



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 avril 2023

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen REZAFUNGINE 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (Rezzayo) (CT AP-148) MUNDIPHARMA - Pré-AMM - Première demande

M. CLANET, Vice-Président.- Nous passons à REZAFUNGINE, et on fait rentrer Madame Parize et Guillaume Martin-Bondel.

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Sur ce dossier il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Madame Parize et Monsieur Martin-Bondel en situation de conflit d'intérêts.

(Perrine Parize et Guillaume Martin-Blondel rejoignent la séance)

M. CLANET, Vice-Président.- Bonjour Madame. Bonjour Guillaume. Nous allons évaluer avec vous REZAFUNGINE. Nous avons deux expertises externes, puis nous avons parmi les rapporteurs internes Séverine Ansart et Elisabeth Aslangul qui ont fait un rapport commun, je pense, et Sylvie Chevret, qui nous donnera sa vision méthodologique. Le dossier est présenté par le chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci Michel. Bonjour à tous. Vous évaluez une demande d'accès précoce pré-AMM, pour la spécialité REZAFUNGINE MUNDIPHARMA, 200 milligrammes, poudre pour solution à diluer pour perfusion. La posologie associée à cette indication est la suivante : une dose de charge de 400 milligrammes à J1, puis une dose de 200 milligrammes à J8, puis 200 milligrammes une fois par semaine, dont la durée de traitement est fonction de la réponse clinique et microbiologique du patient. En général, le traitement est poursuivi 14 jours après la dernière culture négative.

L'indication sollicitée par le laboratoire est notamment le traitement des patients adultes avec une candidose invasive ou une candidémie, dont l'abord veineux est difficile, et ne pouvant être traités par d'autres traitements, en particulier dans les situations suivantes : les patients avec insuffisance hépatique, les patients polymédiqués, les patients infectés par des souches polymédicamentées, ou encore les patients qui pourraient bénéficier d'une sortie d'hospitalisation et dont la prise en charge thérapeutique requiert une injection quotidienne.

A noter que le laboratoire a déposé une demande d'AMM dans l'indication envisagée, qui est la suivante : le traitement des candidoses invasives chez les patients adultes. L'évaluation est en cours depuis le mois d'août dernier. Un accès compassionnel a aussi été attribué à ce traitement depuis août 2022 et 4 patients ont pu bénéficier dans les centres français de ce traitement.

L'ANSM a donné son avis en date du 7 avril sur le critère de la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament, qu'elle atteste fortement, dans l'indication suivante, le traitement des patients adultes atteints de candidoses invasives ou de candidémies, dont l'abord veineux est difficile, et ne pouvant recevoir quotidiennement un traitement antifongique par voie IV.

Pour information, le traitement a obtenu aussi une AMM aux Etats-Unis le 22 mars dernier, dans l'indication suivante : REZZAYO, indiqué chez les patients adultes, 18 ans et plus, qui ont des options limitées ou en l'absence d'alternatives pour le traitement des candidémies, candidoses invasives. Cette indication s'est basée sur des données d'efficacité et de tolérance clinique limitées. REZZAYO n'ayant pas été étudié chez les patients avec endocardite, ostéomyélite ou méningite due à *Candida*, il ne doit pas être utilisé dans ces cas, selon les RCP américains.

Vous avez à l'écran l'évaluation de la sensibilité du produit en fonction des espèces et la détermination de la concentration minimale inhibitrice. Pour les principales espèces qui ont été rencontrées dans l'étude. A noter que l'espèce *Candida parapsilosis* est isolée chez quatre patients de l'étude pivotale du dossier. Certaines espèces d'intérêts, il n'a pu être déterminé la sensibilité du produit vis-à-vis de ces espèces comme *Candida auris* ou *Candida krusei*.

Petit aparté chimique sur ce dossier. Je voulais vous présenter également la structure de la molécule REZAFUNGINE, qui est finalement dérivée de l'anidulafungine, ou spécialité ECALTA, commercialisée également en France. La seule différence est l'ajout d'une fonction ammonium quaternaire, permettant notamment à la REZAFUNGINE d'avoir une administration hebdomadaire et non quotidienne, à la différence d'ECALTA.

Dernier élément, avant de céder la parole aux experts, l'OMS a établi une liste prioritaire dans le développement des antifongiques en octobre dernier, un peu à l'image des antibiotiques, et ciblant certaines espèces, potentiellement à risque de résistance au traitement disponible avec des groupes de risques. On retrouve notamment en groupes élevés *Candida auris* ou *Candida albicans*, des cibles potentielles du traitement par REZAFUNGINE qu'on évalue aujourd'hui.

J'en ai fini pour la présentation. Michel a déjà présenté les experts pour ce dossier.

M. CLANET, Vice-Président.- Qui commence ? Madame Parize ou Guillaume Martin Blondel ? Madame Parize ?

M^{me} PARIZE.- Je crois que les deux premières diapositives sont les miennes, donc je peux commencer.

Pour rappel, au niveau de la physiopathologie des infections à *Candida*, on parle aujourd'hui des candidémies et des candidoses invasives. *Candida*, c'est une levure commensale de la peau et du tube digestif qui peut devenir un pathogène opportuniste à l'occasion de facteurs favorisants. Ce sont essentiellement une altération du microbiote, par exemple lors d'une antibiothérapie, une altération des barrières digestives et cutanées, c'est l'exemple du cathéter veineux ou de la chirurgie digestive, et éventuellement d'une immunodépression.

Ces maladies sont associées à une gravité qui est importante, avec une mortalité associée aux candidémies qui est estimée autour de 40 %, jusqu'à 50 %. Cependant la mortalité attribuable est inférieure puisque les candidémies, les candidoses invasives, surviennent chez des patients très comorbides. Le poids des comorbidités est pris en compte dans la mortalité globale.

C'est une pathologie qui a une incidence non négligeable. On estime environ 5 à 8 candidémies pour 100 000 personnes et 1 à 2 % des séjours en soins intensifs et réanimations qui sont compliqués de candidémies. On n'a pas de critère d'invalidité suite à une candidémie ou une candidose invasive très évident. C'est une cause majeure de morbidité et de mortalité associée aux soins.

En ce qui concerne le traitement qui a déjà été évoqué, le traitement de la candidémie repose essentiellement sur l'utilisation d'une échinocandine en première intention. Ce sera une échinocandine quotidienne en intraveineuse, avec un relais par fluconazole qui peut être donné d'emblée *per os* ou en intraveineux en fonction du patient. Si l'espèce de *Candida* est sensible au fluconazole, les hémocultures stérilisées, le patient stable et qu'il n'y a pas de complications au bout de cinq jours d'hémocultures IV, pour un traitement total de 14 jours à partir des premières hémocultures négatives dans le traitement des candidémies. Pour les *candidoses invasives*, les traitements ne sont pas standardisés puisque cela dépend du site infecté. C'est difficile d'en parler de façon courte.

L'autre point essentiel, c'est le contrôle de la source de l'infection. Un grand nombre d'infections surviennent à partir de cathéter, on est donc souvent obligé d'enlever le cathéter, ce qui peut poser un problème pour la suite du traitement.

Les alternatives au traitement sont de poursuivre l'échinocandine IV, si on ne peut pas faire de relais oral par fluconazole ou éventuellement de voriconazole, quand le *Candida* de sensibilité diminuait ou résistant au fluconazole, ce qui est le cas par exemple pour *Candida glabrata* ou *krusei*, de poursuivre une échinocandine IV, en cas de contre-indication aux azolés. Par exemple, en cas de dysfonction hépatique sévère ou d'interaction attendue avec d'autres médicaments, ou d'utiliser une amphotéricine B liposomale en bisonne en cas de *Candida* de sensibilité diminuée aux échinocandines et de contre-indication au fluconazole ou de localisations particulières, où la caspofungine n'est pas indiquée comme le système nerveux central, l'endocardite sur matériel, etc.

En conclusion, il n'existe pas de traitement approprié pour les patients dont l'abord veineux est difficile, en cas d'impossibilité d'utiliser les stratégies classiques de traitement avec échinocandine quotidienne, puis relais par fluconazole.

M. CLANET, Vice-Président.- Très bien. Merci. Guillaume.

M. MARTIN-BLONDEL.- Bonjour à tous. Je passe rapidement sur tout ce qu'a dit Madame Parize. Je voudrais juste remonter ces recommandations de l'IDSA pour la gestion des candidémies et des candidoses invasives. La situation la plus fréquente, c'est la candidémie, souvent sur cathéter, cela a été évoqué, pour lequel le traitement initial est effectivement une échinocandine ou du fluconazole dans certaines situations, avec un relais, et le plus souvent un relais fluconazole par voie orale, après, à sept jours de traitement parentéral avec le contrôle de la source pour une durée de deux semaines après la première hémoculture négative effectivement.

Je voudrais juste insister sur ce point. Parce que les relais parazolés par voie orale sont globalement le *standard of care* dans les candidémies et un certain nombre de situations de

Candida invasives. Tous les patients n'ont pas forcément besoin de garder un traitement par voie intraveineuse prolongée. Je passe là-dessus.

L'étude RESTORE, qui est l'étude pivot présentée ici, est une étude phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle, contre placebo, de non-infériorité, qui compare à la REZAFUNGINE, 400 milligrammes dose de charge, puis 200 milligrammes une fois par semaine chez 100 patients versus caspofungine 70 milligrammes, puis 50 milligrammes par jour par voie parentérale, avec possibilité de relais oral par fluconazole, 99 patients.

Quand on regarde la typologie de ces patients, c'est majoritairement des candidémies, deux gros tiers des patients et un tiers de candidoses invasives. Mais j'ai mis un point d'interrogation ici parce que j'ai eu du mal à comprendre ce qu'étaient ces candidoses invasives, sachant que comme critères d'exclusion, il y avait les endocardites, les infections articulaires, les endophtalmies, les infections neuro-méningées, les candidoses disséminées chroniques et les infections urinaires. J'ai cherché, même dans les annexes et je n'ai pas bien compris ce qu'étaient les candidoses invasives. Ils illustrent comme exemple l'identification d'un *Candida albicans* dans une équipe péritonéale, ce qui est loin de représenter les situations les plus fréquentes de candidoses invasives. On s'adresse tout de même surtout à des candidémies, avec un effectif relativement limité.

C'était une randomisation un pour un stratifiée sur le diagnostic, la sévérité et le taux de polynucléaires neutrophiles. Sachant qu'effectivement, 6 à 9 % des patients étaient neutropéniques, donc une grande majorité des patients n'étaient pas neutropéniques dans ce contexte. C'était 40 % de *Candida albicans*, un quart de *Candida glabrata*, 22 à 18 %, c'était relativement équilibré pour *tropicalis* et 9 à 18 % de *Candida parapsilosis*, donc assez déséquilibrées pour le coût, avec 18 % de *parapsilosis* dans le groupe caspofungine. Pour les candidémies, on notera que, mais comme on en a l'habitude, trois quarts des patients avaient des candidémie sur cathéter et que le retrait du cathéter faisait partie de la prise en charge.

Les résultats sont présentés ici. En intention de traiter REZAFUNGINE, caspofungine, critère de jugement principal qui variait en fonction si c'était un critère admis par la FDA ou par l'EMA : mortalité de toute cause à J30 ou réponse globale à J14 avec une non-infériorité dans ces deux critères de jugement principal.

Pour les critères de jugement secondaire, la réponse globale à J14 pour les candidémies ou les candidoses invasives avec une non-infériorité. Cette non-infériorité est démontrée pour les critères de jugement principaux et secondaires. Il y avait un critère exploratoire qui était la probabilité, en fonction du temps, d'avoir des hémocultures négativées dans le groupe REZAFUNGINE en rouge, caspofungine en bleu, chez les patients candidémiques, par définition. Les effectifs sont d'une soixantaine de patients, avec peut-être une tendance à avoir des hémocultures plus fréquemment négativées à 24 et 48 heures dans le groupe REZAFUNGINE. Les auteurs le discutent dans la discussion. Maintenant, peut-être que Madame Parize aura des éléments à ajouter, que je ne connais pas sur une éventuelle supériorité que les auteurs suggèrent dans la discussion qui pour moi, n'est pour l'instant pas démontrée.

Il y avait d'autres critères de jugement secondaires J5 et J14, avec une infériorité encore entre caspofungine et relais par voie orale le plus souvent et REZAFUNGINE.

En termes d'avantages et de limites, bien sûr, pour les patients qui nécessitent un traitement par voie intraveineuse, une administration hebdomadaire pourrait permettre de se passer de la pose d'une voie veineuse pérenne *midline*, *PiCCline*, avec le risque d'effet indésirable associé aux soins en lien avec la pose de ces voies veineuses. La REZAFUNGINE semble partager la bonne tolérance des échinocandines, qui est tout de même un des avantages de ces classes thérapeutiques et partage le faible risque d'interactions médicamenteuses, ce qui est clairement un avantage par rapport aux azolés. La possible supériorité suggérée reste à démontrer à mon sens. L'une des limites de la classe thérapeutique, c'est la faible pénétration oculaire et neuro-méningée, comme pour les autres échinocandines.

Dans les autres limites, les populations pédiatriques n'ont pas été étudiées. La population neutropénique est sous-représentée dans RESTORE. On peut comprendre des données médico-économiques ou un avantage médico-économique, mais celui-ci reste à démontrer à ma connaissance. J'aurais aimé avoir des données ou des connaissances supplémentaires sur l'adaptation de la posologie au poids, ce qui est une discussion assez fréquente pour la caspofungine, ainsi que l'adaptation de la posologie dans les situations où le volume de distribution est augmenté, comme dans le cadre du sepsis.

Je l'ai noté tout à l'heure, mais principalement, on s'adresse ici à des candidémies, donc on n'a pas de données sur les infections compliquées. Ils étaient exclus de STRIVE et de RESTORE.

Peut-être que Madame Parize pourra commenter sur la limite d'utilisation sur les candidémies et les infections invasives à *Candida parapsilosis*, dont la CMI est souvent plus élevée pour les échinocandines, et sur l'émergence éventuelle de résistance par des mutations chez les patients qui ont été exposés. Je n'ai pas d'expertise là, et je serais content de savoir ce que Madame Parize en pense.

En pratique, je pense que c'est une molécule qui est intéressante, et qui a démontré sa non-infériorité dans les candidémies principalement, et que sa place réside chez les patients qui présentent une candidémie pour laquelle le traitement antifongique ne peut pas être relayé par un azolé par voie orale. Je trouve que ce n'est pas mis en avant dans le dossier. Parce que pour le patient qui peut bénéficier d'un relais par voie orale, parce qu'il n'y a pas de contre-indication à un azolé, parce qu'il n'y a pas de problématique de résistance, parce qu'il n'y a pas de problématique d'interaction médicamenteuse ou qu'il n'y a pas de problématique de malabsorption, ce patient devrait se voir relayer par voie orale.

Quand ils ne peuvent pas être relayés par un azolé par voie orale, les patients qui ne présentent par ailleurs pas de nécessité de poursuivre un traitement par voie intraveineuse, or ces patients hautement comorbides ont régulièrement besoin de traitements par voie parentérale, quand il n'y a pas besoin spécifiquement de poursuivre des traitements intraveineux et qu'ils n'ont pas besoin de la pose d'un abord veineux spécifiquement pour la poursuite d'une échinocandine d'administration quotidienne, effectivement, la REZAFUNGINE pourrait trouver sa place pour épargner la pose de voies veineuses de longue durée.

Il n'y a pas de données spécifiques sur le traitement de désinfection à *Candida* qui était exclu, notamment ces candidoses invasives dont je vous parlais.

Enfin, la supériorité antifongique suggérée de la REZAFUNGINE reste, à mon sens, à démontrer.

J'ai terminé pour les quelques diapositives que j'avais préparées.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci. Elisabeth ou Séverine, qui prend la parole ?

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Nous avons bien un rapport commun. Je ne reviens pas sur tout ce qui a déjà été dit. Ce qui nous paraissait intéressant tout de même, c'est la prise intraveineuse hebdomadaire et l'absence d'interactions médicamenteuses, contrairement aux azolés qui sont le relais de la caspofungine chez des patients polymédicamentés. Le fait que, comme l'a dit Monsieur Martin-Blondel, on n'a pas besoin de mettre en place de cathéter V2 de longue durée, cela nous paraissait tout de même extrêmement intéressant.

Les limites, c'est qu'effectivement, ce sont des candidémies essentiellement. Ce n'est pas tout du tout la même chose qu'une atteinte d'organes. Il y a des effets indésirables tout de même qui sont plus importants dans le groupe REZAFUNGINE, même s'ils sont moins graves. C'est-à-dire qu'il y a plus de fièvre, il y a plus d'hypokaliémie, il y a plus d'anémies, mais il n'y a pas d'interaction médicamenteuse. Il y a aussi de la photosensibilité, et c'est une précaution d'emploi sur laquelle il faudrait probablement plus insister dans le PUTRD.

Comme l'a dit Monsieur Martin-Blondel, il y a très peu de patients immunodéprimés. Il faut savoir qu'il y a une étude apparemment en cours en prophylaxie chez le greffé et l'allogreffé de greffes de moelle. On aura les résultats, je ne sais pas très bien quand, comme, elle est en cours. Les objectifs sont différents en fonction de l'agence américaine et de l'agence européenne. La FDA demande de démontrer la non-infériorité de la REZAFUNGINE, alors que l'Agence européenne demande une démonstration de supériorité. C'est en cours, cela arrivera.

Néanmoins, il y a aussi un autre problème que l'on a soulevé, c'était le nombre de souches dans *l'albicans*. Je ne suis pas spécialiste, mais, il y en a peu dans les études, donc on ne sait pas. Et il y a l'acquisition de la résistance sous traitement au long cours pour laquelle finalement, dans les papiers donnés, on a très peu de données.

Au final, on était tout de même plutôt favorable à la prise en charge en accès précoce pré-AMM de la REZAFUNGINE, mais avec des limites. La plus grosse limite, c'est les candidémies qui sont bien représentées dans les études, alors que les candidoses invasives ne sont pas représentées. Le libellé de cet accès précoce risque peut-être de poser problème.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci .Sylvie Chevret.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- J'ai juste été sollicitée parce qu'il y a eu une modification de la population d'analyses à la demande de l'ANSM, qui a demandé à ce que l'analyse de non-infériorité soit répétée sur la population per protocole. C'est justifié parce que l'analyse

en intention de traiter, même modifiée, conduit à favoriser la démonstration d'une non-infériorité, alors qu'une analyse sur la population per-protocole est plus conservative.

Je voulais juste attirer votre attention sur le fait que les résultats sont tout de même compatibles avec une infériorité de la REZAFUNGINE par rapport à la caspofungine, de l'ordre de 15 % en dessous, en termes de réponse. Alors que le taux de réponse dans le bras caspofungine est de l'ordre de 60 %. J'avais été surprise. Il paraît que c'est demandé par l'ANSM et la FDA, de trouver des bornes de non-infériorité sur des taux de réponse de 60 %, où on est prêt à perdre en pourcentage de réponses 20 %, puisque c'est ce qui a été utilisé dans le calcul d'effectifs. Là, les résultats montrent que l'on est à 15 %, potentiellement en dessous avec ce nouveau traitement.

Je ne sais pas si vous avez des commentaires à faire sur cette définition de la non-infériorité qui effectivement a conduit à inclure un nombre de sujets qui n'est pas extraordinaire.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci Sylvie. Guillaume avait posé deux questions à Madame Parize. On peut peut-être avoir les commentaires de Madame Parize.

M^{me} PARIZE.- Oui, merci beaucoup. Je suis complètement d'accord avec les deux commentaires qui ont été réalisés. La première chose qui est avancée par le laboratoire, qui tend à penser qu'il y a une supériorité au niveau de la stérilisation des hémocultures avec la REZAFUNGINE par rapport à la caspofungine. Ce qu'il faut voir, c'est que la population incluse, ce sont tout de même des patients sévères avec beaucoup de patients, je crois, qui sont en soins intensifs et en réanimation, avec des SOFA assez élevés. Dans cette population, la posologie habituelle recommandée dans l'AMM n'est peut-être pas suffisante pour obtenir des taux de caspofungine adéquats. C'est vrai que maintenant, les pharmaco nous proposent de doubler les posologies pour les patients sévères, ce qui n'a pas été fait dans l'étude. Cela peut peut-être expliquer que la stérilisation des hémocultures soit un peu retardée dans le bras caspofungine. Je ne pense pas qu'il y ait une efficacité supérieure de la REZAFUNGINE par rapport à la caspofungine.

L'autre point, c'était par rapport aux *Candidas parapsilosis* et de la grande famille des *parapsilosis* qui sont connus pour être de sensibilité inconstante aux échinocandines. C'est un effet de classe et ce n'est pas surprenant avec la REZAFUNGINE, c'est la même chose avec la caspofungine. Probablement, en cas d'identification de ce type de *Candidas*, ce sera plutôt fluconazole d'emblée ou AMBISOME qui sera préconisé. Mais je ne pense pas que ce soit un problème spécifique à la REZAFUNGINE. Je ne suis pas certaine qu'il y ait de crainte à avoir par rapport à l'émergence de résistance supérieure à ce qu'elle est par rapport aux autres échinocandines. L'avenir nous le montrera parce qu'il n'y a pas de données pour l'instant. Merci.

M. CLANET, Vice-Président.- Albert Trinh Duc.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Le laboratoire souhaite un accès précoce uniquement sur le critère de la fréquence d'administration, et notamment avec la possibilité de faire un traitement à domicile. Mais Guillaume, les patients qui ont une candidémie, ils rentrent à la maison avec des candidémies positives ?

M. MARTIN-BLONDEL.- Ce serait une faible proportion dans l'expérience que je peux en avoir, parce que comme le disait Madame Paris, ce sont des patients hautement comorbides qui font une candidémie comme un élément supplémentaire dans leur parcours de soins complexes. Quand ils font la candidémie habituellement, ils ont d'autres problématiques en cours de gestion. Ils ont souvent une voie veineuse qui est posée pour la gestion de ces problématiques, qui est souvent la source de la candidémie, donc ils vont garder une voie veineuse de toute façon. La proportion de patients qui fait une candidémie sur cathéter, comme un accident de patients qui sont pas loin de pouvoir rentrer à la maison et qui pourraient éventuellement bénéficier de la fin du traitement de la candidémie par, de la REZAFUNGINE, me semble vraiment faible. Ça peut nous arriver effectivement de nous dire : mince, il a encore huit jours de traitement avec une injection quotidienne et on va le garder à l'hôpital pour ça. Mais enfin, c'est tout de même l'exception. Habituellement, les patients restent à l'hôpital pour d'autres raisons.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Et quand bien même l'infection à *Candida* serait liée à un cathéter, de toute façon, il faudra remettre un cathéter ailleurs dans des conditions sans doute plus aseptiques, mais ça ne veut pas dire pour autant qu'on ne remettra pas de cathéter parce qu'il a fait une candidose sur cathéter, donc le problème sera le même.

M. MARTIN-BLONDEL.- Le problème sera le même. Après, pour la REZAFUNGINE, ils peuvent le faire sur une voie veineuse périphérique, comme pour la gestion d'autres problématiques de ces patients. Mais je trouve que ça peut rendre service, mais j'imagine que la proportion de patients qui ne peuvent pas avoir de relais par voie orale et qui pourraient bénéficier d'un retour à domicile plus précoce avec une injection hebdomadaire sur une voie veineuse périphérique me paraît très faible.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Il y a tout de même la problématique des interactions médicamenteuses qui ne se pose pas avec la REZAFUNGINE et qui se pose avec caspofungine et fluconazole, cela augmente peut-être un peu le nombre de patients.

M. MARTIN-BLONDEL.- On attend le même bénéfice de l'échinocandine, qu'elle soit caspofungine ou REZAFUNGINE. Le peu d'interactions par rapport à la classe des azolés au sens large du terme, effectivement, mais c'est un bénéfice de la classe des échinocandines.

M. CLANET, Vice-Président.- Guillaume, tu as souligné à plusieurs reprises le faible nombre de patients avec neutropénie. Ce qui veut dire que si on le prend, faut-il restreindre le périmètre aussi aux patients qui ne sont pas neutropéniques ?

M. MARTIN-BLONDEL.- L'effectif de patients neutropéniques dans cette étude, où il y a une non-infériorité en analyse de sous-groupes entre caspofungine et REZAFUNGINE, est moins solide que pour la population non-neutropénique parce que l'effectif est très faible. La preuve de la non-infériorité ne me semble pas faite dans cette population de patients neutropéniques. Maintenant, cela limiterait-il le fait de pouvoir ou faut-il une étude dédiée ? Je ne sais pas.

M. CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres questions ? Madame Parize et Guillaume, on va vous remercier de nous avoir éclairés relativement effectivement par rapport à cela. On va réfléchir et voir délibérer sur cet accès précoce. Merci à vous.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Il y a une question dans la salle juste avant de partir.

Un chef de projet pour la HAS.- Je voulais juste faire un commentaire par rapport à la remarque de Sylvie Chevret sur la non- infériorité. C'est vrai que c'est une remarque qui est très pertinente au regard du développement des antifongiques de la casse des échinocandines. Le chef de file, c'est la caspofungine, qui est arrivée au début des années 2000 avec une étude de non-infériorité versus l'amphotéricine B. Puis on a vu arriver la micafungine, et l'anidulafungine. La micafungine s'est comparée à la caspofungine, c'est un dossier très solide, on avait cinq études à l'époque, sur la base d'une étude de non-infériorité versus l'amphotéricine B, et une étude de non-infériorité versus la caspofungine. Le seuil de non-infériorité qui a été utilisé, à l'époque, c'était 15 % et pas 20 %. C'est pour cette raison que nous nous étions aussi interrogés sur l'analyse en per protocole pour voir si on appliquait un seuil de 15 %, où on allait pouvoir conclure en définitive.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Tout juste. Là, on est à -15,4. On n'est pas loin des 15.

Un chef de projet pour la HAS.- Ce qui nous pose problème, parce qu'effectivement, avec l'analyse en per protocole, si on applique ce seuil de 15 %, on ne sera pas en non-infériorité parce qu'on est en dessous de la borne non-inférieure de 15 %, qui a été démontrée pour la micafungine versus la caspofungine.

J'aimerais rappeler aussi que la REZAFUNGINE est un analogue de l'anidulafungine. C'est vraiment un médicament qui est proche, et on sait bien que l'anidulafungine, c'est l'échinocandine la moins bien évaluée parmi les échinocandines qui sont actuellement disponibles. On n'avait pas de données chez les patients neutropéniques dans le dossier initial, donc il n'y avait pas l'AMM chez les patients neutropéniques. Puis, il est arrivé avec un dossier chez les patients neutropéniques, mais avec un dossier très faible. La commission a donné un SMR insuffisant chez les patients neutropéniques et important chez les patients non neutropéniques.

D'où la question : si vous prenez ce médicament avec les données dont on dispose aujourd'hui, peut-on l'autoriser chez les patients neutropéniques ou les patients difficiles, notamment des candidoses invasives ou des candidoses disséminées qui n'ont pas été évalués dans l'essai clinique. C'est vraiment une difficulté de positionnement que l'on va avoir.

Effectivement, il y a un avantage par rapport au schéma d'administration, une administration hebdomadaire. Mais j'ai une question : les patients qui devraient bénéficier de ce schéma, ce n'est pas d'une part des patients qui sont en prophylaxie ? Parce que là, peut-être que le schéma d'administration est beaucoup plus intéressant versus une administration IV quotidienne, mais aussi des patients peut-être qui nécessitent des cures de traitement beaucoup plus longues que la durée de deux mois dans l'essai clinique, qui n'ont pas été évalués dans l'essai. C'est une question que j'aimerais tout de même poser.

M. MARTIN-BLONDEL.- Si vous me la posez, oui, je suis complètement d'accord avec vous. Cela nous arrive d'avoir des traitements prolongés par échinocandines pour des infections invasives qui étaient exclues du champ de RESTORE. On n'a pas les données pour utiliser dans ces indications la REZAFUNGINE en l'état, effectivement, complètement. Les patients qui sont susceptibles d'en bénéficier le plus, on n'a pas les données.

M. CLANET, Vice-Président.- Très bien. Je vous remercie.

(Perrine Parize et Guillaume Martin-Blondel quittent la séance)

M. CLANET, Vice-Président.- Elisabeth, première question, au cas où l'on prendrait ce médicament, d'abord, faut-il le prendre ? Et si on le prend, quel est le périmètre que l'on doit définir par rapport au périmètre qui nous est proposé, qui paraît déjà étroit, mais large ?

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Il faut restreindre aux candidémies. Ce qu'ils appellent dans le papier candidoses invasives ne représentent que 30 % de la population évaluée. Deuxième chose, ce que nous appelons candidoses invasives en clinique n'était pas inclus dans les études. On n'a pas la réponse sur les candidoses invasives. Cela me paraît compliqué de dire que ce médicament n'est pas inférieur sur les candidoses.

La deuxième chose, c'est effectivement les neutropénies, et là c'est du curatif. De la même façon, on n'a pas la population neutropénique dans cette étude. En tout état de cause, comme on n'a pas de réponse, normalement, on ne doit pas les inclure dans la prise en charge de l'indication. Ce sont les deux grandes limites.

Maintenant, une fois que l'on a dit cela, il reste très peu de patients. C'est sûr, les patients habituels, ce sont les patients immunodéprimés. Mais on pensait tout de même avec Séverine que dans ces conditions, avec ces restrictions, on pouvait l'admettre pour les quelques patients qui, de toute façon, en bénéficieront.

M. CLANET, Vice-Président.- Des commentaires sur le sujet ?

Un chef de projet pour la HAS.- Personnellement, ce sont les questions que j'ai posées. Parce que c'est vrai que c'est un traitement qui pourrait être intéressant. Si aujourd'hui on devait le voir en droit commun, je dirais volontiers oui, pour les patients, pour l'amélioration du schéma thérapeutique, c'est-à-dire une administration hebdomadaire versus une administration IV quotidienne. C'est effectivement un bénéfice certain.

Mais les limites, effectivement, c'est la qualité de la démonstration, comme l'a soulevé Sylvie. C'est vrai que nous sommes dans un dossier qui est tout de même assez léger. Les Américains l'ont souligné, nous avons des données cliniques. L'AMM a été accordée sur la base de données cliniques limitées. On est habitué à voir tout de même des antifongiques avec des dossiers beaucoup plus robustes que ça. D'où ma réserve.

Si vous le prenez, il faut vraiment bien encadrer la population pour laquelle on estime qu'il y a une présomption d'innovation. C'est là où je n'arrive pas à voir : la présomption d'innovation, c'est par rapport à quoi ? En dehors vraiment du schéma d'administration oui, mais en termes d'efficacité, je ne peux pas dire qu'il est présumé innovant par rapport aux

autres. C'est la quatrième échinocandine de la classe. En termes d'efficacité, il n'est pas du tout présumé innovant puisqu'aujourd'hui, d'avoir une non-infériorité avec même une borne de non-infériorité qui est très large, on a vraie une non-infériorité. Si on applique un seuil qui est strict de 15 %, ils ne sortent pas en non-infériorité. C'est ce qui est tout de même discutable par rapport aux autres.

Si on le prend, il faut vraiment que ce soit des patients qui ne peuvent pas recevoir les autres traitements disponibles.

Un chef de projet pour la HAS.- Je compléterai et pour aller dans le sens d'Elisabeth, c'est qu'il y a peu d'espèces *Candida* d'intérêts qui ont été isolés dans l'étude RESTORE. Il n'y avait pas d'espèce *Candida auris* isolés, alors que c'est en augmentation. *Parapsilosis*, c'était quelques, patients, une quinzaine de patients dans l'étude, alors que c'est peut-être là où il a le plus d'intérêt. Finalement, cette étude ne nous montrera pas comment le produit sera utilisé en pratique. On n'a pas les données pour savoir comment il sera utilisé à sa meilleure place.

M. CLANET, Vice-Président.- On a entendu effectivement tout ce que vous nous disiez sur ce sujet. Dans tous les cas, on va voter oui ou non, mais déjà dans un périmètre que l'on doit restreindre par rapport au périmètre qui nous est proposé, avec en particulier le restreindre aux candidémies et le restreindre aux patients qui ne sont pas neutropéniques, avec toutes les limites que vous avez discutées.

On vote oui ou non et si c'est non, on votera question par question.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Oui : 4

Non : 12

Abstention :

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 16 votants. Il y a 12 non et 4 oui.

M. CLANET, Vice-Président.- On vote question par question. Vous pouvez remettre les questions.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Critère 1 : 16 oui

Critère 2 : 5 oui, 11 non

Critère 3 : 7 oui, 9 non

Critère 4 : 5 oui, 11 non

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 16 votants. Pour le premier critère, il y a 16 oui. Pour le deuxième critère, 5 voix pour oui, 11 pour non. Pour le troisième critère, 7 voix pour oui, 9 pour non, et pour le quatrième critère, 5 voix pour oui et 11 pour non.

M. CLANET, Vice-Président.- Très bien.