk 6-9 days, high risk ≥ 10 days) mais également conditionnement très neutropéniant, GVH , corticothérapie prolongée.

intraveineuse, par le manque de preuve quant à son efficacité curative *in vivo* sur *Aspergillus* notamment (donnée importante dans une perspective de pratique clinique), et par des réserves sur la tolérance et l'impact écologique de cette prophylaxie.

4.4. Population cible

➤ Candidémies/candidoses invasives

La population cible de MYCAMINE correspond aux patients adultes et enfant atteints d'une candidémie ou candidose invasive chez qui l'administration d'autres antifongiques est inappropriée.

L'incidence des candidémies peut être évaluée entre 0,20 et 0,29 candidémies pour 1 000 admissions^{17,18}.

Le nombre de séjours (hospitalisation complète) dans les services Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO) en 2006 dans les hôpitaux privés et publics est de 10 238 000¹⁹.

Si on multiplie ces deux paramètres entre eux, on obtient une estimation du nombre annuel de candidémies de l'ordre de 2000 à 3000. Cependant, la population cible de MYCAMINE, est probablement plus faible car ce traitement est réservé aux seuls patients chez qui l'administration d'autres antifongiques est inappropriée.

➤ Candidose œsophagienne

La candidose œsophagienne survient essentiellement dans le contexte de l'infection par le VIH. L'incidence des candidoses œsophagiennes a considérablement diminuée depuis la mise à disposition de traitements antirétroviraux hautement actifs et la restauration immunitaire (même partielle) qui leur est associée. Au premier semestre 2006, 104 cas de candidose œsophagienne ont été enregistrés dans la Base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH)²⁰. En supposant que l'incidence soit restée stable au cours des deux semestres, on arrive à un total 208 cas de candidose œsophagienne parmi les patients suivis dans la base FHDH en 2006. En considérant que 50 à 60% des séropositifs pris en charge sont inclus dans cette base de données²¹, le nombre annuel de patients infectées par le VIH qui développent une candidose œsophagienne peut être estimé à 350 à 400.

En pratique, la population cible de MYCAMINE est représentée par les patients devant être traités par voie intraveineuse (œsophagites sévères) et présentant une intolérance au fluconazole, ou une candidose liée à une souche résistante au fluconazole.

La récurrence ou la survenue sous traitement antirétroviral sont devenues exceptionnelles et doivent faire plus discuter des problèmes d'observance thérapeutique qu'un échec microbiologique d'un éventuel traitement antifongique de première ligne (fluconazole).

Ainsi, on peut estimer que MYCAMINE pourrait être proposée dans moins d'une trentaine de candidoses œsophagiennes par an en France (avis d'expert).

¹⁷ 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

¹⁸ RICHET H, ROUX P, DES CHAMPS C, ESNAULT Y. Candidemia in French Hospitals : incidence rates and characteristics, Clin Microbiol Infect, 2002, 8 : 405-412

¹⁹ DREES. L'activité des établissements de santé en 2006 en hospitalisation complète et partielle. N°618, Décembre 2007. Disponible sur <http://www.sae-diffusion.sante.gouv.fr/usr%5C../usr/er618.pdf> (consulté le 03/11/2008).

²⁰ INSERM. Retour d'informations clinico-épidémiologiques. Inserm U 720. Septembre 2007, n°15. http://www.ccde.fr/_fold/fl-1197641440-907.pdf (consulté le 3/11/2008).

²¹ Bernillon P, Lievre L, Pillonel J, Laporte A, Costagliola D. Record-linkage between two anonymous databases for a capture-recapture estimation of underreporting of AIDS cases: France 1990-1993. The Clinical Epidemiology Group from Centres d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine. Int J Epidemiol 2000;29(1):168-74.

➤ Prophylaxie des infections fongiques à *Candida sp.*

Les populations à haut risque d'infection fongique invasive, pour lesquelles une chimioprophylaxie est justifiée, sont les patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et ceux traités pour leucémies aiguës.

- Les leucémies tous types confondus sont estimées à 6 243 nouveaux cas en 2000. Les formes aiguës représentent 41,5 % des cas (taux d'incidence 4,3 pour 100 000 chez les hommes et 3,2 pour 100 000 chez les femmes), soit environ 2 600 cas par an. La moyenne d'âge est d'environ 60 ans²².
- En 2007, 1 351 malades ont reçu 1 379 greffons de CSH allogéniques²³. La part de l'activité d'allogreffe pédiatrique (âge inférieur à 18 ans) représente 21,1 % des allogreffes.

Ainsi, le nombre de patients éligibles au traitement prophylactique des infections fongiques invasives (candidoses, aspergilloses) serait d'environ 4000 à 5000 par an²⁴.

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir MYCAMINE est vraisemblablement plus limité car ce traitement n'est envisageable que pour la prophylaxie des infections à *Candida sp* et notamment en l'absence d'alternatives thérapeutiques.

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 les indications et posologies de l'AMM.

La Commission note que la commercialisation de MYCAMINE est conditionnée par un plan de gestion de risque afin de contrôler les aspects liés à la sécurité d'emploi.

²² Guizard AV, Carli PM, Troussard X. Evaluation de l'incidence et de la mortalité par cancer entre 1978 et 2000. http://www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport_cancer_2003/p175_toutes_leucemies.pdf

²³ Agence de la biomédecine : Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France en 2007.

²⁴ Cf. Avis de la Commission de la transparence (18 juillet 2007) relatif à la spécialité NOXAFIL.