



Le congrès

du 20 au 22 sept. 2023

Palais des congrès de Paris

anesthésie
réanimation
médecine périopératoire



sandrine.girardot-seguin@mundipharma.fr

TRAITEMENT DE LA CANDIDÉMIE ET DE LA CANDIDOSE INVASIVE PAR LA REZAFUNGINE : RÉSULTATS STRATIFIÉS SELON LA FONCTION RÉNALE À L'INCLUSION - ANALYSE DES ESSAIS DE PHASE 2 ET DE PHASE 3

- La rezafungine est une échinocandine de nouvelle génération en cours de développement pour le traitement de la candidémie et de la candidose invasive (CI) et pour la prévention de l'infection fongique invasive causée par *Candida*, *Aspergillus* et *Pneumocystis spp.* chez des patients faisant l'objet d'une transplantation osseuse ou médullaire.
- La rezafungine administrée une fois par semaine (1x/s) a été comparée à la caspofungine administrée une fois par jour (1x/j) dans deux essais randomisés, contrôlés, en double aveugle, portant sur le traitement de la candidémie et/ou de la CI : STRIVE (phase 2, NCT02734862; critère d'évaluation principal : guérison globale [disparition des signes cliniques de candidémie/CI et éradication mycologique] au jour 14) et ReSTORE (phase 3, NCT03667690; critère d'évaluation principal : États-Unis - mortalité toutes causes confondues au jour 30; UE - guérison globale [guérison clinique et radiologique et éradication mycologique] au jour 14)^{1,2}.
- D'après une analyse antérieure de l'étude STRIVE, la pharmacocinétique de la rezafungine n'est pas influencée par la fonction rénale (clairance de la créatinine [CrCl] < 60 ml/min vs ≥ 60 ml/min)³.
- Nous rapportons ici les méta-analyses de données d'efficacité et de sécurité au niveau patient issues des études STRIVE et ReSTORE, dans lesquelles les résultats étaient stratifiés selon la fonction rénale à l'inclusion.



Résultats

→ Données démographiques des patients

- Dans l'analyse regroupée, les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les bras rezafungine (N = 139) et caspofungine (N = 155) (Tableau 1).
- Les proportions de patients avec une fonction rénale normale ou atteints d'insuffisance rénale légère et de patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère étaient comparables entre les bras de traitement (Tableau 1).

Tableau 1. Données démographiques et caractéristiques à l'inclusion (population mITTa)

Caractéristique	Rezafungine (N=139)	Caspofungine (N=155)
Âge, années, moyenne ± écart-type (intervalle)	59,6 ± 15,7 (19, 91)	60,8 ± 15,0 (20, 93)
Femmes, n (%)	40 (28,3)	45 (29,0)
Diagnostic, n (%)		
Candidémie uniquement	100 (71,9)	115 (74,2)
Candidose invasive	39 (28,1)	40 (25,8)
Fonction rénale à l'inclusion		
Normale/insuffisance légère (CrCl ≥ 60 ml/min)	75 (54,0)	81 (52,3)
Insuffisance modérée/sévère (CrCl < 60 ml/min)	54 (38,9)	59 (38,1)
Données indéterminées	10	13

a Tous les patients ayant reçu une quantité quelconque de médicament à l'étude et présentant une infection à *Candida* documentée. mITT = intention de traiter modifiée.

→ Éradication mycologique

- La proportion de patients obtenant une éradication mycologique sous rezafungine aux Jours 5 et 14 était comparable entre les patients avec une fonction rénale normale ou atteints d'insuffisance rénale légère et ceux atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (Figure 1).
- Les taux d'éradication étaient comparables sous rezafungine et sous caspofungine chez les patients avec une fonction rénale normale ou atteints d'insuffisance rénale légère, mais ils étaient plus élevés sous rezafungine chez ceux atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère.
- Mortalité toutes causes confondues au jour 30
- La mortalité toutes causes confondues au jour 30 sous rezafungine était inférieure chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère que chez ceux avec une fonction rénale normale ou atteints d'insuffisance rénale légère (Figure 2).

- À l'inverse, dans le bras de traitement par caspofungine, la mortalité toutes causes confondues était plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère que chez ceux avec une fonction normale ou atteints d'insuffisance rénale légère.
- La mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère était plus faible sous rezafungine que sous caspofungine.
- Événements indésirables
- Les taux d'EIAT étaient généralement plus élevés chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère que chez ceux avec une fonction rénale normale ou atteints d'insuffisance rénale légère; ces différences ont été observées avec la rezafungine et la caspofungine (Tableau 2).

Figure 1. Éradication mycologique selon la fonction rénale à l'inclusion (population mITT)

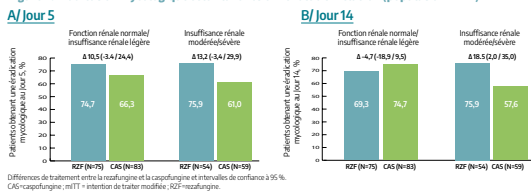
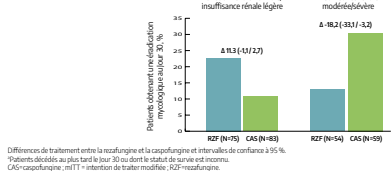


Figure 2. Mortalité toutes causes confondues au jour 30 selon la fonction rénale à l'inclusion (population mITTa)



Différences de traitement entre la rezafungine et la caspofungine et intervalles de confiance à 95%. a Patients décédés au plus tard le jour 30 ou dont le statut de survie est incertain. CAS=caspofungine; mITT = intention de traiter modifiée; RZF=rezafungine.

Tableau 2. Résumé des EIAT selon la fonction rénale à l'inclusion (population d'évaluation de la sécurité d'emploi)^a

Incidence des patients, n (%)	Fonction rénale normale/insuffisance rénale légère		Insuffisance rénale modérée/sévère	
	RZF (N=81)	CAS (N=90)	RZF (N=59)	CAS (N=63)
avec ≥ EIAT	72 (88,9)	69 (76,7)	55 (93,2)	56 (88,9)
≥ EIG	41 (50,6)	35 (38,9)	36 (61,0)	38 (60,3)
≥ EIAT ayant entraîné l'arrêt du traitement à l'étude	8 (9,9)	7 (7,8)	5 (8,5)	8 (12,7)
≥ EIAT ayant entraîné l'arrêt de l'étude	12 (14,8)	13 (14,4)	10 (16,9)	17 (27,0)

a Tous les patients ayant reçu une quantité quelconque de médicament à l'étude. CAS = caspofungine; RZF = rezafungine; EIG = événement indésirable grave; EIAT = événement indésirable apparu sous traitement.



Conclusions

- L'efficacité de la rezafungine était comparable chez les patients avec une fonction rénale normale ou atteints d'insuffisance rénale légère et chez ceux atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère à l'inclusion.
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, l'éradication mycologique était plus élevée et la mortalité toutes causes confondues à 30 jours était plus faible chez ceux ayant reçu de la rezafungine que chez ceux traités par caspofungine.
- Des analyses complémentaires sont nécessaires pour évaluer les différences observées entre les bras de traitement.

AUTEURS

Pr Jean-Paul Mira (Au nom des investigateurs ReSTORE)
Taylor Sandison (Cidara Therapeutics, Inc., San Diego, CA, États-Unis)
Jose A. Vazquez (Université d'Augusta, Augusta, GA, États-Unis)
Patrick M. Honore (Hôpital Universitaire Brugmann, Bruxelles, Belgique)
Alex Soriano (Hôpital Clinique et Provincial de Barcelone, Barcelone, Espagne)
Juan P. Horcajada (Hôpital del Mar-IMIM, CIBERINFEC, Barcelone, Espagne)
Monica Slavin (Peter MacCallum Cancer Centre et Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australie)



Méthodologies

- Les méthodes des études STRIVE et ReSTORE ont déjà été décrites^{1-3,5}. Cette analyse de données des deux essais a comparé les patients ayant reçu la rezafungine 1x/s (400 mg la Semaine 1, puis 200 mg) à ceux ayant reçu la caspofungine 1x/j (70 mg au Jour 1 puis 50 mg avec desescalade optionnelle par fluconazole par voie orale) pendant ≥ 14-jours (jusqu'à 4 semaines).
- Les données ont été stratifiées selon la fonction rénale à l'inclusion, CrCl ≥ 60 ml/min (fonction rénale normale/insuffisance rénale légère) ou CrCl < 60 ml/min (insuffisance rénale modérée/sévère).
- Les résultats inclus dans l'analyse intégrée étaient l'éradication mycologique au Jour 5 et au Jour 14, la mortalité toutes causes confondues à 30 jours et l'incidence des événements indésirables apparus sous traitement (EIAT). Les différences ont été évaluées entre les catégories de CrCl et les bras de traitement.



Références

- Thompson GR, et al. Clin Infect Dis. 2021;73:e3647-55.
- Thompson GR, et al. ECCMID 2022: #L0244.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03667690> (consulté le 31 août 2022)
- Flanagan S, et al. ECCMID 2019: #P0119.
- Soriano A, et al. ECCMID 2022: #04673.



Informations et remerciements

STRIVE a été financé par Cidara Therapeutics. ReSTORE a été financé par Cidara Therapeutics et Mundipharma. Le soutien éditorial assuré par Thomas Owens, PhD (Aspire Scientific Ltd., Bollington, Royaume-Uni) a été financé par Cidara Therapeutics.



13 rue Camille Desmoulins - 92130 Issy-les-Moulineaux

FR-APN-2200023