Équipe Multidisciplinaire en Antibiothérapie de Cornouaille

CENTRE HOSPITALIER DE CORNOUAILLE
Quimper Concarneau

BON USAGE DES ANTIFONGIQUES

Jean-Philippe Talarmin

Journée régionale des référents en antibiothérapie bretons

29 juin 2023

PLAN

- Les antifongiques actuels
- Prise en charge d'une candidémie
- Pipeline antifongique

ANTIFONGIQUES DISPONIBLES

JP Talarmin

Journée régionale des référents 29/06/2023

LES ANTIFONGIQUES SYSTÉMIQUES

- Quatre classes principales actuellement disponibles
  - Azolés (fluco, vorico, posaco, itraco, isavuco)
  - Échinocandines (caspofungine, micafungine, anidulafungine)
  - Pyrimidines (5-FC)
  - Polyènes (AmB-d, L-AmB)

- Egalement
  - Allylamines (terbinafine)
  - Griséofulvine

RISQUE DE MÉSUSAGE

- Mauvaise indication
- Durée inadaptée
- Erreur de posologie
- Interactions médicamenteuses non prise en compte
- Toxicité
- Cible PK/PD non atteinte (TDM)
- Modalités de prise orale ou d'administration IV non respectées

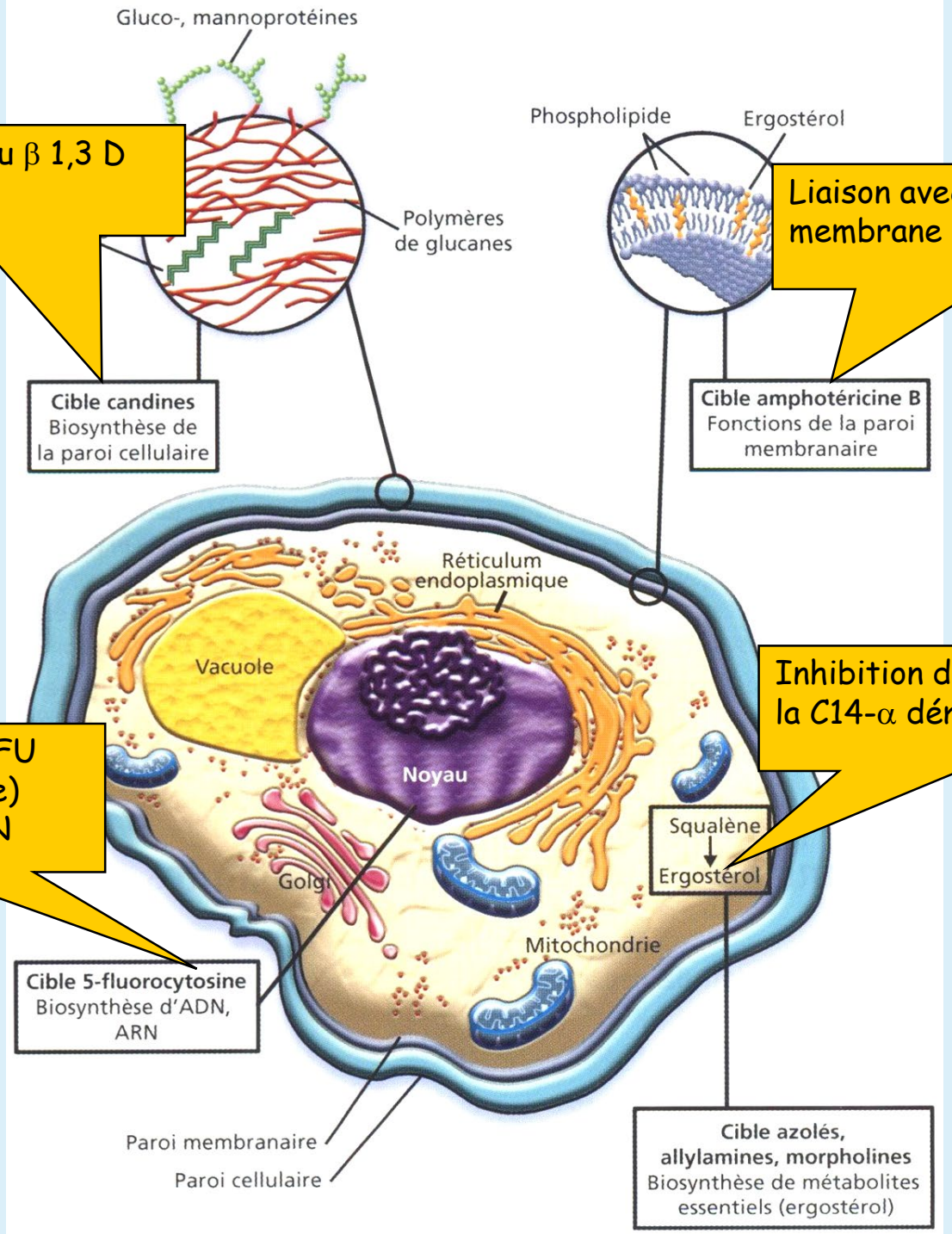
MODES D'ACTION

Inhibe la synthèse du β 1,3 D glucane

Liaison avec l'ergosterol de la membrane cytoplasmique

→ Transformé en 5 FU (cytosine désaminase) →altération de l'ARN

Inhibition de la synthèse de la C14-α déméthylase



SPECTRES

	Polyènes	Fluco	5FC	Itra	Vorico	Posaco	Isavuco	Candines
A. fumigatus	+	-	+/-	+	+	+	+	+
A. terreus	-	-	+/-	+	+	+	+	+
Mucorales	+	-	-	-	-	+	+	-
Fusarium	+	-	-	+	+/-	+/-	+/-	-
S. apiospermum	+	-	-	+	+/-	+/-	+/-	-
L. prolificans	-	-	-	-	-	-	-	-
C. albicans	+	+	+	+	+	+	+	+
C. glabrata	+	+/-	+	-	+/-	+/-	+/-	+
C. krusei	+	-	-	-	+	+	+	+
C. parapsilosis	+	+	+	+	+	+	+	+/-
Cryptococcus	+	+	+	+	+	+	+	-

D'après S. Alfandari

POSOLOGIES CHEZ L'OBÈSE

	Dose	Ajustement, dose max
Fluconazole	12 mg/kg/j	Dose max 1200mg, effet dose-dépendant
Voriconazole	IV:6 puis 4 mg/kg PO: 400 puis 200 mg	Poids ideal, dosage plasmatique, risque surdosage
Posaconazole	300 mgx2/j puis 300 mg/j	Dosage plasmatique
AmB liposomale	3-5 mg/kg/j	Pas d'ajustement
Caspofungine	70 mg J1 puis 50 mg/j	*70mg si >80kg - Dose max 150 mg
Micafungine	100 mg/j	**dose=poids total +42 qd >66kg, max 250 mg
Anidulafungine	200 mg J1 puis 100 mg/j jusqu'à 150 kg	Pas d'ajustement (sauf si >200 kg, +50%)
Flucytosine	100mg/kg/j	Ajuster au poids idéal, dosage plasmatique

D'après B. Rammaert et S. Alfandari

PRISE EN CHARGE D'UNE CANDIDÉMIE

JP Talarmin

Journée régionale des référents 29/06/2023

CANDIDÉMIE

1 seule hémoculture positive = candidémie = traitement

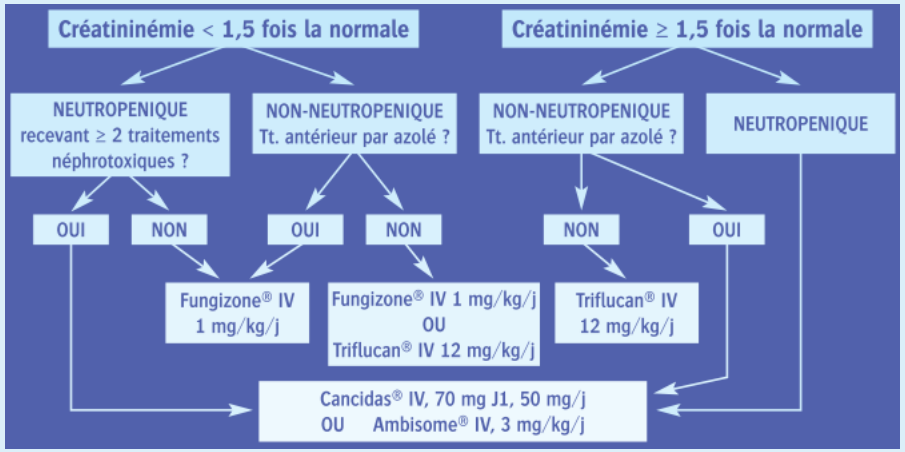
CANDIDA SPP.

Antifungal agent	MIC breakpoint (mg/L)														
	Candida albicans			***Candida dubliniensis***		***Candida glabrata***		***Candida krusei***		***Candida parapsilosis***		***Candida tropicalis***		***Candida guilliermondii***	
	S ≤	**R >**	**ATU**	**S ≤**	**R >**	**S ≤**	**R >**	**S ≤**	**R >**	**S ≤**	**R >**	**S ≤**	**R >**	**S ≤**	**R >**
Amphotericin B	1	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	IE	IE
Anidulafungin	0.03	0.03				0.06	0.06	0.06	0.06	4	4	0.06	0.06	IE[2]	IE[2]
Caspofungin	Note[3]	Note[3]				Note[3]	Note[3]	Note[3]	Note[3]	Note[3]	Note[3]	Note[3]	Note[3]	IE[2]	IE[2]
Fluconazole	2	4		2	4	0.001[4]	16	-	-	2	4	2	4	IE[2]	IE[2]
Isavuconazole	IE	IE		IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE
Itraconazole	0.06	0.06		0.06	0.06	IE[2]	IE[2]	IE[2]	IE[2]	0.125	0.125	0.125	0.125	IE[2]	IE[2]
Micafungin	0.016	0.016	0.03			0.03	0.03	IE[5]	IE[5]	2	2	IE[5]	IE[5]	IE[5]	IE[5]
Posaconazole	0.06	0.06		0.06	0.06	IE[2]	IE[2]	IE[2]	IE[2]	0.06	0.06	0.06	0.06	IE[2]	IE[2]
Voriconazole[6]	0.06[7]	0.25[7]		0.06[7]	0.25[7]	IE	IE	IE	IE	0.125[7]	0.25[7]	0.125[7]	0.25[7]	IE[2]	IE[2]

UNE MULTITUDE DE GUIDELINES

Il était une fois 2004:





UNE MULTITUDE DE GUIDELINES

ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases

A. J. Ullmann[1†], O. A. Cornely[2†], J. P. Donnelly[3†], M. Akova[4], M. C. Arendrup[5], S. Arikan-Akdagli[6], M. Bassetti[7], J. Bille[8], T. Calandra[8], E. Castagnola[9], J. Garbino[10], A. H. Groll[11], R. Herbrecht[12], W. W. Hope[13], H. E. Jensen[14], B. J. Kullberg[3], C. Lass-Flörl[15], O. Lortholary[16,17], W. Meersseman[18], G. Petrikkos[19], M. D. Richardson[20], E. Roilides[21], P. E. Verweij[3], C. Viscoli[22] and M. Cuenca-Estrella[23†] for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG)

ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients

Frederic Tissot,[1] Samir Agrawal,[2] Livio Pagano,[3] Georgios Petrikkos,[4] Andreas H. Groll,[5] Anna Skiada,[6] Cornelia Lass-Flörl,[7] Thierry Calandra,[1] Claudio Viscoli[8] and Raoul Herbrecht[9]

ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients

Ignacio Martin-Loeches[1,2*], Massimo Antonelli[3], Manuel Cuenca-Estrella[4], George Dimopoulos[5], Sharon Einav[6], Jan J. De Waele[7], Jose Garnacho-Montero[8,9], Souha S. Kanj[10], Flavia R. Machado[11], Philippe Montravers[12], Yasser Sakr[13], Maurizio Sanguinetti[14], Jean-Francois Timsit[15,16] and Matteo Bassetti[17]

Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,[1] Carol A. Kauffman,[2] David R. Andes,[3] Cornelius J. Clancy,[4] Kieren A. Marr,[5] Luis Ostrosky-Zeichner,[6] Annette C. Reboli,[7] Mindy G. Schuster,[8] Jose A. Vazquez,[9] Thomas J. Walsh,[10] Theoklis E. Zaoutis,[11] and Jack D. Sobel[12]

***Candida* infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice**

Guideline

American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series, #6: Management of Invasive Candidiasis in Hematopoietic Cell Transplantation Recipients

Dionysios Neofytos[1,*], William J. Steinbach[2], Kimberly Hanson[3], Paul A. Carpenter[4], Genovefa A. Papanicolaou[5], Monica A. Slavin[6]

Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive candidiasis in haematology, oncology and intensive care settings, 2021

Caitlin Keighley,[1,2,3] Louise Cooley,[4,5] Arthur J. Morris,[6] David Ritchie,[7] Julia E. Clark,[8,9] Peter Boan[10,11] and Leon J. Worth,[12,13] the Australasian Antifungal Guidelines Steering Committee

MAIS GLOBALEMENT CONCORDANTS

ESCMID EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

Échinocandine: A I
L-AmB: B I
Voriconazole: B I
Fluconazole: C I

Relais oral possible à J10 (voire plus tôt si parapsi)

Durée 14 jours après résolution de la candidémie

IDSA Infectious Diseases Society of America

Échinocandine
Fluconazole pour patients sélectionnés (pas de gravité, pas de FDR de résistance)
L-AmB si intolérance/résistance

Relais oral possible à J5-7

Durée 14 jours après résolution de la candidémie

ECIL-6 update

Candidiasis Aspergillosis & Mucormycosis



Table 4. ECIL-6 recommendations for initial first-line treatment of candidemia.

	Overall population	Hematologic patients
Antifungal therapy		
Micafungin[a]	A I	A II
Anidulafungin	A I	A II[b]
Caspofungin	A I	A II
Liposomal amphotericin B	A I	A II
Amphotericin B lipid complex	B II	B II
Amphotericin B colloidal dispersion	B II	B II
Amphotericin B deoxycholate[c]	C I	C II
Fluconazole[d,e]	A I	C III
Voriconazole[d]	A I	B II
Catheter removal[f]	A II	B II

	Traitement du patient non neutropénique	Commentaires
1ère ligne traitement probabiliste	**CASPOFUNGINE** **Adulte** 70 mg dose de charge puis 50 mg/j ou 70 mg/j si poids > 80kg 150 mg dose de charge puis 1 mg/kg/j à discuter chez les patients les plus graves (qSOFA≥2) **Enfant** 70 mg/m^2 dose de charge puis 50 mg/m^2/j **Ou** **MICAFUNGINE** **Adulte** 100 mg/j 150 mg/j à discuter chez les patients les plus graves (qSOFA≥2) **Enfant** 2-4 mg/kg/j	Pendant 14 jours à partir de la 1ère hémoculture négative
Alternative *Si pas de choc, pas d'ATCD de prise d'azolés ou porte d'entrée urinaire*	**FLUCONAZOLE IV** 12 mg/kg à J1 puis 6 mg/kg/j	Pendant 14 jours à partir de la 1ère hémoculture négative
Si ablation de cathéter ou chambre implantable impossible	**AMPHOTERICINE B liposomale** 3 mg/kg/j **Ou** **ECHINOCANDINES**	Pendant 14 jours à partir de la 1ère hémoculture négative
Désescalade après 3 à 5 jours *si stabilité clinique + souche sensible + négativation des HC + ablation du cathéter*	**FLUCONAZOLE IV ou PO** 12 mg/kg à J1 puis 6 mg/kg/j	Si *C. albicans*, *C. parapsilosis, C. tropicalis* sensible *Fluconazole* 12 mg/kg/j pour *C. glablatra* non R (CMI<32)

Impact of Treatment Strategy on Outcomes in Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis: A Patient-Level Quantitative Review of Randomized Trials

Andes, CID 2012

- Revue de 7 essais, 1915 patients

		Mortality				Success		
Organisms[a]	Factor	*P*	OR	95% CI	Factor	*P*	OR	95% CI
All organisms (n = 978)	Age	.02	1.01	1.00–1.02	APACHE II	.0001	0.94	.93–.96
	APACHE II score	.0001	1.11	1.08–1.14	Echinocandin	.01	2.33	1.27–4.35
	Immunosuppressive therapy	.001	1.69	1.18–2.44	CVC removed	.001	1.69	1.23–2.33
	Candida tropicalis	.01	1.64	1.11–2.39	Study	NS		
	Echinocandin	.02	0.65	.45–.94				
	CVC removed	.0001	0.50	.35–.72				

Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive *Candida* Infections: The ACTIVE Trial

Bart Jan Kullberg,[1] Claudio Viscoli,[2,3] Peter G. Pappas,[4] Jose Vazquez,[5] Luis Ostrosky-Zeichner,[6] Coleman Rotstein,[7] Jack D. Sobel,[8] Raoul Herbrecht,[9] Galia Rahav,[10] Sutep Jaruratanasirikul,[11] Ploenchan Chetchotisakd,[12] Eric Van Wijngaerden,[13] Jan De Waele,[14] Christopher Lademacher,[15] Marc Engelhardt,[16] Laura Kovanda,[15] Rodney Croos-Dabrera,[15] Christine Fredericks,[15] and George R. Thompson III[17]

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

2019

- Étude de phase 3, randomisée DA, multicentrique, de non-infériorité
- Isavuconazole IV puis PO vs caspofungine IV puis voriconazole PO
- Dans les candidémies et candidoses invasives de l'adulte

- 400 patients avec candidémie ou CI randomisés
  - Majorité de candidémies isolées
- 199 sous isavuconazole, 201 sous caspofungine (dont 39,8% switchés par vori PO)

Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive *Candida* Infections: The ACTIVE Trial

Bart Jan Kullberg,[1] Claudio Viscoli,[2,3] Peter G. Pappas,[4] Jose Vazquez,[5] Luis Ostrosky-Zeichner,[6] Coleman Rotstein,[7] Jack D. Sobel,[8] Raoul Herbrecht,[9] Galia Rahav,[10] Sutep Jaruratanasirikul,[11] Ploenchan Chetchotisakd,[12] Eric Van Wijngaerden,[13] Jan De Waele,[14] Christopher Lademacher,[15] Marc Engelhardt,[16] Laura Kovanda,[15] Rodney Croos-Dabrera,[15] Christine Fredericks,[15] and George R. Thompson III[17]

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

2019

Table 2. Response to Treatment and All-cause Mortality in the Modified Intent-to-treat Population

mITT Population	Isavuconazole (n = 199)	Caspofungin (n=201)	Adjusted Difference[a] (95% CI)
Response rates, n (%)			
Overall response at EOIVT	120 (60.3)	143 (71.1)	−10.8 (−19.9, −1.8)
Clinical response[b]	152 (76.4)	169 (84.1)	−8.2 (−15.4, −0.9)
Microbiological response	141 (70.9)	172 (85.6)	−14.9 (−22.7, −7.0)
Overall response at EOT	122 (61.3)	145 (72.1)	−10.9 (−19.9, −1.9)
Overall response at 2 weeks after EOT	109 (54.8)	115 (57.2)	−2.7 (−12.2, 6.8)
Overall response at 6 weeks after EOT	86 (43.2)	97 (48.3)	−5.4 (−15.0, 4.2)

Non-infériorité non démontrée

TRAITEMENT SELON L'ESPÈCE

ECIL-6 update

Candidiasis Aspergillosis & Mucormycosis



Candida species	Overall population		Hematologic patients	
C. albicans	Echinocandins[a]	A I	Echinocandins	A II
	Fluconazole[b]	A I	Fluconazole	C III
	Liposomal amphotericin B	A I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	A II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	A II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
C. glabrata	Echinocandins[a]	A I	Echinocandins	A II
	Liposomal amphotericin B	B I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	B II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	B II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
C. krusei	Echinocandins[a]	A II	Echinocandins[a]	A III
	Liposomal amphotericin B	B I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	B II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	B II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
Oral stepdown	Voriconazole	B I	Voriconazole	C III
C. parapsilosis	Fluconazole	A II	Fluconazole	A III
	Echinocandins[c]	B II	Echinocandins	B III

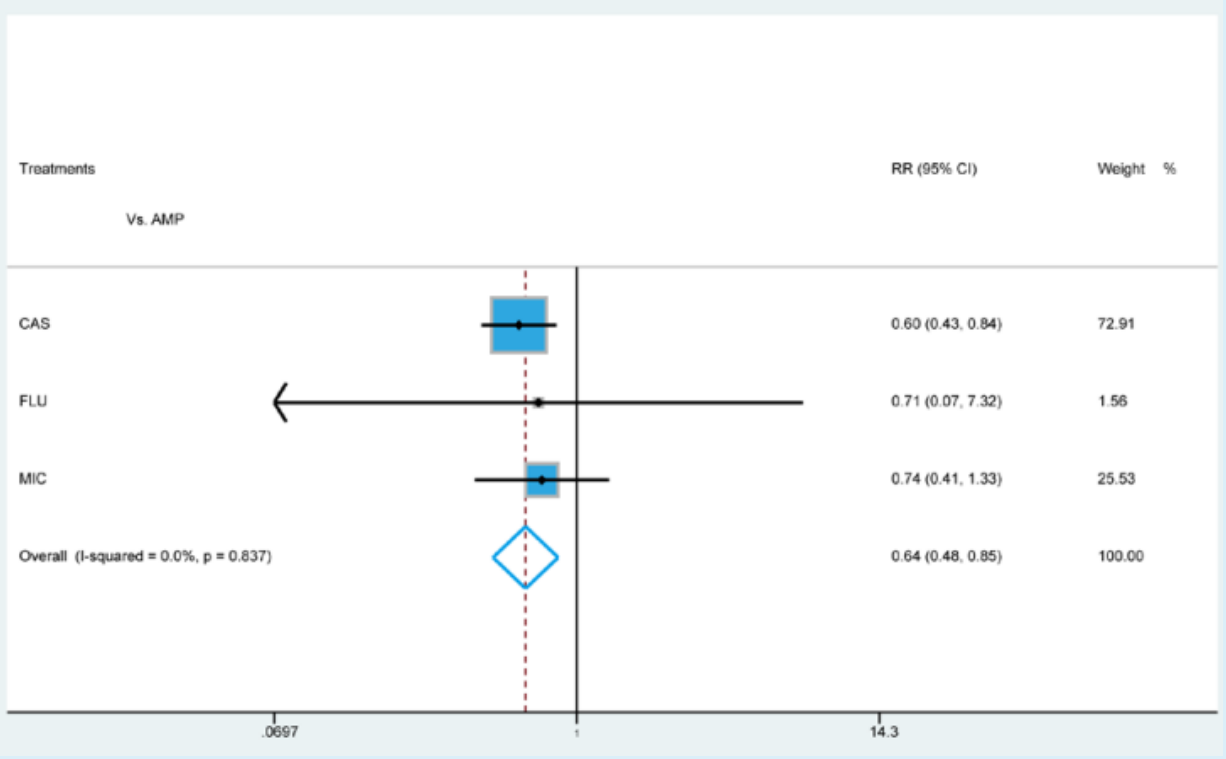
Clinical efficacy and safety of antifungal drugs for the treatment of *Candida parapsilosis* infections: a systematic review and network meta-analysis

Jielin Qin[1]†, Han Yang[2]†, Zhiming Shan[3], Lingzhi Jiang[4] and Qingxian Zhang[1,*]

JOURNAL OF MEDICAL MICROBIOLOGY

MICROBIOLOGY SOCIETY

- 7 essais randomisés, 2434 patients (candidémies et/ou candidoses invasives)
- Mortalité à J30 inférieure en cas de traitement par caspofungine (RR 0,60, $IC_{95\%}$ 0,43-0,84)



MESURES ASSOCIÉES

- Ablation des VVC
- Contrôle des hémocultures jusqu'à négativation
- Recherche de localisation valvulaire
- Fond d'œil (recommandations et études parfois discordantes)

Prevalence of Ocular Candidiasis and *Candida* Endophthalmitis in Patients With Candidemia: A Systematic Review and Meta-Analysis

Kasidis Phongkhun,[1,a] Thananop Pothikamjorn,[1,a] Karan Srisurapanont,[2] Kasama Manothummetha,[3] Anawin Sanguankeo,[4] Achitpol Thongkam,[3] Nipat Chuleerarux,[5] Surachai Leksuwankun,[1] Tanaporn Meejun,[2] Jaedvara Thanakitcharu,[6] Morgan Walker,[7,8] Shilpa Gopinath,[7] Pattama Torvorapanit,[1] Nattapong Langsiri,[3] Navaporn Worasilchai,[9] Chatphatai Moonla,[1] Rongpong Plongla,[1] Olivia S. Kates,[7] Saman Nematollahi,[10] and Nitipong Permpalung[3,7,©]

70 études, 8599 patients
Prévalence candidose oculaire: 10,7% (8,41-13,51%)
Endophtalmie: 1,8% (1,3-2,6%)

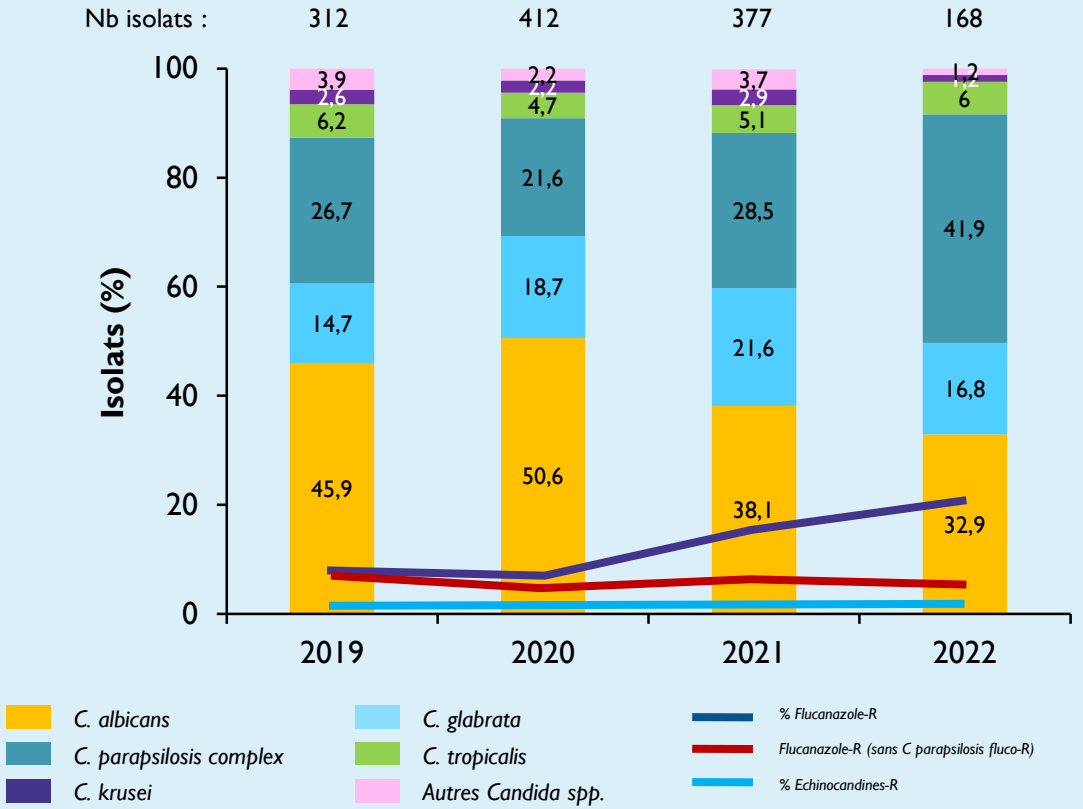
33rd ECCMID EUROPEAN CONGRESS OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES Copenhagen, Denmark 15–18 April 2023

Diaz-Garcia J, poster E0368

CANDIDA PARAPSILOSIS

- Résultats actualisés de CANDIMAD sur les données collectées entre janvier et juin 2022 (souches d'hémocultures et prélèvements intra-abdominaux)
- 339 isolats collectés, ↓ *C. albicans* et ↑ *C. parapsilosis* dans les hémocultures mais pas dans les prélèvements intra-abdominaux
- Aucune résistance à l'AmB ; résistance aux échinocandines basse et stable depuis 2019 ; ↑ résistance au fluconazole surtout liée à résistance de *C. parapsilosis*
- Identification de 2 types de mutations de ERG11 chez les parapsi FCZ-R : substitutions Y132F (++) et G458S

- Épidémiologie des hémocultures:

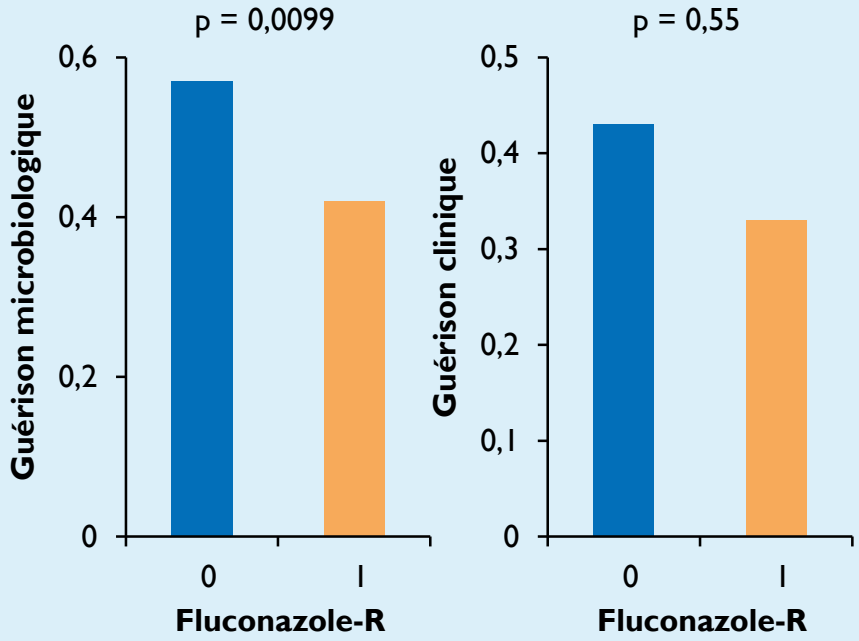


Korem M, poster E0369

CANDIDA PARAPSILOSIS

- Analyse de 192 isolats de *C. parapsilosis* issus d'hémocultures en Israël
- Résistance au fluconazole 41,6%, voriconazole 7,2%, itraconazole 0,5% et anidulafungine 0%
- 91,7 % des isolats résistants au fluconazole étaient porteurs de la substitution Y132F de ERG11
- Association entre Y132F et échec microbiologique, mais pas d'association avec échec clinique ou mortalité
- Résistance aux azolés associée à un séjour en USI (OR = 2,48) et à l'hémodialyse (OR = 2,76)

Guérison microbiologique et clinique, souches résistantes au fluconazole



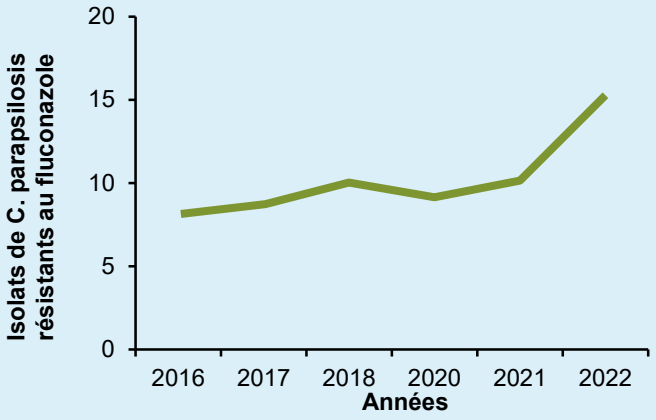
33rd ECCMID EUROPEAN CONGRESS OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES Copenhagen, Denmark 15–18 April 2023

Hubler C poster E0367

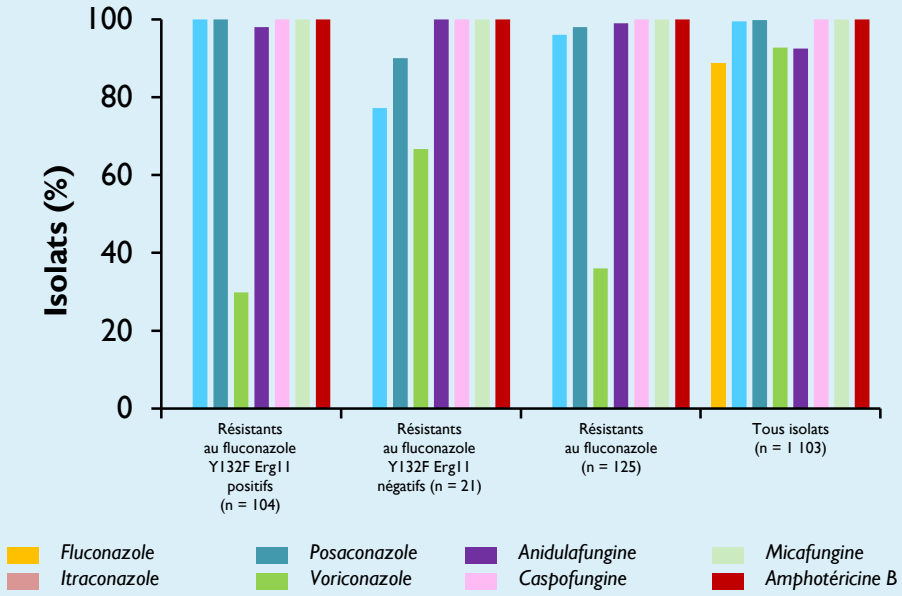
CANDIDA PARAPSILOSIS

- Analyse de 1103 isolats de *C. parapsilosis* de patients avec candidose invasive (programme SENTRY)
- ↑ du taux de résistance au fluconazole (CMI ≥ 4 mg/L) entre 2018 et 2021 (10,2 à 15,4%)
- Substitution Y132F dans 83,2 % des souches résistantes (92,7 % en Europe), conférant dans 75 % des cas une résistance croisée avec le voriconazole

Évolution du taux de souches fluco-R



Profil de sensibilité des souches de *C. parapsilosis*



CANDIDA AURIS

C NEWS

LES REPLAYS LES PODCASTS

DERNIÈRE MINUTE

19:54

Yvelines : à 12 ans, il saute dans la Seine pour sauver un enfant

«CANDIDA AURIS» : CE CHAMPIGNON QUI PEUT TUER JUSQU'À 60% DES PERSONNES INFECTÉES INQUIÈTE DE PLUS EN PLUS

NEWS WATCH NOW

HEALTH NEWS

Deadly fungal infection spreading at an alarming rate, CDC says

The fungus, a type of yeast called Candida auris, or C. auris, can cause severe illness in people with weakened immune systems.

Libération

Accueil / International / Amérique

Enquête

Candida auris, un super-champignon multirésistant à l'assaut des hôpitaux américains et du monde entier

Europe 1 EN DIRECT

Accueil > International

Doit-on s'inquiéter du «candida auris», le champignon mortel qui se propage aux États-Unis ?

SCIENCES AVENIR L'ACTU EN DIRECT

ESPACE SANTÉ NUTRITION NATURE

Santé

Faut-il s'inquiéter de Candida auris, le champignon résistant qui se répand aux Etats-Unis ?

Le Point Je m'abonne

Candida auris : ce qu'il faut savoir sur ce « tueur des hôpitaux »

Aux États-Unis, les centres de santé ont classé ce champignon comme une « grave menace mondiale pour la santé publique ». Et en France ?

20 minutes MENU



Candida auris est un champignon à l'origine d'infections nosocomiales ces dernières années aux Etats-Unis. — *SYSPEO/SIPA*

MONDE

Faut-il avoir peur de Candida auris, ce champignon mortel et résistant qui sévit aux Etats-Unis ?

MIS À JOUR LE 27/03/23 À 20H31

Menu LADEPECHE.fr S'abonner

Accueil / Santé

Alerte au 'Candida auris' : faut-il craindre ce champignon mortel qui se répand dans les hôpitaux des États-Unis ?



Le champignon Candida auris est difficile à combattre. / CDC - Stephanie Rossow

CANDIDA AURIS

***Candida auris*: an emerging antimicrobial-resistant organism with the highest level of concern**

Emergence of resistant *Candida auris*

Increasing Threat of Spread of Antimicrobial-resistant Fungus in Healthcare Facilities



***Candida auris*–Associated Hospitalizations, United States, 2017–2022**

Increasing number of cases and outbreaks caused by *Candida auris* in the EU/EEA, 2020 to 2021

PIPELINE ANTIFONGIQUE

JP Talarmin

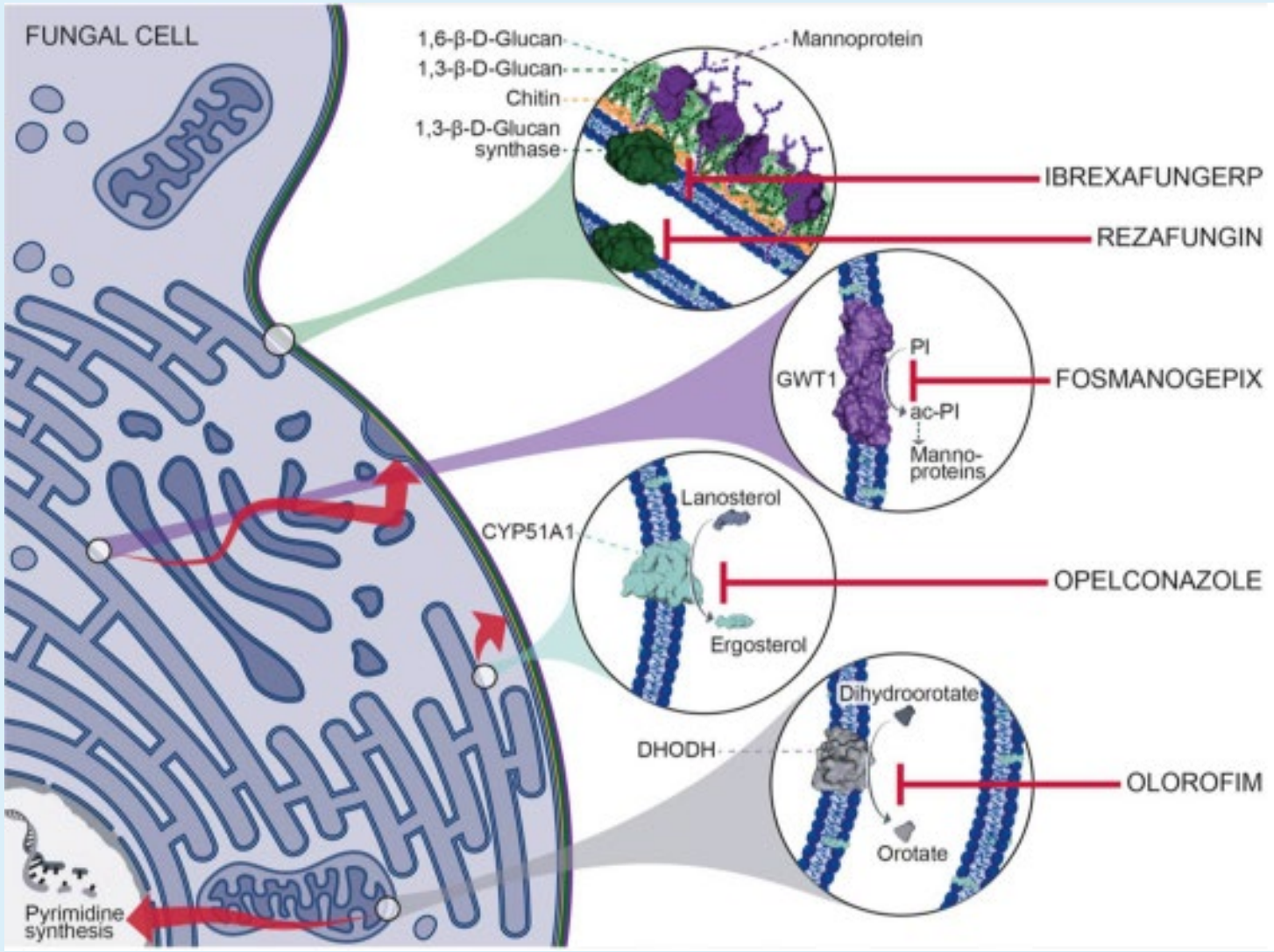
Journée régionale des référents 29/06/2023

UN PIPELINE RICHE!

- Pas de nouvelle classe antifongique depuis 2 décennies
  - Et un seul nouvel ATF autorisé au cours des 10 dernières années (isavuconazole)

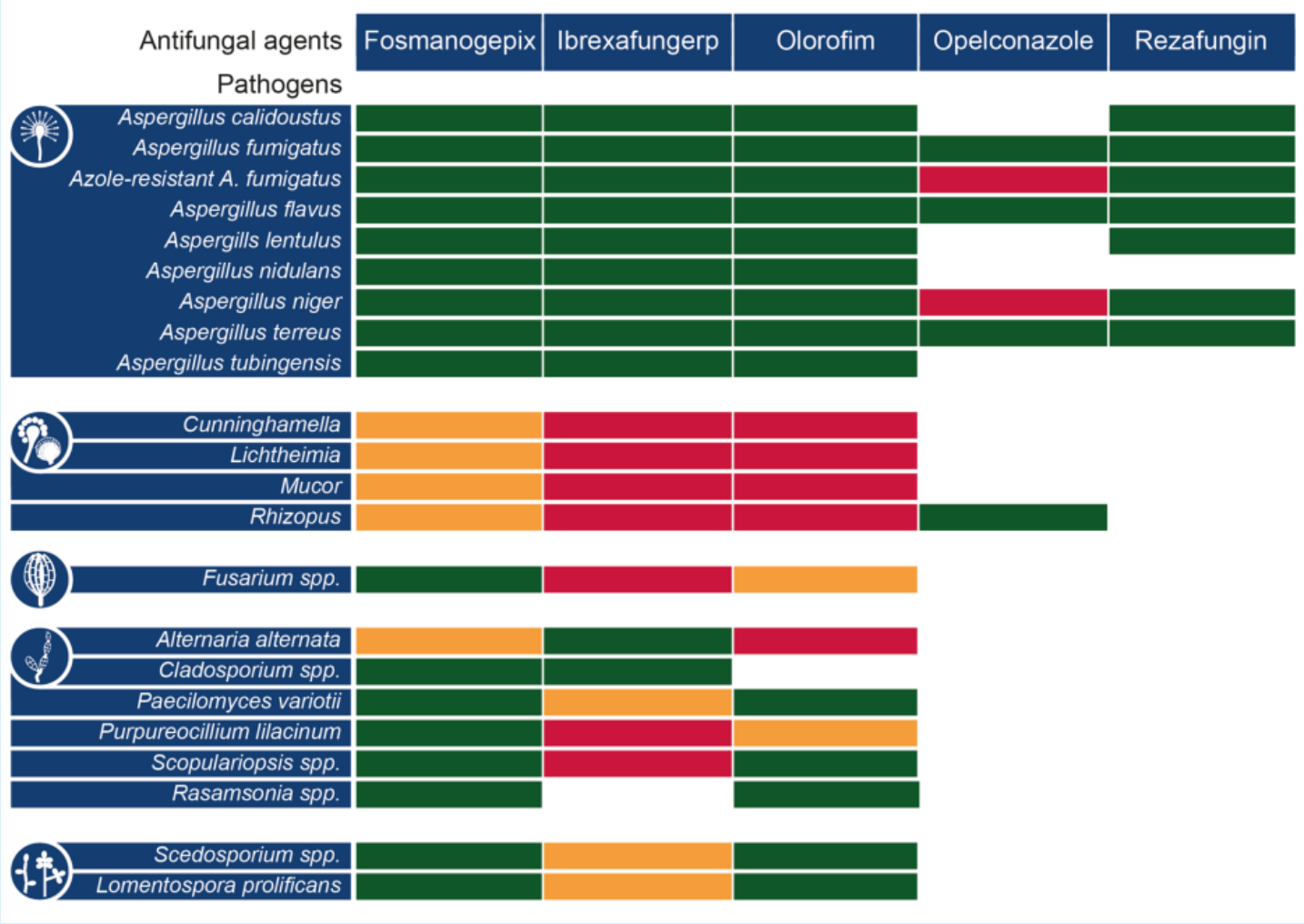
- Mais plusieurs molécules en cours de développement clinique
  - Fosmanogepix: inhibiteur de Gwt1
  - Ibrexafungerp: premier triterpénoïde (inhibiteur synthèse glucane, site ≠ candines)
  - Olorofim: premier orotomide, inhibiteur de la synthèse des pyrimidines (via inhibition de la dihydro-orotate déshydrogénase)
  - Opelconazole: nouveau triazolé inhalé
  - Rezafungine: nouvelle échinocandine
  - …

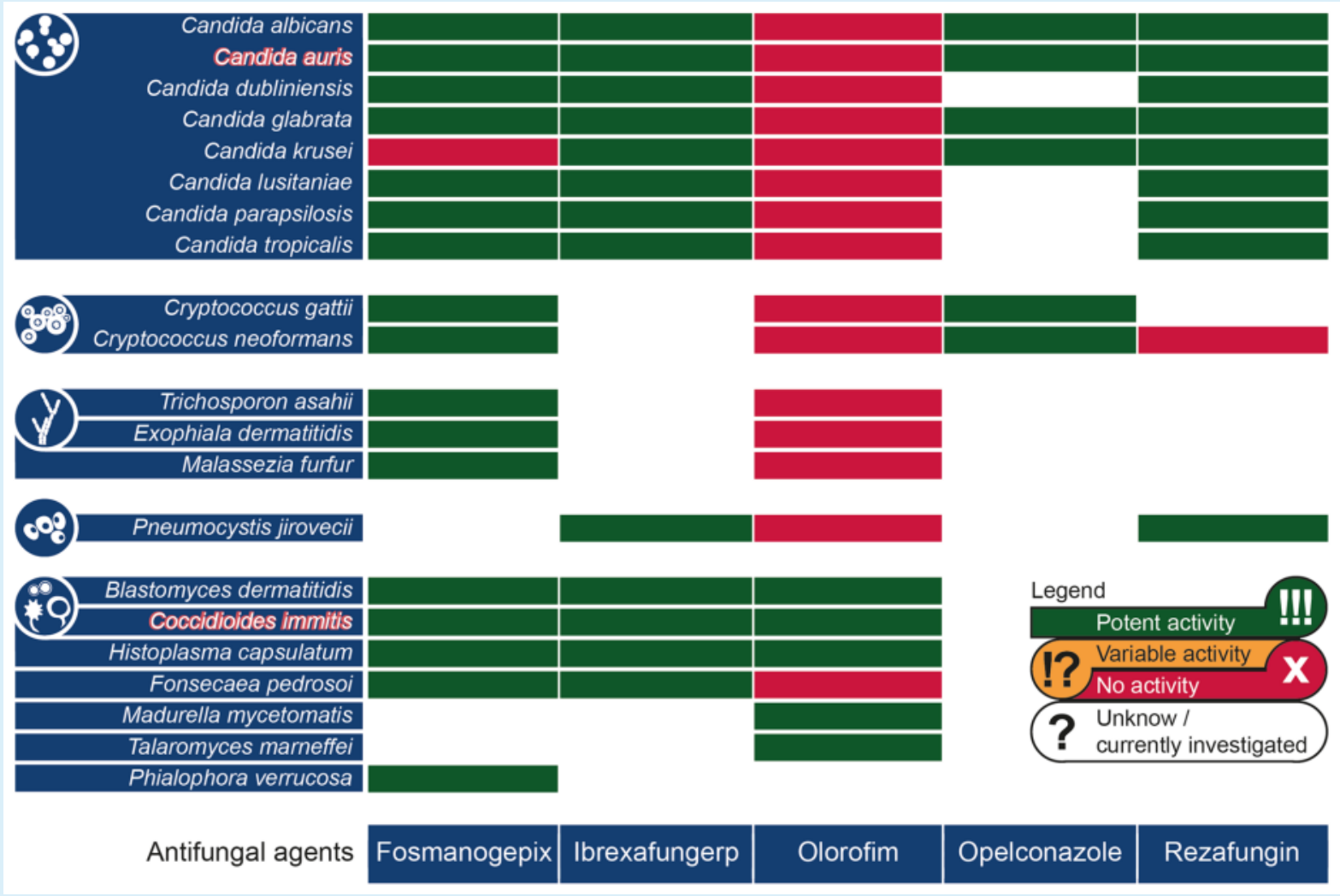
Hoenigl M et al, Drugs 2021



Hoenigl M et al, Drugs 2021

DES SPECTRES LARGES




Candida albicans
Candida auris
Candida dubliniensis
Candida glabrata
Candida krusei
Candida lusitaniae
Candida parapsilosis
Candida tropicalis
Cryptococcus gattii
Cryptococcus neoformans
Trichosporon asahii
Exophiala dermatitidis
Malassezia furfur
Pneumocystis jirovecii
Blastomyces dermatitidis
Coccidioides immitis
Histoplasma capsulatum
Fonsecaea pedrosoi
Madurella mycetomatis
Talaromyces marneffei
Phialophora verrucosa
Legend
Potent activity
!!!
Variable activity
!?
No activity
X
Unknow / currently investigated
?
Antifungal agents
Fosmanogepix
Ibrexafungerp
Olorofim
Opelconazole
Rezafungin

REZAFUNGINE

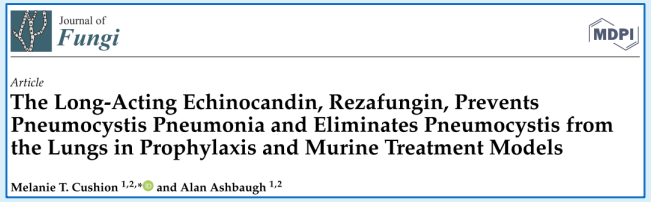
- Échinocandine à longue demi-vie (133 heures), dérivée de l'anidulafungine
  - Administration hebdomadaire, voie IV
- Activité in vitro vs *Candida* et *Aspergillus* comparable à l'anidulafungine
  - >98% de sensibilité des différentes espèces de *Candida* isolées d'IFI
  - Espèce la moins sensible: *C. parapsilosis* (polymorphisme gène *FKS*)
  - Activité sur *C. auris*
- Activité sur les dermatophytes
- Breakpoints et ECVs provisoires validés par le CLSI

Species	Anidulafungin BPs		Proposed Rezafungin Preliminary BPs (Susceptible)	Rezafungin Preliminary ECVs (97.5% or 99%)
	Susceptible	Resistant		
C. albicans	≤ 0.25	≥ 1	≤ 0.25	0.06
C. glabrata	≤ 0.12	≥ 0.5	≤ 0.5	0.12
C. tropicalis	≤ 0.25	≥ 1	≤ 0.25	0.12
C. krusei	≤ 0.25	≥ 1	≤ 0.25	0.12
C. parapsilosis	≤ 2	≥ 8	≤ 2	4
C. auris	NA	≥ 4	≤ 0.5	0.5
C. dubliniensis			≤0.12	0.12

- Faible élimination rénale (<1%)
- Pas d'interactions identifiées

- En développement pour les candidémies et candidoses invasives
- Une étude de prévention des IFI dans l'allogreffe en cours de recrutement (ReSPECT)

- Efficacité en prévention de la pneumocystose dans des modèles animaux

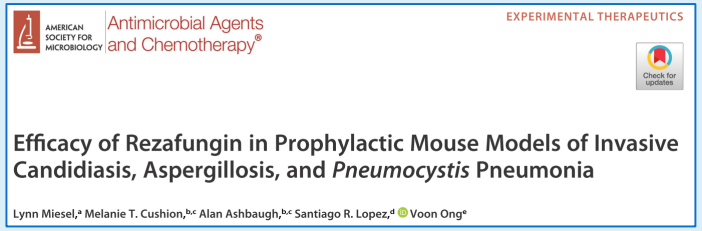

Journal of Fungi

MDPI

Article

The Long-Acting Echinocandin, Rezafungin, Prevents Pneumocystis Pneumonia and Eliminates Pneumocystis from the Lungs in Prophylaxis and Murine Treatment Models

Melanie T. Cushion [1,2,*] and Alan Ashbaugh [1,2]


AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY | Antimicrobial Agents and Chemotherapy®

EXPERIMENTAL THERAPEUTICS

Check for updates

Efficacy of Rezafungin in Prophylactic Mouse Models of Invasive Candidiasis, Aspergillosis, and *Pneumocystis* Pneumonia

Lynn Miesel,[a] Melanie T. Cushion,[b,c] Alan Ashbaugh,[b,c] Santiago R. Lopez,[d] Voon Ong[e]

AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY | Journal of Clinical Microbiology®

Evaluation of Rezafungin Provisional CLSI Clinical Breakpoints and Epidemiological Cutoff Values Tested against a Worldwide Collection of Contemporaneous Invasive Fungal Isolates (2019 to 2020)

Cecilia G. Carvalhaes,[a] Abby L. Klauer,[a] Paul R. Rhomberg,[a] Michael A. Pfaller,[a] Mariana Castanheira[a]

- 1679 souches de champignons isolés de fongémies ou IFI
- 100% de sensibilité de *C. albicans*, 98,3% pour *C. glabrata*, 99,6% pour *C. parapsilosis*, 100% pour *C. krusei*
- Efficacité comparable aux autres échinocandines sur *Aspergillus*

	No. (cumulative %) of isolates inhibited at MIC (mg/L) of:													MIC mg/L)[a]		CLSI provisional criterion[b]	
Organism/group (no. of isolates)	≤0.002	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	>4	50%	90%	S (mg/L)[c]	ECV (mg/L)[d]
Candida albicans (651)	1 (0.2)	2 (0.5)	41 (6.8)	168 (32.6)	264 (73.1)	161 (97.8)	13 (99.8)	1 (100.0)						0.03	0.06	≤0.25	0.06
Candida glabrata (289)		0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.7)	105 (38.1)	163 (94.5)	8 (97.2)	3 (98.3)	0 (98.3)	1 (98.6)	4 (100.0)			0.06	0.06	≤0.5	0.12
Candida parapsilosis (239)				0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.4)	1 (0.8)	11 (5.4)	56 (28.9)	135 (85.4)	34 (99.6)		1 (100.0)	1	2	≤2	4
Candida tropicalis (166)		0 (0.0)	12 (7.2)	28 (24.1)	65 (63.3)	51 (94.0)	9 (99.4)	1 (100.0)						0.03	0.06	≤0.25	0.12
Candida krusei (40)		0 (0.0)	1 (2.5)	11 (30.0)	24 (90.0)	4 (100.0)								0.03	0.03	≤0.25	0.12
Candida dubliniensis (42)		0 (0.0)	2 (4.8)	0 (4.8)	16 (42.9)	17 (83.3)	7 (100.0)							0.06	0.12	≤0.12	0.12
Cryptococcus neoformans var. *grubii* (38)											0 (0.0)		38 (100.0)	>2	>2	–	–
Aspergillus fumigatus (186)	0 (0.0)	4 (2.2)	16 (10.8)	103 (66.1)	53 (94.6)	10 (100.0)								0.015	0.03	–	–
Aspergillus section *Flavi* (28)		0 (0.0)	13 (46.4)	12 (89.3)	3 (100.0)									0.015	0.03	–	–

Rezafungin Versus Caspofungin in a Phase 2, Randomized, Double-blind Study for the Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis: The STRIVE Trial

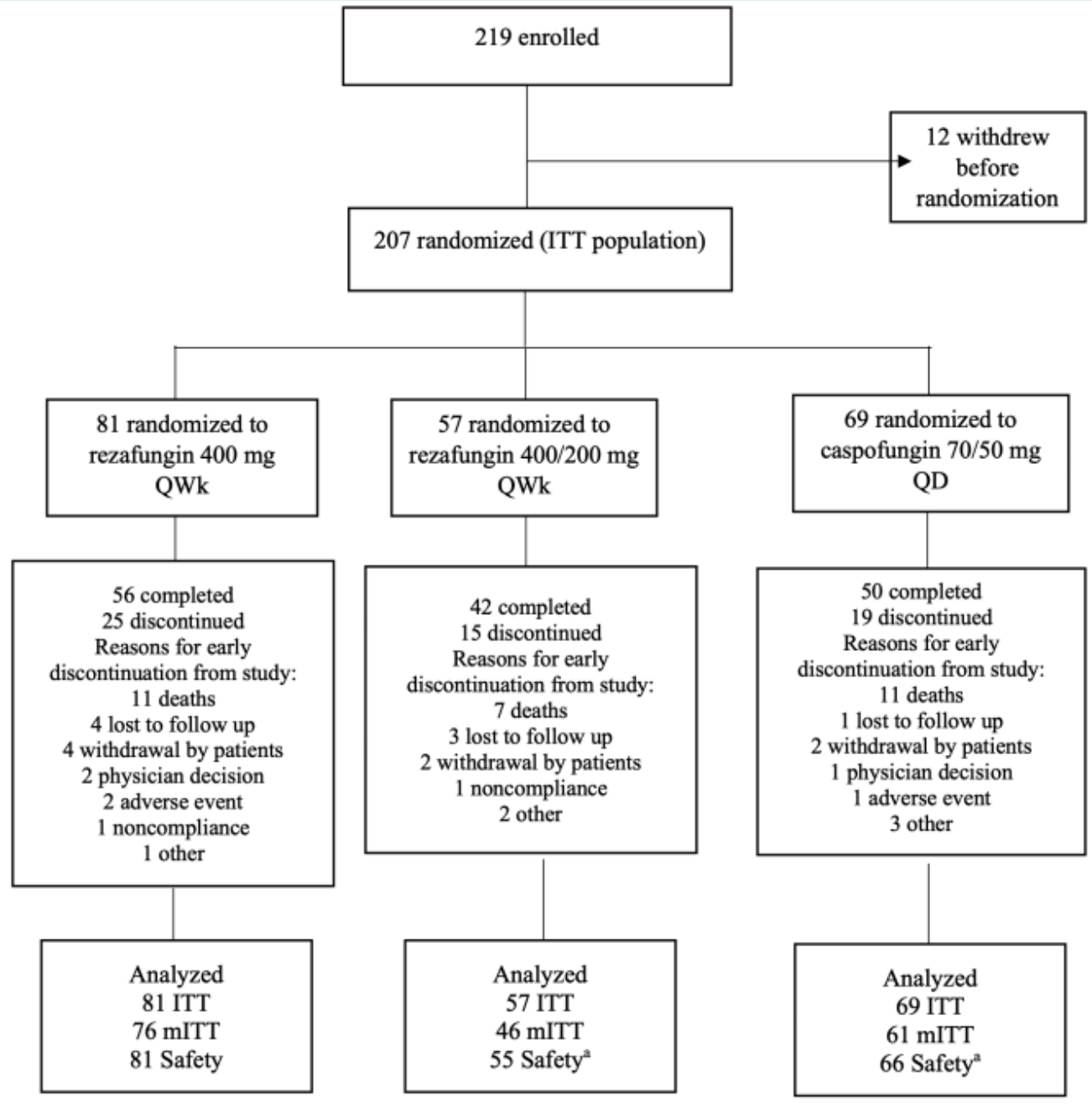
George R. Thompson III,[1] Alex Soriano,[2] Athanasios Skoutelis,[3] Jose A. Vazquez,[4] Patrick M. Honore,[5] Juan P. Horcajada,[6] Herbert Spapen,[7] Matteo Bassetti,[8] Luis Ostrosky-Zeichner,[9] Anita F. Das,[10] Rolando M. Viani,[11] Taylor Sandison,[11] and Peter G. Pappas[12]; The STRIVE Trial Investigators

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

CID 2021:73 (1 December)

- Phase 2, randomisée en DA, multicentrique, comparant rezafungine et caspofungine
- Patients adultes, candidémie ou candidose invasive
  - Stratification candidémie versus candidose invasive
- Exclusion:
  - Localisation ostéoarticulaire, cardiaque, œil, SNC
  - Neutropénie
  - Hépatopathie sévère
  - Antifongique >48h
- Comparaison de 2 schémas de rezafungine hebdomadaire versus caspofungine
  - 400 mg/semaine ou 400 mg S1 puis 200 mg/semaine
  - Possibilité de relais oral par fluconazole dans le bras caspofungine



Durée médiane de traitement: 14 jours reza, 12 jours caspo

Relais fluco: 35,3% dans le bras caspo

Candidémie: 79,2%

CVC si candidémie: 123 patients
Retrait <48h: 35,8%

C. albicans: 49,7%
C. glabrata: 20,2%
C. parapsilosis: 15,3%
C. tropicalis: 12%

Succès global à J14 (mITT)			
	Rezafungine 400 mg/sem	Rezafungine 400/200	Caspofungine
	N = 76	N = 46	N = 61
Guérison	46 (60,5%)	35 (76,1%)	41 (67,2%)
Échec/indéterminé	30 (39,5%)	11 (23,9%)	20 (32,8%)
Échec	20 (26,3%)	8 (17,4%)	17 (27,9%)
Indéterminé	10 (13,2%)	3 (6,5%)	3 (4,9%)

Délai médian de négativation des hémocultures: 19,5 heures (reza) vs 22,8 h (caspo), p = 0,02

Tolérance comparable des 2 molécules

Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial

George R Thompson III, Alex Soriano, Oliver A Cornely, Bart Jan Kullberg, Marin Kollef, Jose Vazquez, Patrick M Honore, Matteo Bassetti, John Pullman, Methee Chayakulkeeree, Ivan Poromanski, Cecilia Dignani, Anita F Das, Taylor Sandison, Peter G Pappas, on behalf of the ReSTORE trial investigators

THE LANCET

Lancet 2023; 401: 49-59

- Phase 3, randomisée en DA, multicentrique, 2018-2021
  - 2 critères principaux (FDA et EMA)
- 199 patients adultes, candidémie ou candidose invasive
  - Exclusion: IOA, cardiaque, urinaire, neuro-méningée, oculaire, CCD ; hépatopathie ; cathéter non retirable
- 2 bras: rezafungine 400 mg S1 puis 200 mg/sem (2 à 4 doses) versus caspo ± FCZ
  - (relais FCZ 36% dans le bras caspo)
- Prédominance de *C. albicans* et *C. glabrata*

	Rezafungin group (n=100)	Caspofungin group (n=99)
Age	59·5 (15·8)	62·0 (14·6)
<65 years	60 (60%)	58 (59%)
≥65 years	40 (40%)	41 (41%)
Sex		
Male	67 (67%)	56 (57%)
Female	33 (33%)	43 (43%)
Race		
Asian	27 (27%)	31 (31%)
Black or African American	5 (5%)	4 (4%)
White	61 (61%)	60 (61%)
Other or not reported	7 (7%)	4 (4%)
Diagnosis		
Candidaemia only	70 (70%)	68 (69%)
Invasive candidiasis*	30 (30%)	31 (31%)
Mean modified APACHE II score†	12·5 (8·0)	13·1 (7·1)
≥20	15 (15%)	18 (18%)
<20	84 (84%)	81 (83%)
Body-mass index mean, kg/m²	25·4 (7·0)	24·5 (6·5)
Absolute neutrophil count, <500 cells per µL†	9 (9%)	6 (6%)

	Rezafungin group (n=93)	Caspofungin group (n=94)	Treatment difference (95% CI)
All-cause mortality at day 30 (US FDA primary outcome)			
Died	22 (24%)	20 (21%)	2·4 (−9·7 to 14·4)*
Known to have died	19 (20%)	17 (18%)	..
Unknown survival	3 (3%)	3 (3%)	..
All-cause mortality at day 30 by diagnosis			
Candidaemia only	18/64 (28%)	17/67 (25%)	2·8 (−12·5 to 18·0)*
Invasive candidiasis	4/29 (14%)	3/27 (11%)	2·7 (−16·7 to 21·7)*
Global response at day 14 as assessed by DRC (EMA primary outcome)			
Cure	55 (59%)	57 (61%)	−1·1 (−14·9 to 12·7)†
Failure	28 (30%)	29 (31%)	..
Indeterminate	10 (11%)	8 (9%)	..
Global response at day 14 as assessed by DRC by diagnosis			
Candidaemia only			
Cure	39/64 (61%)	43/67 (64%)	−3·2 (−19·6 to 13·3)*
Failure	21/64 (33%)	19/67 (28%)	..
Indeterminate	4/64 (6%)	5/67 (7%	..
Invasive candidiasis			
Cure	16/29 (55%)	14/27 (52%)	3·3 (−22·4 to 28·6)*
Failure	7/29 (24%)	10/27 (37%)	..
Indeterminate	6/29 (21%)	3/27 (11%)	..

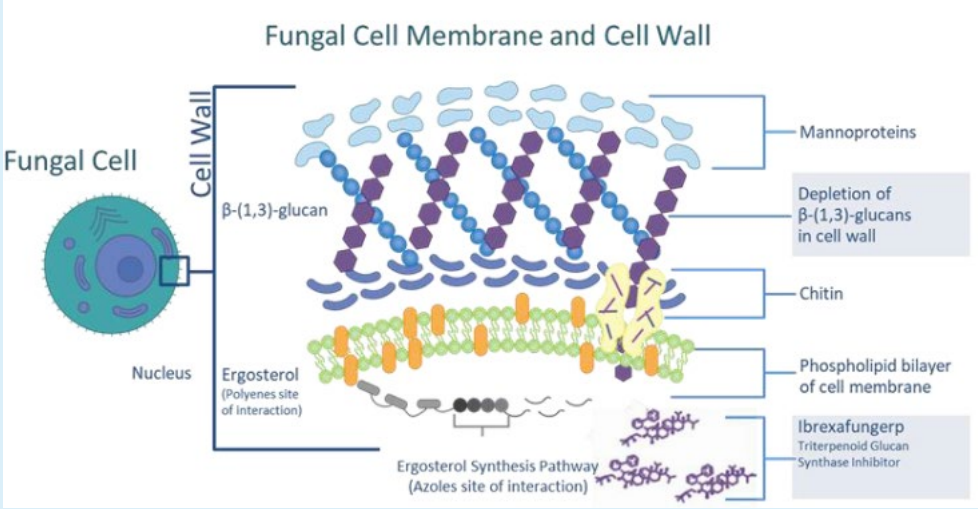
Non-infériorité démontrée dans toutes les analyses

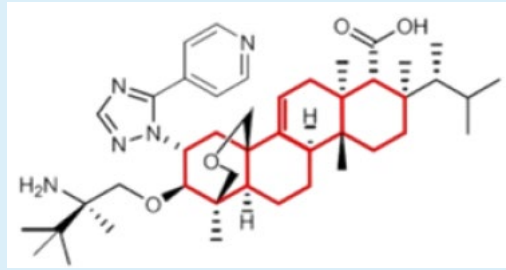
Délai médian de stérilisation des hémocultures: 23,9 heures vs 27 h (p=0,18)

Tolérance globalement similaire

IBREXAFUNGERP (SCY-078)

- Premier antifongique de la classe des triterpénoïdes
- Même cible que les échinocandines: inhibition (1,3)-β-D-glucane synthase
  - Fixation à la glucane synthase distincte de celle des candines ➔ évite les résistances croisées
- Administration orale, biodisponibilité : 35-50%
- Bonne diffusion tissulaire (sauf SNC)





Angulo DA et al., J Fungi 2022
Schwebke JR et al., CID 2022
Sobel R et al., BJOG 2022
Hoenigl M et al., Drugs 2021

- Fongicide sur *Candida* spp., fongistatique sur *Aspergillus* spp.
- Pas d'activité sur Mucorales et *Fusarium* spp.
- Voie IV: en développement
- Élimination biliaire, métabolisme par le CYP3A4 = risque d'interactions
- T1/2 = 20-30h, permettant 1 prise unique quotidienne

- Autorisé aux USA pour le traitement des candidoses vaginales (300mg x2, 1 jour)
  - Deux essais montrant une supériorité vs placebo (VANISH 303 et 306)

- Efficacité comparable au SOC dans une étude de phase 2 sur 22 patients avec candidose invasive
  - Phase 3 en cours (NCT05178862)
- Une étude en cours dans les infections à *Candida auris* (NCT03363841)
- Une étude de phase 2 en cours dans l'AI en association au voriconazole (NCT03672292)

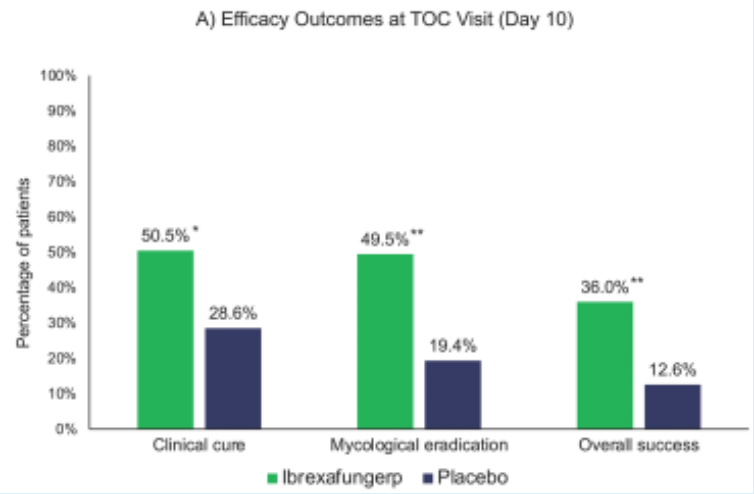
Ibrexafungerp Versus Placebo for Vulvovaginal Candidiasis Treatment: A Phase 3, Randomized, Controlled Superiority Trial (VANISH 303)

Jane R. Schwebke,[1] Ryan Sobel,[2] Janet K. Gersten,[3] Steven A. Sussman,[4] Samuel N. Lederman,[5] Mark A. Jacobs,[6] B. Todd Chappell,[7] David L. Weinstein,[8] Alfred H. Moffett Jr,[9] Nkechi E. Azie,[10] David A. Angulo,[10] Itzel A. Harriott,[10] Katyna Borroto-Esoda,[11] Mahmoud A. Ghannoum,[12] Paul Nyirjesy,[2] and Jack D. Sobel[13]

Ibrexafungerp 300mgx2 1j (n=188) versus placebo (n=98)

Guérison clinique: 50,5% vs 28,6%
Éradication mycologique: 49,5% vs 19,4%
Succès global: 36% vs 12,6%
Résolution à J25: 59,6% vs 44,9%
EI: 39,7% vs 16,9% (digestifs++)

Supériorité démontrée



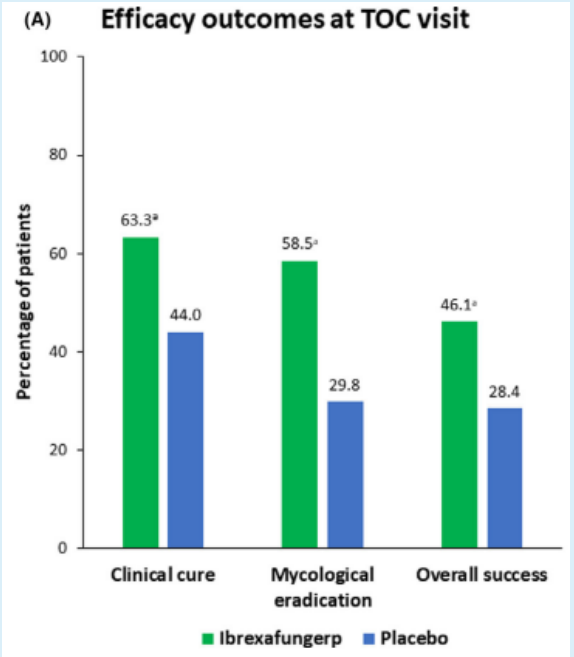
Efficacy and safety of oral ibrexafungerp for the treatment of acute vulvovaginal candidiasis: a global phase 3, randomised, placebo-controlled superiority study (VANISH 306)

R Sobel,[a] P Nyirjesy,[a] MA Ghannoum,[b] DA Delchev,[c] NE Azie,[d] D Angulo,[e] IA Harriott,[f] K Borroto-Esoda,[g] JD Sobel[h]

Ibrexafungerp 300mgx2 1j (n=188) versus placebo (n=84)

Guérison clinique: 63,3% vs 44%
Éradication mycologique: 58,5% vs 29,8%
Succès global: 46,1% vs 28,4%
Résolution à J25: 73,9% 52,4%
EI: 14,8% vs 4% (digestifs++)

Supériorité démontrée



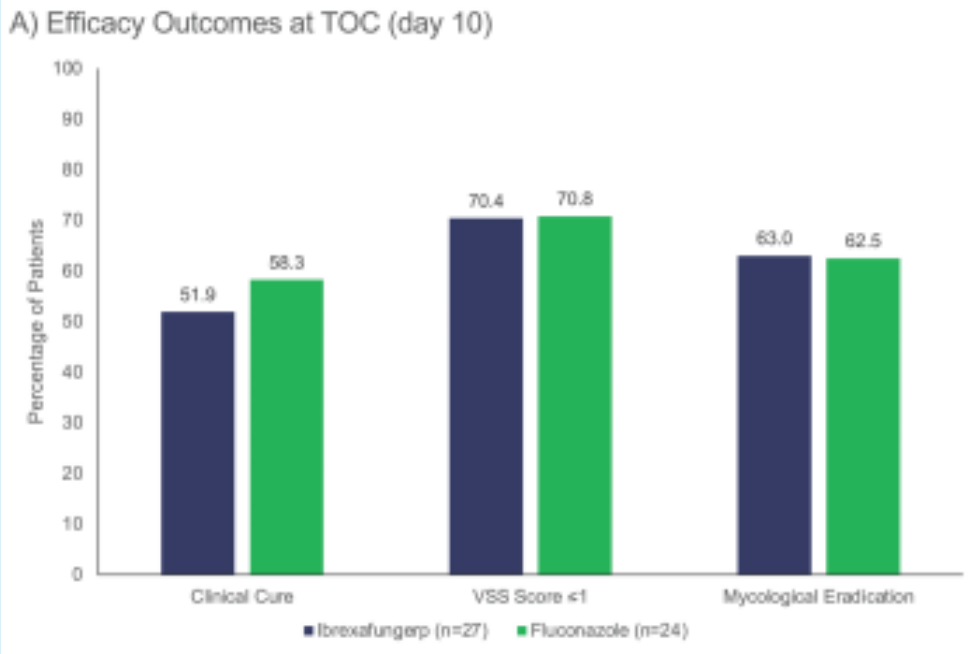
Phase 2 Randomized Study of Oral Ibrexafungerp Versus Fluconazole in Vulvovaginal Candidiasis

Paul Nyirjesy,[1] Jane R. Schwebke,[2] David A. Angulo,[3] Itzel A. Harriott,[3] Nkechi E. Azie,[3] and Jack D. Sobel[4]

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE
CID 2022:74 (15 June)

- 186 patientes, 6 groupes thérapeutiques différents
  - 5 posologies différentes d'ibrexafungerp, ou FCZ 150 mg monodose

- 30 patientes dans le bras ibrexafungerp 300mgx2, 32 dans FCZ 150
  - Guérison clinique 51,9% vs 58,3%
  - Éradication mycologique 63% vs 62,5%
  - Succès à J25: 40,7% vs 41,7%
  - EI: 46,7% vs 25%



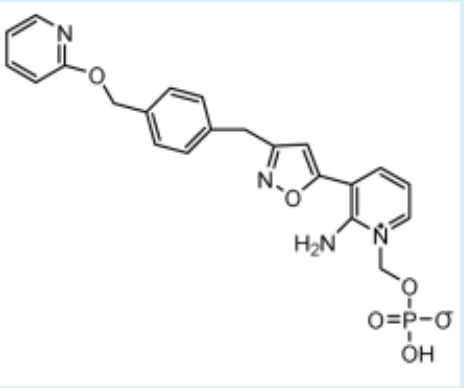
MSG-10: a Phase 2 study of oral ibrexafungerp (SCY-078) following initial echinocandin therapy in non-neutropenic patients with invasive candidiasis

Andrej Spec[1]*, John Pullman[2], George R. Thompson III[3], William G. Powderly[1], Ellis H. Tobin[4], Jose Vazquez[5], Stephen A. Wring[6], David Angulo[6], Silvia Helou[6] and Peter G. Pappas[7] on behalf of the Mycoses Study Group†

Journal of Antimicrobial Chemotherapy
JAC

- 22 patients avec candidose invasive traités par échinocandine
- Randomisés 1:1:1 en 2 bras ibrexafungerp (1000 mg J1 puis 500 mg/j ou 1250 mg J1 puis 750 mg/j) vs SOC (FCZ oral ou micafungine IV)
- Réponse favorable: 17/22 patients (77%)
  - 71% pour ibrexa 500 ; 86% pour ibrexa 750 ; 75% pour SOC

FOSMANOGEPIX



- Inhibiteur de Gwt1
  - Enzyme nécessaire au transport des mannoprotéines membranaires
  - Qui permettent l'adhérence aux muqueuses et épithéliums
- Prodrogue transformée en Manogepix par les phosphatases
- Voie orale et IV, biodisponibilité 90%
- Bonne diffusion tissulaire
- Spectre large: *Candida* spp y compris R azolés et candines ; *Cryptococcus* ; *Aspergillus* ; *Fusarium* ; *Scedosporium* ; *L. prolificans*
- Pas d'activité sur *C. krusei*, activité modeste sur les Mucorales

FOSMANOGEPIX: DÉVELOPPEMENT

- 4 études de phase I
  - Bonne tolérance IV et PO
- Données d'efficacité dans de petites études et séries:
  - 20 patients avec candidémie: guérison 16/20, bonne tolérance
  - 12 patients avec fusariose: 10 évolutions favorables
  - 9 patients avec infection à *C. auris*: succès 8/9
- Étude de phase 3 dans les candidémies/candidoses invasives prévue (NCT05421858)
- Étude envisagée dans l'aspergillose et les IFI à autres filamenteux

Hoenigl M et al., Drugs 2021
Pappas PG et al., IDWeek 2020
Dadwal S et al., ECCMID 2021
Kullberg BB et al., ECCMID 2021

OLOROFIM

- Nouvelle classe: les orotomides
  - Inhibe une enzyme fongique impliquée dans la synthèse des pyrimidines, la dihydro-orotate déshydrogénase
  - Sans activité croisée sur la dihydro-orotate déshydrogénase humaine
- Voie orale, biodisponibilité 45%
- Bonne diffusion tissulaire, y compris cérébrale
- Efficacité temps-dépendante
- Métabolisé par le CYP450
- Semble plutôt bien toléré mais peu de données pour l'instant

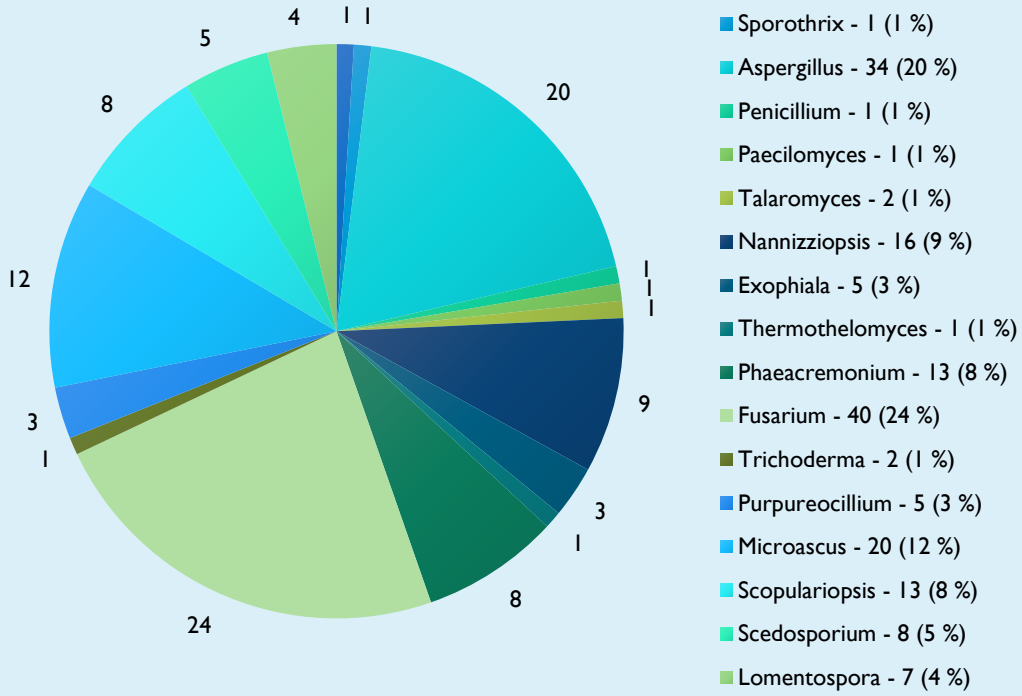
- **Pas d'activité sur les levures** ou les Mucorales
- Activité sur *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium*, mycoses endémiques

- Pas de données cliniques publiées
- Mais quelques case reports présentés en congrès (2 cas d'infections disséminées à *L. prolificans*, 1 coccidioïdomycose)

- Études en cours dans l'AI (NCT05101187), les IFI avec possibilités thérapeutiques limitées (NCT03583164)

OLOROFIM: DONNÉES *IN VITRO*

- 160 filamenteux collectés par le CNRMA (espèces nouvelles ou difficiles à traiter). Sensibilité si CMI ≤ 0,5 mg/L
- CMI très basses pour la très grande majorité, y compris espèces habituellement multirésistantes comme *Fusarium*, *Scedosporium* et certains *Aspergillus* non *fumigatus*
- Les isolats d'*Aspergillus fumigatus* résistants aux azolés étaient tous sensibles à l'olorofim



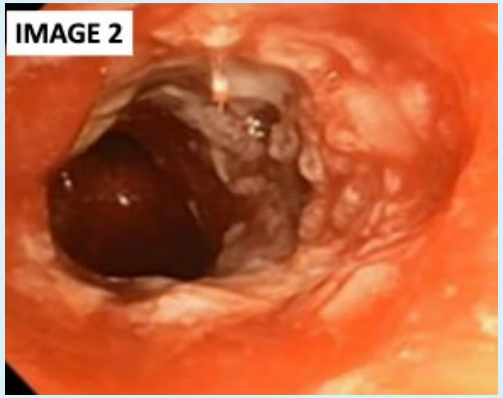
D'après Lanternier F et al., Poster E0594

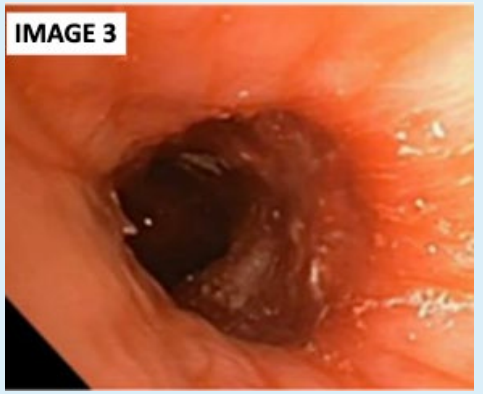
QUELQUES DONNÉES CLINIQUES

- Série de 5 cas d'infections à *Scopulariopsis spp*. dans le cadre de l'étude 32, ouverte non comparative (NCT03583164)
- 2 réponses partielles et 3 réponses complètes à J84, dont une chez un patient avec IFI à *Microascus spp*., et une dans une infection à *S. brevicaulis* après transplantation pulmonaire, avec réponse rapide au traitement

Bronchoscopie à J-4 (image 1), J10 (image 2) et J22 (image 3) du traitement par olorofim







D'après Hammond S et al., Poster E0590

QUELQUES DONNÉES CLINIQUES

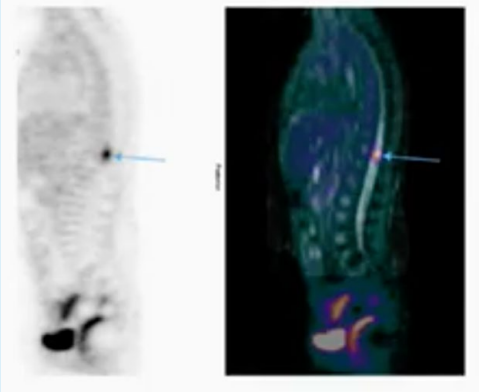
- Série de 17 patients de l'étude 32 (9 immunodéprimés) infectés par *Lomentospora prolificans* en impasse thérapeutique (échec de traitement : 23,5 %, résistance documentée à tous les autres ATF : 65 %)
- Taux de réponse 47 % sous olorofim, bénéfice similaire quels que soient le statut immunitaire ou la sévérité de l'infection

Résultat à 84 jours	Tous patients avec IFI à *L. prolificans*		
	IFI active non contrôlée (n = 15)	Pas d' IFI active non contrôlée (n = 2)	Total (n = 17)
MORTALITÉ TOUTES CAUSES	0	0	0
SUCCÈS			
Réponse complète	1 (7 %)	1 (50 %)	2 (12 %)
Réponse partielle	5 (33 %)	1 (50 %)	6 (35 %)
Succès (RC+RP)	6 (40 %)	2 (100 %)	8 (47 %)
ÉCHEC			
Stable	6 (40 %)		6 (35 %)
Progression	2 (13 %)		2 (12 %)
Données manquantes	1 (7 %)		1 (6 %)

D'après Slavin M et al., com. O1135

QUELQUES DONNÉES CLINIQUES

- Série de 3 patients infectés par *Microascus* spp.
  - Un patient de 17 ans, pneumopathie à *M. melanosporus* à la suite d'un traumatisme thoracique grave. Après échec du voriconazole, traitement par terbinafine puis association olorofim et guérison en 6 semaines
  - Deux patients transplantés pulmonaires immunodéprimés infectés par *M. cirrosus* ; guérison après 6 à 9 mois de traitement
- Enfant de 8 ans traitée pour LAM, très nombreuses complications infectieuses, dont une pneumopathie à *A. fumigatus* traitée par L-AmB puis voriconazole. Évolution favorable initiale, puis progression du nodule pulmonaire et apparition d'une lésion médullaire, biopsiée ➔ PCR positive pour *A. fumigatus* R aux azolés (mutation TR34). Switch du voriconazole pour L-AmB, mais néphrotoxicité à M5 ; instauration olorofim oral en monothérapie, résolution de l'infection en 9 mois.



D'après Faure E et al., com. O1223, et Warris A et al, com. O1222

OPELCONAZOLE (PC945)

- Premier azolé inhalé, concentrations pulmonaires élevées
- Faible diffusion systémique ➔ faible risque d'EI et d'interactions
- Activité large sur les levures et les moisissures (dont *Candida*, *Aspergillus*, *Rhizopus*)
- Peu de données cliniques pour l'instant
  - Semble bien toléré sur le plan respiratoire
  - Une étude dans la mucoviscidose et une chez le greffé pulmonaire interrompues au début de la pandémie
  - Une étude en cours chez le greffé pulmonaire (NCT05037851)
  - Une étude en cours en association dans l'aspergillose réfractaire (NCT05238116)

Antifongique	Classe	Aspects nouveaux	Place future	Situations cliniques particulières	Avantages	Limites	Posologie standard dans les essais cliniques
Fosmanogepix/Manogepix	N-phosphono-oxyméthyl	Inhibition de Gwt1, bloque la maturation des protéines à ancrage GPI	IFI à *Candida* (sauf *krusei*), *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium*, Mucorales, *Crypcococcus* Mycoses endémiques	Infections difficiles à traiter	Activité sur des champignons ayant peu de possibilité de traitements Bonne tolérance Synergie avec AmB	Activité variable sur Mucorales Pas d'activité sur *C. krusei*	IFI: 1000mg IVx2 J1, puis 600 mg/j IV ; relais oral possible à 700mg/j
Ibrexafungerp	Triterpénoïde	Inhibition de la glucane synthase via un site différent	Candidoses invasives dont *C. auris* et *C. glabrata* Aspergillose résistante Candidose vulvo-vaginale	Relais oral Patient ambulatoire	Bonne tolérance Peu d'interactions Bonne diffusion tissulaire Administration orale	Pas d'activité sur Mucorales Forme IV en cours de développement	IFI: 750 mgx2/j PO pendant 2j puis 750mg/j En association aux azolés: 500mgx2 pendant 2j puis 500mg/j CVV: 300mgx2 1 jour
Olorofim	Orotomide	Inhibe la dihydro-orotate déshydrogénase impliquée dans la synthèse des pyrimidines	IFI à filamenteux multi-résistants dont *Aspergillus* et *L. prolificans* Mycoses endémiques dont coccidioïdomycose	Breakthrough infections Infections difficiles à traiter	Activité sur des champignons ayant peu de possibilités thérapeutiques Activité antibiofilm	Spectre limité, pas d'activité sur les levures ou les Mucorales Risque d'interactions, métabolisme via CYP450	Traitement des IFI: 150mgx2/j PO 1 jours, puis 90mgx2/j
Opelconazole	Triazolé	Triazolé inhalé	Aspergillose invasive dont CAPA ABPA Aspergillose pulmonaire chronique	Intolérance aux azolés à forte dose Prophylaxie chez le transplanté pulmonaire, en réanimation	Évite la toxicité systémique Limite les interactions médicamenteuses Concentrations élevés in situ	Application limitée à une faible population de patients et de maladies	Infections invasives: 5mg/j en nébulisation
Rézafungine	Échinocandine	Candine à longue demi-vie	Infections invasives à *Candida*, *Aspergillus*, *Pneumocystis jirovecii*	Patient ambulatoire Prophylaxie en HSCT et TOS	Bonne tolérance Peu d'interactions Administration IV hebdomadaire	Échec de l'administration SC dans les essais Mauvais résultats avec la forme topique dans la candidose vulvovaginale	Traitement et prophylaxie des IFI: 400 mg IV S1, puis 200 mg/ semaine

D'après Hoenigl M et al., Drugs 2021

ET AUSSI

- MAT2203 (encochleated Amphotericin B, CAmB):
  - Formulation orale d'AmB
  - Peu de données pour l'instant (étude ENACT)

- VT-1161, VT-1598, VT-1129
  - Nouveaux triazolés inhibant la CYP51 fongique de manière plus sélective
  - Moins d'impact sur le CYP450
  - VT-1161 (Oteseconazole) plus avancé dans le développement, autorisation FDA en avril 2022 dans les candidoses vaginales récidivantes

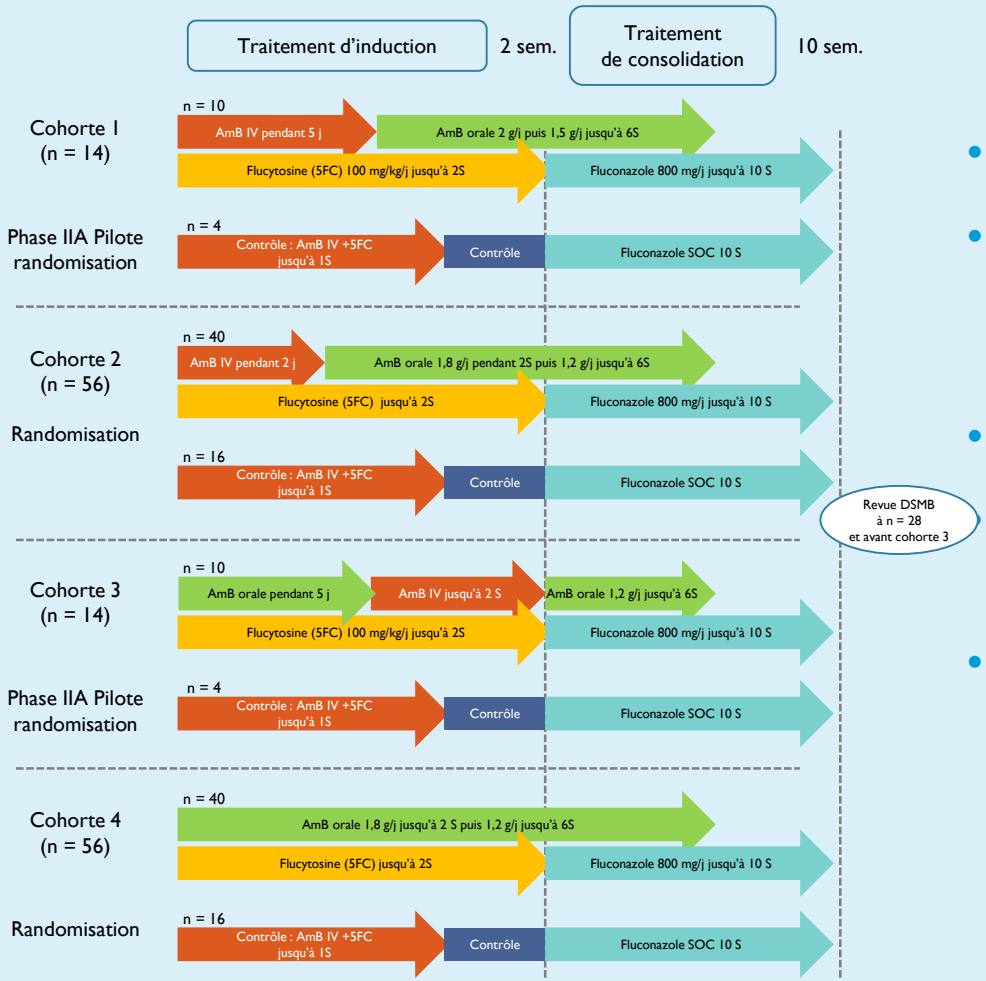
Jacobs SE F1000Research 2022

33rd ECCMID EUROPEAN CONGRESS OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES
Copenhagen, Denmark
15–18 April 2023

Boulware D abstract O1137

PHASE 2 ÉTUDE ENACT

Schéma de l'étude

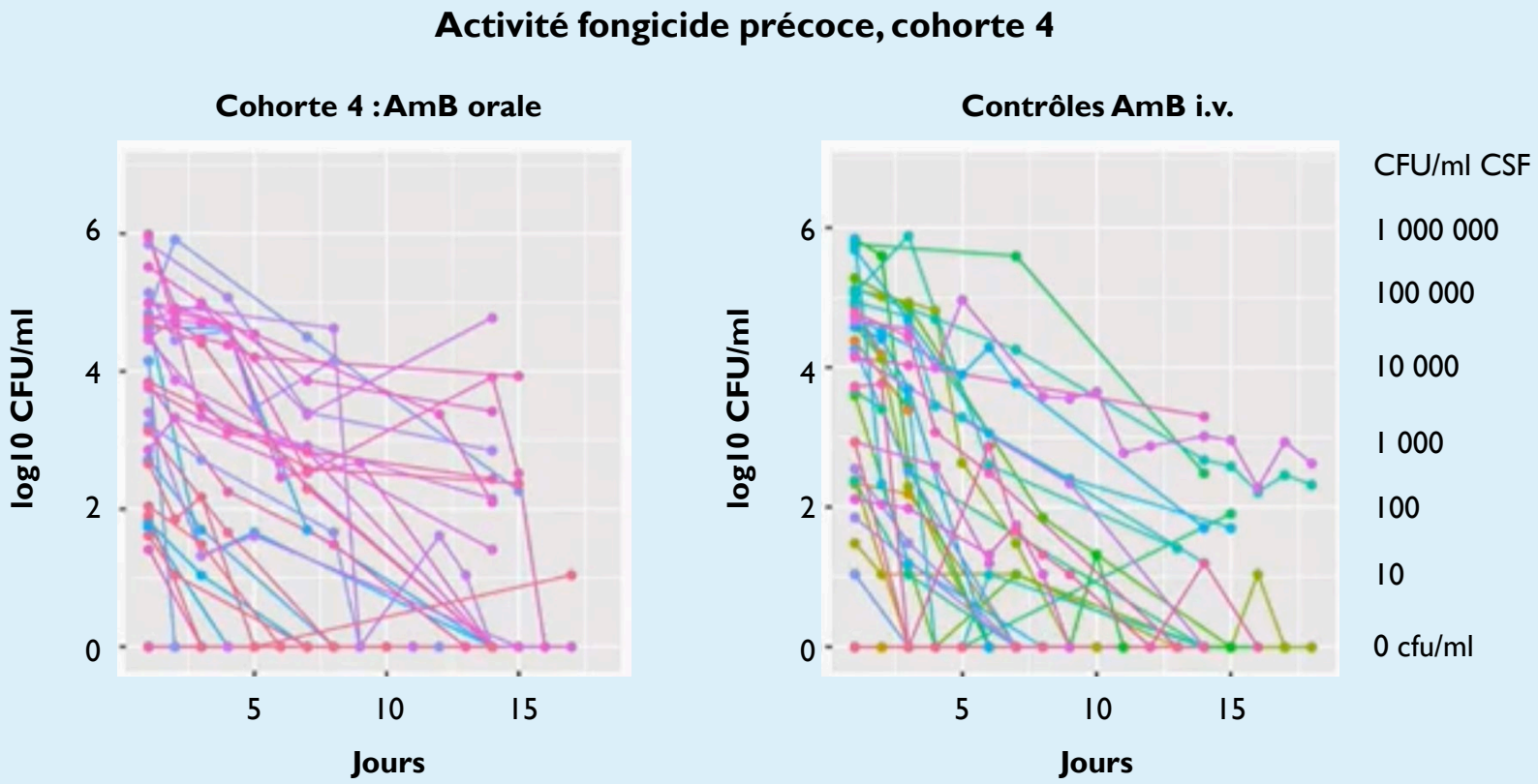


- Objectif : évaluer l'efficacité et la sécurité de MAT2203 (Lipid NanoCrystal Oral AmB) dans le traitement de la méningite à cryptocoque (MC).
- Essai ouvert, randomisé, chez des patients adultes VIH+ avec MC.
- Critère principal : taux d'éradication du cryptocoque dans le LCR (activité fongicide précoce : AFP) évalué sur des ponctions lombaires répétées jusqu'à S2.
- Inclusion de 4 cohortes, 141 patients au total.
- Bras contrôle dans toutes les cohortes: AmB+5FC 1 semaine puis FCZ jusqu'à S10
- Bras expérimental: 5FC jusqu'à S2 puis FCZ jusqu'à S10 + AmB/LNC-AmB variable

Objectif à chaque stade

1. Tolérabilité : ↓ dose de 2 g à 1,8 g/j
2. Efficacité avec dose de charge i.v., puis oral
3. Tolérance et AFP dans le LCR
4. Efficacité avec schéma oral seul

- Cohorte 2 : AFP similaire dans les 2 bras, taux de survie à 19 semaines : 90% dans le bras MAT2203, 85,4% dans le bras AmB déoxycholate
- Cohorte 4 : AFP similaire dans les 2 bras, taux de survie à 19 semaines : 85%



- Tolérance améliorée par rapport à l'AmB déoxycholate

- Principalement EI digestifs modérés avec la forme orale

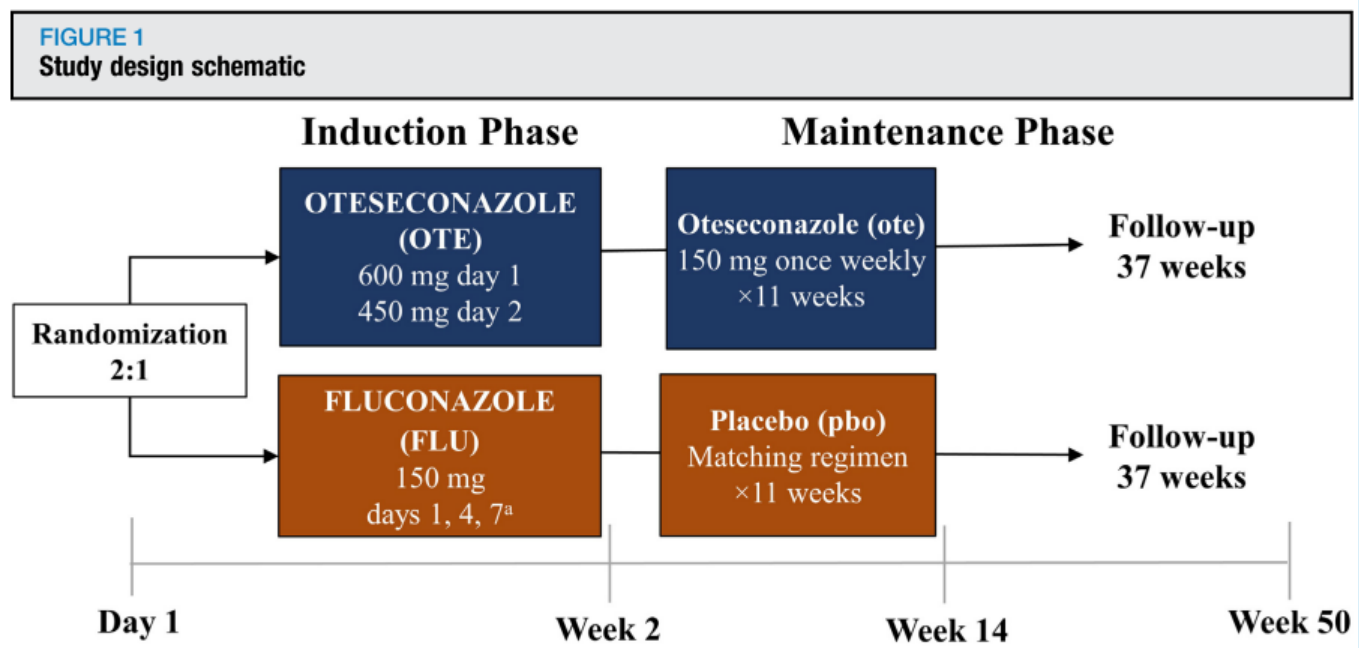
Résultats de tolérance

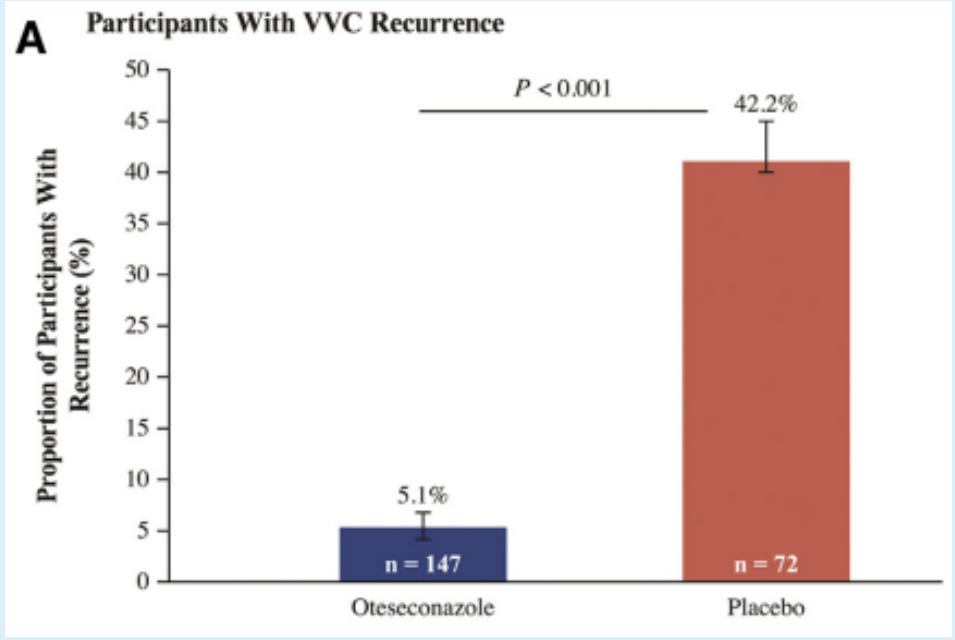
Effets indésirables (EI)	AMB orale précédée de 2 doses AmB IV (Cohorte 2)	AmB orale (Cohorte 4)	AmB IV Contrôles	p
N patients randomisés	40	40	41	
Grade ≥ 3 (sauf EIG)	19 (47,5 %)	17 (42,5 %)	25 (61 %)	0,12
Nombre total d'EI cliniques grade ≥ 3 (sauf EIG)	38	32	48	
EI graves (EIG) Participants avec ≥ 1 EIG Nombre total d'EIG	 11 14	 14 18	 11 10	0,68
EI biologiques				
Participants avec EI grade ≥ 3 Grade 3 Grade 4	 12 (30 %) 2 (5 %)	 6 (15 %) 11 (27,5 %)	 32 (44 %) 6 (14,6 %)	0,03
Nombre total EI grade 3 Grade 3 Grade 4	 18 7	 13 14	 32 15	
Hémoglobine Grade 3 Grade 4	 6 (15 %) 1 (2,5 %)	 4 (7,5 %) 5 (15 %)	 12 (30 %) 4 (10 %)	0,03
Créatinine Grade 3 Grade 4	 3 (7,5 %) 1 (2,5 %)	 1 (2,6 %) 0 (0 %)	 2 (5 %) 1 (2,5 %)	0,99
Potassium Grade 3 Grade 4	 2 (5 %) 0 (0 %)	 1 (2,6 %) 0 (0 %)	 7 (17,5 %) 1 (2,5 %)	0,02
Sodium Grade 3 Grade 4	 2 (5,0 %) 0 (0 %)	 6 (15,4 %) 1 (2,6 %)	 2 (5 %) 4 (10 %)	0,77

GYNECOLOGY

Phase 3 study evaluating the safety and efficacy of oteseconazole in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis and acute vulvovaginal candidiasis infections

Mark G. Martens, MD, FACOG; Bassem Maximos, MD, MPH, FACOG; Thorsten Degenhardt, PhD; Karen Person, MSc; Stacey Curelop, MPH; Mahmoud Ghannoum, PhD; Amy Flynt, PhD; Stephen R. Brand, PhD





147 patients bras oteseconazole, 72 bras FCZ/placebo

Moins de récurrences sous oteseconazole

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

JP Talarmin

Journée régionale des référents 29/06/2023