

Code CIS : 67124603

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

REZAFUNGINE MUNDIPHARMA 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 28 octobre 2022 complétée le 1^{er} décembre 2022, le 9 décembre 2022, le 19 décembre 2022 et le 23 mars 2023 ;

Nom du demandeur : MUNDIPHARMA

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : REZAFUNGINE MUNDIPHARMA 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

DCI/nom de code : Rezafungine

Indication thérapeutique revendiquée :

Traitement des patients adultes (≥ 18 ans) atteints de candidose invasive ou de candidémie dont l'abord veineux est difficile (ne pouvant recevoir quotidiennement un traitement antifongique par voie IV) et ne pouvant être traités avec les traitements disponibles, en particulier dans les situations suivantes :

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

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « REZAFUNGINE MUNDIPHARMA 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion » dans l'indication thérapeutique :**

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).

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Fait à Saint-Denis,

Date :

Signature :

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Le médicament a été préalablement évalué et autorisé en France dans le cadre d'un essai clinique. De plus, une demande d'AMM européenne centralisée, incluant l'ensemble des données requises est en cours d'évaluation par l'agence européenne du médicament (EMA). Il a également été approuvé le 23 Mars 2023 par la FDA dans l'indication : Traitement des patients adultes (≥ 18 ans) atteints de candidose invasive ou de candidémie sans alternative thérapeutique ou avec alternatives limitées.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

La qualité du produit proposé pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce est identique à celle du produit utilisé en essai clinique. En conséquence, la qualité pharmaceutique de ce médicament est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfique/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Tenant compte des éléments précités, les données non-cliniques sont identiques à celles de l'essai clinique et sont suffisamment étayées pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation du médicament dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- Au plan clinique :

Besoin médical

La candidose invasive est une infection fongique provoquée par plusieurs espèces de *Candida*, est largement propagée à plusieurs parties du corps et est souvent présente dans la circulation sanguine (candidémie).

Les symptômes peuvent être fièvre, frissons qui ne répondent pas aux antibiotiques ; le patient peut présenter une baisse de la pression artérielle (choc) ; la propagation peut affecter des organes comme les reins, le cœur, le foie, les yeux et le cerveau. En cas d'infection sévère, plusieurs organes peuvent s'arrêter de fonctionner, pouvant entraîner la mort.

Les traitements disponibles sont les échinocandines (anidulafungine, caspofungine, mycafungine) par voie intraveineuse journalière ou le fluconazole, par voie intraveineuse ou par voie orale. Les autres antifongiques utilisés sont les azolés (itraconazole, voriconazole) et, souvent en deuxième intention, les polyènes (amphotéricine B).

Rezafungine est une échinocandine de nouvelle génération, dérivée de l'anidulafungine, avec des propriétés chimiques (stabilité) et pharmacocinétiques (longue demi-vie) qui la différencient des autres échinocandines et permettent une administration hebdomadaire et une prise en charge adaptée de certains patients.

Efficacité

La rezafungine est une échinocandine semi-synthétique antifongique à longue durée d'action et à exposition élevée, synthétisée à partir d'un produit de fermentation d'*Aspergillus nidulans*. Le spectre d'activité de la rezafungine couvre de nombreuses espèces fongiques, notamment les *Candida* spp., les *Aspergillus* spp., les *Pneumocystis* spp. et les dermatophytes. La rezafungine a une faible activité contre

Cryptococcus neoformans et les moisissures rares (Mucorales, Fusarium spp., Scedosporium spp.), similaire à celle des autres échinocandines.

L'efficacité clinique a été évaluée dans deux études cliniques : une étude de phase 2 (STRIVE) et une étude pivot de phase 3 (RESTORE).

L'étude de phase 3 a évalué l'efficacité de la rezafungine comparé à la caspofungine dans le traitement de la candidémie ou de la candidose invasive. Les patients avec une infection confirmée ont reçu soit la rezafungine (400mg le J1, suivi de 200mg une fois par semaine pour un total de 2 à 4 doses), soit la caspofungine (1 dose de 70mg le J1, suivi de 50mg/jour pour un total de >14 jours et maximum 28 jours). Le critère primaire d'efficacité était la réponse globale (guérison clinique, mycologique et radiologique) à J14 de traitement. Parmi les critères secondaires, la mortalité toutes-causes confondues (all-cause mortality) à J30, la réponse globale à J5 et J30, la réponse clinique à J5, J14 et J30 et l'éradication mycologique à J5, J14, J30 ont été évalués.

Les données d'efficacité ont montré que la rezafungine a été non-inférieure à la caspofungine pour tous les critères. Pour le critère primaire d'efficacité clinique la rezafungine (réponse globale 59.1%) est statistiquement non-inférieure à la caspofungine (réponse globale 60.6%) avec une différence de -1.1%, (95%CI -14,9 ; 12,7) à J14 du traitement. Pour les critères secondaires :

- Mortalité toutes causes confondues (all-cause mortality) : la rezafungine est non-inférieure à la caspofungine (% personnes décédées 23.7% *versus* 21.3%) à J30.
- Réponse globale: la rezafungine est non-inférieure à la caspofungine (réponse globale 55.9% *versus* 52.1% à J5 et 49.5% *versus* 48.9% à J30)
- Eradication mycologique : la rezafungine est non-inférieure à la caspofungine à J5 (68.8% *versus* 61.7%), J14 (67.7% *versus* 66.0%) et J30 (60.2% *versus* 56.4%).
- Réponse clinique : la rezafungine est non-inférieure à la caspofungine à J14 (66.7% *versus* 67.0% et J30 (54.8% *versus* 55.8%).

Sécurité

L'analyse des données de sécurité clinique montre que la rezafungine présente un profil de tolérance comparable à celui de la caspofungine. Une attention particulière concerne les effets hépatiques, les patients présentant des tests de la fonction hépatique anormaux avant et au cours du traitement par rezafungine doivent être étroitement surveillés. Par ailleurs, la rezafungine peut entraîner des réactions transitoires liées à la perfusion et un risque accru de phototoxicité.

Au total, les données d'efficacité et de sécurité sont estimées suffisantes et suggèrent un rapport bénéfique/risque favorable dans l'indication revendiquée.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « REZAFUNGINE MUNDIPHARMA 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion » dans l'indication thérapeutique « 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) »

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

Il est acté à ce stade l'absence de notice incluse dans le conditionnement extérieur du médicament. En conséquence, le laboratoire met à disposition une notice rédigée en français solidaire de chaque boîte livrée et destinée à être ainsi remise au patient lors de la délivrance de la spécialité.

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice