

Médicament émergent

ACÉTATE DE CASPOFUNGINE



**Dénomination
générique
(commerciale) :** Acétate de caspofungine (Candicas®)

Fabricant : Merck Frosst Canada & Co.

Indication : Le traitement de l'aspergillose envahissante chez les malades n'ayant pas répondu à d'autres antifongiques, ou y étant intolérants, notamment l'amphotéricine B et l'itraconazole.

État actuel : Par suite de l'autorisation de commercialisation de la FDA, l'acétate de caspofungine a été lancée aux États-Unis en février 2001 dans l'indication mentionnée ci-dessus. Le 17 juillet 2001, Santé Canada a accordé l'avis de conformité à ce médicament. La société pharmaceutique prévoit mettre le produit sur le marché canadien en septembre 2001.

Description : La caspofungine est un antifongique de nouvelle génération, de la classe des échinocandines. Son mécanisme d'action consiste en l'inhibition non compétitive de la synthèse d'un élément constitutif de la paroi cellulaire du champignon, soit le glycanne bêta (1,3)-D. *In vitro*, la caspofungine a un vaste spectre d'activité contre de nombreux pathogènes, notamment *Aspergillus* (p. ex., *A. flavus*, *A. niger*, *A. fumigatus*) et *Candida* (p. ex., *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*). À noter, cependant, que le médicament n'est pas réellement efficace *in vitro* contre *C. neoformans*.

En administration orale, la biodisponibilité de la caspofungine est minime; par conséquent, l'administration parentérale s'impose. Le médicament se lie de façon étendue à l'albumine (97 %), puis il est distribué dans les tissus. Il est éliminé lentement, en vertu d'un processus triphasique; c'est ainsi que les demi-vies successives sont de 1 à 2 heures, de 9 à 11 heures et de 40 à 50 heures. Le cytochrome p450 n'intervient pas de façon notable dans le métabolisme de la caspofungine; l'hydrolyse peptidique et la N-acétylation sont les principales voies métaboliques. Seule une petite quantité du médicament est décelable dans l'urine. Dans l'indication approuvée, le médicament est administré à raison d'une dose initiale de 70 mg (en une heure) le premier jour du traitement, puis à raison de 50 mg par jour ou de 35 mg par jour en cas d'insuffisance hépatique modérée.

Traitements existants : Conformément au *Sanford Guide*®, le traitement de l'aspergillose envahissante consiste en l'administration parentérale d'amphotéricine B (Fungizone® - Squibb) ou d'administration intraveineuse ou orale d'itraconazole (Sporanox® - Janssen-Ortho). La forme parentérale de Sporanox® n'est disponible que par le Programme d'accès spécial. Parmi d'autres options thérapeutiques, mentionnons la préparation lipidique d'amphotéricine B (soit, Albecet® Lipid Complex Injection - The Liposome Company, Ambisome® for Injection - Fujisawa). D'autres agents en sont actuellement à divers stades d'investigation pour déterminer leur efficacité dans le traitement d'infections fongiques, dont l'aspergillose (p. ex., le voriconazole, LY303366, FK463, SCH56592, BMS207147, la nikkomycine Z, la nystatine liposomale).

Coût : Le coût de ce produit au Canada n'est pas connu à l'heure actuelle. Aux États-Unis, les coûts des flacons de 50 mg et de 70 mg sont respectivement d'environ 288 \$ et 371 \$. Selon un exposé de synthèse, le coût d'un cycle type de traitement (50 mg par jour pendant 34 jours) s'élèverait à 9 875 \$US.



ACÉTATE DE CASPOFUNGINE

Données probantes : À ce jour, les essais cliniques décrivant l'efficacité de la caspofungine sont rares. En règle générale, les études publiées décrivent des essais chez l'animal ou renferment des données sur les épreuves servant à vérifier la sensibilité *in vitro* à l'antifongique. Toutefois, certains essais sur l'efficacité ont été publiés sous forme de résumé ou présentés à des conférences.

Un essai clinique, non comparatif, ouvert et multicentrique examine l'efficacité de la caspofungine dans son indication autorisée. Des personnes (n = 63) souffrant d'infections à *Aspergillus*, intolérantes (10/63) ou réfractaires (53/63) au traitement (d'au moins sept jours) par des antifongiques typiques, sont traitées par la caspofungine à raison de 70 mg par voie intraveineuse suivis d'une dose de 50 mg par jour. La durée du traitement va de un à 162 jours, la moyenne étant de 33,7 jours. Une réponse favorable, définie comme étant la disparition complète ou l'amélioration clinique, se manifeste chez 41,3 % des participants dans l'ensemble, plus précisément chez respectivement 35,8 % et 70 % des personnes résistantes et intolérantes au traitement médicamenteux antérieur. L'analyse du taux de réponse en fonction du siège de l'infection indique que la réponse est manifeste chez 46,7 % des participants souffrant d'une infection pulmonaire et chez 27,8 % des malades atteints d'une infection à un autre site. Dans l'ensemble, le médicament est bien toléré, le taux d'abandon attribuable aux effets indésirables n'étant que de 5,2 %. Deux réactions, peut-être reliées au médicament, ont été jugées graves, soit un cas d'hypercalcémie et un cas d'infiltrat pulmonaire.

Des comptes rendus décrivent également l'efficacité de la caspofungine dans le traitement de la candidose œsophagienne. Les participants (n = 128) sont répartis de façon aléatoire en deux groupes de traitement de 14 jours à double insu, soit un groupe traité par la caspofungine à raison de 50 mg ou de 70 mg par jour et un groupe traité par l'amphotéricine B à la dose de 0,5 mg/kg/jour. La majorité des participants, environ 80 %, sont infectés par le VIH. On constate la résolution des symptômes accompagnée d'une importante réduction des lésions, vérifiée par endoscopie deux semaines après l'arrêt du traitement, chez respectivement 82,6 %, 89,3 % et 66,7 % des participants des groupes de la caspofungine à faible dose, de la caspofungine à dose élevée et de l'amphotéricine B (les valeurs p ne sont pas mentionnées). Sans indiquer de renseignements précis à cet égard, on affirme que les effets indésirables qui pourraient être imputés au médicament sont moins fréquents chez les personnes traitées par la caspofungine.

Des essais cliniques se poursuivent actuellement pour évaluer l'efficacité de la caspofungine en tant que traitement empirique de la neutropénie fébrile, dans le traitement de la candidose œsophagienne (en comparaison avec le fluconazole), et dans le traitement de la candidose envahissante.

Effets indésirables : On rapporte de la fièvre, des réactions au site d'injection, de la nausée, des vomissements, des bouffées vasomotrices, l'élévation de la phosphatase alcaline, de l'hypokaliémie, une hausse du taux des polynucléaires éosinophiles, de la protéinurie et l'élévation du nombre d'érythrocytes chez des malades souffrant d'aspergillose, traités par la caspofungine. On a également signalé, à quelques reprises seulement, l'élévation de la créatinine sérique. On fait également état d'une interaction entre la caspofungine et la cyclosporine, qui a pour effet d'augmenter de 35 % la surface sous la courbe du taux sanguin de la cyclosporine. Cette combinaison entraîne de plus une hausse des enzymes hépatiques plus fréquente qu'avec



ACÉTATE DE CASPOFUNGINE

Conclusion :

l'utilisation de l'un ou l'autre des médicaments seuls. D'autres études sont en cours en vue de déterminer les interactions médicamenteuses associées à la caspofungine.

L'aspergillose envahissante est assez difficile à traiter, particulièrement du fait que la plupart des patients sont immunodéprimés. Le traitement énergique et précoce par des antifongiques est nécessaire pour réduire au minimum la morbidité et la mortalité. À l'heure actuelle, la caspofungine est indiquée chez les malades réfractaires ou intolérants au traitement courant, ce qui fait du médicament une solution de rechange à un problème pour lequel les options sont limitées actuellement. En ce moment, les données publiées sur le médicament sont rares; il faudra attendre des essais cliniques, publiés en entier, pour évaluer les avantages et la place véritable de ce médicament. Les données probantes disponibles laissent entrevoir que le profil d'effets indésirables du médicament diffère de celui du traitement étalon, soit l'amphotéricine b (c.-à-d., la néphrotoxicité contre l'hépatotoxicité). Il sera intéressant de préciser l'efficacité comparative du médicament en tant que traitement principal par rapport aux médicaments standards dans une vaste gamme de maladies fongiques, et de déterminer le groupe de patients chez qui un antifongique en particulier est le plus efficace à un régime individualisé.

Références :

- Hunter PA. Caspofungin - a novel antifungal agent for systemic infections. **Inpharma** 2001; 1288:13-4.
- Caspofungin (Cancidas) for aspergillosis. **Med Lett Drugs Ther** 2001;43 (1108):58-9.
- Hoang A. Caspofungin acetate: an antifungal agent. **Am J Health Syst Pharm** 2001;58(13): 1206-14.
- Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. **Drugs** 2001;61(8):1121-9.
- Cada DJ, editor. Caspofungin. **Hosp Pharm** 2001;36(5):522-33.
- Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA, editors. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 31st ed. Hyde Parke, VT : Antimicrobial Therapy; 2001.
- Aggressive treatment needed in invasive aspergillosis. **Drugs Ther Perspect** 2000;16(4): 7-11.

Le contenu du présent bulletin est à jour au mois d'août 2001.

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

ISSN 1496-9521 (enligne)