



Actualités sur les antifongiques

Jean-Philippe Talarmin

GERICCO 2023

Quoi de neuf dans le pipeline?

Jean-Philippe Talarmin

GERICCO 2023

Un pipeline riche!

Pas de nouvelle classe antifongique depuis 2 décennies

Et un seul nouvel ATF autorisé au cours des 10 dernières années (isavuco)

Mais plusieurs molécules en cours de développement clinique

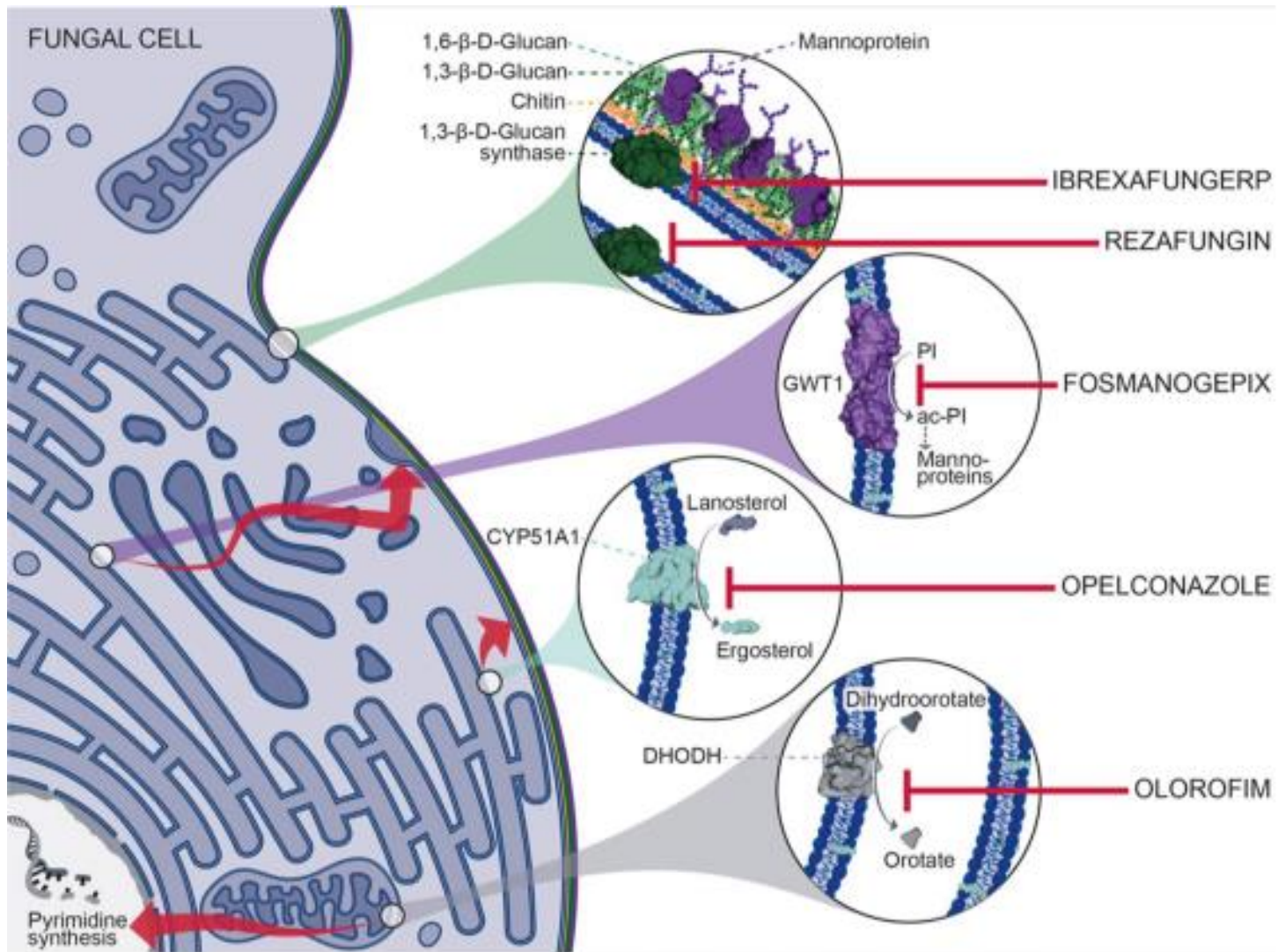
Fosmanogepix: inhibiteur de Gwt1

Ibrexafungerp: premier triterpénoïde (inhibiteur synthèse glucane, site \neq candines)






Olorofim: premier orotomide, inhibiteur de la synthèse des pyrimidines (via inhibition de la dihydro-orotate déshydrogénase)






Opelconazole: nouveau triazolé inhalé

Rezafungine: nouvelle échinocandine

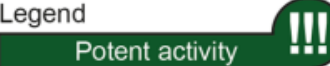
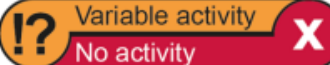
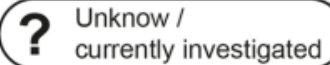



Des spectres larges

Antifungal agents	Fosmanogepix	Ibrexafungerp	Olorofim	Opelconazole	Rezafungin
Pathogens					
 <i>Aspergillus calidoustus</i>	Green	Green	Green		Green
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Green	Green	Green	Green	Green
<i>Azole-resistant A. fumigatus</i>	Green	Green	Green	Red	Green
<i>Aspergillus flavus</i>	Green	Green	Green		Green
<i>Aspergillus lentulus</i>	Green	Green	Green		Green
<i>Aspergillus nidulans</i>	Green	Green	Green		Green
<i>Aspergillus niger</i>	Green	Green	Green	Red	Green
<i>Aspergillus terreus</i>	Green	Green	Green	Green	Green
<i>Aspergillus tubingensis</i>	Green	Green	Green		
 <i>Cunninghamella</i>	Orange	Red	Red		
<i>Lichtheimia</i>	Orange	Red	Red		
<i>Mucor</i>	Orange	Red	Red		
<i>Rhizopus</i>	Orange	Red	Red	Green	
 <i>Fusarium spp.</i>	Green	Red	Orange		
 <i>Alternaria alternata</i>	Orange	Green	Red		
<i>Cladosporium spp.</i>	Green	Green			
<i>Paecilomyces variotii</i>	Green	Orange	Green		
<i>Purpureocillium lilacinum</i>	Green	Red	Orange		
<i>Scopulariopsis spp.</i>	Green	Red	Green		
<i>Rasamsonia spp.</i>	Green		Green		
 <i>Scedosporium spp.</i>	Green	Orange	Green		
<i>Lomentospora prolificans</i>	Green	Orange	Green		

	<i>Candida albicans</i>					
	<i>Candida auris</i>					
	<i>Candida dubliniensis</i>					
	<i>Candida glabrata</i>					
	<i>Candida krusei</i>					
	<i>Candida lusitanae</i>					
	<i>Candida parapsilosis</i>					
	<i>Candida tropicalis</i>					
	<i>Cryptococcus gattii</i>					
	<i>Cryptococcus neoformans</i>					
	<i>Trichosporon asahii</i>					
	<i>Exophiala dermatitidis</i>					
	<i>Malassezia furfur</i>					
	<i>Pneumocystis jirovecii</i>					
	<i>Blastomyces dermatitidis</i>					
	<i>Coccidioides immitis</i>					
	<i>Histoplasma capsulatum</i>					
	<i>Fonsecaea pedrosoi</i>					
	<i>Madurella mycetomatis</i>					
	<i>Talaromyces marneffei</i>					
	<i>Phialophora verrucosa</i>					

Legend

	Potent activity
	Variable activity
	No activity
	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		
<i>C. albicans</i>	≤ 0.25	≥ 1	≤ 0.25	0.06
<i>C. glabrata</i>	≤ 0.12	≥ 0.5	≤ 0.5	0.12
<i>C. tropicalis</i>	≤ 0.25	≥ 1	≤ 0.25	0.12
<i>C. krusei</i>	≤ 0.25	≥ 1	≤ 0.25	0.12
<i>C. parapsilosis</i>	≤ 2	≥ 8	≤ 2	4
<i>C. auris</i>	NA	≥ 4	≤ 0.5	0.5
<i>C. dubliniensis</i>			≤ 0.12	0.12

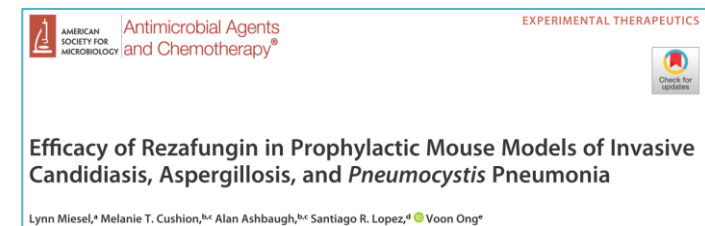
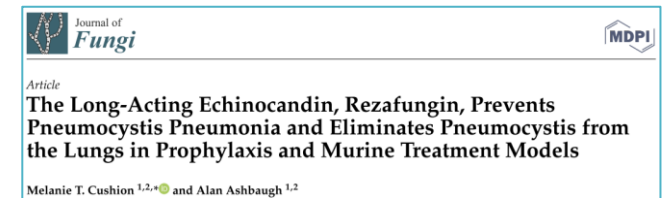
Faible élimination rénale (<1%)

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



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*

Organism/group (no. of isolates)	No. (cumulative %) of isolates inhibited at MIC (mg/L) of:												MIC mg/L ^a		CLSI provisional criterion ^b		
	≤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
<i>Candida albicans</i> (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
<i>Candida glabrata</i> (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
<i>Candida parapsilosis</i> (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
<i>Candida tropicalis</i> (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
<i>Candida krusei</i> (40)		0 (0.0)	1 (2.5)	11 (30.0)	24 (90.0)	4 (100.0)								0.03	0.03	≤0.25	0.12
<i>Candida dubliniensis</i> (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
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>grubii</i> (38)											0 (0.0)	38 (100.0)		>2	>2	–	–
<i>Aspergillus fumigatus</i> (186)	0 (0.0)	4 (2.2)	16 (10.8)	103 (66.1)	53 (94.6)	10 (100.0)								0.015	0.03	–	–
<i>Aspergillus</i> section <i>Flavi</i> (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. Pappas¹²; 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

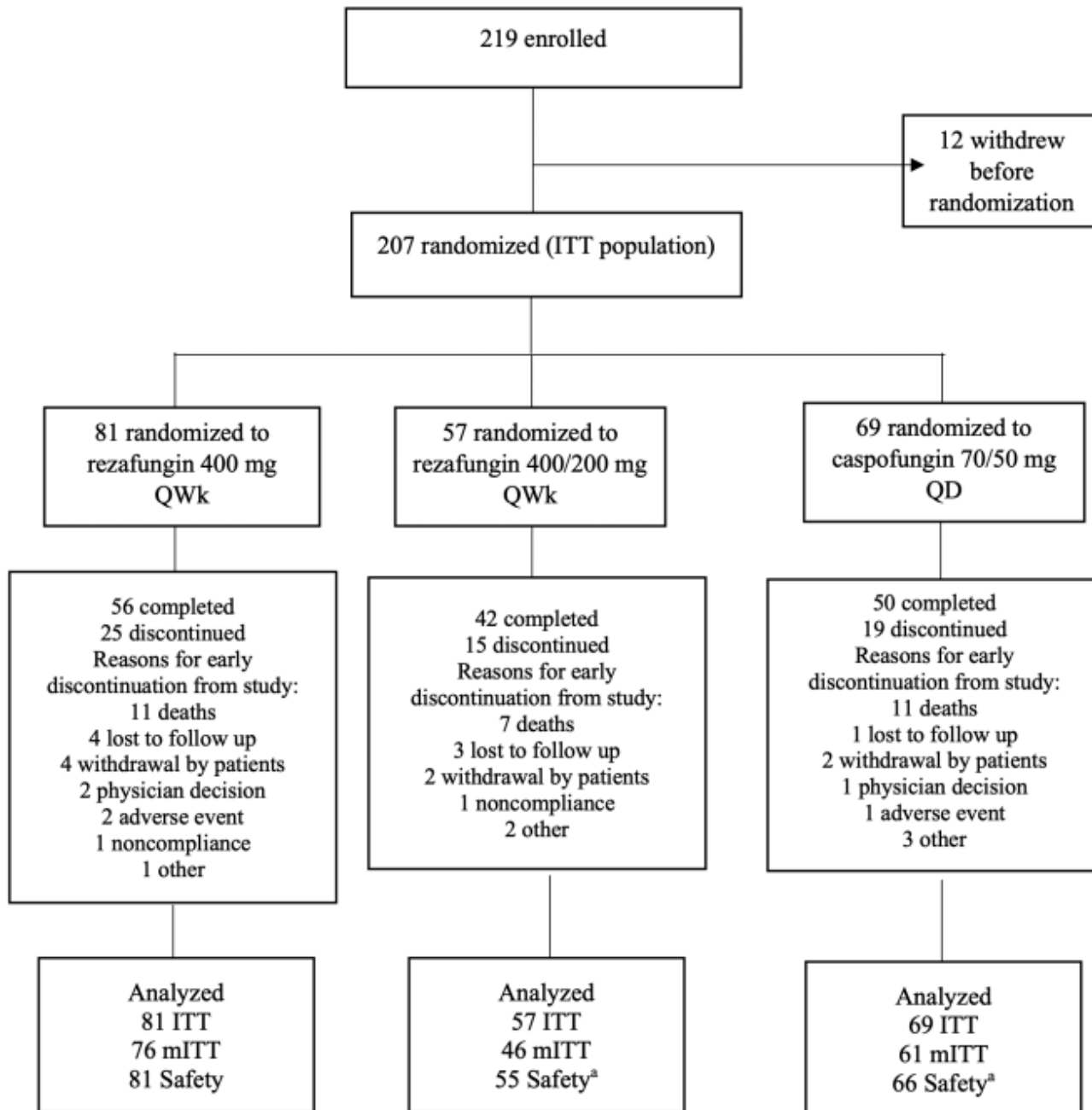
Hépatopathie sévère

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 <48: 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/m ²	25.4 (7.0)	24.5 (6.5)
Absolute neutrophil count, <500 cells per μL†	9 (9%)	6 (6%)

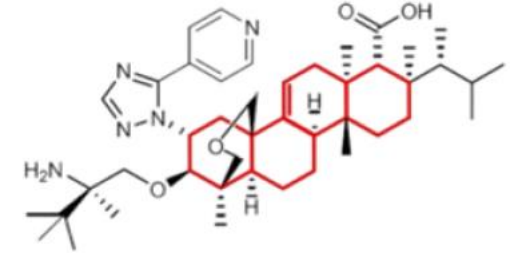
	Rezafungin group (n=93)	Caspofungin group (n=94)	Treatment difference (95% CI)
All-cause mortality at day 30 (US FDA primary outcome)			
Died	22 (24%)	20 (21%)	2.4 (-9.7 to 14.4)*
Known to have died	19 (20%)	17 (18%)	..
Unknown survival	3 (3%)	3 (3%)	..
All-cause mortality at day 30 by diagnosis			
Candidaemia 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)



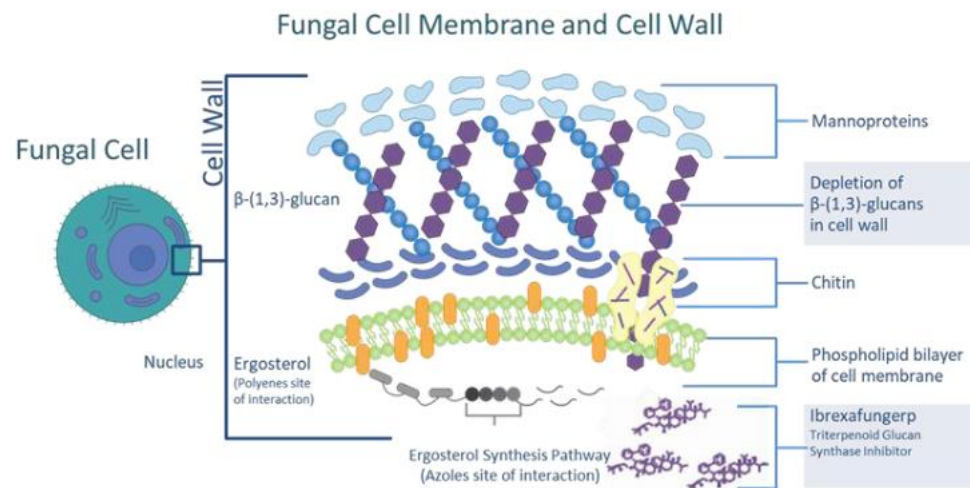
Premier antifongique de la classe des triterpénoïdes

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

T_{1/2} = 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)

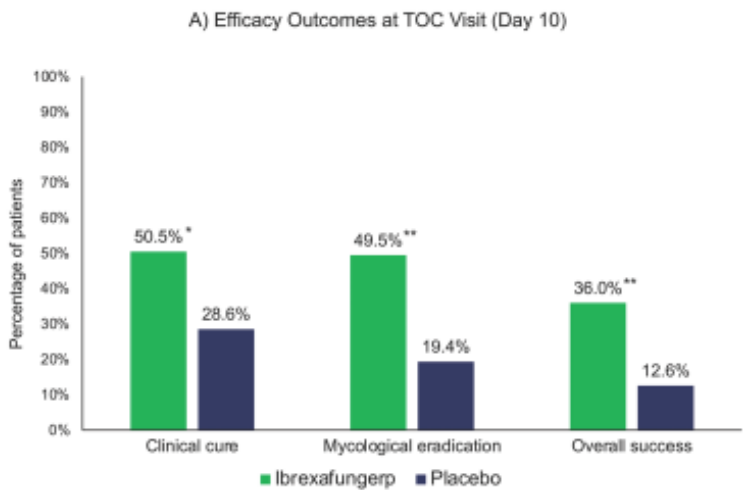
Ibrexafungerp Versus Placebo for Vulvovaginal Candidiasis Treatment: A Phase 3, Randomized, Controlled Superiority Trial (VANISH 303)

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. Sobel¹³

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



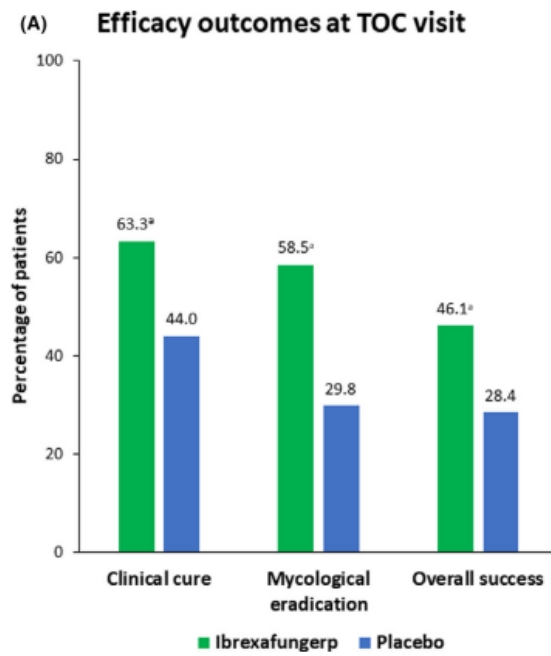
Efficacy and safety of oral ibrexafungerp for the treatment of acute vulvovaginal candidiasis: a global phase 3, randomised, placebo-controlled superiority study (VANISH 306)

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% vs 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. Sobel⁴

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

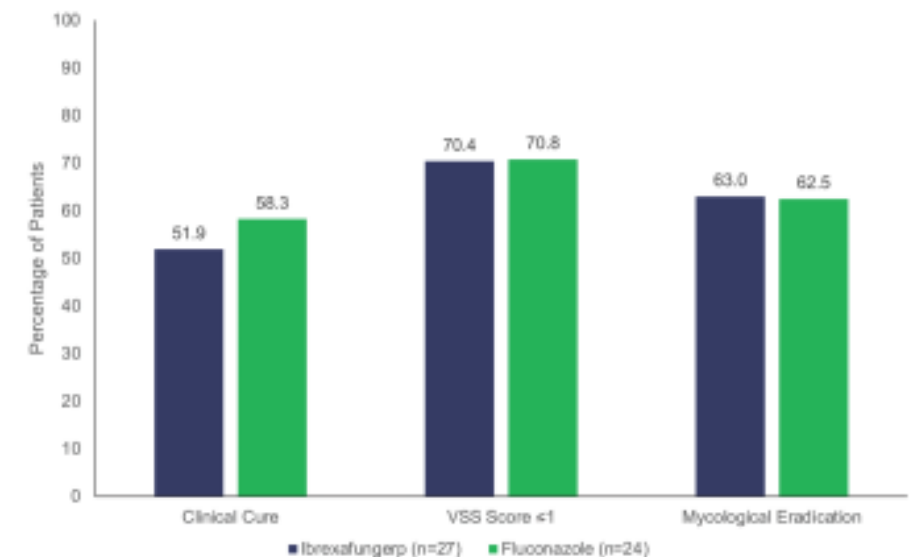
Guérison clinique 51,9% vs 58,3%

Éradication mycologique 63% vs 62,5%

Succès à J25: 40,7% vs 41,7%

EI: 46,7% vs 25%

A) Efficacy Outcomes at TOC (day 10)



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 Pullman², George R. Thompson III³, William G. Powderly¹, Ellis H. Tobin⁴, Jose Vazquez⁵, Stephen A. Wring⁶, David Angulo⁶, Silvia Helou⁶ and Peter G. Pappas⁷ on behalf of the Mycoses Study Group†

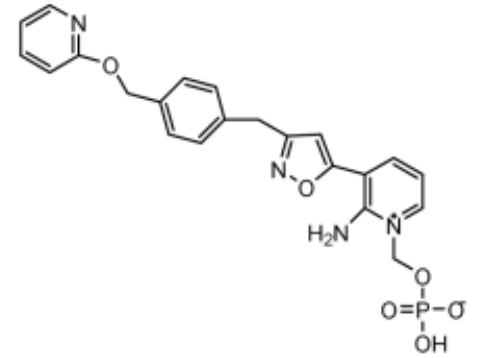
22 patients avec candidose invasive traités par échinocandine

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 1

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

Hoeningl 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)

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 <i>Candida</i> (sauf <i>krusei</i>), <i>Aspergillus</i> , <i>Scedosporium</i> , <i>Fusarium</i> , Mucorales, <i>Cryptococcus</i> 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 <i>C. krusei</i>	IFI: 1000mg IVx2 J1, puis 600 mg/j IV ; relais oral possible à 700mg/j
Ibexafungerp	Triterpénoïde	Inhibition de la glucane synthase via un site différent	Candidoses invasives dont <i>C. auris</i> et <i>C. glabrata</i> 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 <i>Aspergillus</i> et <i>L. prolificans</i> 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 <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i>	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

Et aussi

MAT2203 (encapsulated Amphotericin B, CAmB):

Formulation orale d'AmB

Peu de données pour l'instant

VT-1161, VT-1598, VT-1129

Nouveaux triazolés inhibant la CYP51 fongique de manière plus sélective

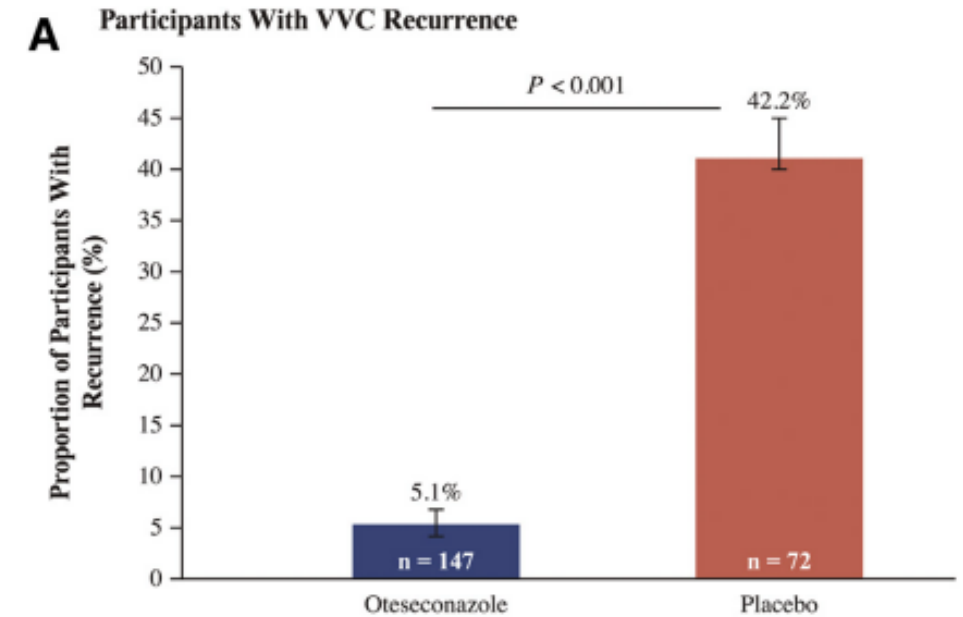
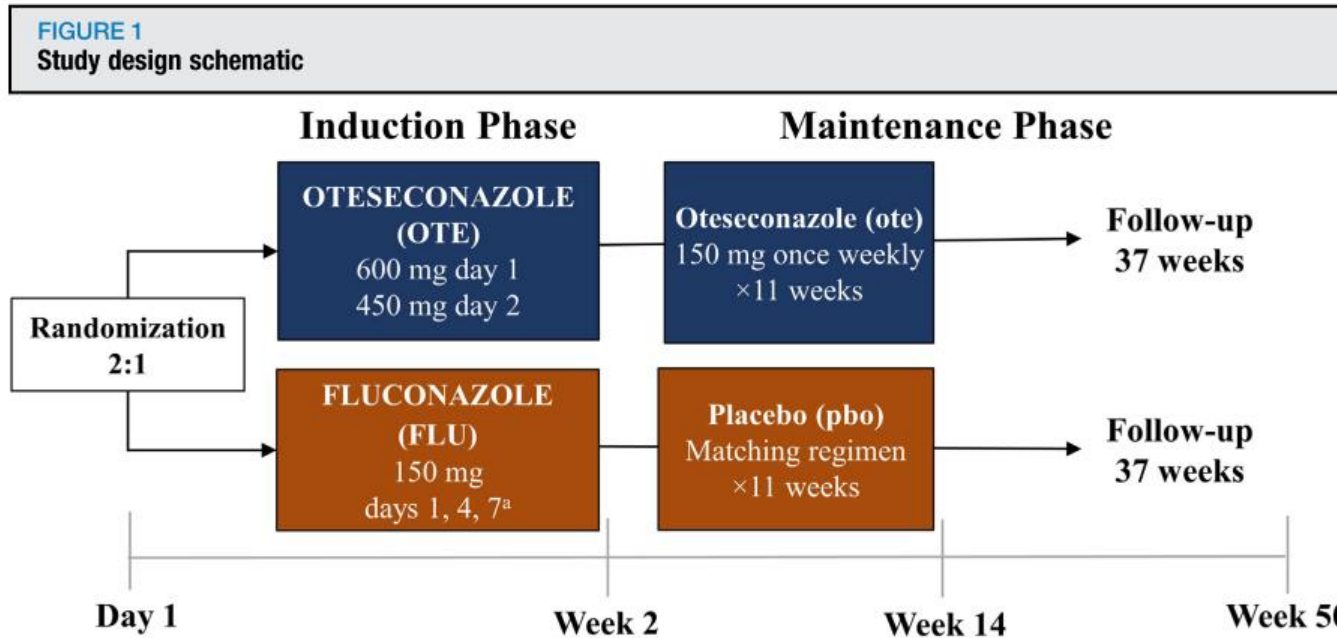
Moins d'impact sur le CYP450

VT-1161 (Oteseconazole) plus avancé dans le développement, autorisation FDA en avril 2022 dans les candidoses vaginales récidivantes

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

Antifongiques actuels: quelles nouveautés?

Jean-Philippe Talarmin

GERICCO 2023

Les antifongiques systémiques

Quatre classes principales actuellement disponibles

Azolés (fluco, vorico, posaco, itraco, isavuco)

Echinoandines (caspofungine, micafungine, anidulafungine)

Pyrimidines (5-FC)

Polyènes (AmB-d, L-AmB)

Egalement

Allylamines (terbinafine)

Griséofulvine

Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial

Johan A Maertens, Galia Rahav, Dong-Gun Lee, Alfredo Ponce-de-León, Isabel Cristina Ramírez Sánchez, Nikolay Klimko, Anne Sonet, Shariq Haider, Juan Diego Vélez, Issam Raad, Liang-Piu Koh, Meinolf Karthaus, Jianying Zhou, Ronen Ben-Ami, Mary R Motyl, Seongah Han, Anjana Grandhi, Hetty Waskin, on behalf of the study investigators*

91 sites, 26 pays, 2013-2019, essai randomisé en DA

AI possibles, probables, prouvées (EORTC 2008)

Posaconazole 300x2 J1 puis 300 mg/j vs voriconazole 6mg/kg/12h J1 puis 4mg/kg/12h

Pas de monitoring pharmacologique pour ne pas biaiser le double aveugle

Critère principal: mortalité à J42

Population ITT: 575 patients (288 posa, 287 vori)

AI prouvées 41 (7%), probables 293 (51%), possibles 160 (28%) ; indéterminées 81 (14%)

	Posaconazole group	Voriconazole group	Treatment difference (95% CI)*	p value
All-cause mortality				
ITT population				
Day 42 all-cause mortality†	44/288 (15%)	59/287 (21%)	-5.3% (-11.6 to 1.0)‡	<0.0001§
Day 84 all-cause mortality	81/288 (28%)	88/287 (31%)	-2.5% (-9.9 to 4.9)	NA
FAS population				
Day 42 all-cause mortality†	31/163 (19%)	32/171 (19%)	0.3% (-8.2 to 8.8)	NA
Day 84 all-cause mortality	56/163 (34%)	53/171 (31%)	3.1% (-6.9 to 13.1)	NA

Non-infériorité démontrée

	Posaconazole group (n=288)	Voriconazole group (n=287)	Treatment difference (95% CI)*
Participants with treatment-emergent adverse events	281 (98%)	280 (98%)	0.0% (-2.8 to 2.8)
Serious	178 (62%)	172 (60%)	1.9% (-6.1 to 9.8)
Deaths	86 (30%)	87 (30%)	-0.5% (-7.9 to 7.0)
Leading to discontinuation of study drug	93 (32%)	102 (36%)	-3.2% (-11.0 to 4.5)
Participants with treatment-related adverse events	86 (30%)	115 (40%)	-10.2% (-17.9 to -2.4)
Serious	16 (6%)	20 (7%)	-1.4% (-5.6 to 2.7)
Deaths	0	3 (1%)	-1.0% (-3.0 to 0.3)
Leading to discontinuation of study drug	18 (6%)	28 (10%)	-3.5% (-8.1 to 1.0)

*Based on Miettinen and Nurminen's method.¹¹

Table 3: Adverse events in the intention-to-treat population

Meilleure tolérance du posaconazole

- EI liés au traitement: 30% posa vs 40% voriconazole
- Arrêt pour EI: 6% posa vs 10% voriconazole

Mais: pas de suivi pharmacologique permettant d'adapter les doses de voriconazole en cas d'EI

Données pharmacologiques en attente de publication?

Posaconazole for prevention of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill influenza patients (POSA-FLU): a randomised, open-label, proof-of-concept trial



Lore Vanderbeke^{1,2}, Nico A. F. Janssen^{3,4}, Dennis C. J. J. Bergmans⁵, Marc Bourgeois⁶, Jochem B. Buil^{4,7}, Yves Debaveye^{8,9}, Pieter Depuydt¹⁰, Simon Feys^{1,2}, Greet Hermans^{2,8}, Oscar Hoiting¹¹, Ben van der Hoven¹², Cato Jacobs², Katrien Lagrou^{1,13}, Virginie Lemiale¹⁴, Piet Lormans¹⁵, Johan Maertens^{1,16}, Philippe Meersseman^{1,2}, Bruno Mégarbane¹⁷, Saad Nseir¹⁸, Jos A. H. van Oers¹⁹, Marijke Reynders²⁰, Bart J. A. Rijnders²¹, Jeroen A. Schouten²², Isabel Spriet^{23,24}, Karin Thevissen²⁵, Arnaud W. Thille²⁶, Ruth Van Daele^{23,24}, Frank L. van de Veerdonk^{3,4}, Paul E. Verweij^{4,7}, Alexander Wilmer^{1,2}, Roger J. M. Brüggemann^{4,27} and Joost Wauters^{1,2*} on behalf of the Dutch-Belgian Mycosis Study Group

Étude randomisée chez 88 patients hospitalisés en réanimation pour grippe grave

Prophylaxie par posaconazole 7j (n=43) versus SOC (n=45)

Exclusion des aspergilloses diagnostiquées <48h après l'admission

21 cas d'aspergillose (IAPA), dont 15 précoces <48h, exclues de l'analyse

6 cas d'IAPA retenus, 2 bras posaconazole (5,4%), 4 bras SOC (11,1%) ; p=0,32

Pas de différence de durée d'hospitalisation ou de mortalité

Isavuconazole

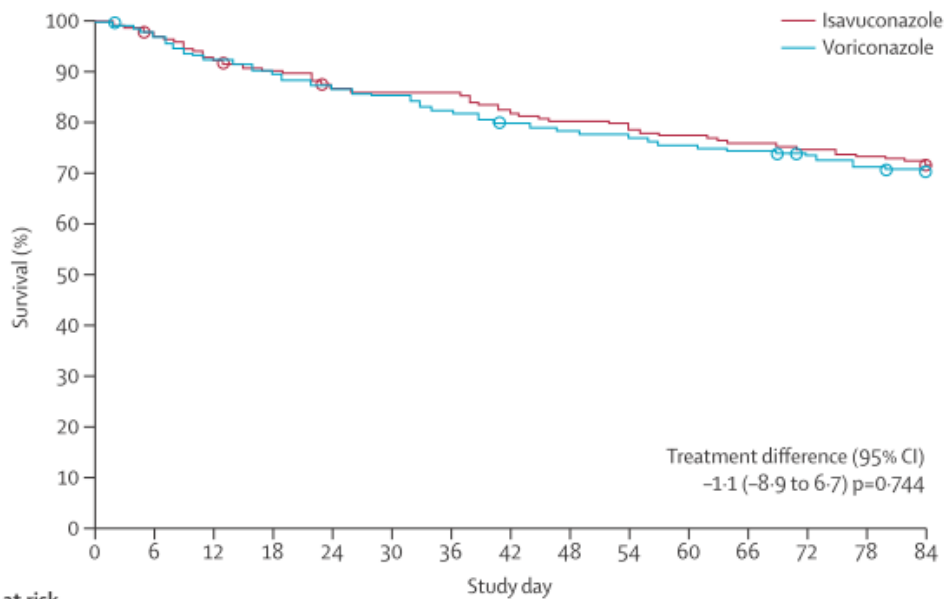
AMM: traitement de:

L'aspergillose invasive

La mucormycose chez les patients pour lesquels le traitement par amphotéricine B est inapproprié

Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial

Johan A Maertens, Issam I Raad, Kieren A Marr, Thomas F Patterson, Dimitrios P Kontoyiannis, Oliver A Cornely, Eric J Bow, Galia Rahav, Dionysios Neofytos, Mickael Aoun, John W Baddley, Michael Giladi, Werner J Heinz, Raoul Herbrecht, William Hope, Meinolf Karthaus, Dong-Gun Lee, Olivier Lortholary, Vicki A Morrison, Ilana Oren, Dominik Selleslag, Shmuel Shoham, George R Thompson III, Misun Lee, Rochelle M Maher, Anne-Hortense Schmitt-Hoffmann, Bernhardt Zeiher, Andrew J Ullmann



Number at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Isavuconazole	258	252	240	232	224	220	220	211	206	204	199	195	192	188	185
Voriconazole	258	253	239	233	225	220	213	206	202	199	194	192	188	182	179

Non-infériorité
Meilleure tolérance

Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis

Francisco M Marty, Luis Ostrosky-Zeichner, Oliver A Cornely, Kathleen M Mullane, John R Perfect, George R Thompson III, George J Alangaden, Janice M Brown, David N Fredricks, Werner J Heinz, Raoul Herbrecht, Nikolai Klimko, Galina Klyasova, Johan A Maertens, Sameer R Melinkeri, Ilana Oren, Peter G Pappas, Zdeněk Ráčil, Galia Rahav, Rodrigo Santos, Stefan Schwartz, J Janne Vehreschild, Jo-Anne H Young, Ploenchan Chetchotisakd, Sutep Jaruratanasirikul, Souha S Kanj, Marc Engelhardt, Achim Kaufhold, Masanori Ito, Misun Lee, Carolyn Sasse, Rochelle M Maher, Bernhardt Zeiher, Maria J G T Vehreschild, for the VITAL and FungiScope Mucormycosis Investigators*

37 patients, dont 21 traités d'emblée par isavuconazole

	Primary treatment group (N=21)	Refractory group (N=11)	Intolerant to other antifungals group (N=5)	Total (N=37)
DRC-assessed overall response at day 42				
Complete response	0	0	0	0
Partial response	3 (14%)	1 (9%)	0	4 (11%)
Stable disease	9 (43%)	4 (36%)	3 (60%)	16 (43%)
Progression of disease	1 (5%)	0	0	1 (3%)
Death	7 (33%)	4 (36%)	2 (40%)	13 (35%)
Missing data	1 (5%)	2 (18%)	0	3 (8%)
DRC-assessed overall response at day 84				
Complete response	1 (5%)	1 (9%)	0	2 (5%)
Partial response	1 (5%)	3 (27%)	1 (20%)	5 (14%)
Stable disease	9 (43%)	0	2 (40%)	11 (30%)
Progression of disease	0	1 (9%)	0	1 (3%)
Death	9 (43%)	4 (36%)	2 (40%)	15 (41%)
Missing	1 (5%)	2 (18%)	0	3 (8%)

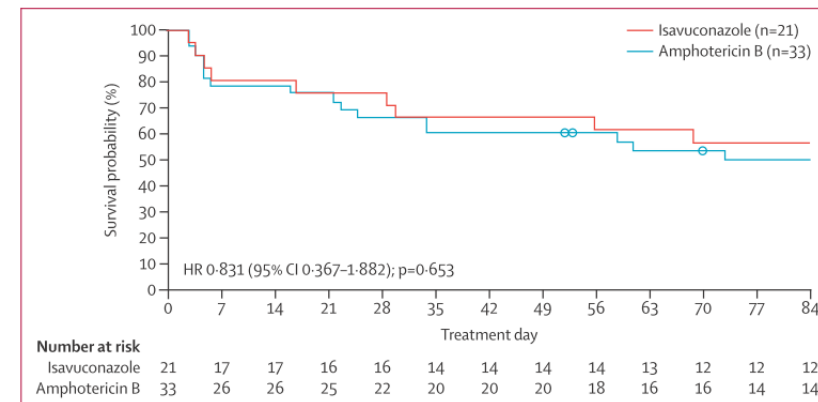


Figure 2: Kaplan-Meier analysis of patients who received isavuconazole as primary treatment (VITAL) compared with amphotericin B-treated matched controls (FungiScope)

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 III¹⁷

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 Ploenchai 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 III¹⁷

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

Incidence of breakthrough fungal infections on isavuconazole prophylaxis compared to posaconazole and voriconazole

Sara A. Scott¹ | Cory Perry¹ | Zahra Mahmoudjafari¹ | Grace A. Martin¹ | Samuel Boyd² | Jeffrey Thompson² | Beth Thomas¹

Étude rétrospective monocentrique, prophylaxie pour allogreffe, LAM, SMD

Cas-témoin 1:2 comparant isavuconazole et vori/posa

42 patients sous isavuco, 81 posaco, 3 vorico

IFI: 16,7% sous isavuco, 10,7% bras contrôle
OR 1,28, IC₉₅ 0,41-4,06, p=0,67

	Isavuconazole (n = 42)	Control (n = 84)	p-Value
IFI, n (%)	7 (16.7)	9 (10.7)	.399
Proven IFI	2 (4.8)	1 (1.2)	
Probable IFI	1 (2.4)	4 (4.8)	
Possible IFI	4 (9.5)	4 (4.8)	
IFI pathogen, n (%)			.690
<i>Candida spp.</i>	0 (0)	1 (1.3)	
<i>Aspergillus spp.</i>	1 (2.4)	3 (3.5)	
Other	1 (2.4)	0 (0)	
None/Unknown	40 (95.2)	80 (95.2)	
Azole Toxicity, n (%)			.087
Hepatotoxicity*	2 (4.8)	14 (16.7)	
QTc prolongation	0 (0)	0 (0)	
Neurotoxicity	0 (0)	0 (0)	
Unknown	40 (95.2)	70 (83.3)	
Death from IFI, n (%)	1 (2.4)	1 (1.2)	1

Isavuconazole as Primary Antifungal Prophylaxis in Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome: An Open-label, Prospective, Phase 2 Study

Prithviraj Bose,¹ David McCue,¹ Sebastian Wurster,² Nathan P. Wiederhold,³ Marina Konopleva,¹ Tapan M. Kadia,¹ Gautam Borthakur,¹ Farhad Ravandi,¹ Lucia Masarova,¹ Koichi Takahashi,¹ Zeev Estrov,¹ Musa Yilmaz,¹ Naval Daver,¹ Naveen Pemmaraju,¹ Kiran Naqvi,¹ Caitlin R. Rausch,⁴ Kayleigh R. Marx,⁴ Wei Qiao,⁵ Xuelin Huang,⁵ Carol A. Bivins,¹ Sherry A. Pierce,¹ Hagop M. Kantarjian,¹ and Dimitrios P. Kontoyiannis²

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

2021

Taux d'IFI prouvée/probable: 3% sous prophylaxie
15% si inclusion des cas possibles.
(6 et 18% à J30 post prophylaxie)

Isavuconazole Is as Effective as and Better Tolerated Than Voriconazole for Antifungal Prophylaxis in Lung Transplant Recipients

Palash Samanta,¹ Cornelius J. Clancy,^{2,3} Rachel V. Marini,⁴ Ryan M. Rivosecchi,⁴ Erin K. McCreary,⁴ Ryan K. Shields,^{2,4} Bonnie A. Falcione,⁴ Alex Viehman,¹ Lauren Sacha,⁴ Eun Jeong Kwak,¹ Fernanda P. Silveira,^{1,2} Pablo G. Sanchez,^{2,5} Matthew Morrell,^{2,6} Lloyd Clarke,⁴ and M. Hong Nguyen^{1,2}

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

2021

Taux d'IFI 6% (17/300) à M6, 8% (23/300) à M12
Pas de différence entre les deux bras
Meilleure tolérance de l'isavuconazole

Efficacy and safety of isavuconazole compared with voriconazole as primary antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients

Yael Bogler^{1,†}, Anat Stern^{1,†,‡}, Yiqi Su¹, Yeon Joo Lee^{1,2}, Susan K. Seo^{1,2}, Brian Shaffer^{2,3}, Miguel-Angel Perales^{2,3}, Genovefa A. Papanicolaou^{1,2} and Dionysios Neofytos^{4,*}

Medical Mycology, 2021, 59, 970–979

210 patients sous vori, 95 sous isavuco
Plus d'arrêts dans le bras vori
Mêmes taux d'IFI (probables/prouvées): 2,9% vs 3,2%

Isavuconazole Prophylaxis in Patients With Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplant Recipients

Lauren Fontana,¹ David S. Perlin,² Yanan Zhao,² Brie N. Noble,³ James S. Lewis II,⁴ Lynne Strasfeld,¹ and Morgan Hakki¹

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

2019

145 patients sous isavuconazole prophylactique, 8,3% IFI
Chez les LAM: IFI = 10,2% sous isavuconazole, 4,1% sous posaconazole, 1,1% sous voriconazole
AI: 6,8% sous isavuconazole, 1,3% sous posaconazole, 0% sous voriconazole

ECCMID 2022 | Lisbonne,
23-26 avril 2022
31st European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases

D'après Khatri A.

116 patients d'onco-hématologie sous prophylaxie par isavuconazole
19 IFI (16,4%)
Probables/prouvées: 13 (11,2%)

9 IFI prouvées
(a) *Fusarium* spp. (3)
(b) *Candida* spp. (2)
(c) *Mucorales* et *Aspergillus* spp. (2)
(d) *Mucor* spp. (1)
(e) *Colletotrichum* spp. (1)

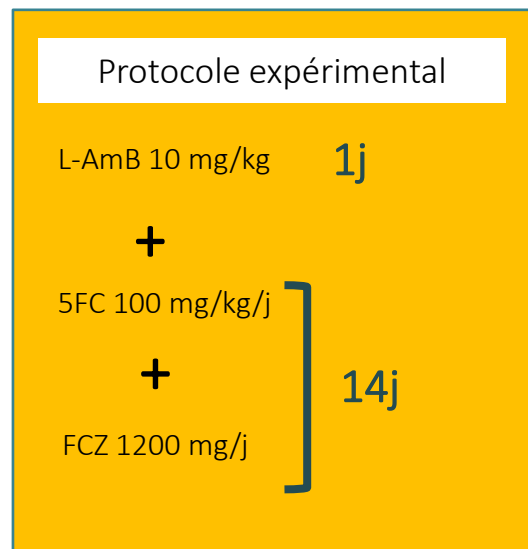
Molécule semblant séduisante pour une utilisation en prophylaxie, mais données contradictoires.
Il manquerait un essai randomisé, mais rien de prévu a priori.

Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis

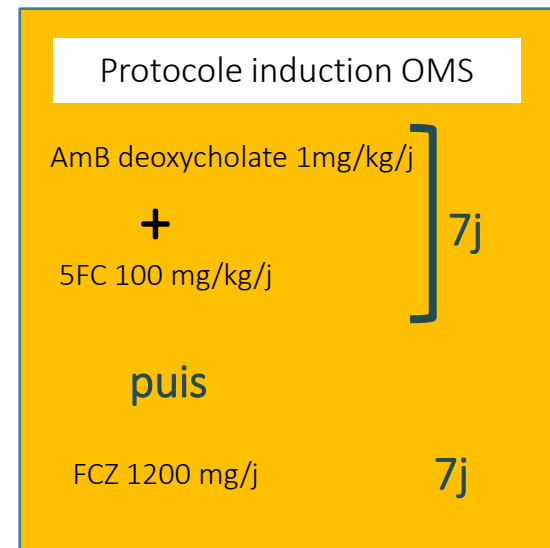
J.N. Jarvis, D.S. Lawrence, D.B. Meya, E. Kagimu, J. Kasibante, E. Mpoza, M.K. Rutakingirwa, K. Ssebambulidde, L. Tugume, J. Rhein, D.R. Boulware, H.C. Mwandumba, M. Moyo, H. Mzinganjira, C. Kanyama, M.C. Hosseinipour, C. Chawinga, G. Meintjes, C. Schutz, K. Comins, A. Singh, C. Muzoora, S. Jjunju, E. Nuwagira, M. Mosepele, T. Leeme, K. Siamisang, C.E. Ndhlovu, A. Hlupeni, C. Mutata, E. van Widenfelt, T. Chen, D. Wang, W. Hope, T. Boyer-Chammard, A. Loyse, S.F. Molloy, N. Youssouf, O. Lortholary, D.G. Laloo, S. Jaffar, and T.S. Harrison, for the Ambition Study Group*

Essai ouvert, randomisé 1:1, contrôlé, de non-infériorité, dans 5 pays d'Afrique
814 patients adultes VIH+ avec 1^{er} épisode de cryptococcose neuroméningée (407 par bras)

Comparant:



VS

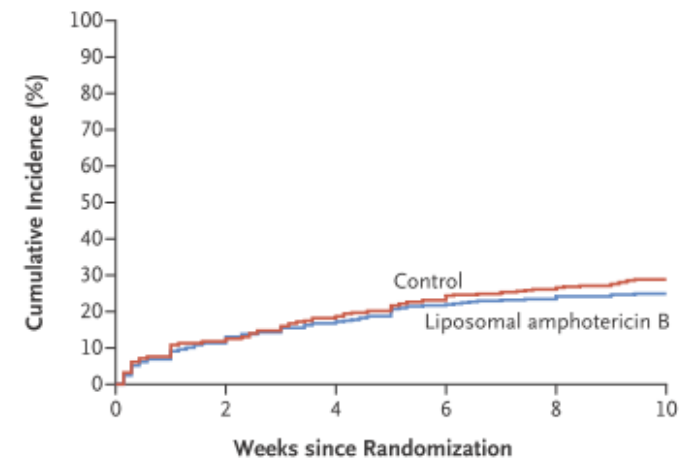


Puis FCZ 800 mg/j pendant 8 semaines
Prophylaxie secondaire FCZ 200 mg/j

Critère principal: mortalité à S10

24.8% L-AmB vs 28.7% AmB-d ($p < 0.001$ pour la non-infériorité)

A All-Cause Mortality at Wk 10



No. at Risk

	0	2	4	6	8	10
Control	407	359	332	311	299	288
Liposomal amphotericin B	407	360	337	317	310	304

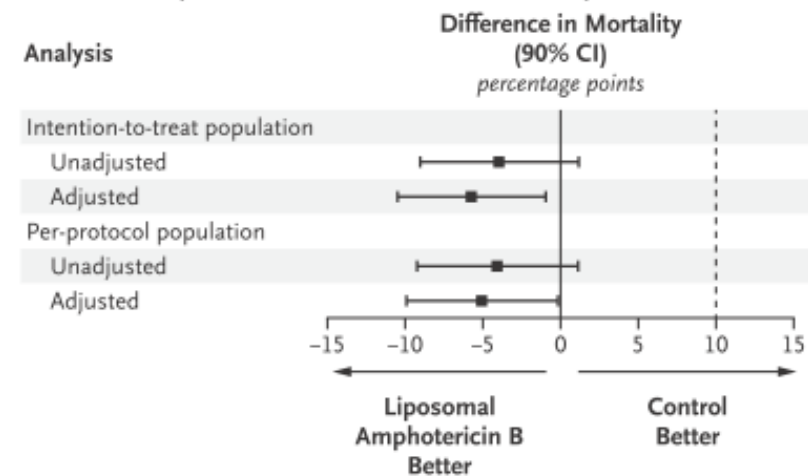
Outcome	Unadjusted Analysis		Adjusted Analysis†			
	Liposomal Amphotericin B	Control	Difference (95% CI)‡	Upper Boundary of One-Sided 95% CI	Difference (95% CI)	Upper Boundary of One-Sided 95% CI
				percentage points	percentage points	
Death from any cause at 10 wk (primary end point)						
Intention-to-treat population						
Deaths — no./total no.	101/407	117/407				
Mortality (95% CI) — %	24.8 (20.7 to 29.3)	28.7 (24.4 to 33.4)	-3.93 (-10.0 to 2.2)	1.2‡	-5.71 (-11.4 to -0.04)	-1.0
Per-protocol population						
Deaths — no./total no.	95/388	113/396				
Mortality (95% CI) — %	24.5 (20.3 to 29.1)	28.5 (24.1 to 33.3)	-4.05 (-10.2 to 2.1)	1.1	-5.04 (-10.8 to 0.8)	-0.2

EI de grade 3-4 à J21

50% L-AmB vs 62.3% AmB-d ($P < 0.001$)

EI de grade 4: 21.7% vs 30.1% ($P = 0.005$)

B Noninferiority for Differences in All-Cause Mortality at Wk 10



(1 → 3)-β-D-Glucan-guided antifungal therapy in adults with sepsis: the CandiSep randomized clinical trial



Frank Bloos^{1,2*}, Jürgen Held³, Stefan Kluge⁴, Philipp Simon^{5,12}, Klaus Kogelmann⁶, Geraldine de Heer⁴, Sven-Olaf Kuhn⁷, Dominik Jarczak⁴, Johann Motsch⁸, Gunther Hempel⁵, Norbert Weiler⁹, Andreas Weyland¹⁰, Matthias Drüner⁶, Matthias Gründling⁷, Patrick Meybohm¹¹, Daniel Richter⁸, Ulrich Jaschinski¹², Onnen Moerer¹³, Ulf Günther¹⁴, Dirk Schädler⁹, Raphael Weiss¹⁵, Christian Putensen¹⁶, Ixchel Castellanos¹⁷, Oliver Kurzai^{18,19}, Peter Schlattmann²⁰, Oliver A. Cornely^{21,22,23,24}, Michael Bauer^{1,2}, Daniel Thomas-Rüddel^{1,2} on behalf of the SepNet Study Group



Essai ouvert randomisé multicentrique dans 18 réanimations en Allemagne

Patients septiques à haut risque de candidose invasive

Nutrition parentérale, chir abdo <7j, ATB >48h, épuration extra-rénale
(exclusion des immunodéprimés)

BDG + hémocultures prélevés 1h et 24h après inclusion

Résultat du BDG disponible en 24h max

Début ATF si ≥ 80 pg/ml (mais arrêt si 1 seul plvt positif et hémoc stériles)

Bras contrôle: traitement selon SOC (résultats BDG non transmis)

339 patients analysés (172 bras BDG, 167 bras SOC)

Pas de différence de mortalité, mais plus d'ATF administrés plus précocement
(48,8% patients traités bras BDG vs 6% bras SOC)

Outcome	BDG-group n = 172	Control-group n = 167	Relative risk (95% CI)	p value
Primary outcome				
28-Day all-cause mortality—no (%)	58 (33.7)	51 (30.5)	1.1 (0.8–1.51)	0.53
Secondary outcomes				
Hospital mortality—no (%)	59 (34.5)	60 (35.9)	0.96 (0.71–1.29)	0.78
Hospital length of stay—days	25.5 (16–41)	28 (17–48)	NA	0.37
ICU mortality- no (%)	48 (27.7)	47 (27.8)	1 (0.7–1.41)	0.99
ICU length of stay—days	11 (6–20)	11 (4–22)	NA	0.70
Antifungal free survival at day 28—no (%)	52 (30.2)	87 (52.1)	2.97 (2.1–4.2)	<0.01
Time to antifungal therapy—days	1.1 (1–2.2)	4.4 (2–9.1)	NA	<0.01
Costs of antifungal therapy—Euro	4451 (1385–6923)	2800 (989–7097)	NA	0.52

Candidémie: 4,6% bras BDG vs 4,1 bras SOC

Candidose invasive: 14,5% vs 13,8%

Se et Sp de 2 BDG positifs:

64,3% et 63,7% pour la candidémie

54,4% et 65,2% pour la candidose invasive

Echinocandins as alternative treatment for HIV-infected patients with *Pneumocystis pneumonia*

Yu-Shan Huang^a, Chun-Eng Liu^b, Shih-Ping Lin^c, Chen-Hsiang Lee^d,
Chia-Jui Yang^{e,f}, Chi-Ying Lin^g, Hung-Jen Tang^h, Yi-Chien Lee^{i,j},
Yi-Chun Lin^k, Yuan-Ti Lee^{l,m}, Hsin-Yun Sun^a,
Chien-Ching Hung^{a,n}, on behalf of the Taiwan HIV Study Group

Étude rétrospective, 2013-2018

34 patients VIH+ avec pneumocystose, avec CI ou échec du TMP-SMX

Traités par échinocandine seule ou en association

2 par candine d'emblée

21 par candine en relais du TMP-SMX

6 par candine + TMP-SMX

5 par candine + clindamycine ou dapsons

Mortalité globale : 20,6%

Mortalité hospitalière : 17,4% si candine seule, 16,7% si association à TMP-SMX

Anidulafungin as an alternative treatment for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients who cannot tolerate trimethoprim/sulfamethoxazole



Po-Yi Chen^a, Chong-Jen Yu^a, Jung-Yien Chien^{a,*}, Po-Ren Hsueh^{a,b,*}

^a Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, National Taiwan University College of Medicine, No. 7 Chung-Shan S. Road, Taipei 100, Taiwan

^b Department of Laboratory Medicine, National Taiwan University Hospital, National Taiwan University College of Medicine, No. 7 Chung-Shan S. Road, Taipei 100, Taiwan



International Journal of Antimicrobial Agents 55 (2020) 105820

170 patients avec pneumocystose

Terrain + clinique + imagerie (RP ou TDM) + PCR positive (crachat, aspiration, LBA)

134 traités par TMP-SMX

36 avec allergie ou intolérance traités par anidulafungine (200 J1 puis 100mg/j)

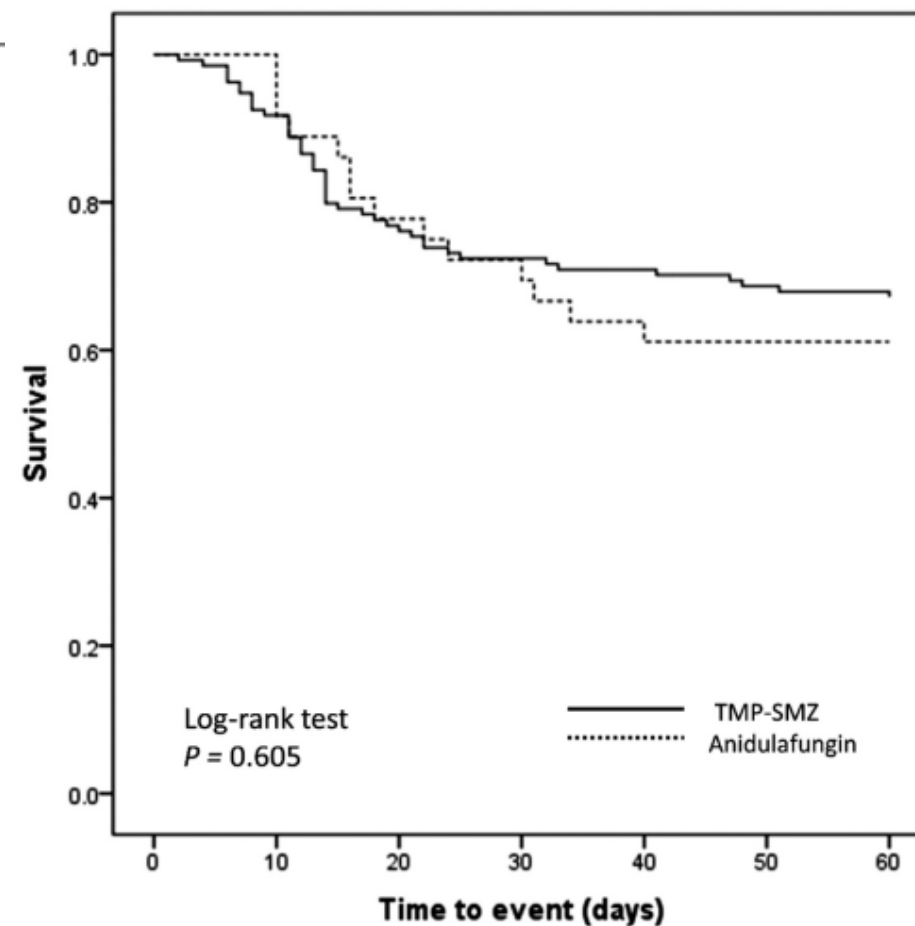
Dont 29 traités initialement par TMP-SMX, switchés pour EI sévère

Mortalité à J60: 34,1%




38,9% sous anidula vs 32,8% sous TMP-SMX, p=0,554

Factors associated with 60-day mortality in the univariate and multivariate analyses

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Alternative therapy with anidulafungin	1.171	0.641–2.136	0.608	1.202	0.645–2.240	0.563
Age \geq 60 years	3.603	2.092–6.205	<0.001	1.840	1.039–3.259	0.036
SpO ₂ /FiO ₂ ratio in first 24 h	0.992	0.989–0.995	<0.001	0.994	0.990–0.998	0.005
Mechanical ventilation in first 24 h	4.172	2.448–7.109	<0.001	2.990	0.667–13.408	0.153
Vasopressor use in first 24 h	4.510	2.547–7.984	<0.001	1.877	0.971–3.628	0.061
ICU admission in first 24 h	3.543	2.058–6.100	<0.001	0.634	0.140–2.876	0.555
HIV infection	0.051	0.007–0.368	0.003	0.102	0.013–0.771	0.027
Solid organ tumour	2.627	1.490–4.632	0.001	1.317	0.720–2.410	0.372
Serum albumin (g/dL)	0.463	0.287–0.748	0.002	1.044	0.650–1.679	0.858
Blood urea nitrogen (mg/dL)	1.005	0.997–1.014	0.220	–	–	–



Efficacy of Trimethoprim–Sulfamethoxazole in Combination with an Echinocandin as a First-Line Treatment Option for Pneumocystis Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis

Hideo Kato ^{1,2,3} , Mao Hagihara ^{1,4}, Nobuhiro Asai ¹, Takumi Umemura ¹ , Yuichi Shibata ¹, Jun Hirai ¹ , Yuka Yamagishi ¹, Takuya Iwamoto ^{2,3} and Hiroshige Mikamo ^{1,*}



4 études rétrospectives retenues dans la méta-analyse

Une taiwanaise, 3 chinoises

Deux chez VIH+, 2 chez VIH- (dont une chez des transplantés cardiaques)

Au total, 301 patients TMP-SMX en monothérapie, 235 en association à une candine

Mortalité: 35,2% en monothérapie, 20,9% en association (OR=2,20)

Bénéfice chez les VIH+

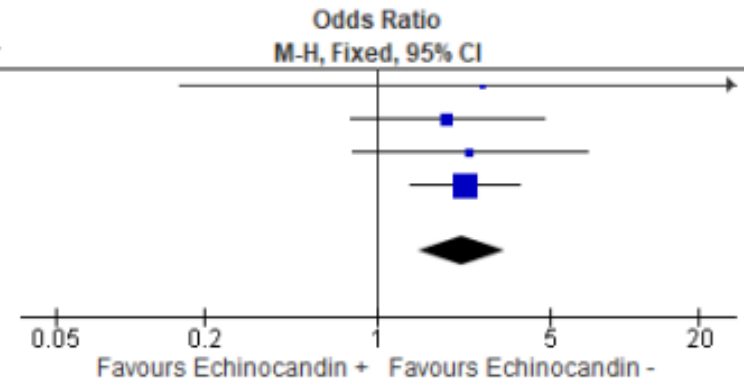
Et chez les VIH- uniquement en cas de PCP sévère

Bonne réponse : 46,5% en monothérapie, 61,2% en association (OR=2,13)

Mais seulement sur 2 études

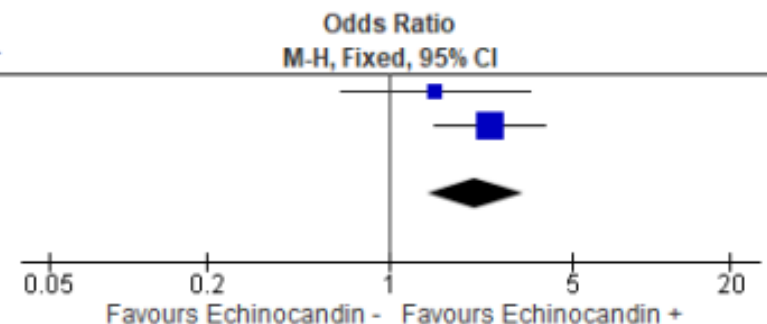
Mortalité

Study or Subgroup	Echinocandin -		Echinocandin +		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Lu Y	2	5	1	5	1.9%	2.67 [0.16, 45.14]	2017
Jin F	33	91	8	35	22.9%	1.92 [0.78, 4.71]	2019
Wang M	14	70	5	52	14.3%	2.35 [0.79, 7.01]	2019
Tian Q	57	135	35	143	61.0%	2.25 [1.35, 3.76]	2021
Total (95% CI)		301		235	100.0%	2.20 [1.46, 3.31]	
Total events	106		49				
Heterogeneity: Chi ² = 0.13, df = 3 (P = 0.99); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 3.79 (P = 0.0002)							



Bonne réponse thérapeutique

Study or Subgroup	Echinocandin +		Echinocandin -		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Jin F	24	35	54	91	30.7%	1.49 [0.65, 3.42]	2019
Tian Q	85	143	51	135	69.3%	2.41 [1.49, 3.91]	2021
Total (95% CI)		178		226	100.0%	2.13 [1.41, 3.23]	
Total events	109		105				
Heterogeneity: Chi ² = 0.96, df = 1 (P = 0.33); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 3.56 (P = 0.0004)							



Meta-analysis of echinocandins combined with trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of *Pneumocystis pneumonia*

Jiayu Guo*, Zhongbao Chen*, Chenyang Kong, Bo Yu, Tianyu Wang, Yalong Zhang, Yiting Liu, Jiangqiao Zhou and Tao Qiu

Department of Organ Transplantation, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan University, Wuhan, China



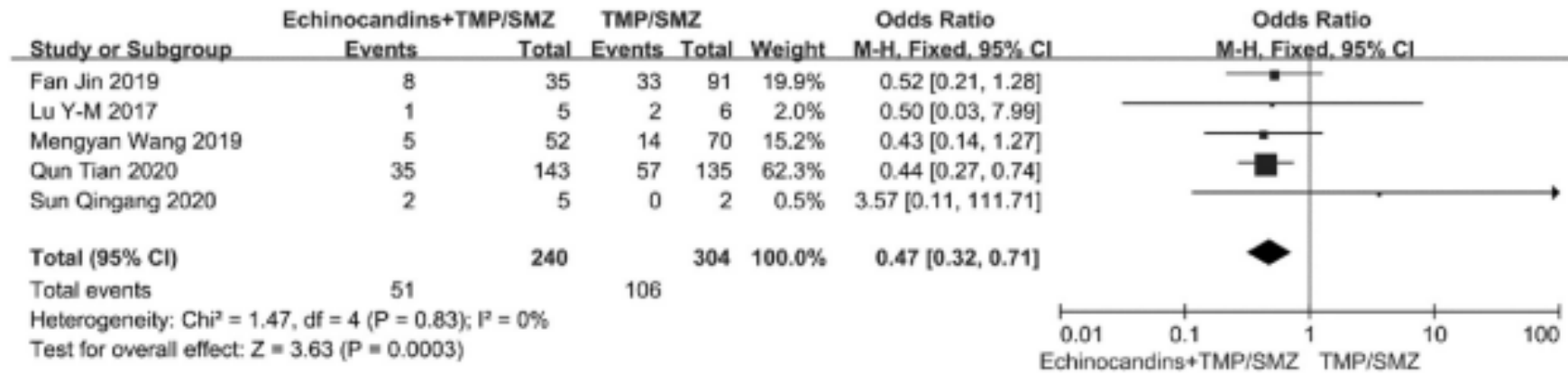
5 études retenues, total de 544 patients

3 chez des VIH+, 1 chez des patients d'hématologie, 1 chez des greffés cardiaques

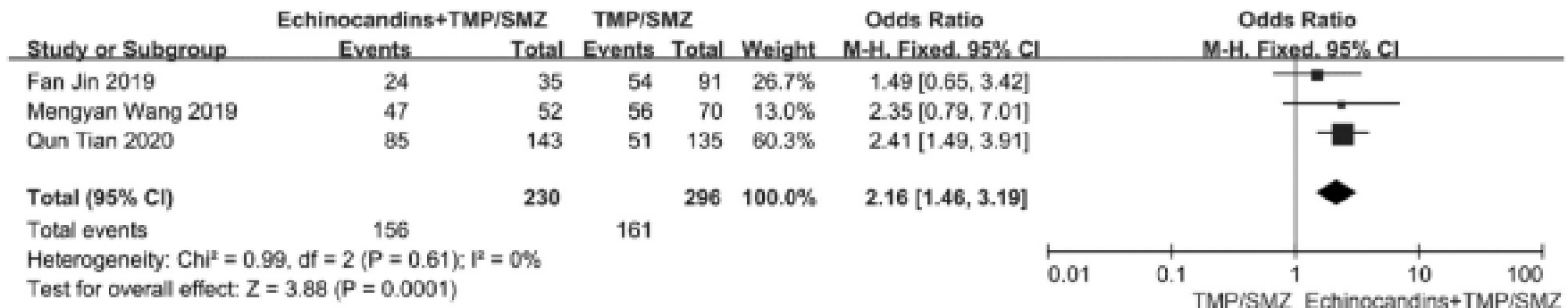
Réduction de la mortalité toute-cause avec la bithérapie (OR=0,47, p=0,0003)

Taux de succès supérieur si bithérapie (OR=2,16, p=0,0001)

Mortalité



Bonne réponse thérapeutique



Recommandations récentes

Global guideline for the diagnosis and management of rare yeast infections: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM



Lancet ID, 2021

Sharon C-A Chen*, John Perfect*, Arnaldo L Colombo*, Oliver A Cornely*, Andreas H Groll, Danila Seidel, Kerstin Albus, João Nobrega de Almeida Jr, Guillermo Garcia-Effron, Nicole Gilroy, Cornelia Lass-Flörl, Luis Ostrosky-Zeichner, Livio Pagano, Tamas Papp, Riina Rautemaa-Richardson, Jon Salmanton-García, Andrej Spec, Joerg Steinmann, Sevtap Arikan-Akdagli, Dorothee E Arenz, Rosanne Sprute, Luisa Duran-Graeff, Tomas Freiberger, Corrado Girmenia, Michelle Harris, Souha S Kanj, Maryam Roudbary, Olivier Lortholary, Joseph Meletiadis, Esther Segal, Felipe Francisco Tuon, Nathan Wiederhold, Tihana Bicanic, Jagdish Chander, Yee-Chun Chen, Po-Ren Hsueh, Margaret Ip, Patricia Munoz, Isabel Spriet, Elvis Temfack, Luis Thompson, Anna Maria Tortorano, Aristeia Velegaki, Nelesh P Govender*

Recommandations communes sur la prise en charge des levures rares.
Dont *Trichosporon*, *Malassezia*, *Rhodotorula*, *Geotrichum*, *Saccharomyces*, etc.

Antifongiques en hématologie: quelle stratégie?

Jean-Philippe Talarmin

GERICCO 2023

Neutropénie fébrile: ATF empirique ou préemptif?

Les IFI sont une complication grave de la NF post-chimiothérapie.

Pour les prévenir et/ou en réduire la mortalité : prophylaxie

Pour les traiter, deux stratégies s'opposent:

Empirique: introduction d'un antifongique en cas de fièvre persistant sous ATB
(ESCMID-ECMM-ERS 2017 : en alternative à la prophylaxie)

Préemptive: ATF débuté en fonction des examens complémentaires (biomarqueurs, prélèvements, imagerie)

IDSA 2016

ATF empirique si patient à haut risque + neutropénie prolongée + fièvre persistant sous ATB large spectre

- AmB lipidique (recommandation forte)
- Échinocandine (recommandation forte)
- Voriconazole (recommandation forte)

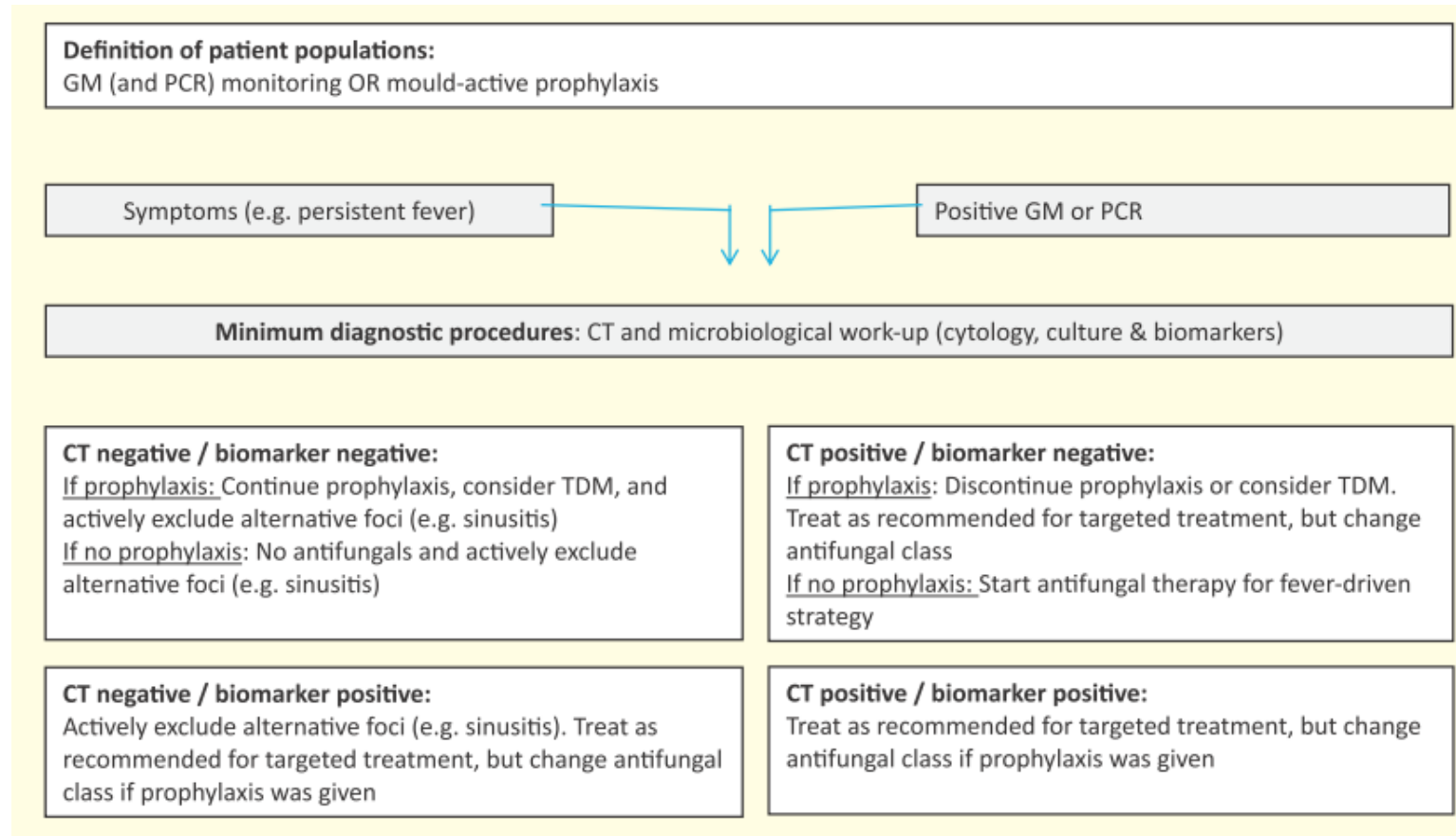
For empiric antifungal therapy, Liposomal AmB (3 mg/kg/day IV), caspofungin (70 mg day 1 IV and 50 mg/day IV thereafter), micafungin (100 mg day), voriconazole (6 mg/kg IV every 12 h for 1 day, followed by 4 mg/kg IV every 12 h; oral therapy can be used at 200–300 mg every 12 h or 3–4 mg/kg q 12 h)

Non recommandé si neutropénie prévisible <10 jours

Pertinence incertaine en cas de prophylaxie anti-aspergillaire.

ESCMID-ECMM-ERS 2017

Deux stratégies : 1) prophylaxie antifongique ; 2) pas de prophylaxie mais biomarqueurs ≥ 2 /semaine



ESCMID-ECMM-ERS 2017

Neutropénie post-chimiothérapie prolongée + fièvre ≥ 96 h malgré ATB

Caspofungine (AI)

L-AmB (BI)

Voriconazole (BII)

Micafungine (BII)

Pre-emptive antifungal therapy versus empirical antifungal therapy for febrile neutropenia in people with cancer

Yu Uneno¹, Haruki Imura², Yosuke Makuuchi³, Kentaro Tochtani⁴, Norio Watanabe⁵

Sept études randomisées incluses dans l'analyse, 1480 participants, NF à haut risque.

Outcome	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Assumed risk with empirical antifungal therapy	Corresponding risk with pre-emptive antifungal therapy			
All-cause mortality	108 per 1000	105 per 1000 (78 to 141)	RR 0.97 (0.72 to 1.30)	1459 (6 RCTs)	⊕⊕○○ low ^a
Mortality ascribed to fungal infection	29 per 1000	27 per 1000 (13 to 55)	RR 0.92 (0.45 to 1.89)	1407 (5 RCTs)	⊕⊕○○ low ^a
Proportion of antifungal agent use (other than prophylactic use)	431 per 1000	306 per 1000 (202 to 452)	RR 0.71 (0.47 to 1.05)	1480 (7 RCTs)	⊕○○○ very low ^b
Duration of antifungal use (days)	The mean duration of antifungal use ranged across control groups from 7 to 20 days	The mean duration of antifungal use ranged across intervention groups from 4.5 to 13.8 days	MD -3.52 (-6.99 to -0.66)	764 (3 RCTs)	⊕○○○ very low ^b
Invasive fungal infection detection	60 per 1000	103 per 1000 (43 to 244)	RR 1.70 (0.71 to 4.05)	1480 (7 RCTs)	⊕○○○ very low ^b

Etudes incluses

1. Aguado, CID 2015
2. Blennow, BMT 2010
3. Cordonnier, CID 2009
4. Hebart, BMT 2009
5. Morissey, Lancet ID 2013
6. Tan, IJID 2011
7. Yuan, Med Sci Monitor 2016

Empiric vs Preemptive Antifungal Strategy in High-Risk Neutropenic Patients on Fluconazole Prophylaxis: A Randomized Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer

Clinical Infectious Diseases

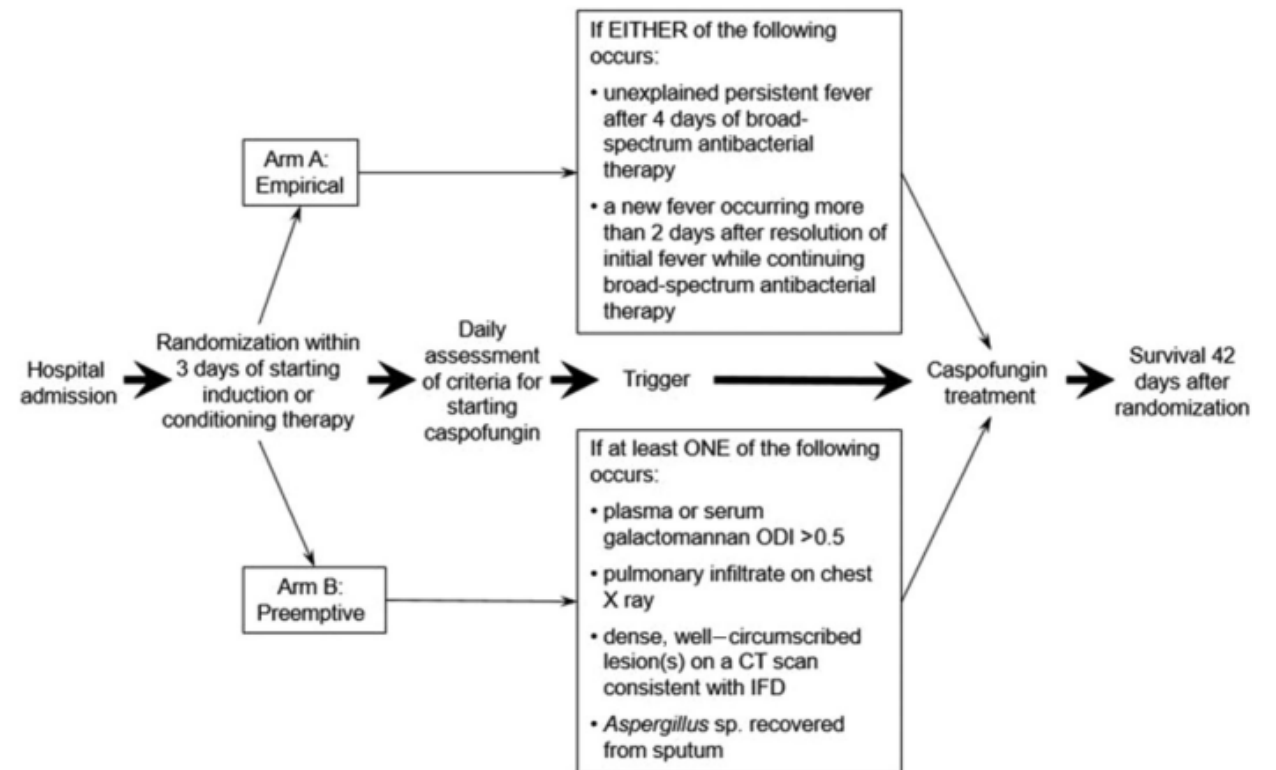
MAJOR ARTICLE

Johan Maertens,¹ Tom Lodewyck,² J. Peter Donnelly,³ Sylvain Chantepie,⁴ Christine Robin,⁵ Nicole Blijlevens,³ Pascal Turlure,⁶ Dominik Selleslag,² Frédéric Baron,⁷ Mickael Aoun,⁸ Werner J. Heinz,⁹ Hartmut Bertz,¹⁰ Zdeněk Ráčil,¹¹ Bernard Vandercam,¹² Lubos Drgona,¹³ Valerie Coiteux,¹⁴ Cristina Castilla Llorente,¹⁵ Cornelia Schaefer-Prokop,³ Marianne Paesmans,⁸ Lieveke Ameye,⁸ Liv Meert,¹⁶ Kin Jip Cheung,¹⁶ Deborah A. Hepler,¹⁷ Jürgen Loeffler,¹⁸ Rosemary Barnes,¹⁹ Oscar Marchetti,^{20,21} Paul Verweij,^{3,6} Frederic Lamoth,²⁰ Pierre-Yves Bochud,²⁰ Michael Schwarzwinger,²² and Catherine Cordonnier,⁵ for the Infectious Diseases Group and the Acute Leukemia Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer

Essai randomisé 1:1 chez patients neutropéniques à haut risque d'IFI

Chimio d'induction ou allo-HSCT

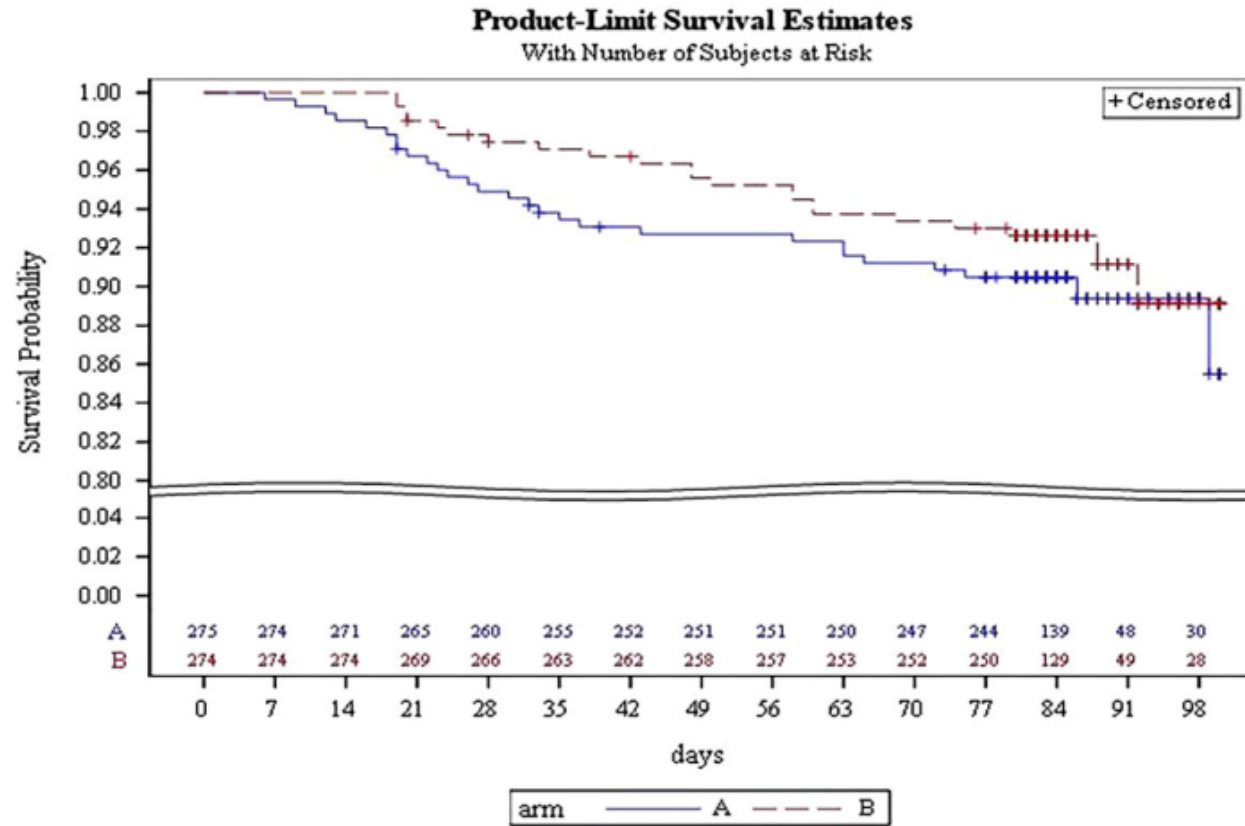
Prophylaxie par FCZ 400 mg/j



549 patients en mITT (275 empirique, 274 préemptif)

Durée de neutropénie 22 jours

Non-infériorité du traitement préemptif à J42 et J84



Overall survival at day 42: Arm A: 93.1% (95% CI, 89.3-95.5%) and Arm B: 96.7% (95% CI, 93.8-98.3%)

IFI probables prouvées: 7,7% (préemptif)
vs 6,6% (empirique), p=NS

Caspofungine: 27% (préemptif) vs 63%
(empirique)

Invasive Fungal Disease	Arm A: Empirical Antifungal Therapy			Arm B: Preemptive Antifungal Therapy			P Value
	n	Rate	95% CI	n	Rate	95% CI	
Acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome	(n = 222)			(n = 216)			
Proven	3	1.4%	.3% to 3.9%	6	2.8%	.1% to 6.0%	.33
Probable	13	5.9%	3.2% to 9.8%	12	5.6%	2.9% to 9.5%	1
Proven or probable	16	7.2%	3.8% to 10.6%	18	8.3%	4.7% to 12.0%	.66
Allogeneic hematopoietic cell transplantation	(n = 53)			(n = 58)			
Proven	1	1.9%	.1% to 10.1%	1	1.7%	.0% to 9.2%	1
Probable	1	1.9%	.1% to 10.1%	2	3.5%	.4% to 11.9%	1
Proven or probable	2	3.8%	.5% to 13.0%	3	5.2%	1.1% to 14.4%	1
All	(n = 275)			(n = 274)			
Proven	4	1.5%	.4% to 3.7%	7	2.6%	1.0% to 5.2%	.38
Probable	14	5.1%	2.8% to 8.4%	14	5.1%	2.8% to 8.4%	1
Proven or probable	18	6.6%	3.6% to 9.5%	21	7.7%	4.5% to 10.8%	.61
Causes of proven IFD							
Candidemia		4			5		
<i>Candida albicans</i>		1			2		
<i>Candida nonalbicans</i>		3			3		
<i>Geotrichum capitatum</i>					1		
<i>Rhizomucor</i> sp.					1		
Causes of probable IFD							
Aspergillosis		14			14		
Documented by positive culture of BAL		3			1		
<i>Aspergillus fumigatus</i>		2			0		
<i>Aspergillus niger</i>		1			0		
<i>Aspergillus</i> species		0			1		
Documented by cytology in BAL		2			0		
Documented by galactomannan in blood		7			10		
Documented by galactomannan in BAL		2			3		

Merci pour votre attention