



Pour plus d'informations concernant les génériques de ce médicament, se référer au document veille JP.

INDICATIONS AMM

- Traitement de la candidose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques.

AMM	■ Cancidas® : 17/02/2003 (adulte non neutropénique), 13/05/2004 (Suppression mention « non neutropénique »), 26/11/2008 (pédiatrie)
Avis HAS/CT	■ Cancidas® : 23/07/2003 (adulte), 23/09/2009 (pédiatrie)
Agrément collectivités	■ Cancidas® : 21/10/2003 ; 26/05/2020 (radiation)
Liste en sus	■ Cancidas® : 10/05/2005 ; 03/09/2020 (radiation)
Adulte SMR important // ASMR : la caspofungine est un apport important dans la prise en charge des candidoses invasives de l'adulte non neutropénique, notamment chez les patients prétraités par un antifongique azolé ou colonisés par une espèce candidosique de moindre sensibilité au fluconazole.	
Enfant SMR important // ASMR III modérée	
Pertinence scientifique : ► COMAI AP HP (11/2009) : recommandations de bon usage des antifongiques ► Conférences consensus : Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF /13/05/2004 « Prise en charge des candidoses et aspergillose invasives de l'adulte ». <i>Mora-Duarte J et al, 2002.</i> ► COMAI AP-HP (12/2018) - <u>Recommandations de bon usage des antifongiques</u> → Candidémie du patient non neutropénique à point de départ urinaire en 1ère ligne /candidémie du patient neutropénique 1ère ligne /alternative si fluconazole CI infection intra-abdominale candidémie /candidoses hépato-spléniques : alternative /traitement en phase initiale endocardite à Candida.	

- Traitement de l'aspergillose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques 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.

AMM	■ Cancidas® : 24/10/2001 (adulte), 26/11/2008 (pédiatrie)
Avis HAS/CT	■ Cancidas® : 23/07/2003 (adulte), 23/09/2009 (pédiatrie)
Agrément collectivités	■ Cancidas® : 21/10/2003 ; 26/05/2020 (radiation)
Liste en sus	■ Cancidas® : 10/05/2005 ; 03/09/2020 (radiation)
Adulte : SMR important // ASMR : la Commission estime ne pas avoir les données suffisantes pour modifier l'appréciation de l'ASMR dans l'indication aspergillose invasive. Elle regrette en particulier ne pas disposer de données permettant de situer la caspofungine par rapport au voriconazole.	
Enfant : SMR important // ASMR III modérée	
Pertinence scientifique : ► Recommandations US (IDSA) (actualisation 06/2016) sur le diagnostic et le traitement de l'aspergillose ► COMAI AP HP (11/2009) : recommandations de bon usage des antifongiques	

► **Conférence consensus** : Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF 13 mai 2004
« Prise en charge des candidoses et aspergillose invasives de l'adulte »

Maertens J et al, 2004 ; Patterson TF et al, 2016.

► **COMAI AP-HP** (12/2018) - Recommandations de bon usage des antifongiques →

Les **bithérapies** n'ont **pas de place** dans le traitement des **aspergillose** **sauf** dans les **situations de sauvetage** (echinocandine et voriconazole)

Traitement de 2^{ème} ligne, association Voriconazole ou isavuconazole + Echinocandines

- Traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à *Candida* ou *Aspergillus*) chez les patients adultes ou pédiatriques neutropéniques fébriles.

AMM

■ **Cancidas®** : 13/05/2004 (adulte), 26/11/2008 (pédiatrie)

Avis HAS/CT

■ **Cancidas®** : 23/07/2003 (adulte), 23/09/2009 (pédiatrie)

Agrément collectivités

■ **Cancidas®** : 21/10/2003 ; 26/05/2020 (radiation)

Liste en sus

■ **Cancidas®** : 10/05/2005 ; 03/09/2020 (radiation)

Adulte

SMR : important. Il existe des alternatives à cette spécialité.

ASMR IV (mineure) en termes de tolérance par rapport à Ambisome® dans le traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à *Candida* ou *Aspergillus*) chez les patients adultes neutropéniques fébriles à haut risque d'insuffisance rénale.

Enfant

SMR : important // ASMR III modérée

Pertinence scientifique :

► **Recommandations US (IDSA)** (actualisation 06/2016) sur le diagnostic et le traitement de l'aspergillose

► **COMAI AP HP** (11/2009) : recommandations de bon usage des antifongiques

► **Conférence consensus** : Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF 13 mai 2004
« Prise en charge des candidoses et aspergillose invasives de l'adulte »

Walsh TJ et al, 2004; Wingard JR, 2004.

► **COMAI AP-HP** (12/2018) - Recommandations de bon usage des antifongiques

Pour mémoire, ex-Protocoles thérapeutiques temporaires (ex-PTT) ■ RBU 08/2008

- Traitement préemptif des candidoses invasives en réanimation chez les patients insuffisants rénaux ayant un tableau septique préoccupant, sans autre documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par *Candida* sp. résistant au fluconazole et des facteurs de risque de candidose invasive

Ex-PTT

■ RBU 08/2008

Pertinence scientifique en 2008 :

1 étude avec contrôle historique menée en réanimation (N=933) suggère un effet bénéfique du traitement préemptif par fluconazole (Piarroux, 2004). Au moins 2 études suggèrent que le pronostic des septicémies à *Candida* est d'autant meilleur que le traitement (par fluconazole) est commencé le plus tôt possible par rapport à l'heure du prélèvement de la première hémoculture positive, donc avant que sa positivité ne soit connue. Le traitement doit être arrêté si l'hémoculture n'est pas positive.

Conférence consensus commune SFAR, SPILF, SRLF 13 mai 2004 « Prise en charge des candidoses et aspergillose invasives de l'adulte »

Piarroux R et al, 2004 ; Golan Y et al, 2006.

- Candidose œsophagienne en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à l'amphotéricine B et à un traitement azolé (kétonazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole)

Ex-PTT ■ RBU 08/2008

Pertinence scientifique en 2008 :

Par accord professionnel, la stratégie globale recommandée de prise en charge d'une candidose œsophagienne est en première intention : fluconazole ; en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance au fluconazole : voriconazole ; en dernière intention : caspofungine.

Arathoon EG et al, 2002 ; Villanueva A et al, 2001, 2002.

- Aspergillose invasive en cas d'échec, d'intolérance ou de contre indication au voriconazole, en alternative au posaconazole.

Ex-PTT ■ RBU 08/2008

► Conférence consensus commune SFAR, SPILF, SRLF 13 mai 2004 « Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte »

► Recommandations US (IDSA) (actualisation 06/2016) sur le diagnostic et le traitement de l'aspergillose

■ COMAI AP-HP (12/2018)

- Les bithérapies **n'ont pas de place dans le traitement des aspergilloses** sauf **dans les situations de sauvetage (echinocandine et voriconazole)**

- Les échinocandines **n'ont pas de place en monothérapie dans le traitement des aspergilloses**
Traitement de 2^{ème} ligne, **association Voriconazole ou isavuconazole + Echinocandines**

- Prophylaxie secondaire des infections fongiques en hématologie, en cas de contre-indication ou d'échec antérieur d'un traitement azolé (fluconazole en cas de candidose antérieure, voriconazole en cas d'aspergillose antérieure)

Ex-PTT ■ RBU 08/2008

► Conférence consensus commune SFAR, SPILF, SRLF 13 mai 2004 « Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte »

► Recommandations US (IDSA) (actualisation 06/2016) sur le diagnostic et le traitement de l'aspergillose

► **Conférence de consensus HAS «Prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés** » (Hématologie, Transplantation) » 21 mars 2000/ Institut Pasteur - Paris

■ COMAI AP-HP (12/2018)

Une prophylaxie secondaire peut être mise en place chez des patients ayant eu une infection fongique invasive, pour couvrir une période d'immunodépression. Le choix de la molécule est fonction de l'infection fongique invasive antérieure.

SITUATIONS CLINIQUES NON ACCEPTABLES ET/OU CONTRE INDIQUEES

- Aspergillose invasive en première intention

SITUATION NON ACCEPTABLE ■ RBU 08/2008

Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF: « Prise en charge des candidoses et des aspergilloses invasives de l'adulte » 13 mai 2004.

Pertinence scientifique : Recommandations COMAI AP-HP Octobre 2004 sur l'utilisation des antifongiques systémiques. Candoni A et al, 2005 ; Kontoyiannis DP et al, 2003.

■ COMAI AP-HP (12/2018)

- Les **bithérapies** n'ont **pas de place** dans le traitement des **aspergilloses** sauf dans les **situations de sauvetage** (echinocandine et voriconazole)
- Les **échinocandines** n'ont **pas de place en monothérapie** dans le traitement des **aspergilloses**

SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, HORS PTT, POUR LESQUELS UN EXAMEN RAPIDE DE LA LITTERATURE A ETE REALISE A UN TEMPS T

- **Prophylaxie** de l'**aspergillose pulmonaire invasive** chez les patients après transplantation pulmonaire ou chez les patients jugés à risque, au cas par cas, principalement sur les sites de construction

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ MMI 2019

Pertinence scientifique : recommandation de **faible niveau de preuve**

A.L. Bienvenu et al, 2019.

- **Traitement préemptif** des **infections fongiques invasives** chez les patients asymptomatiques ou fébriles à risque, avec biomarqueur positif, notamment chez les patients présentant une neutropénie prolongée (> 10 jours) ou chez les patients après transplantation pulmonaire.

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ MMI 2019

Pertinence scientifique : approprié

A.L. Bienvenu et al, 2019.

- **Traitement empirique** de l'**infection fongique invasive** chez les patients septiques non neutropéniques à risque, sans autre documentation microbiologique, en particulier en unité de soins intensifs ou selon avis du référent en maladies infectieuses.

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ MMI 2019

Pertinence scientifique : **recommandation forte, niveau de preuve modéré**

A.L. Bienvenu et al, 2019.

- **Traitement curatif** des **infections fongiques invasives** causées par un champignon filamenteux ou une par une levure (rare ou résistante ou infection sur prothèse) dans le spectre de la molécule, en alternative à d'autres agents antifongiques.

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ MMI 2019

Pertinence scientifique : approprié

A.L. Bienvenu et al, 2019.

- **Traitement de la mucormycose**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ COMAI AP-HP (12/2018)

En 2^{ème} ligne, en association avec la caspofungine

- **Prophylaxie primaire Candida et/ou Aspergillus en transplantation d'organe**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ COMAI AP-HP (12/2018)

Se référer au guide pour visualiser les FDR (page 24)

- En transplantation **hépatique**, ≥ 1 FDR *Candida* Majeur ou ≥ 2 FDR *Candida* mineurs ou FDR *Aspergillus*
- En transplantation **intestinale**, en cas de FDR *Candida* + *Aspergillus*
- En transplantation **pancréatique**, en cas de FDR *Aspergillus* et/ou à haut risque de *Candida non albicans*
- En transplantation **cardiaque**

- Endophtalmie à *Candida* supposé résistant au fluconazole

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU 08/2008

Pertinence scientifique : Les données sont insuffisantes en 2008 pour évaluer le rapport bénéfice/risque de la caspofungine dans cette situation.

Breit S.M 2005, Sarria JC 2005, Gautier GM 2005.

- Prophylaxie primaire des infections fongiques invasives en onco-hématologie

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU 08/2008

Le posaconazole a cette indication dans son AMM.

- Prophylaxie des infections fongiques en réanimation

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU 08/2008

Aucune étude clinique n'étaye en 2008 l'intérêt de l'utilisation de la caspofungine dans cette situation. La conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF : du 13 mai 2004 « Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte », spécifie : « *Il n'y a pas d'argument en faveur de l'utilisation d'une chimioprophylaxie des infections fongiques en réanimation. L'absence de données suffisantes ne permet pas d'identifier les patients qui en bénéficieraient* ».

■ COMAI AP-HP (12/2018)

Aucune indication de prophylaxie antifongique en réanimation n'a été retenue par les experts, en accord avec les recommandations de l'ECMID (2012) et compte tenu du risque écologique.

- Association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité.

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU 08/2008

Il n'existe aucune donnée en 2008 montrant l'intérêt de l'association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité.

Pertinence scientifique : Kontoyiannis 2003; Maertens 2006 ; Caillot 2007.

■ COMAI AP-HP (12/2018)

- Les **bithérapies** n'ont **pas de place** dans le traitement des **aspergilloses** **sauf** dans les **situations de sauvetage** (echinocandine et voriconazole)

- Les **échinocandines** n'ont **pas de place en monothérapie** dans le traitement des **aspergilloses**

Traitement de 2^{ème} ligne, association Voriconazole ou isavuconazole + Echinocandines

- Aspergillose invasive chez des patients présentant une atteinte cérébrale en association avec le voriconazole ou les formulations lipidiques d'amphotéricine B

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU 08/2008

Cette situation ne correspond pas à un PTT. En effet il s'agit de la description d'une stratégie d'association d'antifongiques. En 2008, la justification apportée au choix d'une telle association est insuffisante : absence de données sur la diffusion cérébrale de la caspofungine ; absence d'évaluation des effets indésirables lors d'une telle association ; absence de précision sur le nombre de patients avec atteinte cérébrale dans l'étude de Marr ; difficulté d'interprétation du résultat statistique : l'intervalle de confiance du HR dépasse 1.

■ COMAI AP-HP (12/2018)

- Les **bithérapies** n'ont **pas de place** dans le traitement des **aspergilloses** **sauf** dans les **situations de sauvetage** (echinocandine et voriconazole)

- Les **échinocandines** n'ont **pas de place en monothérapie** dans le traitement des **aspergilloses**

Traitement de 2^{ème} ligne, association Voriconazole ou isavuconazole + Echinocandines

Références bibliographiques :

Arathoon EG., E. Gotuzzo, LM Noriega, RS Berman, MJ DiNubile and CA Sable. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 46(2):451-7.

Breit S.M., S.M. Hariprasad, W.F. Mieler, G.K. Shah, M.D. Mills, and M. G. Grand. Management of endogenous fungal endophthalmitis with voriconazole and caspofungin. *Am J Ophthalmol.* 2005 139:135-40.

Bienvenu AL, Aussedat M, Maldonado F, Kavafian R, Barbieri C, Tod M, Paillet C, Juillard L, Chidiac C, Leboucher G, Thesaurus for off-label indications for systemic antifungal agents, *Med Mal Infect.* 2019 Jun;49(4):275-280. doi: 10.1016/j.medmal.2018.11.003.

Caillot D, Thiébaud A, Herbrecht R, de Botton S, Pigneux A, Bernard F, Larché J, Monchecourt F, Alfandari S, Mahi L. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study (Combistrat trial). *CANCER.* 2007 DEC 15;110(12):2740-6.

Candoni A, Mestroni R, Damiani D, Tiribelli M, Michelutti A, Sivestri F, Castelli M, Viale P, Fanin R. Caspofungin as first line therapy of pulmonary invasive fungal infections in 32 immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Eur J Haematol.* 2005 Sep;75(3):227-33.

Conférence de Consensus commune organisée conjointement par la SFAR, la SPILF et la SRLF avec la participation de la Société Française d'Hématologie, de la Société Française de Mycologie Médicale et de la Société Française de Greffe de Mœlle, Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte, *Rev Pneumol Clin*, 2004, 60 (5) ; 289-293.

Gautier GM, Nork TM, Prince R, Andes D. Subtherapeutic ocular penetration of caspofungin and associated treatment failure in *Candida albicans* endophthalmitis. *Clin Infect Dis.* 2005 Aug 1;41(3):e27-8.

Golan Y, Wolf MP, Pauker SG, Wong JB, Hadley S. Empirical anti-Candida therapy among selected patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 2006 Apr 4;144(7):534-5; author reply 535.

Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, Rivero GA, Torres HA, Thornby J, Champlin R, Kantarjian H, Bodey GP, Raad II. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer.* 2003 Jul 15;98(2):292-9

Maertens J et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *CID (2004)*, 39 1563-1571

Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, Thiébaud A, Cordonnier C, Segal BH, Killar J, Taylor A, Kartsonis N, Patterson TF, Aoun M, Caillot D, Sable C; Caspofungin Combination Therapy Study Group. Multicenter, non comparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer.* 2006 Dec 15;107(12):2888-97.

Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kù HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*, 2004 sep ; 39:797-802

Mora-Duarte J et al, Comparison of caspofungin and amphotericin b for invasive candidiasis. *N. Engl. J. Med.* (2002); 347: 2020-9

Patterson TF et al, Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis.* 2016 Aug 15;63(4):e1-e60.

Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, Boillot A. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med.* 2004 Dec;32(12):2443-9

Prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés (Hématologie, Transplantation) : <http://www.has-sante.fr>

Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte : <http://www.srlf.org> ; <http://www.infectiologie.com> ; <http://www.sfar.org>

Recommandations sur le bon usage des antifongiques – COMAI AP-HP – Décembre 2018 (Version 1)

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

CASPOFUNGINE

Nom commercial :

CANCIDAS® et génériques

OMEDIT IDF 2020

Version : 20

Création : Mai 2004
Révision : Mars 2021

Sarria JC, JC. Bradley, R. Habash, KT. Mitchell, RC. Kimbrough and AM. Vidal. Candida glabrata endophthalmitis treated successfully with caspofungin. Clin Infect Dis. 2005 40(5):e46-8. n=1

Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. Clin Infect Dis. 2001 Nov 1;33(9):1529-35.

Villanueva A., E. Gotuzzo, EG Arathoon, LM Noriega, NA Kartsonis, RJ Lupinacci, JM Smietana, MJ DiNubile and CA Sable. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. Am J Med. 2002 113(4):294-9.

Walsh TJ et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. NEJM, 2004, 351 (14) : 1391-402.

Wingard JR, Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients, Clin Infect Dis, 2004, 39 Suppl 1 : S38-43.