

Décision n°2023.0185/DC/SEM du 11 mai 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité REZAFUNGINE MUNDIPHARMA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 11 mai 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire MUNDIPHARMA pour la spécialité REZAFUNGINE MUNDIPHARMA reçue Le 28 octobre 2022 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée les 14 novembre, 9 et 13 décembre 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 1^{er}, 9 et 19 décembre 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 2 janvier 2023 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 7 février 2023 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 23 mars 2023 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 7 avril 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 26 avril 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament REZAFUNGINE MUNDIPHARMA dans l'indication « Traitement des patients adultes (≥ 18 ans) atteints de candidose invasive ou de candidémie dont l'abord veineux est difficile (ne pouvant recevoir quotidiennement un traitement antifongique par voie IV) et ne pouvant être traités avec les traitements disponibles, en particulier dans les situations suivantes :

- patients insuffisants hépatiques ne pouvant recevoir les traitements disponibles,
- patients polymédiqués ne pouvant recevoir les traitements disponibles en raison d'interactions médicamenteuses,
- patients infectés par des souches polyrésistantes,
- patients qui pourraient bénéficier d'une sortie d'hôpital mais dont la prise en charge thérapeutique antifongique requière une injection quotidienne ».

Le laboratoire MUNDIPHARMA a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament étaient fortement présumées dans l'indication suivante : « Traitement des patients adultes (≥ 18 ans) atteints de candidose invasive ou de candidémie dont l'abord veineux est difficile (ne pouvant recevoir quotidiennement un traitement antifongique par voie IV). ».

Néanmoins, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication retenue par l'ANSM constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors qu'en France, l'incidence des candidémies est estimée à 2,5 pour 100 000 habitants entre 2001 et 2010, en augmentation d'environ 8 % par an au cours des dix dernières années et environ 2 400 patients hospitalisés atteints chaque année. Les candidémies sont marquées d'une mortalité importante, oscillant de 40 à 75 %, et particulièrement importante chez les patients cancéreux ou atteints d'hémopathies malignes. La pathologie peut être invalidante en cas de complications secondaires (notamment endocardites et chorio-rétinites) qui implique une approche médico-chirurgicale (endocardites, péritonites...) et un traitement médical prolongé (6 à 12 mois pour les localisations ostéo-articulaire) ou même suspensif (endocardite sur matériel non opérée).
- Il existe des traitements appropriés, à savoir les échinocandines intraveineuses (IV) en de cas contre-indication aux azolés (dysfonction hépatique, interactions médicamenteuses), le voriconazole per os ou IV en cas de Candida de sensibilité diminuée ou résistant au fluconazole, l'amphotéricine B per os ou IV en cas de Candida de sensibilité diminuée aux échinocandines et de contre-indication au fluconazole ou de localisation particulière (infection du système nerveux central, endocardite sur matériel), qui sont recommandés, pris en charge par la solidarité nationale et accessibles en pratique courante en France. De plus, ils disposent de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible de REZAFUNGINE MUNDIPHARMA.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée dans la mesure où il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée, à savoir le traitement des patients adultes (≥ 18 ans) atteints de candidose invasive ou de candidémie dont l'abord veineux est difficile (ne pouvant recevoir quotidiennement un traitement antifongique par voie IV).
- Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car il s'agit d'une nouvelle échinocandine, dérivée de l'anidulafungine, ciblant les espèces *Candida spp.* pathogènes fongiques prioritaires selon l'OMS. Cependant, les données cliniques (étude ReSTORE) disponibles ne permettent pas de conclure sur l'intérêt du traitement dans la population d'intérêt ayant un pronostic plus sévère (les patients ayant candidose invasive complexe telle qu'une infection du système nerveux central, une endocardite, une arthrite, une infection sur matériel, les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, une neutropénie ou ayant une infection due à une souche résistante aux traitements antifongiques actuellement disponibles).

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis.

La demande d'autorisation d'accès précoce est donc refusée.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 11 mai 2023.

Pour le collège :
 Le président de la Haute Autorité de santé,
 P^r Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

rezafungine

REZAFUNGINE
MUNDIPHARMA 200 mg,

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

Demande d'autorisation d'accès précoce pré-
AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 26 avril 2023

- Antifongique
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Traitement des patients adultes (≥ 18 ans) atteints de candidose invasive ou de candidémie dont l'abord veineux est difficile (ne pouvant recevoir quotidiennement un traitement antifongique par voie IV). »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée.

La mise en œuvre du traitement peut être différée.

REZAFUNGINE MUNDIPHARMA (rezafungine) 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'indication considérée n'est pas susceptible d'être innovant.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Environnement médical	4
2.1 Généralités sur la maladie	4
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.3 Profil de tolérance	20
3.4 Données d'utilisation	23
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	23
3.6 Programme d'études	23
4. Discussion	24
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	25
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	25
5.2 Absence de traitement approprié	25
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	26
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	26
5.5 Recommandations	26
6. Annexes	27

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI (code ATC) Présentation concernée*	rezafungine (code ATC : J02AX08) REZAFUNGINE MUNDIPHARMA 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – B/1 poudre en flacon (verre) (CIP : 34009 589 038 4 7)
Laboratoire	MUNDIPHARMA
Indication concernée par l'évaluation	– Indication sollicitée par le laboratoire : « Traitement des patients adultes (≥ 18 ans) atteints de candidose invasive ou de candidémie dont l'abord veineux est difficile (ne pouvant recevoir quotidiennement un traitement antifongique par voie IV) et ne pouvant être traités avec les traitements disponibles, en particulier dans les situations suivantes : – patients insuffisants hépatiques ne pouvant recevoir les traitements disponibles, – patients polymédiqués ne pouvant recevoir les traitements disponibles en raison d'interactions médicamenteuses, – patients infectés par des souches polymésistantes, – patients qui pourraient bénéficier d'une sortie d'hôpital mais dont la prise en charge thérapeutique antifongique requière une injection quotidienne. » – L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 07/04/2023) : « Traitement des patients adultes (≥ 18 ans) atteints de candidose invasive ou de candidémie dont l'abord veineux est difficile (ne pouvant recevoir quotidiennement un traitement antifongique par voie IV). » Code ORPHA : 636945
Conditions et statuts	Statut particulier Médicament orphelin (date d'octroi : 6 janvier 2021)
Posologie dans l'indication évaluée	Dose de charge de 400 mg à J1. Dose de maintien de 200 mg à J8 puis 200 mg une fois par semaine. La durée du traitement sera fonction de la réponse clinique et microbiologique du patient. En général, le traitement antifongique doit être poursuivi pendant 14 jours au moins après la dernière culture positive. (Pour plus de précision, se référer au RCP)
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une nouvelle échinocandine, dérivée de l'anidulafungine ¹ .
Mécanisme d'action	Inhibiteur de l'activité de la 1,3-β-D-glucane synthase, enzyme responsable de la production de 1,3-β-D-glucane qui compose la paroi cellulaire fongique. Cette inhibition entraîne une augmentation de la porosité de la membrane cellulaire et conduit à la lyse de la cellule fongique. Activité fongicide rapide et concentration-dépendante sur les espèces de <i>Candida spp.</i>

¹ Guinea J. Rezafungin and invasive candida infections: a new game changing antifungal? Lancet. 2023 Jan 7;401(10370):3-5.

	Le spectre d'activité de la rezafungine couvre de nombreuses espèces fongiques, notamment <i>Candida spp.</i>, <i>Aspergillus spp.</i>, <i>Pneumocystis spp.</i> et les dermatophytes. La rezafungine a une faible activité contre <i>Cryptococcus neoformans</i> et certaines moisissures : Mucorales, <i>Fusarium spp.</i>, <i>Scedosporium spp.</i> L'activité de la rezafungine contre les souches présentant des mutations documentées des gènes FKS (gène codant la sous-unité catalytique de la glucane synthase qui produit le 1,3-β-D-glucane) était 2 à 8 fois plus importante que celle de la caspofungine et similaire à celle de l'anidulafungine (pour plus de précision cf. rubrique 5.1 du RCP).
Information au niveau international*	REZAFUNGINE MUNDIPHARMA dispose d'AMM aux Etats-Unis dans l'indication suivante : « REZZAYO is indicated in patients 18 years of age or older who have limited or no alternative options for the treatment of candidemia and invasive candidiasis. Approval of this indication is based on limited clinical safety and efficacy data. REZZAYO has not been studied in patients with endocarditis, osteomyelitis, and meningitis due to Candida ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 27 avril 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non – Expertise externe : Oui

* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie

Description de la maladie

Les candidoses invasives (ou profondes ou systémiques) sont des entités cliniques appartenant aux infections fongiques invasives (IFI). Il s'agit d'infections opportunistes favorisées par une immunodépression souvent acquise, iatrogène ou due au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), plus rarement congénitale. La gravité de l'infection à *Candida* dépend des sites/organes atteints et du terrain sous-jacent. La population à risque est large et comprend aussi bien des patients immunodéprimés que des patients immunocompétents.

Les candidoses invasives regroupent les candidémies et les candidoses des organes profonds, associées ou non à une candidémie. Différentes formes de candidoses invasives peuvent être distinguées :

- ➔ les candidémies : une hémoculture positive affirme le diagnostic, avec ou sans localisation endocardique ;
- ➔ les candidoses disséminées aiguës : situation où une levure du genre *Candida* a été identifiée dans au moins deux viscères non contigus impliquant une dissémination hématogène, avec ou sans localisation endocardique ;
- ➔ les formes monoviscérales : un seul organe est touché, il peut s'agir d'une atteinte osseuse, d'une méningite, d'une péritonite ;
- ➔ les candidoses hépatospléniques ou candidoses disséminées chroniques : forme particulière de candidose systémique évoluant sur le mode chronique ; elle se retrouve essentiellement

chez les patients ayant une neutropénie sévère ou prolongée ou au sortir d'un épisode neutropénique.

Diagnostic

Le diagnostic positif est difficile en raison des signes cliniques non spécifiques et du caractère commensal de ces pathogènes (cf. Tableau I)². Une fièvre irrégulière résistante aux antibiotiques et accompagnée d'une altération de l'état général est observée dans environ 80 % des cas et une leucocytose dans 50 %³.

Le diagnostic biologique repose sur l'examen direct, la culture et l'étude des réactions immunologiques de l'hôte : hémocultures, prélèvements périphériques, recherche d'antigènes circulants, diagnostic indirect, examen anatomopathologique et antifongogramme³.

Tableau I. Différentes formes cliniques des candidoses invasives²

Organes touchés	Types d'infection
Sang	Candidémie
Péritoine	Péritonite à levures du genre <i>Candida</i>
Poumons	Pneumonies
Peau	Papules, pustules, nodules uniques ou multiples
Yeux	Endophtalmite, chorioretinite
Système ostéoarticulaire	Ostéoarthrite, ostéomyélite, spondylodiscite
Foie	Candidose hépatosplénique (candidose disséminée chronique)
Système nerveux central	Méningite
Rein	Pyélonéphrite
Cœur	Endocardite

Agent causal, mode de contamination et de transmission

L'agent causal est une levure du genre *Candida* qui comprend plus de 200 espèces, vingt étant impliquées dans des processus pathologiques (cf. Tableau II).

² HAS. Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic des candidoses invasives. 18 octobre 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2746956/fr/actualisation-des-actes-de-biologie-medicale-relatifs-au-diagnostic-des-candidoses-invasives [Consulté le 23/02/2023].

³ Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Candidoses - 2014. Disponible sur <https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html/3.html#331> [Consulté le 23/02/2023].

Tableau II. Caractéristiques des principales espèces à *Candida* responsable de candidose invasive⁴

Espèces	Milieu	Facteur de risque	Durée médiane de séjour à l'hôpital (adulte)	Mortalité associée à la candidose invasive (adulte)	Taux de résistance associé au traitement antifongique
<i>Candida auris</i>	Ubiquitaire	- insuffisance rénale - séjour à l'hôpital > 10-15 jours - ventilation mécanique - cathétérisme veineux central - nutrition parentérale - septicémie - antécédent de traitement par triazolés	46 à 68 jours	29 à 53 %	87 à 100 % : fluconazole 8 à 35 % : amphotéricine B 0 à 8 % : échinocandines
<i>Candida albicans</i>	Ubiquitaire Présent dans le microbiote humain (bouche, gorge, intestin, vagin et peau)	- maladies graves - immunodéprimés	2 à 4 semaines	20 à 50 %	Manque de données
<i>Candida glabrata</i>	Ubiquitaire	diminution de l'immunité de l'hôte	~2 à 8 semaines	20 à 50 %	Manque de données
<i>Candida tropicalis</i>	Ubiquitaire Présent dans le microbiote humain et animal	- maladies graves - diminution de l'immunité de l'hôte	Comparable à celles d'autres espèces de <i>Candida</i>	55 à 60 %	0 à 20 % : azolés (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole)
<i>Candida parapsilosis</i>	Ubiquitaire Présent dans le microbiote humain et animal	- maladies graves - immunodéprimés (cancer, greffe de moelle osseuse ou d'organe)	Manque de données	20 à 45 %	> 10 % : azolés
<i>Candida krusei</i>	Ubiquitaire Présent dans le microbiote humain	- maladies graves - immunodéprimés	Comparable à celles d'autres espèces de <i>Candida</i>	44 à 67 %	intrinsèquement résistant au fluconazole 0 à 5 % : azolés et échinocandines

C. albicans est l'espèce la plus fréquemment impliquée (environ 50 % des cas). Les trois autres espèces de *Candida* non *albicans* les plus fréquentes sont *C. glabrata* (environ 15 % des cas) suivi de *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*. *C. krusei* arrive généralement en quatrième position (< 5 % des cas), mais cette espèce est importante à identifier en raison de sa résistance naturelle au fluconazole.

Le mode de contamination est :

- ➔ **endogène** majoritairement, à partir d'un foyer digestif principalement ou génito-urinaire. Ils vont secondairement envahir les tissus (infiltration épithéliale) et passer dans la circulation sanguine (invasion), notamment suite à des lésions des muqueuses dues à la chimiothérapie ou à l'antibiothérapie prolongée. À la suite de cette phase septicémique, les *Candida* pourront se répandre dans de nombreux organes.
- ➔ **exogène**, nosocomiale, la transmission se faisant alors par manuportage ou par effraction cutanée à partir des accès vasculaires (nutrition parentérale, cathéter veineux central).

⁴ OMS. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. 25 octobre 2022. Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241> [Consulte le 23/02/2023].

Épidémiologie

En France, les candidémies représentent environ 43 % des IFI, avec une incidence estimée à 2,5 pour 100 000 habitants entre 2001 et 2010, en augmentation d'environ 8 % par an au cours des dix dernières années et environ 2 400 patients hospitalisés atteints chaque année. Ces infections surviennent préférentiellement sur des terrains débilisés, en particulier en unités de soins intensifs, en cas d'utilisation de cathéters veineux centraux, chez des sujets neutropéniques, allogreffés de cellules souches hématopoïétiques, cancéreux, ou immunodéprimés (transplantés d'organes, corticothérapie au long cours, infection par le VIH, prématurés). Les candidémies sont marquées d'une mortalité importante, oscillant de 40 à 75 %, et particulièrement importante chez les patients cancéreux ou atteints d'hémapathies malignes. Si près de la moitié des candidémies est due à *C. albicans*, la gravité peut légèrement varier en fonction de la souche en cause, avec une surmortalité qui serait associée à *C. glabrata*, *C. krusei*, et les espèces rares survenant le plus souvent chez des patients très immunodéprimés.

2.2 Prise en charge actuelle

En cas de suspicion de candidose invasive (CI), un traitement est classiquement initié même en l'absence d'identification de la souche ; après l'identification, une première adaptation thérapeutique est envisageable. Le traitement doit être précoce ; quatre approches de la prise en charge peuvent être distinguées^{5,6,7} :

- ➔ Curative : une fois que la CI a été documentée ;
- ➔ Empirique : sur l'existence de signes de sepsis et de facteurs de risque, mais sans preuve microbiologique ou sérologique de CI ;
- ➔ Préemptive : sur l'existence de facteurs de risque et d'une documentation microbiologique (index de colonisation) et/ou sérologique, mais sans signes de sepsis ;
- ➔ Prophylactique : sur la seule existence de facteurs de risque, mais sans signes de sepsis ni documentation microbiologique ou sérologique.

Le traitement est adapté dans tous les cas aux résultats des tests de sensibilité aux antifongiques et à l'évolution clinique.

Trois classes d'antifongiques systémiques sont actuellement disponibles pour le traitement des candidoses invasives : les polyènes (l'amphotéricine B conventionnelle et liposomale), les triazolés (fluconazole et voriconazole) et les échinocandines qui forment une classe nouvellement développée d'antifongiques (caspofungine, micafungine, anidulafungine).

Le choix d'une thérapeutique antifongique dépend de la combinaison des facteurs de risque et des données cliniques et paracliniques qui permettent l'identification de patients à haut risque de candidose invasive.

L'amphotéricine B et le fluconazole ont démontré leur efficacité dans le traitement des candidoses invasives et des candidémies. L'amphotéricine B est active sur toutes les souches de *Candida*, à la différence du fluconazole (inactif sur *C. krusei* et moindre sensibilité de *C. glabrata*), et sur les *C. albicans* résistants au fluconazole. Le fluconazole présente l'intérêt d'être également disponible par

⁵ European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect 2012;18(Suppl 7):19-37.

⁶ European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. Clin Microbiol Infect 2012;18(Suppl 7):38-52.

⁷ European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). Clin Microbiol Infect 2012;18(Suppl 7):53-67.

voie orale (offrant une solution simple de relais de la voie intraveineuse) et d'être globalement bien toléré. Cependant, la toxicité rénale de l'amphotéricine B et l'augmentation croissante souches de *Candida* résistantes au fluconazole a conduit et légitimé la mise à disposition de nouveaux agents tels que le voriconazole (AMM en 2002) ou les échinocandines (caspofungine en 2003, puis anidulafungine et micafungine). Le voriconazole (VFEND) a une AMM restreinte au traitement des candidémies des patients non neutropéniques ou des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole. Cependant, son utilisation doit tenir compte de la moindre sensibilité des *C. glabrata* de sensibilité diminuée au fluconazole et de l'existence d'une résistance croisée entre dérivés azolés (fluconazole, itraconazole, posaconazole et voriconazole), en particulier chez des patients ayant déjà été lourdement exposés aux dérivés azolés. La caspofungine (CANCIDAS) a démontré une efficacité non inférieure à celle de l'amphotéricine B (conventionnelle ou liposomale), avec un meilleur profil de tolérance (moindre néphrotoxicité), et représente de fait une option thérapeutique de choix en première ligne, y compris en cas d'infection à *Candida* non sensibles au fluconazole.

La micafungine (MYCAMINE), disposant d'une AMM (depuis 2008) dans les candidoses invasives, pourrait être positionnée au même niveau que la caspofungine sur la base de la démonstration d'une efficacité clinique non inférieure à la caspofungine et à l'amphotéricine B liposomale. Cependant, compte tenu des réserves sur sa tolérance et conformément au libellé d'AMM, MYCAMINE ne doit être utilisé que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée.

L'anidulafungine (ECALTA) dispose d'une AMM (depuis 2007) dans le traitement des candidoses invasives chez l'adulte non neutropénique sur la base de la démonstration d'une efficacité clinique non inférieure au fluconazole, en représente de ce fait une alternative chez le patient non neutropénique. Depuis 2014, il a obtenu une extension de son indication aux patients neutropéniques, mais avec un niveau de preuve inférieur à celui des deux autres échinocandines (données descriptives de très faibles effectifs, absence d'étude comparative versus une autre échinocandine ou l'amphotéricine B liposomale) ce qui ne permet pas de le situer dans cette population⁸.

➔ Traitements médicamenteux

Tableau III. Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Polyènes				
ABELCET (IV) (amphotéricine B lipidique) ACINO France	Candidoses systémiques chez l' adulte et l' <b'enfant< b=""> : – ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B – en cas d'insuffisance rénale</b'enfant<>	Date D'inscription : 19/11/1997	Non qualifié	ASMR III en termes de tolérance rénale par rapport à FUNGIZONE.
AMBISOME (IV) (amphotéricine B liposomale) Gilead Sciences	Mycoses systémiques et/ou profondes à <i>Candida</i> chez l' adulte et l' <b'enfant< b=""> : – ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B – en cas d'insuffisance rénale</b'enfant<>	Date de la dernière évaluation : 18/04/2001	IMPORTANT	Sans objet.
		Date d'inscription : 18/11/1998	Non qualifié	ASMR III par rapport à FUNGIZONE en termes de tolérance (en particulier rénale)

⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à ECALTA. 30 novembre 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2730845/fr/ecalta-anidulafungine-echinocandine [Consulté le 23/02/2023].

FUNGIZONE (IV et PO) (amphotéricine B) <i>Pfizer</i>	Adultes et enfants (nouveau-né à < 18 ans) : Candidoses invasives	Date de la dernière évaluation : 07/06/2017	IMPORTANT	Sans objet.
--	--	---	------------------	-------------

Triazolés

TRIFLUCAN (IV et PO) (fluconazole) <i>Pfizer</i>	Candidoses invasives chez les adultes et les enfants (nouveau-né à < 18 ans).	Date de la dernière évaluation : 07/06/2017	IMPORTANT	Sans objet.
	Enfant (nouveau-né à < 18 ans) : Candidoses systémiques, incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites)	Extension d'indication : 05/07/2006	IMPORTANT (ISP)	ASMR II dans la prise en charge
VFEND (IV et PO) (voriconazole) <i>Pfizer</i>	Adultes et enfants âgés de 2 ans et plus : Candidémies chez les patients non neutropéniques. Infections invasives graves à <i>Candida</i> (y compris <i>C. krusei</i>) résistant au fluconazole.	Date de la dernière évaluation : 08/06/2016	IMPORTANT	ASMR IV chez les patients résistants à fluconazole

Echinocandines

CANCIDAS (IV) (caspofungine) <i>MSD</i>	Candidose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques (nouveau-né à < 18 ans)	Extension d'indication : 23/09/2009	IMPORTANT	ASMR III dans la prise en charge
		Date de modification de RCP : 02/02/2005	Non modifié	Non modifiée
		Date d'inscription : 23/07/2003	IMPORTANT	ASMR II chez les adultes non neutropéniques
ECALTA (IV) (anidulafungine) <i>Pfizer</i>	Candidoses invasives chez les adultes et les enfants (de 1 mois à < 18 ans).	Date de la dernière évaluation : 02/06/2021	IMPORTANT chez les patients non neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans. INSUFFISANT chez les patients neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans.	ASMR V dans la prise en charge des patients non neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans.
	Candidoses invasives chez l' adulte .	Date d'évaluation : 30/11/2016	INSUFFISANT chez les adultes neutropéniques. Reste IMPORTANT chez les patients non neutropéniques.	Sans objet.

	Candidoses invasives chez l' adulte non neutropénique.	Date de réévaluation : 08/09/2010	IMPORTANT	ASMR V par rapport au fluconazole.
MYCAMINE (IV) (micafungine) Astellas Pharma SAS	Candidoses invasives chez les adultes et les enfants (nouveau-né à < 18 ans) , si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée.	Date d'évaluation : 12/11/2008	IMPORTANT	ASMR V chez l'adulte dans le traitement curatif des candidémies/ candidoses invasives ASMR IV chez l'enfant en termes d'efficacité dans la prise en charge des candidémies/ candidoses invasives

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

En conclusion, bien qu'il existe des antifongiques pour le traitement des candidoses invasives ou candidémies, le profil de sécurité (néphrotoxicité, hépatotoxicité, réactions allergiques) et le risque d'émergence de résistance reste préoccupant. Ainsi, il persiste actuellement un besoin important à disposer de nouveaux antifongiques ayant des profils d'efficacité, de tolérance, d'interactions médicamenteuses et de résistance améliorés.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de REZAFUNGINE MUNDIPHARMA (rezafungine) repose sur une étude de phase III (ReSTORE)⁹ de non-infériorité, comparative versus caspofungine, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, d'une durée de 59 jours réalisée chez des patients ayant une candidémie et/ou une candidose invasive.

Le laboratoire a également fourni une étude de phase II (STRIVE) de recherche de dose dont seuls les résultats de tolérance seront présentés dans le cadre du présent avis.

⁹ Thompson GR 3rd et al. ReSTORE trial investigators. Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial. Lancet. 2023 Jan 7;401(10370):49-59.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III (ReSTORE)⁹ comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique (132 centres dans 17 pays dont 5 centres français ayant inclus 6 patients), dont l'objectif est de démontrer la non-infériorité de la rezafungine par rapport à la caspofungine ($\pm$ désescalade optionnelle par fluconazole oral) en termes d'efficacité et de tolérance chez 199 patients adultes ayant un diagnostic mycologique confirmé $\leq$ 96 heures précédant la randomisation et $\geq$ 1 signe clinique systémique compatible avec une candidémie et/ou une candidose invasive (CI).

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- ➔ Un âge $\geq$ 18 ans ;
- ➔ Un diagnostic mycologique établi de candidémie et/ou de CI à partir d'un échantillon prélevé $\leq$ 4 jours (96 heures) avant la randomisation et défini comme suit :
 - Au moins 1 hémoculture positive pour les levures ou *Candida*, ou
 - Un test de diagnostic in vitro (DIV) rapide, positif pour *Candida* (test approuvé par le promoteur), ou
 - Une coloration de Gram positive (ou autre méthode de microscopie directe) pour les levures ou culture positive pour *Candida spp.* à partir d'un échantillon obtenu d'un site normalement stérile ;
- ➔ Présence d'un ou plusieurs signes cliniques systémiques attribuables à une candidémie ou à une CI (par exemple : fièvre, hypothermie, hypotension, tachycardie, tachypnée, signes locaux d'inflammation) apparaissant depuis $\leq$ 12 heures avant la culture positive jusqu'au moment de la randomisation ;
- ➔ En cas de diagnostic de candidémie : la réalisation d'une série d'hémocultures dans les 12 heures précédant la randomisation. Le résultat de ces hémocultures n'est pas requis pour l'inclusion dans l'étude.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- ➔ L'une des formes cliniques d'une CI :
 - Arthrite septique dans une prothèse articulaire (l'arthrite septique dans une articulation native est autorisée),
 - Ostéomyélite,
 - Endocardite ou myocardite,
 - Méningite, endophtalmie, chorioretinite ou toute infection du système nerveux central,
 - Candidose chronique disséminée,
 - Candidose des voies urinaires due à une infection ascendante à *Candida* secondaire à une obstruction ou une intervention chirurgicale au niveau de l'appareil urinaire ;
- ➔ Un traitement systémique par un antifongique à des doses approuvées pour le traitement de la candidémie ou de la CI pendant > 48 heures (par exemple, > 2 doses d'un antifongique en une prise par jour ou > 4 doses d'un antifongique en deux prises par jour) au cours des 96 dernières heures précédant la randomisation. Exception : traitement antifongique auquel tout *Candida spp.* isolé n'est pas sensible ;
- ➔ Un taux d'alanine aminotransférase ou d'aspartate aminotransférase > 10 fois la limite supérieure de la normale ;
- ➔ Une insuffisance hépatique sévère chez les patients ayant des antécédents de cirrhose chronique (score de Child-Pugh > 9) ;

- La présence d'un cathéter ou d'un dispositif vasculaire à demeure qui ne peut être retiré ou d'un abcès qui ne peut pas être drainé et qui est susceptible d'être la source de candidémie ou de CI ;
- La présence d'au moins un des événements indésirables suivants : ataxie, tremblements, neuropathie motrice ou neuropathie sensorielle de grade ≥ 2 (classification CTCAE) ;
- Des antécédents d'ataxie, de tremblements ou de neuropathie graves ou diagnostic de sclérose en plaques ou d'un trouble du mouvement (y compris la maladie de Parkinson ou la maladie de Huntington) ;
- Un traitement prévu ou en cours lors du *screening* avec un médicament neurotoxique connu.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude a été de 30 jours avec un suivi en ouvert pour la tolérance jusqu'à 59 jours.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir le

- Groupe expérimental : rezafungine 400 mg par voie intraveineuse au Jour 1, puis une dose de 200 mg au Jour 8, enfin une dose optionnelle de 200 mg au Jour 15 et au Jour 22, si nécessaire ;
- Groupe comparateur : caspofungine 70 mg par voie intraveineuse au Jour 1, puis une dose de 50 mg par jour¹⁰.

Afin de maintenir le double aveugle, le recours à un placebo a été nécessaire, tel que :

- Groupe expérimental : une solution saline administrée par voie intraveineuse au quotidien (à la place des injections quotidiennes de caspofungine du groupe comparateur) ;
- Groupe comparateur : un placebo de rezafungine a été administré en IV à J8 et si nécessaire au Jour 15 et au Jour 22.

Les patients du groupe comparateur avaient la possibilité de passer de la caspofungine IV à un traitement oral de désescalade (fluconazole à la dose quotidienne de 6 mg/kg et ne dépassant pas 800 mg)¹¹ après ≥ 3 jours de traitement IV si tous les critères suivants étaient remplis :

- Sensibilité des espèces de *Candida* isolées au fluconazole ;
- Résolution de tous les signes et symptômes de candidémie et/ou CI présents à l'inclusion ;
- Un état clinique stable selon l'investigateur ;
- Négativation de l'hémoculture pour *Candida spp.* réalisée après la première dose du traitement de l'étude et ≥ 48 heures avant le début du traitement oral ;
- Aucun signe d'insuffisance hépatique modérée ou grave ;
- Pas d'antécédents d'hypersensibilité ou d'autres contre-indications à l'utilisation du fluconazole ou de ses excipients, y compris l'utilisation concomitante des médicaments suivants : terféndine, cisapride, astémizole, érythromycine, pimozide et quinidine ;
- Selon l'investigateur le patient peut tolérer un traitement oral par fluconazole.

Afin de maintenir le double aveugle, un placebo oral a été utilisé au quotidien dans le groupe expérimental (par rapport aux prises orales quotidiennes de fluconazole dans le groupe comparateur).

¹⁰ Une adaptation des doses de caspofungine dans le groupe comparateur a été possible selon le protocole. Les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh de 7 à 9) ont reçu une dose de charge de caspofungine de 70 mg le premier jour, suivie de 35 mg/jour. Les patients ≥ 80 kg ou recevant certains médicaments concomitants (rifampicine, névirapine, éfavirenz, phénytoïne, dexaméthasone, carbamazépine) ont reçu la caspofungine à la dose de 70 mg/jour.

¹¹ Une adaptation des doses de fluconazole dans le groupe comparateur a été possible selon le protocole. Les patients dont la clairance de la créatinine était ≤ 50 mL/min, les patients sous hémodialyses ont reçu une dose de fluconazole de 3 mg/kg avec une dose maximale de 400mg. Les patients sous dialyse péritonéale ont reçu une dose de fluconazole de 1,5 mg/kg/jour.

La durée totale de traitement (IV + oral) était au minimum de 14 jours et au maximum de 28 jours. Afin d'arrêter le traitement en cas de succès avant 28 jours, les critères suivants devaient être remplis :

- Un état clinique stable selon l'investigateur ;
- Résolution de tous les signes cliniques systémiques attribuables à la candidémie et/ou à la CI présents à l'inclusion ;
- En cas de CI, une éradication documentée ou présumée ;
- Si une hémoculture est positive au moment de la période de sélection, l'hémoculture la plus récente après l'inclusion est négative pour *Candida spp.*

Les évaluations d'efficacité pour tous les patients étaient réalisées aux jours 5, 14 (± 1 jour) et 30, lors de la visite de fin de traitement (≤ 2 jours après la dernière dose) et lors de la visite de suivi (jours 52-59). La guérison clinique, la guérison radiologique et l'éradication mycologique étaient évaluées tous les jours d'évaluation de l'efficacité. Le statut de survie était évalué au jour 30 (-2 jours) et lors de la visite de suivi (jours 52-59). Les patients qui effectuaient les évaluations du jour 28 au jour 30 ou au jour 29 (dans la période des 2 jours) sans autre information par la suite étaient considérés comme vivants au jour 30.

La randomisation a été stratifiée selon le diagnostic : candidémie versus candidose invasive, et selon le ratio score APACHE II¹² et nombre absolu de neutrophiles (NAN) : score APACHE II ≥ 20 ou NAN < 500 cellules/ μ L versus score APACHE II < 20 et NAN ≥ 500 cellules/ μ L.

Critères de jugement

Deux critères de jugement principaux étaient définis :

→ Critère principal FDA

La mortalité toutes causes confondues au Jour 30 (-2 jours) (sur la population ITT modifiée) évaluée par les investigateurs.

→ Critère principal EMA

La réponse globale au Jour 14 (± 1 jour) définie par la guérison clinique, la guérison radiologique (en cas de candidose invasive) et la guérison mycologique (sur les populations ITT modifiée et *per protocol*) évaluée par les investigateurs.

Les principaux critères de jugement secondaires sans contrôle du risque alpha (exploratoires) étaient notamment :

- La réponse globale au J14 (± 1 jour) [population ITTm, critère FDA] ;
- La mortalité toutes causes confondues au J30 (-2 jours) [population ITTm, critère EMA] ;
- La réponse globale au J5, J30 (-2 jours), à la visite de fin de traitement (≤ 2 jours après la dernière dose) et à la visite de suivi (J52 – 59) [population ITTm] ;

¹² Score APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) : est une mesure générale de la gravité de la maladie basée sur les mesures physiologiques actuelles, l'âge et les conditions de santé antérieures. Le score peut aider à l'évaluation des patients pour déterminer le niveau et le degré d'intervention diagnostique et thérapeutique. Le score est au minimum de 0 et au maximum de 71. L'augmentation du score est associée à un risque accru de décès à l'hôpital. L'avantage de l'APACHE est qu'il peut être utilisé tout au long du parcours hospitalier du patient pour surveiller la réponse du patient au traitement. La précision de l'APACHE II à l'admission en tant qu'indicateur pronostique précoce de la gravité de la maladie est d'environ 75 % ; il est comparable au score de Ranson pour distinguer la pancréatite légère de la pancréatite sévère.

- ➔ L'éradication mycologique¹³ au J5, J14 ($\pm$ 1 jour), J30 (-2 jours), à la visite de fin de traitement ($\leq$ 2 jours après la dernière dose) et à la visite de suivi (J52 – 59) [population ITTm] ;
- ➔ La guérison clinique¹⁴ au J5, J14 ($\pm$ 1 jour), J30 (-2 jours), à la visite de fin de traitement ($\leq$ 2 jours après la dernière dose) et à la visite de suivi (J52 – 59) [population ITTm] ;
- ➔ La résolution des signes cliniques systémiques¹⁵ attribuables à la candidémie et/ou CI présents à l'inclusion au J5, J14 ($\pm$ 1 jour), J30 (-2 jours) et à la visite de suivi (J52 – 59) [population ITTm].

Population de l'étude

Un total de 199 patients a été randomisé dont 100 dans le groupe rezafungine et 99 dans le groupe caspofungine (population ITT¹⁶).

Dans la population de tolérance, le passage à un traitement oral de désescalade après $\geq$ 3 jours de traitement IV a été rapporté chez 25,5 % (25/98) des patients du groupe rezafungine (placebo oral) et 35,7 % (35/98) des patients du groupe caspofungine (fluconazole oral).

Les arrêts du traitement à l'étude ont concerné 41,0 % (41/100) patients du groupe rezafungine et 40,4 % (40/99) patients du groupe caspofungine. La raison principale d'arrêts de traitement était le décès dans les groupes rezafungine et caspofungine, respectivement : 22,0 % et 21,2 %.

Les arrêts de traitement antérieur à J14 ont concerné 34,0 % (34/100) patients du groupe rezafungine et 28,3 % (28/99) patients du groupe caspofungine. Les raisons principales d'arrêt du traitement étaient le décès (8,0 % dans le groupe rezafungine et 8,1 % dans le groupe caspofungine) et les évènements indésirables (8,0 % dans le groupe rezafungine et 7,1 % dans le groupe caspofungine).

Les principales caractéristiques démographiques et médicales des patients ont été comparables entre les 2 groupes à l'exception du sexe des patients (67,0 % d'hommes dans le groupe rezafungine versus 56,6 % d'hommes dans le groupe caspofungine). L'âge médian était de 61 ans (min–max. : 19 – 91 ans) dont 40,7 % étaient âgés de 65 ans et plus. La majorité des patients était de sexe masculin (61,8 %). Le

¹³ La **réponse mycologique** est définie en trois catégories : succès, échec ou indéterminée. Le **succès** est défini si toutes les conditions suivantes sont remplies : si hémoculture positive à l'inclusion : la dernière hémoculture effectuée le jour de l'évaluation ou avant est négative pour *Candida spp.* sans aucune autre culture positive ultérieure à partir d'un échantillon obtenu après le début du traitement ; si culture positive provenant d'un site normalement stérile : éradication mycologique documentée (culture négative la plus récente effectuée le jour de l'évaluation ou avant et obtenue après le début du traitement) ou éradication mycologique présumée (aucune culture de suivi n'est disponible chez un patient dont l'issue clinique est favorable et ayant des résultats radiologiques favorables), ET absence de changement de traitement pour la candidémie/CI, ET patient n'est pas perdu de vue le jour de l'évaluation. L'**échec** est défini si au moins une des conditions suivantes est remplie : si hémoculture positive à l'inclusion : la dernière hémoculture effectuée le jour de l'évaluation ou avant est positive pour *Candida spp.* à partir d'un échantillon obtenu après le début du traitement, OU si culture positive provenant d'un site normalement stérile : persistance mycologique documentée (culture positive la plus récente effectuée le jour de l'évaluation ou avant et obtenue après le début du traitement) ou persistance mycologique présumée (aucune culture de suivi n'est disponible chez un patient dont l'issue clinique n'est pas favorable ou ayant des anomalies radiologiques persistantes dues à une CI), OU le patient nécessite un changement de traitement pour la candidémie/CI, OU décès du patient quelle qu'en soit la cause. Le **statut indéterminé** est défini lorsque les données de l'étude ne sont pas disponibles pour les raisons suivantes : si hémoculture positive à l'inclusion, l'échantillon sanguin post-inclusion n'est pas disponible pour la culture ou le résultat n'est pas disponible ; si culture positive provenant d'un site normalement stérile, un échantillon de tissu/fluide du site stérile n'est pas disponible pour la culture ou le résultat n'est pas disponible ET une évaluation des résultats cliniques ou des évaluations radiologiques ne sont pas disponibles.

¹⁴ La **réponse clinique** est définie en trois catégories : guérison, échec ou indéterminée. La **guérison** est définie si toutes les conditions suivantes sont remplies : résolution des signes et symptômes systémiques attribuables à la candidémie/CI, ET aucun nouveau signe ou symptôme systémique attribuable à la candidémie/CI, ET aucun antifongique supplémentaire, ET patient en vie. L'**échec** est défini si au moins une des conditions suivantes est remplie : progression ou récurrence des signes ou symptômes systémiques attribuables à la candidémie/CI, OU absence de résolution des signes ou symptômes systémiques attribuables à la candidémie/CI, OU nécessité d'un nouvel antifongique ou d'un traitement prolongé, OU un événement indésirable entraînant l'arrêt du traitement à l'étude, OU décès du patient quelle qu'en soit la cause. Le **statut indéterminé** est défini lorsque les données de l'étude ne sont pas disponibles pour les raisons suivantes : perdu de vue, retrait du consentement, circonstances atténuantes empêchant la classification du résultat clinique de la candidémie/CI.

¹⁵ Les signes cliniques systémiques incluent : hypothermie, hypotension, tachycardie, tachypnée et signes locaux d'inflammation (c'est-à-dire érythème, œdème, chaleur et douleur à l'endroit de la culture).

¹⁶ Population en intention de traiter (ITT) : population constituée par l'ensemble des patients randomisés.

poids corporel médian était de 71,7 kg (min-max. : 33 - 153,6 kg). A l'inclusion, les patients étaient atteints majoritairement d'une candidémie (73,0 % dans le groupe rezafungine versus 68,7 % dans le groupe caspofungine), et seulement un tiers des patients avait une candidose invasive (27,0 % versus 31,3 %). La moyenne (+/- écart-type) de la clairance de la créatinine estimée était de 87,98 (+/- 89,78) mL/min. Seuls 9 % (9/100) patients du groupe rezafungine et 6,1 % (6/99) des patients du groupe caspofungine ont une numération absolue des neutrophiles < 500 cellules/ μ L. Le score APACHE II modifié moyen (+/- écart-type) était de 12,8 (+/- 7,56) dont 16,6 % des patients avaient un score $\geq$ 20. A partir des hémocultures et des cultures sur site stérile 96 heures avant la randomisation ou avant la première dose du traitement à l'étude, les espèces les plus fréquemment isolées ont été *Candida albicans* (41,9 % dans le groupe rezafungine versus 42,6 % dans le groupe caspofungine), *C. glabrata* (25,8 % versus 26,6%), *C. tropicalis* (21,5 % versus 18,1 %) et *C. parapsilosis* (8,6 % versus 18,1 %). *C. krusei* a été isolé seulement chez 2,2 % (2/93) des patients du groupe rezafungine et 2,1 % (2/94) des patients du groupe caspofungine. La majorité des souches isolées étaient sensibles aux traitements à l'étude (> 99 % [192/193] isolats ont été sensibles à la caspofungine et > 99 % [193/194] isolats ont été sensible à la rezafungine) sur la base des valeurs seuils disponibles de la caspofungine et des valeurs seuils provisoires de la rezafungine.

Les espèces isolées de *Candida spp.* ont été testés contre les traitements à l'étude (rezafungine, caspofungine, anidulafungine, micafungine et fluconazole). Les données de concentration minimale inhibitrice (CMI) ont été similaires entre les groupes de traitement pour la gamme de concentrations testées pour chaque espèce pathogène. Pour ces espèces survenues chez au moins 10 patients dans un groupe de traitement, les CMI ont été similaires (à une dilution près) pour la rezafungine injectable et la caspofungine, à l'exception de *C. parapsilosis* où la CMI50 et la CMI90 ont été supérieures de deux dilutions pour la rezafungine injectable par rapport à la caspofungine.

L'ensemble des patients avait au moins un facteur de risque pour une infection à *Candida spp.* Les facteurs de risque les plus fréquemment rapportés ($\geq$ 30 % dans un des groupes) ont été : l'antibiothérapie à large spectre (75,3 % dans le groupe rezafungine versus 67,0 % dans le groupe caspofungine), la pose d'un cathéter veineux central (59,1 % versus 61,7 %) et la chirurgie lourde (34,4 % versus 35,1 %). Les proportions de patients étaient comparables entre les groupes pour tous les facteurs de risque, à l'exception de la ventilation mécanique qui a été rapportée chez 17,2 % des patients du groupe rezafungine et 29,8 % des patients du groupe caspofungine.

A l'inclusion, la majorité des patients (82,8 % dans le groupe rezafungine versus 71,3 % dans le groupe caspofungine) avait reçu un traitement antérieur par antifongique systémique, dont les plus fréquemment utilisés (chez $\geq$ 10% des patients d'un des groupes) étaient le fluconazole (22,6 % versus 25,5 %), la caspofungine (21,5 % versus 11,7 %), la micafungine (20,4 % versus 21,3 %), l'anidulafungine (15,1 % versus 5,3 %) et l'amphotéricine B (5,4 % versus 10,6 %).

En raison de l'échec du traitement à l'étude, une administration concomitante par un antifongique systémique, dans le cadre du traitement de la candidémie ou de la candidose invasive, a été instaurée chez 38,7 % des patients du groupe rezafungine et 35,1 % des patients du groupe caspofungine. L'antifongique le plus fréquemment co-administré a été le fluconazole chez 15,1 % des patients du groupe rezafungine et 19,1 % des patients du groupe caspofungine.

Résultats sur les critères de jugement principaux

Critère principal EMA, évalué dans les populations ITTm¹⁷ et PP¹⁸

Dans la population ITTm, la non-infériorité de la rezafungine a été démontrée (au seuil de non-infériorité prédéfini : limite inférieure de l'IC_{95%} de la différence > -20 %) par rapport à la caspofungine sur la réponse globale (guérison clinique, guérison radiologique en cas de CI et la guérison mycologique) à J14 ($\pm$ 1 jour) : 59,1 % (55/93) versus 60,6 % (57/94), soit une différence ajustée de -1,1 % (IC_{95%} [-14,9 ; 12,7]).

La proportion d'échec a été de 30,1 % (28/93) dans le groupe rezafungine et de 30,9 % (29/94) dans le groupe caspofungine. Les raisons principales de réponse indéterminée ont été les patients perdus de vue et le retrait du consentement des patients.

Dans la population PP (analyse en *post-hoc*), la non-infériorité de la rezafungine a été démontrée (au seuil de non-infériorité prédéfini : limite inférieure de l'IC_{95%} de la différence > -20 %) par rapport à la caspofungine sur la réponse globale (guérison clinique, guérison radiologique en cas de CI et la guérison mycologique) à J14 ($\pm$ 1 jour) : 59,6 % (53/89) versus 60,7 % (54/89), soit une différence ajustée de -1,1 % (IC_{95%} [-15,4 ; 13,2]).

Analyses en sous-groupes

Les réponses globales à J14 ($\pm$ 1 jour) en fonction de la numération absolue des neutrophiles (NAN) à l'inclusion ont été 42,9 % (3/7) dans le groupe rezafungine versus 40,0 % (2/5) dans le groupe caspofungine parmi les patients ayant une NAN < 500 cellules/ μ L et de 62,7 % (52/83) versus 61,8 % (55/89) des patients ayant une NAN $\geq$ 500 cellules/ μ L.

Les réponses globales à J14 ($\pm$ 1 jour) en fonction des espèces de *Candida* isolées à l'inclusion ont été les suivants : 53,8 % (21/39) dans le groupe rezafungine versus 57,5 % (23/40) dans le groupe caspofungine parmi les patients infectés par *C. albicans* ; 66,7 % (16/24) versus 56,0 % (14/25) parmi les patients infectés par *C. glabrata* ; 70,0 % (14/20) versus 58,8 % (10/17) parmi les patients infectés par *C. tropicalis* ; et 75,0 % (6/8) versus 64,7 % (11/17) parmi les patients infectés par *C. parapsilosis*.

Critère principal FDA, évalué dans la population ITTm¹⁷

La non-infériorité de la rezafungine a été démontrée (au seuil de non-infériorité prédéfini : limite supérieure de l'IC_{95%} de la différence < 20 %) par rapport à la caspofungine sur la mortalité toutes causes confondues à J30 (-2 jours) : 23,7 % (22/93) versus 21,3 % (20/94), soit une différence ajustée de 2,4 % (IC_{95%} [-9,7 ; 14,4]).

Dans la population ITTm, les décès ont été confirmés pour 20,4 % (19/93) des patients du groupe rezafungine et 18,1 % (17/94) des patients du groupe caspofungine. La proportion de décès non confirmée ou statut inconnu a été identique dans les deux groupes : 3,2 % (3/93) dans le groupe rezafungine et 3,2 % (3/94) dans le groupe caspofungine. Les principales raisons des patients ayant un statut inconnu ont été les patients perdus de vue et le retrait du consentement des patients.

Analyses en sous-groupes

¹⁷ Population en intention de traiter modifiée (ITTm) : population constituée des patients ayant une infection à *Candida* documentée sur la base de l'évaluation par le laboratoire central d'une hémoculture ou d'un échantillon obtenu sur un site normalement stérile obtenue dans les 96 heures précédant la randomisation et qui ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude.

¹⁸ Population *per protocol* (PP) : population constituée de tous les patients de la population ITTm qui répondaient à tous les critères d'inclusion et d'exclusion et qui ont reçu au moins 85 % de leur traitement à l'étude en aveugle. Cette population a été définie en *post-hoc*. Dans chacun des deux groupes de traitement à l'étude, 89 patients répondaient aux critères de PP. Au sein de la population ITT, 4 patients du groupe rezafungine (3 non-respects des critères d'inclusion/exclusion, 1 patient a reçu moins de 85 % du traitement en aveugle) et 5 patients du groupe caspofungine (non-respect des critères d'inclusion/exclusion) ont été exclus de la population PP.

Les taux de mortalité toutes causes confondues à J30 (-2 jours) en fonction de la numération absolue des neutrophiles (NAN) à l'inclusion ont été 57,1 % (4/7) dans le groupe rezafungine versus 20,0 % (1/5) dans le groupe caspofungine parmi les patients ayant une NAN < 500 cellules/ μ L et de 21,7 % (18/83) versus 21,3 % (19/89) des patients ayant une NAN $\geq$ 500 cellules/ μ L.

Les taux de mortalité toutes causes confondues à J30 (-2 jours) en fonction des espèces de *Candida* isolées à l'inclusion ont été les suivants : 28,2 % (11/39) dans le groupe rezafungine versus 22,5 % (9/40) dans le groupe caspofungine parmi les patients infectés par *C. albicans* ; 16,7 % (4/24) versus 8,0 % (2/25) parmi les patients infectés par *C. glabrata* ; 25,0 % (5/20) versus 23,5 % (4/17) parmi les patients infectés par *C. tropicalis* ; et 12,5 % (1/8) versus 35,3 % (6/17) parmi les patients infectés par *C. parapsilosis*.

Résultats sur les critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha (exploratoires)

La réponse globale a été comparable entre les groupes aux différentes dates d'évaluation : J5, J14 [$\pm$ 1 jour], J30 [-2 jours], visite de fin du traitement [$\leq$ 2 jours après la dernière dose] et visite de suivi [J52 – 59] (Tableau IV).

Tableau IV. Réponse globale par visite (étude ReSTORE - population ITTm)

Visite	Réponse globale, n (%)	rezafungine (N = 93)	caspofungine (N = 94)	Différence [IC _{95%}]
J5	Guérison	52 (55,9)	49 (52,1)	3,8 [-10,5 ; 17,9]
	Echec/Indéterminée	41 (44,1)	45 (47,9)	
	– Echec	32 (34,4)	37 (39,4)	
	– Indéterminée	9 (9,7)	8 (8,5)	
J14 ($\pm$ 1 jour)	Guérison	55 (59,1)	57 (60,6)	-1,5 [-15,4 ; 12,5]
	Echec/Indéterminée	38 (40,9)	37 (39,4)	
	– Echec	28 (30,1)	29 (30,9)	
	– Indéterminée	10 (10,8)	8 (8,5)	
J30 (-2 jours)	Guérison	46 (49,5)	46 (48,9)	0,5 [-13,7 ; 14,7]
	Echec/Indéterminée	47 (50,5)	48 (51,1)	
	– Echec	31 (33,3)	36 (38,3)	
	– Indéterminée	16 (17,2)	12 (12,8)	
Visite de fin du traitement ($\leq$ 2 jours après la dernière dose)	Guérison	56 (60,2)	59 (62,8)	-2,6 [-16,4 ; 11,4]
	Echec/Indéterminée	37 (39,8)	35 (37,2)	
	– Echec	29 (31,2)	32 (34,0)	
	– Indéterminée	8 (8,6)	3 (3,2)	
Visite de suivi (J52-59)	Guérison	42 (45,2)	39 (41,5)	3,7 [-10,5 ; 17,7]
	Echec/Indéterminée	51 (54,8)	55 (58,5)	
	– Echec	38 (40,9)	42 (44,7)	
	– Indéterminée	13 (14,0)	13 (13,8)	

L'éradication mycologique a été comparable entre les groupes aux différentes dates d'évaluation : J5, J14 [± 1 jour], J30 [-2 jours], visite de fin du traitement [≤ 2 jours après la dernière dose] et visite de suivi [J52 – 59] (Tableau V).

Tableau V. Eradication mycologique par visite (étude ReSTORE - population ITTm)

Visite	Réponse mycologique, n (%)	rezafungine (N = 93)	caspofungine (N = 94)	Différence [IC _{95%}]
J5	Eradication	64 (68,8)	58 (61,7)	7,1 [-6,6 ; 20,6]
	Echec/Indéterminée	29 (31,2)	36 (38,3)	
	– Echec	25 (26,9)	27 (28,7)	
	– Indéterminée	4 (4,3)	9 (9,6)	
J14 (± 1 jour)	Eradication	63 (67,7)	62 (66,0)	1,8 [-11,7 ; 15,2]
	Echec/Indéterminée	30 (32,3)	32 (34,0)	
	– Echec	26 (28,0)	28 (29,8)	
	– Indéterminée	4 (4,3)	4 (4,3)	
J30 (-2 jours)	Eradication	56 (60,2)	53 (56,4)	3,8 [-10,3 ; 17,8]
	Echec/Indéterminée	37 (39,8)	41 (43,6)	
	– Echec	33 (35,5)	38 (40,4)	
	– Indéterminée	4 (4,3)	3 (3,2)	
Visite de fin du traitement (≤ 2 jours après la dernière dose)	Eradication	63 (67,7)	63 (67,0)	0,7 [-12,7 ; 14,1]
	Echec/Indéterminée	30 (32,3)	31 (33,0)	
	– Echec	26 (28,0)	29 (30,9)	
	– Indéterminée	4 (4,3)	2 (2,1)	
Visite de suivi (J52-59)	Eradication	48 (51,6)	49 (52,1)	-0,5 [-14,7 ; 13,7]
	Echec/Indéterminée	45 (48,4)	45 (47,9)	
	– Echec	41 (44,1)	43 (45,7)	
	– Indéterminée	4 (4,3)	2 (2,1)	

La guérison clinique a été comparable entre les groupes aux différentes dates d'évaluation : J5, J14 [± 1 jour], J30 [-2 jours], visite de fin du traitement [≤ 2 jours après la dernière dose] et visite de suivi [J52 – 59] (Tableau VI, Tableau V).

Tableau VI. Guérison clinique par visite (étude ReSTORE - population ITTm)

Visite	Réponse clinique, n (%)	rezafungine (N = 93)	caspofungine (N = 94)	Différence [IC _{95%}]
J5	Guérison	59 (63,4)	70 (74,5)	-11,0 [-24,0 ; 2,3]
	Echec/Indéterminée	34 (36,6)	24 (25,5)	
	– Echec	31 (33,3)	22 (23,4)	
	– Indéterminée	3 (3,2)	2 (2,1)	
J14 (± 1 jour)	Guérison	62 (66,7)	63 (67,0)	-0,4 [-13,8 ; 13,1]
	Echec/Indéterminée	31 (33,3)	31 (33,0)	

J30 (-2 jours)	– Echech	26 (28,0)	27 (28,7)	-0,5 [-14,6 ; 13,7]
	– Indéterminée	5 (5,4)	4 (4,3)	
	Guérison	51 (54,8)	52 (55,3)	
	Echec/Indéterminée	42 (45,2)	42 (44,7)	
	– Echech	32 (34,4)	34 (36,2)	
Visite de fin du traitement (≤ 2 jours après la dernière dose)	– Indéterminée	10 (10,8)	8 (8,5)	1,8 [-11,5 ; 15,0]
	Guérison	65 (69,9)	64 (68,1)	
	Echec/Indéterminée	28 (30,1)	30 (31,9)	
	– Echech	22 (23,7)	26 (27,7)	
	– Indéterminée	6 (6,5)	4 (4,3)	
Visite de suivi (J52-59)	Guérison	46 (49,5)	44 (46,8)	2,7 [-11,6 ; 16,8]
	Echec/Indéterminée	47 (50,5)	50 (53,2)	
	– Echech	38 (40,9)	40 (42,6)	
	– Indéterminée	9 (9,7)	10 (10,6)	

La résolution des signes cliniques systémiques attribuables à la candidémie et/ou à la candidose invasive a été comparable entre les groupes aux différentes dates d'évaluation : J5, J14 [±1 jour], J30 [-2 jours] et visite de suivi [J52 – 59] (Tableau VII).

Tableau VII. Résolution des signes et des symptômes systémiques attribuables à la candidémie et/ou à la candidose invasive par visite (étude ReSTORE - population ITTm)

Catégorie, Visite, n (%)	rezafungine (N = 93)	caspofungine (N = 94)
Nombre de patient avec au moins un signe ou symptôme attribuable à l'inclusion ^a	93 (100,0)	94 (100,0)
Résolution des signes ou des symptômes attribuables ^b , n/N' (%)		
– J5	64/81 (79,0)	69/85 (81,2)
– J14 (± 1 jour)	68/69 (98,6)	66/75 (88,0)
– J30 (-2 jours)	56/56 (100,0)	60/64 (93,8)
– Visite de suivi (J52-59)	53/54 (98,1)	52/56 (92,9)
Eradication mycologique et résolution des signes ou des symptômes attribuables ^b , n/N' (%)		
– J5	53/81 (65,4)	53/85 (62,4)
– J14 (± 1 jour)	61/69 (88,4)	53/75 (70,7)
– J30 (-2 jours)	46/56 (82,1)	45/64 (70,3)
– Visite de suivi (J52-59)	41/54 (75,9)	39/56 (69,6)

^a Les pourcentages ont été calculés en divisant le nombre de patients ayant ≥ 1 signe ou symptôme attribuable lors de l'inclusion par le nombre de patients ayant une évaluation non manquante des signes systémiques lors de l'inclusion dans la population ITTm.

^b Les pourcentages ont été calculés en divisant le nombre de patients ayant résolu tous les signes systémiques attribuables à la candidémie et/ou à la candidose invasive présents lors de l'inclusion par le nombre de patients

ayant ≥ 1 signe ou symptôme attribuable lors de l'inclusion et une évaluation des signes systémiques non manquante lors de la visite respective.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude ReSTORE dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.3 Profil de tolérance

Données issues des études cliniques

→ STRIVE

L'étude de phase II (STRIVE) contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle, multicentrique, de recherche de dose, avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité de la rezafungine par rapport à la caspofungine ($\pm$ désescalade au fluconazole oral) chez des patients ayant un diagnostic mycologique confirmé ≤ 96 heures précédant la randomisation et ≥ 1 signe clinique systémique compatible avec une candidémie et/ou une candidose invasive.

Dans la population de tolérance¹⁹, la durée médiane d'exposition aux traitements IV et oral combinés a été de 14 jours (min-max. : 1-28 jours) dans les trois groupes (rezafungine 400 mg / 400 mg, rezafungine 400 mg / 200 mg et caspofungine 70 mg / 50 mg). Les durées médianes d'exposition au traitement IV et oral ont été respectivement compris entre 12 et 14 jours (min-max. : 1-28 jours) et compris entre 7 et 9 jours (min-max. : 2-25 jours) selon les groupes.

Au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté chez 87,7 % (71/81) des patients du groupe rezafungine 400 mg / 400 mg ; 92,5 % (49/53) des patients du groupe rezafungine 400 mg / 200 mg et 80,9 % (55/68) des patients du groupe caspofungine. Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 10 % dans l'un des groupes) ont été l'hypokaliémie (16,0 % [13/81] versus 17,0 % [9/53] versus 13,2 % [9/68]), la diarrhée (8,6 % [7/81] versus 20,8 % [11/53] versus 14,7 % [10/68]) et les vomissements (7,4 % [6/81] versus 15,1 % [8/53] versus 7,4 % [5/68]).

Au moins un événement indésirable (EI) lié au traitement a été rapporté chez 8,6 % (7/81) des patients du groupe rezafungine 400 mg / 400 mg ; 11,3 % (6/53) des patients du groupe rezafungine 400 mg / 200 mg et 13,2 % (9/68) des patients du groupe caspofungine. Les EI les plus fréquemment rapportés (> 1 patient dans un des groupes de traitement) ont été les troubles cardiaques (2 patients, chacun dans le groupe rezafungine 400/400 mg et le groupe caspofungine), les troubles gastro-intestinaux (2 patients dans le groupe rezafungine 400/400 mg, 3 patients dans le groupe rezafungine 400/200 mg et 3 patients dans le groupe caspofungine), les EI de type blessure, empoisonnement et complications liées à la procédure (2 patients dans le groupe rezafungine 400/400 mg) et les EI de type investigations (4 patients dans le groupe caspofungine).

Au moins un événement indésirable grave (EIG) a été rapporté chez 43,2 % (35/81) des patients du groupe rezafungine 400 mg / 400 mg ; 52,8 % (28/53) des patients du groupe rezafungine 400 mg / 200 mg et 42,6 % (29/68) des patients du groupe caspofungine. Les EIG les plus fréquemment rapportés (≥ 10 % dans l'un des groupes) ont été les infections et les infestations (23,5 % [19/81] versus 20,8 % [11/53] versus 16,2 % [11/68]) et les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (4,9 % [4/81] versus 5,7 % [3/53] versus 13,2 % [9/68]).

Au moins un événement indésirable (EI) ayant conduit à l'arrêt du traitement à l'étude a été rapporté chez 7,4 % (6/81) des patients du groupe rezafungine 400 mg / 400 mg ; 1,9 % (1/53) des patients du

¹⁹ Population de tolérance : population constituée de tous les patients ayant reçu ≥ 1 dose du traitement.

groupe rezafungine 400 mg / 200 mg et 5,9 % (4/68) des patients du groupe caspofungine. Chaque EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été rapporté chez un seul patient. L'intensité des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a varié de légère à sévère et a été fatale pour 2 patients (1 patient du groupe rezafungine 400/200 mg et 1 du groupe caspofungine).

Au moins un événement indésirable (EI) ayant conduit au décès a été rapporté chez 17,3 % (14/81) des patients du groupe rezafungine 400 mg / 400 mg ; 11,3 % (6/53) des patients du groupe rezafungine 400 mg / 200 mg et 22,1 % (15/68) des patients du groupe caspofungine. Les EI ayant conduit au décès les plus fréquemment rapportés ont été le choc septique / sepsis / sepsis à *Candida* / sepsis pulmonaire (n = 15 patients), la progression d'un néoplasme malin ou néoplasme malin (n = 4 patients) et le syndrome de dysfonctionnement d'organes multiples (n = 3 patients).

Des événements indésirables (EI) d'intérêt particulier ont été rapportés chez 8 patients qui ont eu 8 EI d'intérêt particulier : 2 patients ont eu des tremblements, 2 patients ont eu une neuromyopathie acquise en réanimation et chacun des autres événements a été rapporté que chez un seul patient (une réaction liée à la perfusion, un coup de soleil [phototoxicité], une paralysie du nerf péronier et une polyneuropathie).

➔ ReSTORE

Dans la population de tolérance¹⁹, la durée médiane d'exposition aux traitements IV et oral combinés a été de 14 jours (min-max. : 1-28 jours) dans les deux groupes. Les durées médianes d'exposition au traitement IV et oral ont été respectivement de 14 jours (min-max. : 1-28 jours) et de 10 jours (min-max. : 1-24 jours) dans les deux groupes.

Le passage à un traitement oral de désescalade après ≥ 3 jours de traitement IV a été rapporté chez 25,5 % (25/98) des patients du groupe rezafungine (placebo oral) pour une durée médiane de traitement de désescalade de 10 jours (7-10 jours) et 35,7 % (35/98) des patients du groupe caspofungine (fluconazole oral) pour une durée médiane de traitement de désescalade de 10 jours (5-12 jours).

Au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté chez 91,8 % (90/98) des patients du groupe rezafungine et 84,7 % (83/98) des patients du groupe caspofungine. Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 10 % dans l'un des groupes) ont été la pyrexie (14,3 % [14/98] dans le groupe rezafungine versus 5,1 % [5/98] dans le groupe caspofungine), l'hypokaliémie (13,3 % [13/98] versus 9,2 % [9/98]), la pneumonie (10,2 % [10/98] versus 3,1 % [3/98]) et le choc septique (10,2 % [10/98] et 9,2 % [9/98]).

Au moins un événement indésirable (EI) lié au traitement a été rapporté chez 16,3 % (16/98) des patients du groupe rezafungine et 9,2 % (9/98) des patients du groupe caspofungine. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les réactions liées à l'injection (3,1 % [3/98] dans le groupe rezafungine versus 0 % dans le groupe caspofungine), la diarrhée (0 dans le groupe rezafungine versus 2,0 % [2/98] dans le groupe caspofungine). Les réactions liées à l'injection ont été observées lors de l'administration du placebo par voie IV chez les patients du groupe rezafungine.

Au moins un événement indésirable grave (EIG) a été rapporté chez 56,1 % (55/98) des patients du groupe rezafungine et 53,1 % (52/98) des patients du groupe caspofungine. Les EIG les plus fréquemment rapportés (≥ 5 % dans l'un des groupes) ont été le choc septique (8,2 % [8/98] dans chacun des groupes) et le syndrome de défaillance multiviscérale (5,1 % [5/98] dans le groupe rezafungine versus 2,0 % [2/98] dans le groupe caspofungine).

Au moins un événement indésirable (EI) ayant conduit à l'arrêt du traitement à l'étude a été rapporté chez 13,3 % (13/98) des patients du groupe rezafungine et 11,2 % (11/98) des patients du groupe caspofungine. Aucun EI ayant conduit à l'arrêt du traitement n'a été rapporté chez plus de 2 patients à l'exception des réactions liées à l'injection (2,0 % [2/98] des patients du groupe rezafungine).

Au moins un événement indésirable (EI) ayant conduit au décès a été rapporté chez 29,6 % [29/98] des patients du groupe rezafungine et 25,5 % [25/98] des patients du groupe caspofungine. Les EI ayant conduit au décès les plus fréquemment rapportés (chez ≥ 2 patients) ont été le choc septique (7,1 % [7/98] dans le groupe rezafungine versus 8,2 % [8/98] dans le groupe caspofungine), le syndrome de défaillance multiviscérale (5,1 % [5/98] versus 2,0 % [2/98]), le sepsis (2,0 % [2/98] dans chacun des groupes), l'arrêt cardiaque (2,0 % [2/98] versus 0 % [0/98]), le choc vasculaire (2,0 % [2/98] versus 0 % [0/98]), la pneumonie liée à la COVID-19 (0 % [0/98] versus 2,0 % [2/98]) et l'insuffisance respiratoire (0 % [0/98] versus 2,0 % [2/98]).

Des événements indésirables (EI) d'intérêt particulier ont été rapportés chez 6,1 % (6/98) des patients du groupe rezafungine et 3,1 % (3/98) des patients du groupe caspofungine. Ces EI d'intérêt particulier ont été les suivants : les réactions liées à la perfusion (4 patients dans le groupe rezafungine versus 1 patient dans le groupe caspofungine), les tremblements (2 patients dans le groupe rezafungine versus 0 patient dans le groupe caspofungine) et la neuropathie (0 patient dans le groupe rezafungine versus 2 patients dans le groupe caspofungine).

Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de REZAFUNGINE MUNDIPHARMA (rezafungine) en date du 8 juillet 2022 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Réactions liées à l'injection – Phototoxicité
Risques importants potentiels	– Hypersensibilité à la rezafungine et anaphylaxie / choc anaphylactique
Informations manquantes	– Utilisation chez les enfants / adolescents – Utilisation pendant la grossesse

Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

D'après l'expérience acquise dans le cadre des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient une diarrhée, une hypokaliémie et une fièvre, toutes survenues chez plus de 10 % des patients.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous regroupe les effets indésirables présentés par classe de systèmes d'organes (System Organ Class, SOC) et termes préférentiels MedDRA, avec une fréquence correspondant à « très fréquent » ($\geq 1/10$), « fréquent » ($\geq 1/100$, $< 1/10$), « peu fréquent » ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), « rare » ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), « très rare » ($< 1/10\,000$) et provenant des notifications spontanées à une « fréquence indéterminée » (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau VIII. Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1000$, $< 1/100$
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Vomissements, nausées, douleur abdominale, constipation	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	Hypomagnésémie, hypophosphatémie	Hyponatrémie, hyperphosphatémie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	Eosinophiles augmentés
Affections vasculaires		Hypotension	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Réaction phototoxique
Affections du système nerveux			Tremblements
Investigations		Phosphatase alcaline sanguine augmentée, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzyme hépatique augmentée, bilirubine sanguine augmentée	
Lésions, intoxications et complications d'interventions		Réactions liées à la perfusion	

Description d'effets indésirables particuliers

Des réactions transitoires liées à la perfusion sont survenues avec la rezafungine, caractérisées par des bouffées congestives, une sensation de chaleur, des nausées et une oppression thoracique.

Les réactions à la perfusion se sont résolues en quelques minutes, parfois sans interruption ni arrêt de la perfusion. Lorsqu'un arrêt de la perfusion a été nécessaire, celle-ci a pu être redémarrée à une vitesse plus faible après résolution des symptômes (voir rubriques 4.2 et 4.4 du RCP). »

3.4 Données d'utilisation

Selon les informations fournies par le laboratoire, la spécialité REZAFUNGINE MUNDIPHARMA (rezafungine) a bénéficié à 4 patients français dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel depuis le 5 août 2022.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

REZAFUNGINE MUNDIPHARMA (rezafungine) est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin au regard de ses propriétés pharmacocinétiques (stabilité augmentée et demi-vie prolongée d'environ 133 heures) lui conférant la possibilité d'une administration hebdomadaire pour cette nouvelle échinocandine. Ainsi, l'administration intraveineuse espacée de la rezafungine pourrait améliorer le parcours de soins notamment des patients ayant un abord veineux difficile et nécessitant une durée de traitement prolongée.

3.6 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Sans objet.

→ Dans d'autres indications

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CD101.IV.3.08 (ReS-PECT)	Etude de phase III de la prévention des infections fongiques invasives chez des patients adultes subissant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques	-

4. Discussion

Au total, compte tenu :

- du besoin médical non satisfait chez des patients adultes atteints de candidose invasive ou de candidémie dont l'abord veineux est difficile (ne pouvant recevoir quotidiennement un traitement antifongique par voie IV) ;
- de la non-infériorité démontrée de la rezafungine par rapport à la caspofungine en termes de réponse globale à J14 (critère EMA) et de mortalité toutes causes à J30 (critère FDA) ;
- d'un profil de tolérance acceptable mais marqué par des événements indésirables de type réactions liées à l'injection, tremblements et phototoxicités ;
- de sa commodité d'emploi permettant une administration hebdomadaire ;

Mais :

- d'une différence ajustée de -1,1 % (IC95% [-14,9 ; 12,7]) en termes de réponse global à J14 par rapport à la caspofungine, acceptant un risque de perte d'efficacité jusqu'à 20 % par rapport au comparateur (seuil de non-infériorité prévu au protocole) ;
- de l'absence de réduction du taux de mortalité par rapport à la caspofungine (supériorité restant à démontré) ;
- de l'absence de données en faveur d'une réduction plus rapide de la charge fongique possiblement liée à une sous-exposition des patients au comparateur (adaptation des posologies des échinocandines chez les patients insuffisants hépatiques et ceux ayant des modifications des paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques en relation avec un sepsis ou un choc septique) ;
- d'une transposabilité limitée des résultats dans la population d'intérêt ayant un pronostic plus sévère, notamment :
 - la non-inclusion de patients ayant une insuffisance hépatique sévère ou ayant une infection complexe (endocardite, infection ostéoarticulaire, endophtalmie, infections du système nerveux central, candidose disséminée chronique, infection urinaire),
 - un diagnostic confirmé de candidose invasive chez seulement un tiers des patients,
 - un faible nombre de patients neutropéniques (numération absolue des neutrophiles < 500 cellules/ μ L) : 8/100 dans le groupe rezafungine et 5/99 dans le groupe caspofungine,
 - un score APACHE $\geq$ 20 chez environ 17 % des patients,
 - des espèces isolées de *Candida* plus communément fréquente tels que *C. albicans* chez environ 42 % des patients, *C. glabrata* chez environ 26 % des patients, *C. tropicalis* chez environ 20 % des patients ou *C. parapsilosis* chez environ 10 à 20 % des patients, mais *C. krusei* isolé chez seulement 4 patients ;

- de l'absence de données sur les échecs et/ou les résistances des souches sélectionnées dans l'essai clinique ReSTORE.

REZAFUNGINE MUNDIPHARMA (rezafungine) pourrait apporter une réponse partielle au besoin médical identifié en particulier chez les patients adultes atteints de candidose invasive ou de candidémie dont l'abord veineux est difficile (ne pouvant recevoir quotidiennement un traitement antifongique par voie IV) en raison d'une administration hebdomadaire et une possibilité de séjour hospitalier écourté. Cependant, l'impact de cette caractéristique en termes de morbi-mortalité, de tolérance (persistance prolongée du produit en cas d'effet indésirable) et de résistance n'est pas démontré pour le moment en l'état actuel des données limitées dans la population d'intérêt ayant un pronostic plus sévère et nécessitant une durée de traitement prolongée.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de REZAFUNGINE MUNDIPHARMA (rezafungine) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. Les candidoses invasives regroupent les candidémies et les candidoses des organes profonds, associées ou non à une candidémie. Il s'agit d'infections opportunistes favorisées par une immunodépression souvent acquise, iatrogène ou due au VIH, plus rarement congénitale. En France, l'incidence des candidémies est estimée à 2,5 pour 100 000 habitants entre 2001 et 2010, en augmentation d'environ 8 % par an au cours des dix dernières années et environ 2 400 patients hospitalisés atteints chaque année. Les candidémies sont marquées d'une mortalité importante, oscillant de 40 à 75 %, et particulièrement importante chez les patients cancéreux ou atteints d'hémopathies malignes. La pathologie peut être invalidante en cas de complications secondaires (notamment endocardites et chorio-rétinites) qui implique une approche médico-chirurgicale (endocardites, péritonites...) et un traitement médical prolongé (6 à 12 mois pour les localisations ostéo-articulaire) ou même suspensif (endocardite sur matériel non opérée).

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où les échinocandines intraveineuses (IV) en cas de contre-indication aux azolés (dysfonction hépatique, interactions médicamenteuses), le voriconazole per os ou IV en cas de *Candida* de sensibilité diminuée ou résistant au fluconazole, l'amphotéricine B per os ou IV en cas de *Candida* de sensibilité diminuée aux échinocandines et de contre-indication au fluconazole ou de localisation particulière (infection du système nerveux central, endocardite sur matériel), qui sont recommandés, pris en charge par la solidarité nationale et accessibles en pratique courante en France. De plus, ils disposent de données d'efficacité

et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible de REZAFUNGINE MUNDIPHARMA (rezafungine).

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée, dans la mesure où il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée, à savoir le traitement des patients adultes (≥ 18 ans) atteints de candidose invasive ou de candidémie dont l'abord veineux est difficile (ne pouvant recevoir quotidiennement un traitement antifongique par voie IV).

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament dans l'indication considérée n'est pas susceptible d'être innovant. Il s'agit d'une nouvelle échinocandine, dérivée de l'anidulafungine, ciblant les espèces *Candida spp.* pathogènes fongiques prioritaires selon l'OMS (cf. Annexe 1). Cependant, les données cliniques (étude ReSTORE) disponibles ne permettent pas de conclure sur l'intérêt du traitement dans la population d'intérêt ayant un pronostic plus sévère (les patients ayant candidose invasive complexe telle qu'une infection du système nerveux central, une endocardite, une arthrite, une infection sur matériel, les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, une neutropénie ou ayant une infection due à une souche résistante aux traitements antifongiques actuellement disponibles).

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de REZAFUNGINE MUNDIPHARMA (rezafungine) 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans l'indication « Traitement des patients adultes (≥ 18 ans) atteints de candidose invasive ou de candidémie dont l'abord veineux est difficile (ne pouvant recevoir quotidiennement un traitement antifongique par voie IV) ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Annexes

Annexe 1. Liste OMS des pathogènes fongiques prioritaires²⁰

Critical group	High group	Medium group
 <i>Cryptococcus neoformans</i>	 <i>Nakaseomyces glabrata</i> (<i>Candida glabrata</i>)	 <i>Scedosporium</i> spp.
 <i>Candida auris</i>	 <i>Histoplasma</i> spp.	 <i>Lomentospora prolificans</i>
 <i>Aspergillus fumigatus</i>	 Eumycetoma causative agents	 <i>Coccidioides</i> spp.
 <i>Candida albicans</i>	 Mucorales	 <i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>Candida krusei</i>)
	 <i>Fusarium</i> spp.	 <i>Cryptococcus gattii</i>
	 <i>Candida tropicalis</i>	 <i>Talaromyces marneffeii</i>
	 <i>Candida parapsilosis</i>	 <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		 <i>Paracoccidioides</i> spp.

Liste élaborée selon une approche d'analyse décisionnelle multicritère (MCDA). La hiérarchisation des pathogènes s'est effectuée en fonction des pathogènes fongiques causant des infections systémiques aiguës et subaiguës invasives pour lesquelles il existe une résistance aux médicaments ou d'autres défis de prise en charge et de gestion. Les principaux critères dans l'établissement des priorités de la liste des antifongiques prioritaires de l'OMS étaient la résistance aux antifongiques (38,5 %), la mortalité (13,9 %), le manque de données probantes (11,9 %), l'accès aux diagnostics (10,4 %), l'incidence annuelle (8,5 %) et les complications et séquelles (8,4 %).

REZAFUNGINE MUNDIPHARMA 200 mg., 26 avril 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

²⁰ OMS. Liste des agents pathogènes fongiques prioritaires de l'OMS pour guider la recherche, le développement et l'action de santé publique. 25 octobre 2022. Disponible sur : <https://www.who.int/publications/item/9789240060241> [Consulté le 20/02/2023].