

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

rezafungine

REZZAYO 200 mg,
poudre pour solution à diluer pour perfusion
Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 29 mai 2024

- Antifongique
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement de la candidose invasive chez l'adulte non neutropénique.**Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.****Place dans la
stratégie thé-
rapeutique****→ Population non neutropénique**

La Commission considère que REZZAYO (rezafungine) est un moyen thérapeutique supplémentaire au regard des autres thérapies disponibles dans le traitement des candidoses invasives chez l'adulte non neutropénique.

La longue demi-vie du produit (demi-vie moyenne de 80 heures après la 1^{ère} dose et 150 heures après la 2^{ème} ou 3^{ème} dose) conduit à diminuer la fréquence des perfusions IV, avec une administration hebdomadaire et une possibilité de séjour hospitalier écourté. Cependant l'impact de cette caractéristique en termes d'efficacité notamment en cas d'infection grave nécessitant un traitement intraveineux prolongé, de tolérance (persistance prolongée du produit en cas d'effet indésirable) et de résistance doit continuer à être surveillé.

Au vu des incertitudes qui persistent, REZZAYO (rezafungine) doit être prescrit dans des circonstances spéciales, en particulier lorsque les alternatives sont jugées inappropriées, à savoir chez patients adultes pris en charge pour une candidose invasive :

- dont l'abord veineux est difficile ou qui pourraient bénéficier d'une sortie d'hospitalisation,
- et ne pouvant bénéficier d'une alternative thérapeutique disponible, en particulier d'un relai oral par antifongique azolé.

→ Population neutropénique

Les données rapportées dans le cadre de l'étude pivotale ReSTORE sont limitées (8/100 dans le groupe rezafungine et 5/99 dans le groupe caspofungine ayant une numération absolue des neutrophiles [NAN] < 500 cellules/ μ L) et ne permettent pas d'apprécier le bénéfice clinique de la rezafungine (REZZAYO) dans cette

	population. Par ailleurs, l'AMM de REZZAYO (rezafungine) précise, à la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, que : « L'efficacité de la rezafungine n'a été évaluée que chez un nombre limité de patients neutropéniques (voir rubrique 5.1 du RCP). » Aussi, la commission considère que REZZAYO (rezafungine) n'a pas de place dans le traitement des candidoses invasives chez les patients adultes neutropéniques.
Service médical rendu (SMR)	➔ Population non neutropénique IMPORTANT uniquement dans le traitement des candidoses invasives chez les patients adultes non neutropéniques. ➔ Population neutropénique INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM (patients adultes neutropéniques).
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	➔ Population non neutropénique Compte tenu : – du besoin médical partiellement couvert chez des patients adultes atteints de candidose invasive sévère, notamment en cas de neutropénie associée ; – de la non-infériorité démontrée de la rezafungine par rapport à la caspofungine en termes de (analyse ITTm) : • réponse globale à J14 (critère EMA) : 59,1 % (55/93) versus 60,6 % (57/94), soit une différence ajustée de -1,1 % (IC_{95%} [-14,9 ; 12,7]), • mortalité toutes causes à J30 (critère FDA) : 23,7 % (22/93) versus 21,3 % (20/94), soit une différence ajustée de 2,4 % (IC_{95%} [-9,7 ; 14,4]) ; – d'un profil de tolérance acceptable mais marqué par des événements indésirables de type réactions liées à l'injection, tremblements et phototoxicités ; mais : – d'une borne de non infériorité très large en termes de réponse globale et de mortalité 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 démontrer) ; – 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/μL) : 8/100 dans le groupe rezafungine et 5/99 dans le groupe caspofungine, • un score APACHE ≥ 20 chez environ 17 % des patients,

- de l'absence de données sur les échecs et/ou les résistances des souches sélectionnées dans les essais cliniques.

la Commission considère que REZZAYO (rezafungine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la prise en charge des patients adultes non neutropéniques.

➔ **Population neutropénique**

Sans objet.

**Population
cible**

➔ **Population non neutropénique**

La population cible est estimée à **1 400 et 1 900 patients/an**.

➔ **Population neutropénique**

Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie	6
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.3 Profil de tolérance	21
3.4 Données d'utilisation	25
3.5 Modification du parcours de soins	25
3.6 Programme d'études	26
4. Discussion	26
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	27
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	27
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	28
5.3 Service Médical Rendu	28
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	29
5.5 Population cible	30
5.6 Autres recommandations de la Commission	31
6. Annexes	32

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 – Mai 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « REZZAYO est indiqué pour le traitement de la candidose invasive chez l'adulte. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antifongiques. »
DCI (code ATC) Présentation concernée	rezafungine (J02AX08) REZZAYO 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre (CIP : 34009 550 988 4 3)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	MUNDIPHARMA
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 22 décembre 2023
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance - Liste I - Médicament en réserve hospitalière (RH) – Statut particulier - Médicament orphelin (date d'octroi : 6 janvier 2021/ renouvellement : 13 novembre 2023)
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	La rezafungine est un inhibiteur sélectif de la 1,3-β-D-glucane synthase fongique. Il en résulte une inhibition de la formation du 1,3-β-D-glucane constituant essentiel de la paroi cellulaire fongique qui n'est pas présent dans les cellules des mammifères. L'inhibition de la synthèse du 1,3-β-D-glucane synthase entraîne une activité fongicide rapide et dépendante de la concentration sur les espèces de <i>Candida</i> (spp.). Les valeurs de CMI ₉₀ de la rezafungine (obtenues selon la méthode EUCAST modifiée) sont généralement ≤ 0,016 mg/L pour l'ensemble des espèces de <i>Candida</i> spp. non <i>parapsilosis</i> (CMI ₉₀ de <i>Candida parapsilosis</i> = 2 mg/L). Testée par rapport à une collection d'isolats cliniques de <i>Candida</i> spp. enrichis en souches résistantes aux échinocandines et/ou aux azolés, l'activité de la rezafungine était similaire à celle de l'anidulafungine.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

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

	– Pour l'Europe : REZZAYO (rezafungine) n'est pris en charge dans aucun pays européen. Les dossiers de demande de prise en charge sont en cours d'évaluation ou vont être déposés. – Pour les Etats-Unis : REZZAYO (rezafungine) dispose d'une AMM américaine depuis mars 2023 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 <i>Candida</i> ».
Rappel des évaluations précédentes	Une autorisation d'accès précoce pré-AMM a été refusée par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 11 mai 2023² 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) 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 polymédiqués, – patients qui pourraient bénéficier d'une sortie d'hôpital mais dont la prise en charge thérapeutique antifongique requière une injection quotidienne ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 10 avril 2024. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 29 mai 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

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 ;

² HAS. 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. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3434508/fr/rezafungine-mundipharma-rezafungine-antifongique [Consulté le 28/02/2024].

- 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)³. 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 %⁴.

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 antifongigramme⁴.

Tableau I. Différentes formes cliniques des candidoses invasives³

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	Endophtalmie, 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).

³ 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 28/02/2024].

⁴ 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 28/02/2024].

Tableau II. Caractéristiques des principales espèces à *Candida* responsable de candidose invasive⁵

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 à la suite de 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).

⁵ 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 28/02/2024].

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^{6,7,8} :

- 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

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ 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 en 2007 et micafungine en 2008). 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.

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 population⁹.

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.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

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' enfant : – ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B – en cas d'insuffisance rénale	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' enfant : – ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B – en cas d'insuffisance rénale	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)

⁹ 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 28/02/2024].

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) <i>Astellas Pharma SAS</i>	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

→ 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 REZZAYO (rezafungine) repose sur une étude de phase III (ReSTORE)¹⁰ 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 les résultats seront présentés dans la rubrique 3.3 Profil de tolérance du présent avis ;
- une analyse groupée post hoc des études STRIVE et ReSTORE qui ne sera pas décrite dans le présent avis en raison de son caractère exploratoire.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III (ReSTORE)¹⁰ 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 :

¹⁰ 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.

- ➔ Un âge ≥ 18 ans ;
- ➔ Un diagnostic mycologique établi de candidémie et/ou de CI à partir d'un échantillon prélevé ≤ 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 ≤ 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, choriorétinite 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 *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, [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 jour¹¹.

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)¹² 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).

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.*

¹¹ 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.

¹² 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.

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 II¹³ 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] ;
- L'éradication mycologique¹⁴ au J5, J14 (± 1 jour), 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] ;

¹³ 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.

¹⁴ 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,

- La guérison clinique¹⁵ 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 systémiques¹⁶ 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 ITT¹⁷).

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 antérieurs 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 événements 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 poids corporel médian était de 67,9 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) des 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

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.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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).

¹⁷ Population en intention de traiter (ITT) : population constituée par l'ensemble des patients randomisés.

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 testées 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 (≥ 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 ≥ 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 ITTm¹⁸ et PP¹⁹

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 (± 1 jour) : 59,1 % (55/93) versus 60,6 % (57/94), soit une différence ajustée de -1,1 % (IC_{95%} [-14,9 ; 12,7]).

¹⁸ 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.

¹⁹ 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 ITTm, 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.

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 ITTm¹⁸

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

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 [± 1 jour], J30 [-2 jours], visite de fin du traitement [≤ 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 (± 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 (≤ 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)	

J30 (-2 jours)	– Echech	26 (28,0)	28 (29,8)	3,8 [-10,3 ; 17,8]
	– Indéterminée	4 (4,3)	4 (4,3)	
	Eradication	56 (60,2)	53 (56,4)	
	Echec/Indéterminée	37 (39,8)	41 (43,6)	
	– Echech	33 (35,5)	38 (40,4)	
Visite de fin du traitement (≤ 2 jours après la dernière dose)	– Indéterminée	4 (4,3)	3 (3,2)	0,7 [-12,7 ; 14,1]
	Eradication	63 (67,7)	63 (67,0)	
	Echec/Indéterminée	30 (32,3)	31 (33,0)	
	– Echech	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)	
	– Echech	41 (44,1)	43 (45,7)	
	– Indéterminée	4 (4,3)	2 (2,1)	

La guérison clinique a été inférieure dans le groupe rezafungine par rapport au groupe caspofungine à J5, mais comparable entre les groupes aux autres périodes d'évaluation : 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 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)	
	– Echech	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)	
	– Echech	26 (28,0)	27 (28,7)	
	– Indéterminée	5 (5,4)	4 (4,3)	
J30 (-2 jours)	Guérison	51 (54,8)	52 (55,3)	-0,5 [-14,6 ; 13,7]
	Echec/Indéterminée	42 (45,2)	42 (44,7)	
	– Echech	32 (34,4)	34 (36,2)	
	– Indéterminée	10 (10,8)	8 (8,5)	
Visite de fin du traitement (≤ 2 jours après la dernière dose)	Guérison	65 (69,9)	64 (68,1)	1,8 [-11,5 ; 15,0]
	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)	

– Echec	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 tolérance²⁰, 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 comprises entre 12 et 14 jours (min-max. : 1-28 jours) et comprises 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 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).

²⁰ Population de tolérance : population constituée de tous les patients ayant reçu ≥ 1 dose du traitement.

→ ReSTORE

Dans la population de tolérance²⁰, 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 (7-11 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] versus 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 1 patient 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 REZZAYO (rezafungine) en date du 29 septembre 2023 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Sur la base des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la rezafungine ont été l'hypokaliémie, la fièvre et la diarrhée (effets indésirables très fréquents).

Des réactions transitoires liées à la perfusion sont survenues avec la rezafungine, notamment des bouffées congestives, une sensation de chaleur, des nausées et une oppression thoracique (voir rubrique 4.4 du RCP).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau suivant regroupe les effets indésirables observés chez 151 patients ayant reçu 400/200 mg de rezafungine, présentés par classe de systèmes d'organes et selon les termes préférentiels Med-DRA, avec une fréquence correspondant à très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et provenant des notifications spontanées à une fréquence indéterminée (qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe 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 ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000, < 1/100	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	Hypomagnésémie, hypophosphatémie	Hyperphosphatémie, hyponatrémie,	
Affections vasculaires		Hypotension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Sibilances		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Vomissements, nausées, douleur abdominale, constipation		
Affections de la peau et du tissu sous-cutanée		Erythème, rash	Réaction phototoxique	Urticaire
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			Tremblements	

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre			
Investigations		Phosphatase alcaline sanguine augmentée, enzymes hépatiques augmentées, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, bilirubine sanguine augmentée	Eosinophiles augmentés	
Lésions, intoxications et complications d'interventions		Réactions liées à la perfusion		

3.4 Données d'utilisation

Selon les informations fournies par le laboratoire à date (novembre 2023), 32 patients (dont 10 patients français) ont bénéficié de la rezafungine à la dose de 400 /200 mg, dans des situations où les options de traitement étaient limitées ou inexistantes, dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel (Cidara, 2019). Parmi les 22 patients qui ont arrêté la prise de rezafungine, la durée de traitement allait jusqu'à 91 semaines. Les 10 autres patients continuent de recevoir la rezafungine avec une administration hebdomadaire (dont 3 patients recevant le traitement depuis plus d'un an).

Une fois par semaine, chaque patient a subi :

- Une anamnèse à la recherche de symptômes cliniques,
- Un examen physique à la recherche de signes de tremblement, d'ataxie ou de neuropathie,
- Un prélèvement sanguin pour réaliser une numération formule sanguine complète,
- Des tests métaboliques, notamment des tests de la fonction hépatique.

Pour certains patients suivis pendant plusieurs semaines de traitement, les tests de sécurité en laboratoire ont été réduits à une fréquence de deux ou une fois par mois.

Aucun patient n'a rapporté d'ataxie ou de tremblements, ni de symptômes de neuropathie périphérique sensorielle ou motrice attribuée à la rezafungine jusqu'à présent.

3.5 Modification du parcours de soins

REZZAYO (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

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

→ Dans l'indication évaluée

Sans objet.

→ Dans d'autres indications

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
ReSPECT NCT04368559	Etude de phase III, randomisée, contrôlée contre traitement standard (fluconazole/ posaconazole/ triméthoprim + sulfaméthoxazole), en double aveugle, multicentrique, de la prévention des infections fongiques invasives à <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> et <i>Pneumocystis</i> chez des patients adultes ayant reçu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques	Q2/Q3 2024

4. Discussion

Au total, compte tenu :

- du besoin médical non satisfait chez des patients adultes atteints de candidose invasive sévère, notamment en cas de neutropénie associée ;
- de la non-infériorité démontrée de la rezafungine par rapport à la caspofungine en termes de (analyse ITTm) :
 - réponse globale à J14 (critère EMA) : 59,1 % (55/93) versus 60,6 % (57/94), soit une différence ajustée de -1,1 %, IC_{95%} [-14,9 ; 12,7]),
 - mortalité toutes causes à J30 (critère FDA) : 23,7 % (22/93) versus 21,3 % (20/94), soit une différence ajustée de 2,4 %, IC_{95%} [-9,7 ; 14,4]) ;
- 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 borne de non infériorité très large en termes de réponse globale et de mortalité 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 démontrer) ;
- 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 ;

REZZAYO (rezafungine) est un moyen thérapeutique supplémentaire au regard des autres thérapies disponibles dans le traitement des candidoses invasives chez l'adulte non neutropénique. Il n'est pas attendu un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et/ou le parcours de soins et de vie des patients traités non neutropéniques atteints d'une candidose invasive.

Le bénéfice clinique de REZZAYO (rezafungine) chez les patients neutropéniques, en cas d'insuffisance hépatique sévère et/ou en cas d'infection sévères, son impact sur la réduction de la durée d'hospitalisation, 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. Par ailleurs, des données sur les échecs et/ou les résistances des souches sélectionnées par l'utilisation de la rezafungine (REZZAYO) et son intérêt en cas de souches de *Candida spp.* de sensibilité diminuée aux autres antifongiques systémiques sont manquantes. Ainsi, des données complémentaires sont attendues dans ces populations d'intérêt pour mieux préciser sa place dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives disponibles.

En conséquence, REZZAYO (rezafungine) apporte une réponse partielle au besoin identifié.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

➔ Dans le périmètre du remboursement :

La Commission considère que REZZAYO (rezafungine) est un moyen thérapeutique supplémentaire au regard des autres thérapies disponibles dans le traitement des candidoses invasives chez l'adulte non neutropénique.

La longue demi-vie du produit (demi-vie moyenne de 80 heures après la 1^{ère} dose et 150 heures après la 2^{ème} ou 3^{ème} dose) conduit à diminuer la fréquence des perfusions IV, avec une administration hebdomadaire et une possibilité de séjour hospitalier écourté. Cependant l'impact de cette caractéristique en termes d'efficacité notamment en cas d'infection grave nécessitant un traitement intraveineux prolongé, de tolérance (persistance prolongée du produit en cas d'effet indésirable) et de résistance doit continuer à être surveillé.

Au vu des incertitudes qui persistent, REZZAYO (rezafungine) doit être prescrit dans des circonstances spéciales, en particulier lorsque les alternatives sont jugées inappropriées, à savoir chez patients adultes pris en charge pour une candidose invasive :

- dont l'abord veineux est difficile ou qui pourraient bénéficier d'une sortie d'hospitalisation,
- et ne pouvant bénéficier d'une alternative thérapeutique disponible, en particulier d'un relai oral par antifongique azolé.

Le RCP et le PGR doivent être respectés.

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

Les données rapportées dans le cadre de l'étude pivotale ReSTORE sont limitées (8/100 dans le groupe rezafungine et 5/99 dans le groupe caspofungine ayant une NAN < 500 cellules/ μ L) et ne permettent pas d'apprécier le bénéfice clinique de la rezafungine (REZZAYO) dans cette population. Par ailleurs, l'AMM de REZZAYO (rezafungine) précise, à la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, que : « L'efficacité de la rezafungine n'a été évaluée que chez un nombre limité de patients neutropéniques (voir rubrique 5.1 du RCP). »

Aussi, la commission considère que REZZAYO (rezafungine) n'a pas de place dans le traitement des candidoses invasives chez les patients adultes neutropéniques.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Les infections fongiques invasives à *Candida spp.* engagent le pronostic vital immédiatement ou par suite de leurs complications. La neutropénie est un facteur de risque et un facteur de gravité majeur.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans le traitement des candidoses invasives chez les patients adultes non neutropéniques. Il est mal établi chez les patients adultes neutropéniques. En effet, les données rapportées dans le cadre de l'étude pivotale ReSTORE sont limitées (8/100 dans le groupe rezafungine et 5/99 dans le groupe caspofungine ayant une NAN < 500 cellules/ μ L) et ne permettent pas d'apprécier le bénéfice clinique de la rezafungine (REZZAYO) dans cette population. La Commission considère que le niveau de preuve des données reste inférieur à celui des trois autres échinocandines, caspofungine, anidulafungine et micafungine et regrette l'absence d'une étude comparative versus une autre échinocandine ou l'amphotéricine B liposomale. En l'état actuel des données, la Commission considère que REZZAYO (rezafungine) n'a pas de place dans le traitement des candidoses invasives chez les patients neutropéniques.
- Les alternatives thérapeutiques sont les échinocandines, caspofungine et micafungine et les autres antifongiques indiqués dans le traitement curatif des candidoses invasives.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des candidoses invasives avec une incidence des candidémies en France 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 ;
- du besoin médical partiellement couvert chez des patients adultes atteints de candidose invasive sévère, notamment en cas de neutropénie associée ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité en termes de réponse globale à J14 (critère EMA) et de mortalité toutes causes à J30 (critère FDA) par rapport à la caspofungine (étude ReSTORE de non-infériorité, sans démonstration de supériorité),
 - du niveau de preuve limité dans la population de patient neutropénique en raison d'un faible nombre d'inclusion dans l'étude ReSTORE ;
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins,
- d'un impact supplémentaire attendu, mais non démontré, sur le parcours de soin et/ou de vie, en particulier chez les patients ayant un abord veineux difficile et nécessitant une durée de traitement prolongée (demi-vie moyenne de 80 heures après la 1^{ère} dose et 150 heures après la 2^{ème} ou 3^{ème} dose).

REZZAYO (rezafungine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REZZAYO (rezafungine) est :

- **important uniquement dans le traitement des candidoses invasives chez les patients adultes non neutropéniques ;**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM (patients adultes neutropéniques).**

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription de REZZAYO (rezafungine) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement des candidoses invasives chez les patients adultes non neutropéniques et aux posologies de l'AMM.**
- **défavorable à l'inscription de REZZAYO (rezafungine) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM (patients adultes neutropéniques).**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert chez des patients adultes atteints de candidose invasive sévère, notamment en cas de neutropénie associée ;
- de la non-infériorité démontrée de la rezafungine par rapport à la caspofungine en termes de (analyse ITTm) :

- réponse globale à J14 (critère EMA) : 59,1 % (55/93) versus 60,6 % (57/94), soit une différence ajustée de -1,1 %, IC_{95%} [-14,9 ; 12,7]),
- mortalité toutes causes à J30 (critère FDA) : 23,7 % (22/93) versus 21,3 % (20/94), soit une différence ajustée de 2,4 %, IC_{95%} [-9,7 ; 14,4]) ;
- d'un profil de tolérance acceptable mais marqué par des événements indésirables de type réactions liées à l'injection, tremblements et phototoxicités ;

mais :

- d'une borne de non infériorité très large en termes de réponse globale et de mortalité 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 démontrer) ;
- 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 ;
- de l'absence de données sur les échecs et/ou les résistances des souches sélectionnées dans les essais cliniques ;

la Commission considère que REZZAYO (rezafungine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement des candidoses invasives chez les patients adultes non neutropéniques.

Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.

5.5 Population cible

La population cible de REZZAYO (rezafungine) est restreinte dans la prise en charge de la candidose invasive chez l'adulte non neutropénique.

En France, l'incidence annuelle des candidémies est estimée entre 2,5 et 3,5 pour 100 000²¹.

Selon les données de l'INSEE, la population des adultes de 18 ans et plus résidant en France métropolitaine au 1^{er} janvier 2022 est de 54 112 739²².

Si on multiplie ces deux paramètres entre eux, on obtient une estimation du nombre annuel de candidémies de l'ordre de 1 400 à 1 900.

À noter que la population cible de REZZAYO (rezafungine) dans cette indication est restreinte au traitement des candidoses invasives chez les patients non neutropéniques. Nous ne disposons pas de

²¹ Bretagne S, et al; French Mycoses Study Group. Active Surveillance Program to Increase Awareness on Invasive Fungal Diseases: the French RESSIF Network (2012 to 2018). mBio. 2022 Jun 28;13(3):e0092022.

²² Institut national de la statistique et des études économiques. Bilan démographique 2023. Pyramides des âges (Population totale par sexe et âge - France et France métropolitaine) au 1^{er} janvier 2023. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381472> [Consulté le 01/03/2024].

données épidémiologiques permettant de préciser cette population, mais celle-ci est vraisemblablement sous-estimée car l'incidence des candidoses invasives en France a augmenté au cours de la dernière décennie^{23,24}. À titre indicatif, sur les données de l'Île de France pendant la période 2002-2010²⁵, les patients adultes non neutropéniques (assimilés aux patients sans pathologie maligne) représentaient environ 50 % des candidémies.

Chez l'adulte non neutropénique, la population cible est estimée entre 1 400 et 1 900 patients/an.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²³ Institut Pasteur. Fiches maladies. Candidoses. Juin 2021. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/candidoses#les-candidoses-systmiques> [Consulté le 24/05/2024].

²⁴ Académie nationale de médecine. Candidose invasive. 2015. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=candidose%20invasive> [Consulté le 24/05/2024].

²⁵ Renaudat C, Sitbon K, Ollivier MD et al. Candidémies en Île-de-France : données de l'Observatoire des levures (2002- 2010). BEH 2013;125-8.

6. Annexes

Annexe 1. Liste OMS des pathogènes fongiques prioritaires⁵

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 marneffei</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 %).