

CANCIDAS® (caspofungine)**(107 cas en indications hors référentiels en 2015,****soit 2,7% de toutes les indications hors référentiels de toutes les spécialités confondues)****INDICATIONS HORS REFERENTIELS (hors AMM, RTU et PTT)****Toute prescription dans une indication hors référentiel doit être justifiée et documentée dans le dossier patient****107 cas au total, 2 indications hors référentiels sélectionnées représentant 82 cas soit 77%****(Source données CBUS 2015)**

Si on étudie la proportion d'indications hors référentiels par rapport à l'ensemble des consommations de CANCIDAS® (données OPALE), la **proportion de caspofungine qui est prescrite hors référentiel est de 8%**.

Méthodologie utilisée :

A partir des données extraites des rapports CBUS renseignés par les différents établissements de l'AP-HP, les indications les plus fréquentes (plus de 10 cas sur l'ensemble de l'AP-HP) hors référentiels (hors AMM, PTT et RTU) ont été identifiées. Pour chaque indication, une recherche et une analyse bibliographique du niveau de preuve a été réalisée avec utilisation du grade HAS (de la publication) et d'autre part, l'émission d'un avis COMEDIMS après avis et consultations des référents Juste Prescription des PUI et d'experts médecins spécialistes des indications concernées.

Un document de synthèse sous forme de tableau résume l'ensemble de ces données avec en fin de document, la bibliographie citée.

Document validé en COMAI du 10 octobre 2016

Cotation des indications selon la HAS 4 niveaux de preuve 1 2 3 et 4 pour 3 grades A B et C :

Grade A : preuve scientifiquement établie (**méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, études de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, analyse médico-économique de décision fondée sur des études bien menées**) NIVEAU DE PREUVE 1;

Grade B : présomption scientifique (**études de niveau de preuve intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte**) ; NIVEAU DE PREUVE 2

Grade C : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : **cas témoin NIVEAU DE PREUVE 3, séries de cas, consensus d'experts NIVEAU DE PREUVE 4**)

Libellé des avis COMEDIMS

| SIGLE | AVIS COMEDIMS | Définition |
|-------|-------------------------|---|
| V | Indication validée | Niveau de preuve suffisant (indication II Juste Prescription) : démonstration acquise d'un rapport bénéfice-risque favorable |
| SAS | Sursis à statuer | Avis non encore émis en attente de la publication d'autres études, d'avis d'experts spécialistes et collégiales concernées ou de conclusions de groupes experts dédiés |
| NRC | Non recommandé | Ne pas prescrire (indications III Juste Prescription) pour inefficacité, bénéfice risque défavorable, non supériorité aux autres alternatives existantes, absence d'études publiées |
| IdD | Insuffisance de données | Niveau de preuve encore faible avec seulement présomption de bénéfice (indications IV Juste Prescription) |

1. TABLEAU SYNTHÈSE NIVEAUX DE PREUVE BIBLIOGRAPHIQUE

| Indications rencontrées dans 10 cas au moins | Proposition Avis COMEDIMS | Grade HAS | Références bibliographiques Nom auteur, année (type de document) | Commentaires et/ou informations complémentaires (indication présente ou proche justificatif JP IdF, ...) | Nb de cas AP-HP 2015/2014 | Prix moyen traitement (en € pour 70 kg) posologie |
|--|---------------------------|---|--|---|---------------------------|--|
| <p>Prévention des infections fongiques chez un patient après transplantation organe solide (hépatique, grêle, rein-pancréas)</p> <p>- à haut risque fongique*</p> <p>- infection du liquide de conservation d'organe à Candida (rein, pancréas, foie)</p> <p>*critères de risque de Galvada en 2014 (cf annexe en fin de document)</p> | IdD | <p>B</p> <p>B</p> <p>C</p> <p>C</p> | <p>Fortun 2016 Etude rétrospective multicentrique cohorte caspofungine (97) vs fluconazole (98) Transplantation Hépatique à haut risque <u>Moins d'infections fongiques émergentes sous caspofungine (2.1% vs 9.2%) (p=0,04)</u></p> <p>Fortun 2009 Etude prospective multicentrique non comparative en ouvert chez 71 adultes avec un traitement d'au moins 21 jours (maximum 90 j) avec une analyse en intention de traiter : a montré chez <u>88,7% des patients, une absence d'infection sur 100 jours après la transplantation.</u> <u>Aucun effet indésirable n'était rencontré</u></p> <p>Recommandations 2014 Galvada ESCMID study group (CE)</p> <p>Doria 2011 Etude rétrospective sur la mortalité, les effets indésirables, les infections fongiques et la fonction hépatique sur 82 patients à haut risque (16 patients sous caspofungine dont 11 en préventif), 32 sous autres antifongiques (26 en préventif) <u>Il n'y avait pas de différence entre caspofungine et autres antifongiques en préventif.</u></p> <p><u>Un risque plus élevé d'effet indésirable en particulier insuffisance rénale aigüe était noté avec la caspofungine.</u></p> | | 52/60 | <p>NR</p> <p>10 035 à 40 947 € 70 mg dose charge J1 +50 mg/j (35 chez les patients insuffisants hépatiques) sur au moins 21 jours (maximum 90 j)</p> <p>4 211 € 70 mg dose charge puis 50 mg/j pendant une durée moyenne de 8 jours (1-35 j)</p> |

| | | | | | | |
|--|--|---|--|---|--------------------|--|
| <p>Prophylaxie primaire en onco-hématologie chez le receveur de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte uniquement en l'absence d'alternative si contre-indication aux azolés en dehors de ce cas cette indication est Non Recommandée</p> | <p>IdD</p> <p>Pas de supériorité par rapport à d'autres antifongiques pouvant être utilisés en première intention comme le fluconazole ou le voriconazole,...</p> | <p>A</p> <p>A</p> <p>C</p> <p>C</p> | <p>Mattiuzzi 2006 (patients non allogreffés) Etude ouverte randomisée caspofungine vs itraconazole sur 193 patients sur une durée moyenne de 21 jours chez des patients devant subir une chimiothérapie d'induction avec LMA ou syndrome myélodysplasique nouvellement diagnostiqué. <u>51% vs 55% des patients n'ont pas développé d'infection fongique et les deux traitements sont aussi efficaces. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 sont similaires aussi dans les deux groupes</u></p> <p>Cattaneo 2011 (patients à leucémie aigüe commençant une chimiothérapie d'induction) Etude randomisée multicentrique sur 175 patients caspofungine vs antifongiques classiques azolés <u>Pas de différence significative entre caspofungine et traitement standard en prévention</u></p> <p>Chou 2007 Etude rétrospective sur 123 patients adultes à haut risque (neutropénie, GVHD, corticothérapie prolongée, cytomegalovirus,...) avec un suivi et un traitement de 100 jours (durée moyenne 73 jours) <u>7, 3% des patients seulement ont développé une infection fongique invasive</u> <u>Pas d'effet indésirable noté</u></p> <p>Döring 2012 Etude rétrospective monocentrique de cohorte sur 120 patients pédiatriques (âge moyen 9,5 ans) comparant caspofungine à amphotéricine liposomale. <u>L'efficacité a été identique pour les deux traitements (1 seul cas d'aspergillose dans le groupe caspofungine)</u> <u>Les effets indésirables étaient plus fréquents avec l'amphotéricine (nécessité de supplémentation en potassium, bicarbonate et calcium)</u></p> | <p><u>PTT :</u> <i>Prophylaxie secondaire des infections fongiques invasives en hématologie, en cas de contre-indication ou échec d'un traitement azolé (fluconazole en cas de candidose antérieure, voriconazole en cas d'aspergillose antérieure)</i></p> | <p>30/0</p> | <p>9408 € 50 mg/j pendant 21 jours en moyenne</p> <p>70 mg/j et 50 mg/j voie IV jusqu'à rémission leucémie ou apparition d'infection fongique</p> <p>22 892 à 32 704 € 35-50 mg/j pour une durée moyenne de 73 jours</p> <p>12902 € 60 mg/m²/j durée moyenne de traitement de 24 jours</p> |
|--|--|---|--|---|--------------------|--|

| | | | | | | |
|--|--|----------|---|--|--|--|
| | | C | ECIL 5 (European Conference on Infections in Leukemia) Recommandations ECIL 5 2013 Pas de mention de la caspofungine | | | |
|--|--|----------|---|--|--|--|

Légende : ERC (étude randomisée contrôlée), MA (méta analyse), CE (consensus experts), RS (revue systématique), Grade (niveau de preuve le plus élevé rencontré), prix AP-HP : coût du traitement selon le schéma posologique de l'étude (sur la base du prix AP-HP à ce jour 1 mg = 8,96 €)

2 . LISTE REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Prévention des infections fongiques chez un patient transplanté hépatique à haut risque infectieux

Fortún J et al. Prophylaxis with caspofungin for invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. **Transplantation** 2009 Feb 15;87(3):424-35.

Fortún J et al. Caspofungin versus fluconazole as prophylaxis of invasive fungal infection in high-risk liver transplantation recipients: A propensity score analysis. **Liver Transpl** 2016 Apr;22(4):427-35.

Doria C et al. A retrospective analysis of the use of caspofungin in recipients of liver transplant with a modified high index of suspicion for fungal infection. A critical review of mortality, acute cellular rejection, infections, and changes in the liver function tests while on caspofungin. **Clin Transplant** 2011 Jul-Aug;25(4):569-75

Gavalda J et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. **Clin Microbiol Infect** 2014 Sep;20 Suppl 7:27-48.

Prophylaxie primaire en onco-hématologie chez receveur de cellules souches hématopoïétiques

Cattaneo C et al. A randomized comparison of caspofungin versus antifungal prophylaxis according to investigator policy in acute leukaemia patients undergoing induction chemotherapy (PROFIL-C study). **J Antimicrob Chemother** 2011 Sep;66(9):2140-5.

Chou L S et al. Caspofungin as primary antifungal prophylaxis in stem cell transplant recipients. **Pharmacotherapy** 2007 Dec;27(12):1644-50.

Döring M et al. Caspofungin as antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. **BMC Infect Dis** 2012 Jul 2;12:151.

Mattiuzzi G N et al. Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. **Antimicrob Agents Chemother** 2006 Jan;50(1):143-7.

Recommandations European Conference on Infections in Leukemia ECIL 5 2013 : Primary antifungal prophylaxis

<https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Pages/ECIL.aspx>

Annexe (Gavalda 2014)**Risk factors for invasive candidiasis**

| | |
|--|---|
| Transplant type Liver | <p>Target population High-risk liver transplant recipients:</p> <p>Major: MELD score >30 Re-transplantation, fulminant hepatic failure, Renal failure requiring replacement therapy,</p> <p>Minor: MELD score 20–30, split, living-donor >40 transfusion blood products, choledochojejunostomy (Roux-en-Y) Renal failure not requiring replacement therapy (CrCl <50 mL/min) Early re-intervention, multifocal colonization/infection by Candida spp.</p> |
| Pancreas | <p>Post-perfusion pancreatitis, acute rejection and poor initial allograft function Vascular thrombosis, enteric drainage, anastomotic problems, haemodialysis Laparotomy after transplantation</p> |
| Intestinal | <p>Acute rejection and poor initial allograft function, haemodialysis, laparotomy after transplantation, anastomotic problems, over-immunosuppression</p> |
| Heart | <p>Acute rejection, haemodialysis, re-exploration after transplantation</p> |

Cr CL, creatinine clearance; MELD, model for end-stage liver disease; over-immunosuppression (high immunosuppression drug levels, under corticoid bolus).