

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 JANVIER 2021

céfidérocol
FETCROJA 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo- β -lactamases [NDM, VIM, IMP]) et lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La HAS a publié en juin 2019 des recommandations sur l'antibiothérapie des infections à entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte qui précisent la place des carbapénèmes et de leurs alternatives.

Place du médicament

FETCROJA (céfidérocol) est un antibiotique de dernier recours réservé aux patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo-

β -lactamases [NDM, VIM, IMP]), à l'exception d'*Acinetobacter baumannii* et *Stenotrophomonas maltophilia*.

FETCROJA (céfidéocol) ne doit pas être utilisé comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération et pour le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa* sensibles aux carbapénèmes.

L'utilisation de cet antibiotique ne doit être envisagée **qu'en recours**, c'est-à-dire lorsque les options disponibles ne sont pas envisageables.

La Commission précise que, malgré la réponse favorable observée dans les études, les incertitudes liées au surcroît de mortalité observé avec le céfidéocol dans l'étude CREDIBLE-CR, inexpliqué à ce jour, en particulier en cas de pneumopathie ou de bactériémie/sepsis dues à *Acinetobacter baumannii*, ne permet pas de conclure sur l'intérêt de cet antibiotique en cas d'infection due à ce germe. Par ailleurs, l'efficacité clinique n'est pas établie en cas d'infection à *Stenotrophomonas maltophilia* (seulement 5 patients dans l'étude CREDIBLE-CR). La Commission souhaite disposer de données complémentaires.

Il ne doit pas être utilisé en traitement probabiliste mais uniquement sur documentation microbiologique.

► Recommandations particulières

Compte tenu des caractéristiques du produit et de la nécessité de restreindre exclusivement son utilisation en dernier recours afin de le préserver, la décision d'instauration du traitement par FETCROJA (céfidéocol) devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un référent antibiotique, avec réévaluation systématique 48h après le début du traitement.

La Commission est dans l'attente des données complémentaires du laboratoire pour mieux apprécier l'intérêt clinique du céfidéocol en cas d'infection dues à des bactéries non fermentaires telles que *Acinetobacter baumannii* et *Stenotrophomonas maltophilia*. Selon la teneur de ces données, la Commission pourra réviser son avis.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	FETCROJA (céfidérocol) est indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. ¹
SMR	IMPORTANT uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP]) et lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable. INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations, dont les infections à <i>Acinetobacter baumannii</i> ou <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , dans l'attente de données complémentaires.
ASMR	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de son activité <i>in vitro</i> sur une large variété de bactéries à Gram négatif, telles que les entérobactéries et <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistantes aux carbapénèmes, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP] ou de bactéries non fermentaires telles que <i>Acinetobacter baumannii</i> ou <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, - du fait que le céfidérocol est un des rares antibiotiques actuels actifs sur ces germes, - des résultats de 2 études cliniques démontrant son efficacité en termes de non-infériorité par rapport à l'association imipénème/cilastatine dans le traitement des infections urinaires sur l'éradication microbiologique (étude APEKS-cUTI) et par rapport méropénème à forte dose dans le traitement des pneumonies nosocomiales sur la mortalité toutes causes (étude APEKS-NP), dues à des bactéries à Gram négatif sensibles aux carbapénèmes, - des données cliniques limitées dans des situations d'impasse thérapeutique (étude CREDIBLE-CR) suggérant une réponse favorable en termes de guérison clinique et d'éradication microbiologique chez des patients atteints d'infections résistantes aux carbapénèmes, notamment ceux avec un mécanisme de résistance de type métallo-β-lactamases pour lesquelles peu ou pas d'alternatives sont disponibles, - du besoin de disposer de nouveaux antibiotiques avec des profils d'efficacité, de tolérance et de résistance améliorés, Mais : <ul style="list-style-type: none"> - d'un surcroît de mortalité observé dans l'étude CREDIBLE-CR et inexpliqué à ce jour, en particulier en cas pneumopathie ou de bactériémie/sepsis dues à <i>Acinetobacter baumannii</i> et des données limitées en cas d'infection à <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, - dans l'attente de données complémentaires permettant de mieux apprécier l'apport thérapeutique du céfidérocol en cas d'infection à bactéries non fermentaires telles que <i>Acinetobacter baumannii</i> ou <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, la Commission considère que FETCROJA (céfidérocol) apporte amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP]) lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable.

¹ Il s'agit de l'indication de l'AMM. Le laboratoire a sollicité l'inscription dans une population plus restreinte (cf. rubrique 01 contexte).

ISP	FETCROJA (céfidérol) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>FETCROJA (céfidérol) est un antibiotique de dernier recours réservé aux patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP]), à l'exception d'<i>Acinetobacter baumannii</i> et <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>.</p> <p>FETCROJA (céfidérol) ne doit pas être utilisé comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération et pour le traitement des infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sensibles aux carbapénèmes.</p> <p>L'utilisation de cet antibiotique ne doit être envisagée qu'en dernier recours, c'est-à-dire lorsque les options disponibles ne sont pas envisageables.</p> <p>La Commission précise que, malgré la réponse favorable observée dans les études, les incertitudes liées au surcroît de mortalité observé avec le céfidérol dans l'étude CREDIBLE-CR, inexplicé à ce jour, en particulier en cas pneumopathie ou de bactériémie/sepsis dues à <i>Acinetobacter baumannii</i>, ne permet pas de conclure sur l'intérêt de cet antibiotique en cas d'infection due à ce germe. Par ailleurs, l'efficacité clinique n'est pas établie en cas d'infection à <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (seulement 5 patients dans l'étude CREDIBLE-CR). La Commission souhaite disposer de données complémentaires.</p> <p>Il ne doit pas être utilisé en traitement probabiliste mais uniquement sur documentation microbiologique.</p>
Population cible	La population cible de FETCROJA (céfidérol) ne peut pas être déterminée avec précision, mais elle peut être estimée à 2500 patients par an au maximum. Il s'agit de la limite supérieure de la population cible mais celle-ci pourrait toutefois être amenée à évoluer en fonction de l'épidémiologie de la résistance aux carbapénèmes.
Recommandations	<p>► Recommandations inhérentes à la prise en charge</p> <p>Compte tenu des caractéristiques du produit et de la nécessité de restreindre exclusivement son utilisation en dernier recours afin de le préserver, la décision d'instauration du traitement par FETCROJA (céfidérol) devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un référent antibiotique, avec réévaluation systématique 48h après le début du traitement.</p> <p>► Demandes de données</p> <p>La Commission est dans l'attente des données complémentaires du laboratoire pour mieux apprécier l'intérêt clinique du céfidérol en cas d'infection dues à des bactéries non fermentaires telles que <i>Acinetobacter baumannii</i> et <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>. Selon la teneur de ces données, la Commission pourra réviser son avis.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de FETCROJA (céfidérol) 1 g sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités suite à l'obtention d'une AMM par procédure centralisée le 23 avril 2020 dans le « traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées ».

FETCROJA est une spécialité administrée par voie intraveineuse à base de céfidérol qui est une céphalosporine conjuguée à un sidérophore. Outre la diffusion passive via les canaux porines de la membrane externe, le céfidérol a la capacité de se lier au fer libre extracellulaire par l'intermédiaire du sidérophore présent sur sa chaîne latérale, ce qui permet un transport actif dans l'espace périplasmique des bactéries à Gram négatif grâce aux systèmes de chélation du fer. Le céfidérol se lie ensuite aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP), ce qui inhibe la synthèse du peptidoglycane de la paroi cellulaire bactérienne et entraîne la lyse bactérienne.

De surcroît, le groupement sidérophore protège la molécule de l'activité hydrolytique de la plupart des β -lactamases, y compris celles appartenant à la classe B d'Amblar. De ce fait, son activité antibactérienne *in vitro* sur les bactéries à Gram négatif habituellement sensibles n'est pas modifiée par la majorité des β -lactamases, incluant les métallo- β -lactamases. FETCROJA (céfidérol) n'est pas actif contre les bactéries aérobies à Gram positif et les bactéries anaérobies.

Le laboratoire sollicite l'inscription dans une indication restreinte de l'AMM, à savoir le : « traitement des patients atteints d'infections compliquées à bactéries aérobies à Gram négatif sensibles au céfidérol et résistantes aux carbapénèmes, soit en dernier recours soit en alternative aux traitements de dernière ligne (notamment entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type métallo- β -lactamases). » Compte tenu des données limitées dans les infections dues à des bactéries non fermentaires telles que *Acinetobacter baumannii* et *Stenotrophomonas maltophilia*, le laboratoire ne sollicite pas le remboursement du céfidérol dans ces infections, dans l'attente des données complémentaires. Toutefois, s'agissant d'une primo-inscription, la Commission doit se prononcer dans l'entièreté de l'indication de l'AMM.

En France, l'ANSM a octroyé une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) à FETCROJA (céfidérol) dont a bénéficié 21 patients depuis le 21 octobre 2018. Une ATU de cohorte a ensuite été octroyée à FETCROJA (céfidérol) le 31 mars 2020 dans l'indication suivante : « traitement des infections dues aux bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes en absence d'alternatives thérapeutiques ». Depuis la mise en place de l'ATUc, 14 patients ont été traités avec le céfidérol.

Un tableau de synthèse sur l'activité des nouveaux agents contre les bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes est présenté en annexe titre indicatif (Cf. Annexe 1). Les concentrations critiques et la relation pharmacodynamique de FETCROJA (céfidérol) sont présentés en Annexe 2.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« FETCROJA (céfidérol) est indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens ».

03 POSOLOGIE

« Il est recommandé d'utiliser FETCROJA (céfidérocol) pour le traitement des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées, **uniquement après avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses.**

Tableau 1 : Posologie de FETCROJA (céfidérocol) recommandée¹ chez les patients ayant une clairance de la créatinine (ClCr) \geq 90 mL/min²

Fonction rénale	Dose	Fréquence d'administration	Durée du traitement
Fonction rénale normale (ClCr \geq 90 mL/min et $<$ 120 mL/min)	2 g	Toutes les 8 heures	La durée du traitement dépend du siège de l'infection ³
Clairance rénale augmentée (ClCr \geq 120 mL/min)	2 g	Toutes les 6 heures	La durée du traitement dépend du siège de l'infection ³

¹ Doit être utilisé en association avec des antibiotiques actifs sur les bactéries anaérobies et/ou sur les bactéries à Gram positif si elles sont connues pour ou suspectées d'être impliquées dans l'infection.

² Calculée selon la formule de Cockcroft-Gault.

³ Par exemple, en cas d'infections des voies urinaires compliquée, y compris les pyélonéphrites, et d'infections intra-abdominales compliquées, la durée de traitement recommandée est de 5 à 10 jours. En cas de pneumonies nosocomiales, y compris de pneumonies acquises sous ventilation mécanique, la durée de traitement recommandée est de 7 à 14 jours. Une durée de traitement allant jusqu'à 21 jours peut être nécessaire.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Tableau 2 : Posologie de FETCROJA (céfidérocol) recommandée chez les patients ayant une ClCr $<$ 90 mL/min¹

Fonction rénale	Dose	Fréquence d'administration
Insuffisance rénale légère (ClCr \geq 60 mL/min et $<$ 90 mL/min)	2 g	Toutes les 8 heures
Insuffisance rénale modérée (ClCr \geq 30 mL/min et $<$ 60 mL/min)	1,5 g	Toutes les 8 heures
Insuffisance rénale sévère (ClCr \geq 15 mL/min et $<$ 30 mL/min)	1 g	Toutes les 8 heures
Insuffisance rénale terminale (ClCr $<$ 15 mL/min)	0,75 g	Toutes les 12 heures
Patients sous hémodialyse intermittente ²	0,75 g	Toutes les 12 heures

¹ Calculée selon la formule de Cockcroft-Gault.

² Le céfidérocol étant éliminé par l'hémodialyse, il doit être administré le plus tôt possible après la fin de la séance les jours d'hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population âgée

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de FETCROJA (céfidérocol) chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

FETCROJA (céfidérocol) est administré en perfusion intraveineuse de 3 heures.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. »

04 BESOIN MEDICAL^{2,3,4}

04.1 Infections intra-abdominales compliquées

Les infections intra-abdominales sont une des urgences digestives les plus fréquentes et une des premières causes de choc septique. Elles constituent un mélange d'infections de conditions de survenue et de pronostic très différents, et sont avant tout des péritonites ainsi que des abcès localisés secondaires à la perforation d'un organe creux. Le pronostic est très dépendant de la rapidité de la mise en route d'un traitement médico-chirurgical efficace mais dépend aussi du terrain sur lequel ce type d'infection se développe. Les espèces bactériennes les plus fréquemment responsables sont les bacilles aérobies à Gram négatif (en particulier les entérobactéries, notamment *Escherichia coli*), les anaérobies (notamment *Bacterioides fragilis*) et à moindre degré les cocci à Gram positif aérobies (notamment les entérocoques).

L'antibiothérapie probabiliste, associée à la chirurgie lorsqu'elle est nécessaire, doit tenir compte de ces cibles.

En première intention et dans les formes peu sévères, le traitement probabiliste doit cibler les entérobactéries et les germes anaérobies.

Dans les péritonites communautaires de l'adulte, plus de 75 % des entérobactéries isolées sont sensibles à l'association fixe amoxicilline/acide clavulanique (AMC). Les souches résistantes à l'AMC restent sensibles dans 90 à 100 % des cas aux aminosides et aux C3G. En France, la prévalence des EBLSE dans les prélèvements des péritonites communautaires de l'adulte est faible et ne doit pas être prise en compte dans le traitement initial. Il est recommandé de traiter en probabiliste une infection intra-abdominale communautaire sans signes de gravité par l'une des associations suivantes : C3G non active sur *P. aeruginosa* (céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone) et métronidazole (ou ornidazole) ; ou amoxicilline-acide clavulanique et amikacine. En cas de signes de gravité une association pipéracilline/tazobactam + amikacine est recommandée. Les carbapénèmes ne sont pas recommandés dans l'antibiothérapie probabiliste d'une infection intra-abdominale communautaire.

Les infections intra-abdominales nosocomiales nécessitent, du fait de la multirésistance possible des bactéries, des antibiotiques de type pipéracilline/tazobactam voire carbapénème (+ aminoside si signes de gravité).

04.2 Infections urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites)

Les infections urinaires (IU) correspondent à différentes situations associant des signes cliniques, locaux ou généraux, et des signes biologiques. Elles sont le plus souvent bénignes, mais peuvent être graves en cas d'atteinte parenchymateuse (pyélonéphrites, prostatites) ou si elles surviennent sur un terrain particulier.

Cliniquement, il convient de distinguer :

- les IU « simples » encore appelées IU non compliquées. En pratique, elles ne concernent que les femmes sans terrain particulier ;
- les IU « compliquées », pour lesquelles existent, non pas nécessairement une complication constituée, mais au moins un facteur de risque de complication pouvant rendre l'infection plus sévère et le traitement plus complexe ;
- qu'elle soit initialement simple ou compliquée, l'IU peut en cas de localisation parenchymateuse s'accompagner d'un sepsis sévère et engager le pronostic vital.

² CMIT. Infections à entérobactéries. In E. PILLY : ALINEA Plus Ed ; 2018 : pp 320- 322.

³ Ministère du travail de l'emploi et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. 2011.

⁴ HAS. Recommandations de bonne pratique. Antibiothérapie des infections à entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives. Juin 2019.

Les facteurs de risque de complication des infections urinaires sont :

- une pathologie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte urologique récent...);
- une situation pathologique particulière (diabète, immunodépression, insuffisance rénale...);
- un terrain physiopathologique particulier (sujet âgé ayant une comorbidité, grossesse, homme).

Par définition, les infections urinaires chez l'homme sont compliquées et toute cystite chez l'homme doit être considérée et traitée, sauf cas exceptionnel, comme une prostatite aiguë.

Les espèces bactériennes les plus fréquemment responsables d'infections urinaires sont les entérobactéries. *E. coli* est le plus souvent isolé, toutes formes cliniques confondues et quels que soient l'âge et le sexe du patient, devant *Proteus mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*.

L'antibiothérapie probabiliste doit tenir compte de ces cibles.

Concernant les pyélonéphrites et les prostatites, le traitement probabiliste de référence est une C3G (parentérale) ou une fluoroquinolone (*per os* ou parentérale, uniquement chez l'adulte). L'ajout d'un aminoside est recommandé pour les formes les plus sévères d'infections urinaires (sepsis grave, pyélonéphrites sur obstacle, ...); cet ajout sécurise en partie le risque d'échec en cas d'*E. coli* à BLSE (5 % des souches communautaires sont résistantes aux C3G), les souches françaises restant sensibles aux aminosides dans environ 50 % des cas.

En cas de signes de gravité ou geste urologique urgent, les carbapénèmes peuvent être envisagés en dernier recours (en association avec un aminoside en cas de choc septique).

En cas d'infections nosocomiales sévères à risque de bactéries multirésistantes (BMR), le traitement probabiliste est basé sur l'association carbapénèmes + aminosides.

04.3 Pneumopathies nosocomiales

La pneumonie nosocomiale est une infection respiratoire acquise après plus de 48 heures d'hospitalisation.

Une pneumonie associée à la ventilation mécanique correspond à « toute pneumonie survenant chez un malade dont la respiration est assistée par une machine soit de manière invasive par l'intermédiaire d'un tube endotrachéal ou d'une trachéotomie soit de manière non invasive par l'intermédiaire d'un masque facial ou d'un autre procédé dans les 48 heures précédant la survenue de l'infection »^{5,6,7}.

Les pneumonies nosocomiales peuvent être classées selon leur délai de survenue par rapport au jour d'hospitalisation et en fonction des facteurs de risque de multirésistance :

- pneumonies nosocomiales précoces, apparaissant entre la 48^{ème} heure et le 5^{ème} jour d'hospitalisation, dues à des microorganismes d'origine extrahospitalière : flore endogène (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Staphylocoques méti-S*, *E. coli*);
- pneumonies nosocomiales tardives survenant au-delà du 5^{ème} jour, dues à des microorganismes d'origine hospitalière : flore exogène (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Staphylocoques méti-R*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*).

L'antibiothérapie doit être débutée dès le diagnostic posé, sans attendre les résultats microbiologiques (sauf exception). Le choix dépend essentiellement du délai de survenue (pneumonie précoce ou tardive), de l'existence de facteurs de risque de pathogènes multirésistants et de l'existence d'une antibiothérapie antérieure. Il doit également tenir compte du terrain (insuffisance respiratoire chronique, mucoviscidose, immunodépression, neutropénie), de l'écologie du service. La reconnaissance de certains facteurs de risque étiologiques doit permettre une meilleure adéquation de l'antibiothérapie probabiliste : coma et *S. aureus*, immunodépression, utilisation de stéroïdes et *L. pneumophila*, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), ventilation assistée > 5 j, antibiothérapie préalable à large spectre et *P. aeruginosa*, neurochirurgie,

⁵ SFAR. Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique. Mis en ligne le 03 Mars 2009 et modifié le 14 Janvier 2010. Disponible en ligne : [URL] : <http://www.sfar.org/article/84/pneumopathie-acquise-sous-ventilation-mecanique>

⁶ Raouf S, Baumann MH. An official multi-society statement: ventilator-associated events: the new definition. Chest 2014;145:10-2.

⁷ CTINILS – Définition des infections associées aux soins Mai 2007.

traumatisme crânien, inhalation, antibiothérapie préalable à large spectre et *A. baumannii*, altération de la conscience et anaérobies.

Dans tous les cas, l'antibiothérapie initiale doit être réévaluée dès l'obtention des résultats bactériologiques avec, si possible, une désescalade.

Les principaux choix ciblant les bactéries à Gram négatif aérobies (entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa*) sont résumées ci-après :

Infections respiratoires acquises à l'hôpital associées ou non à la ventilation mécanique					
Pneumonie nosocomiale hors réanimation (et donc sans signe de gravité)		Pneumonie nosocomiale en réanimation associée ou non à la ventilation mécanique (PAVM)			
En l'absence d'antibiothérapie préalable dans le mois précédent (amoxi-clav ou C3G ou FQ) et de facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † :	Si antibiothérapie préalable dans le mois précédent (amoxi-clav ou C3G ou FQ) ou si facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † :	Si infection précoce (< 5 jours) et en l'absence de facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † : amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence ou ceftriaxone)	Si infection précoce avec facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † ou si infection tardive (> 5 jours) et sans colonisation à EBLSE céfépime ou ceftazidime ou pipéracilline-tazobactam	Pneumonie avec colonisation à EBLSE qu'elle soit rectale ou respiratoire	
	amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence à la ceftriaxone)			céfépime ou pipéracilline-tazobactam	Si signe de gravité, ou d'immuno-dépression
Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en dehors de la réanimation y compris chez les patients colonisés à EBLSE			Les carbapénèmes sont à éviter pour un premier épisode		

* : infection associée aux soins contractée dans un établissement de santé

† : facteurs de risque d'infection à *P. aeruginosa* : BPCO sévère, dilatation des bronches, mucoviscidose, colonisation à *P. aeruginosa*

04.4 Couverture du besoin thérapeutique

Le traitement de ces infections réside dans une antibiothérapie adaptée aux bactéries identifiées ou probables et à leur niveau de résistance. Il existe de nombreux choix possibles dépendant du contexte clinique et du niveau de résistance.

Pour les bactéries à Gram négatif aérobies (entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa*), le besoin thérapeutique est actuellement couvert par les antibiotiques de la classe des β -lactamines, des fluoroquinolones et des aminosides. Cependant, l'émergence de résistances (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*) est un problème préoccupant. En effet, certaines entérobactéries (en particulier *Enterobacter aerogenes*, *E. coli* et *K. pneumoniae*) sont capables de produire des bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) les rendant résistantes à la plupart des β -lactamines, à l'exception des carbapénèmes. Les résistances acquises aux carbapénèmes sont rares (< 1 % des entérobactéries), mais sont de plus en plus identifiées en France depuis 2009 avec une augmentation moyenne d'environ 45 % par an entre 2012 et 2018⁸. Elles concernent en général des souches de *K. pneumoniae* (ou plus rarement *E. coli*) productrices de carbapénémases, parfois à l'origine d'épidémies dans certains hôpitaux français. Les possibilités thérapeutiques sont alors très restreintes, en raison d'une résistance à quasiment tous les antibiotiques de la famille des β -lactamines. Dans ces situations, des antibiotiques comme la colistine (voire la tigécycline) restaient l'une des seules possibilités thérapeutiques. Parmi les nouveaux antibiotiques⁹ quatre antibiotiques associés à des inhibiteurs de bêta-lactamases de dernier recours ciblant ces situations cliniques ont été mis à disposition, mais aucun d'entre eux n'est actif sur les carbapénémases de classe B, ainsi que les infections à *A. baumannii* ou *S. maltophilia* résistantes aux carbapénèmes (cf. Annexe 1) :

⁸ Centre National de Référence (CNR) de la Résistance aux Antibiotiques. Rapport d'activité 2018. Disponible sur : <https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/bilans-dactivite.html> Consulté le [07/01/2021].

⁹ Mathieu R., Dubée V. Nouveaux antibiotiques. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/aru/nouveaux-antibiotiques>.

- RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) pour les infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes notamment par production de carbapénémases de type KPC¹⁰,
- VABOREM (méro-pénème/vaborbactam) pour les infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes notamment par production de carbapénémases de type KPC¹¹,
- ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam), pour les infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes notamment par production de carbapénémases de type KPC ou OXA-48¹²,
- ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) pour les infections à *P. aeruginosa* résistantes aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes¹³.

Ces entérobactéries multirésistantes font l'objet d'une surveillance particulière en France. Le Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 souligne l'importance de réduire la pression sélective des classes d'antibiotiques les plus génératrices de résistances à savoir les carbapénèmes, les quinolones et les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G).

Selon le Haut Conseil de Santé Publique, "face à une infection documentée à BLSE ou fortement suspectée de l'être, il conviendra de privilégier l'usage de molécules autres que les carbapénèmes ; l'utilisation des carbapénèmes étant réservée à la prise en charge des infections sévères. Il convient de garder à l'esprit que l'usage des carbapénèmes est une fausse bonne solution – solution efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle mais solution à haut risque de favoriser le développement de carbapénémases (risque valant à l'échelon individuel et collectif)".

Parmi la liste des germes résistants établie par l'OMS, la résistance aux carbapénèmes est considérée comme une priorité critique (cf. tableau de l'OMS)¹⁴.

Tableau. Liste prioritaire de l'OMS des bactéries résistantes aux antibiotiques

Priorité	Pathogènes	Résistance
1. Critique	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapénèmes
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapénèmes
	<i>Enterobacteriaceae</i> *	Carbapénèmes, céphalosporines de 3 ^{ème} génération
2. Elevée	<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycine
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Méthicilline, vancomycine
	<i>Helicobacter pylori</i>	Clarithromycine
	<i>Campylobacter spp.</i>	Fluoroquinolones
	<i>Salmonella spp.</i>	Fluoroquinolones
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Céphalosporines de 3 ^{ème} génération, fluoroquinolones
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pénicilline
3. Moyenne	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilline
	<i>Shigella spp.</i>	Fluoroquinolones

*Incluant *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.* et *Serratia spp.*

En conclusion, bien qu'il existe des antibiotiques pour le traitement des infections suspectées ou documentées à EBLSE ou à *Pseudomonas aeruginosa*, l'émergence d'infections graves rares résistantes aux antibiotiques de la classe des carbapénèmes (antibiotiques de derniers recours) est préoccupante.

Aussi, il persiste actuellement un besoin important à disposer de nouveaux antibiotiques avec des profils d'efficacité, de tolérance et de résistance améliorés.

¹⁰ Cf. Avis de la Commission de la Transparence du 23 septembre 2020 relatif à la spécialité RECARBRIO. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3211570/fr/recarbri0.

¹¹ Cf. Avis de la Commission de la Transparence du 22 janvier 2020 relatif à la spécialité VABOREM. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152689/fr/vaborem.

¹² Cf. Avis de la Commission de la Transparence du 22 janvier 2020 relatif à la spécialité ZAVICEFTA. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152692/fr/zavicefta.

¹³ Cf. Avis de la Commission de la Transparence du 22 janvier 2020 relatif à la spécialité ZERBAXA. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152698/fr/zerbaxa.

¹⁴ Communiqué OMS. L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques. 27 février 2017. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. [Consulté le 17/11/2020].

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de FETCROJA (céfidérocol) sont les antibiotiques utilisables en dernière ligne dans le traitement des bactéries aérobies à Gram négatif dont celles exprimant des résistances telles que des bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE).

05.1 Médicaments

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis de la CT, SMR, ASMR (libellé)	Pris en charge Oui / Non
COLIMYCINE (colistine méthane sulfonate sodique) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non Polypeptides	Chez l'adulte et l'enfant dont les nouveau-nés dans le traitement des infections sévères dues à des bactéries aérobies à Gram négatif sensibles, chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP).	<u>Date de l'avis</u> : 19 décembre 2012 <u>SMR</u> : Important <u>ASMR</u> : NA	Collectivités
INVANZ (ertapénème) <i>MSD France</i>	Non Bêta-lactamine - Carbapénèmes	Chez l'enfant (âgé de 3 mois à 17 ans) et chez l'adulte pour le traitement des infections suivantes lorsqu'elles sont dues à des espèces bactériennes connues pour être sensibles ou possiblement sensibles à l'ertapénème et lorsqu'un traitement parentéral est nécessaire <ul style="list-style-type: none"> • Infections intra-abdominales • Pneumonies communautaires • Infections gynécologiques aiguës • Infections de la peau et des tissus mous du pied chez le diabétique <p>Chez l'adulte en prophylaxie des infections postopératoires en chirurgie colorectale.</p>	<u>Date de l'avis</u> : 23 juillet 2003 <u>SMR</u> : Important <u>ASMR</u> : « Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux antibiotiques utilisés dans la prise en charge actuelle des pneumonies communautaires, des infections gynécologiques aiguës et des infections intraabdominales (ASMR V). »	Collectivités Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65%
MERONEM (méro-pénème) et ses génériques <i>Pfizer PFE France</i> <i>Actavis</i> <i>Fresenius Kabi</i> <i>Mylan</i> <i>Panpharma</i> <i>Stravencon</i>	Non Bêta-lactamine - Carbapénèmes	Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 mois dans le traitement des infections suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonies, y compris pneumonies communautaires et pneumonies nosocomiales (génériques) • Pneumonies sévères, y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique, • Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose, • Infections des voies urinaires compliquées, • Infections intra-abdominales compliquées, • Infections intra- et post-partum, • Infections compliquées de la peau et des tissus mous, • Méningites bactériennes aiguës. 	<u>Date de l'avis</u> : 3 février 2016 <u>SMR</u> : Important <u>ASMR</u> : « Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des infections broncho-pulmonaires dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et/ou à <i>Burkholderia cepacia</i> associées à la mucoviscidose. En l'absence de démonstration d'une supériorité du méropénème par rapport aux autres carbapénèmes, les spécialités MERONEM n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de ces	Séc soc : 65% Collectivités

		Ce médicament peut être utilisé pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée. Traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus.	indications par rapport aux autres carbapénèmes. »	
NEGABAN (témocilline) <i>Eumedica SA</i>	Non Bêta-lactamines – pénicillines à spectre étendu	Chez les adultes et chez les enfants, pour le traitement des infections suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites) ; • des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies. 	<u>Date de l'avis</u> : 1er avril 2015 <u>SMR</u> : Important <u>ASMR</u> : « Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux antibiotiques actuellement recommandés dans la prise en charge des infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites), les infections des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies. » L'intérêt de la témocilline réside dans le fait qu'elle pourrait, dans certaines infections documentées, être utilisée comme alternative aux antibiotiques à spectre large, pour diminuer la pression de sélection de ces antibiotiques et favoriser leur préservation.	Collectivités
RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) <i>MSD France</i>	Non Bêta-lactamines - carbapénèmes + inhibiteur de β-lactamase	RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) est indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	<u>Date de l'avis</u> : 23 septembre 2020 <u>SMR</u> : <u>Important</u> uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association imipénème/cilastatine/relebactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC ; <u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations. <u>ASMR</u> : « la Commission considère que RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) apporte, au même titre que VABOREM (méro-pénème/vaborbactam), une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des infections à entérobactéries sensibles à l'association imipénème/cilastatine/relebactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance. »	Collectivités
TAZOCILLINE (pipéracilline/	Non	Chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans <ul style="list-style-type: none"> ○ Adultes et adolescents 	<u>Date de l'avis</u> : 2 mars 2016 <u>SMR</u> : Important	Séc soc : 65%. Collectivités

<p>tazobactam) et ses génériques</p> <p><i>Pfizer Fresenius Kabi Sandoz Panpharma Teva Santé Mylan</i></p>	<p>Bêta-lactamines - ureidopénicillines + inhibiteur de β-lactamase</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonies sévères y compris pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique, • Infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites), • Infections intra-abdominales compliquées, • Infections compliquées de la peau et des tissus mous (y compris infections du pied chez les patients diabétiques). <p>Traitement des patients présentant une bactériémie associée à l'une des infections listées ci-dessus ou susceptible de l'être.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Enfants âgés de 2 à 12 ans <ul style="list-style-type: none"> • Infections intra-abdominales compliquées <p>Ce médicament peut être utilisé dans la prise en charge des enfants neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne.</p>	<p><u>ASMR</u> : « La Commission considère que l'apport thérapeutique de TAZOCILLINE dans la prise en charge des infections sévères et les infections à germes multi-résistants reste important. »</p>	
<p>TIENAM (imipénème/cilastatine) et ses génériques</p> <p><i>MSD France Ranbaxy Arrow Génériques Pfizer Fresenius Kabi Mylan Panpharma Actavis</i></p>	<p>Non Bêta-lactamine - Carbapénèmes</p>	<p>Dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant de 1 an et plus</p> <ul style="list-style-type: none"> • infections intra-abdominales compliquées, • pneumonies sévères, incluant les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique, • infections intra-partum et post-partum, • infections urinaires compliquées, • infections compliquées de la peau et des tissus mous. <p>Ce médicament peut être utilisé chez les patients neutropéniques présentant une fièvre dont l'origine bactérienne est suspectée.</p> <p>Traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections citées ci-dessus.</p>	<p><u>Date de l'avis</u> : 20 avril 2016 <u>SMR</u> : Important <u>ASMR</u> : « La Commission considère que l'apport thérapeutique de TIENAM dans la prise en charge des infections sévères et les infections à germes multi-résistants reste important (ASMR II) ».</p>	<p>Séc soc : 65% Collectivités</p>
<p>TYGACIL (Tigécycline) <i>Pfizer</i></p>	<p>Non Tétracyclines</p>	<p>TYGACIL est indiqué chez l'adulte et l'enfant âgé de 8 ans et plus dans le traitement des infections suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infections compliquées de la peau et des tissus mous, à l'exception des infections du pied chez les patients diabétiques. • Infections intra-abdominales compliquées. <p>TYGACIL ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.</p>	<p><u>Date de l'avis</u> : 30 novembre 2011 et 20 juillet 2016 (extension d'indication chez l'enfant) <u>SMR</u> : Important <u>ASMR</u> : « En l'état actuel des données, TYGACIL n'a pas démontré qu'il apportait une amélioration du service médical rendu par rapport aux thérapeutiques utilisées dans la prise en charge actuelle des infections compliquées de la peau et des tissus mous ainsi que des infections intraabdominales compliquées (ASMR V). Il constitue cependant un moyen thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge de ces infections. »</p>	<p>Collectivités Chez l'enfant âgé de 8 ans et plus : Non agréé aux collectivités à la date du 24.05.16 (demande à l'étude)</p>
<p>VABOREM (méro pénème/vaborbactam)</p>	<p>Non Bêta-lactamines +</p>	<p>VABOREM est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • infections des voies urinaires compliquées (IUc), y compris les pyélonéphrites ; 	<p><u>Date de l'avis</u> : 22 janvier 2020 <u>SMR</u> : <u>Important</u> uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association</p>	<p>Collectivités</p>

Menarini France	inhibiteur de β-lactamase	<ul style="list-style-type: none"> • infections intra-abdominales compliquées (IIAc) ; • pneumonies nosocomiales (PN), y compris les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM). <p>Traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections listées ci-dessus. VABOREM est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP).</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>	<p>méropénème/vaborbactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC ; <u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.</p> <p>ASMR : « la Commission considère que VABOREM apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des infections à entérobactéries sensibles à l'association méropénème/vaborbactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance. »</p>	
<p>ZAVICEFTA (ceftazidime/ avibactam)</p> <p>Pfizer</p>	<p>Non Bêta- lactamines – céphalosporin es de 3^{ème} génération + inhibiteur de β- lactamase</p>	<p>ZAVICEFTA est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infections intra-abdominales compliquées (IIAc) ; • Infections des voies urinaires compliquées (IVUc), dont les pyélonéphrites ; • Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) ; <p>ZAVICEFTA est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>	<p><u>Date de l'avis</u> : 22 janvier 2020</p> <p><u>SMR</u> : <u>Important</u> dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC ou OXA-48 ; <u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.</p> <p>ASMR : « la Commission considère que ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des infections à entérobactéries sensibles à la ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance. »</p>	Collectivités
<p>ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam)</p> <p>MSD France</p>	<p>Non Bêta- lactamines – céphalosporin es de 3^{ème} génération +</p>	<p>ZERBAXA est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infections intra abdominales compliquées ; • Pyélonéphrites aiguës ; • Infections urinaires compliquées ; 	<p><u>Date de l'avis</u> : 22 janvier 2020</p> <p><u>SMR</u> : <u>Important</u> dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à <i>P. aeruginosa</i> sensibles au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines</p>	Collectivités

	inhibiteur de β-lactamase	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM). <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.</p>	<p>et/ou aux carbapénèmes (méro pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance ; <u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.</p> <p><u>ASMR</u> : « la Commission considère que ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des infections à <i>P. aeruginosa</i> sensibles au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance. »</p>	
--	---	---	---	--

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de FETCROJA (céfidérol) sont :

- dans l'indication d'AMM : les médicaments cités dans le tableau. Parmi ces spécialités, il convient de noter que comme la spécialité FETCROJA (céfidérol), les spécialités COLIMYCINE (colistine), RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam), TYGACIL (tigécycline), VABOREM (méro pénème/vaborbactam), ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) et ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam), sont des antibiotiques de dernier recours lorsque les autres médicaments ne sont pas appropriés (en cas de résistance notamment) ;
- dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission (en derniers recours, en situation de sauvetage) : pas de CCP ;
- dans le périmètre non retenu au remboursement : les CCP cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les données de cette rubrique reposent sur les informations transmises par le laboratoire exploitant FETCROJA (céfidérocol).

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	En cours ^a	AMM
Pays-Bas	Non demandé ^b	-
Belgique	Non demandé ^b	-
Espagne	En cours ^a	AMM
Italie	En cours ^a	AMM

^a Concernant l'Allemagne, l'Espagne et l'Italie, une demande de prise en charge est en cours de soumission.

^b Concernant la Belgique et les Pays-Bas, en raison d'absence de filiale dans ces pays, il n'y a pas eu de demande de prise en charge.

Etats-Unis : la spécialité FETCROJA (céfidérocol) dispose d'une AMM pour l'indication suivante : « FETCROJA is a cephalosporin antibacterial indicated in patients 18 years of age or older for the treatment of the following infections caused by susceptible Gram-negative microorganisms: Complicated Urinary Tract Infections (cUTI), including Pyelonephritis (1.1) Hospital-acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (HABP/VABP) (1.2) ».

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de FETCROJA (céfidérocol) dans le traitement des patients atteints d'infections compliquées à bactéries aérobies à Gram négatif sensibles au céfidérocol et résistantes aux carbapénèmes s'appuie principalement sur 3 études cliniques :

- Une étude de phase II (APEKS-cUTI) de non-infériorité, contrôlée *versus* l'association imipénème/cilastatine (TIENAM), randomisée, en double aveugle réalisée chez des patients adultes hospitalisés atteints d'infections des voies urinaires compliquées, avec ou sans pyélonéphrite, causées par une bactérie à Gram négatif¹⁵,
- Une étude de phase III (APEKS-NP), de non-infériorité, contrôlée *versus* méropénème à forte dose, randomisée, en double aveugle réalisée chez des patients adultes hospitalisés atteints de pneumonie nosocomiale (PN), de pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) ou de pneumonie associée aux soins (PAS) causée par des bactéries à Gram négatif¹⁶,
- Une étude de phase III (CREDIBLE-CR), descriptive, contrôlée *versus* meilleure thérapie antibiotique disponible, randomisée, en ouvert réalisée chez patients adultes atteints d'infections sévères causées par des bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes [pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM)/pneumonie nosocomiale (PN)/pneumonie associée aux soins de santé (PAS), bactériémies/sepsis et infections des voies urinaires compliquées (IVUc)]¹⁷.

¹⁵ Simon Portsmouth, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Published Online October 25, 2018.

¹⁶ Wunderink RG, Wunderink RG, Matsunaga Y, et al. LB4. Efficacy and Safety of Cefiderocol vs. High-Dose Meropenem in Patients with Nosocomial Pneumonia—Results of a Phase 3, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Non-Inferiority Study. Open Forum Infect Dis. 2019;6(Suppl 2):S994. Published 2019 Oct 23.

¹⁷ Bassetti M, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. The Lancet. Published online October 12, 2020

A noter que selon l'EPAR : « l'étude APEKS-NP n'était pas destinée à constituer la base de l'indication demandée. Cependant, les résultats de cette étude ont été demandés par le CHMP en raison du déséquilibre de mortalité noté dans l'analyse intermédiaire de l'étude CREDIBLE-CR dans le sous-ensemble de patients atteints de PN/PAVM/PAS, et du souci de faible pénétration (fluide de revêtement épithélial) du céfidérocol. Cette étude n'a pas été conçue pour soutenir l'indication revendiquée (patients avec des options thérapeutiques limitées). »

Une synthèse de l'activité *in vitro* de FETCROJA (céfidérocol) sur la sensibilité des bactéries à Gram négatif et sur des isolats français sélectionnés comme multirésistants a été également versée au dossier (Cf. Annexes 3 et 4).

Le laboratoire a également fourni les données issues du premier rapport de l'ATU de cohorte et celles issues d'un programme d'usage compassionnel qui seront détaillées dans la rubrique 07.5 données d'utilisation.

07.1 Efficacité

7.1.1 Infections des voies urinaires compliquées

Référence	APEKS-cUTI ¹⁵
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02321800
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité du céfidérocol <i>versus</i> l'imipénème/cilastatine sur l'éradication microbienne et la réponse clinique (critère composite) lors de l'évaluation de la réponse au traitement, chez les patients atteints d'infections des voies urinaires compliquées (IVUc), avec ou sans pyélonéphrite, et ayant un risque d'infection par des bactéries à Gram négatif multirésistantes.
Type de l'étude	Étude de phase II, de non-infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative <i>versus</i> imipénème/cilastatine. La randomisation était stratifiée sur le type d'infection et la localisation géographique.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 5 février 2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 16 mars 2017 Étude conduite dans environ 67 centres situés au Japon, aux États-Unis, en Russie, en Géorgie, en Lettonie et en Europe (Allemagne, Bulgarie, Croatie, Espagne, Hongrie, Italie, Pologne, République tchèque, Roumanie).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Âge \geq 18 ans ; - Diagnostic clinique d'IVUc (avec ou sans pyélonéphrite, ou pyélonéphrite aigüe non compliquée). - Culture urinaire positive dans les 48 h suivant l'inclusion ($\geq 10^5$ UFC/mL) pour un pathogène à Gram négatif responsable de l'infection urinaire, sensible au traitement antibiotique à l'étude ; - Patients ayant un germe responsable d'une infection urinaire non sensible au traitement empirique préalable et potentiellement sensible aux carbapénèmes ; - Patients en cours de traitement antibiotique prophylactique pour une IVU, avec signes et symptômes d'une nouvelle IVU active, éligibles à condition de répondre à tous les autres critères d'inclusion, y compris l'obtention d'une culture (ECBU) qualifiante.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Germe à Gram négatif résistant à l'imipénème ; - Patients ayant plus de 2 germes à l'origine d'IVU, ou une IVU d'origine fongique ; - Insuffisance rénale sévère et clairance de la créatinine (ClCr) $<$ 21 mL/min, requérant une dialyse péritonéale, une hémodialyse ou une hémofiltration, ou oligurie (débit urinaire $<$ 20 mL/h en 24 h) ; - Dans le cas d'une IVU due à des germes à Gram positif et à Gram négatif, le patient était traité par un antibiotique qui avait seulement une activité sur les germes à Gram positif (vancomycine, daptomycine, linézolide), de manière concomitante au traitement étudié.

<p>Schéma de l'étude</p>	<p><i>EOT : End of Treatment (fin du traitement) ; EP : évaluation précoce ; FU : Follow-Up (suivi) ; IV : intraveineux ; J : jour ; TOC : Test of Cure (évaluation de la réponse au traitement).</i></p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir pendant 7 à 14 jours :</p> <p><u>Groupe Céfidérocol :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Céfidérocol 2000 mg en IV toutes les 8 heures perfusé sur 1 heure, <p><u>Groupe IMI :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Impipénème/cilastatine 1000 mg en IV toutes les 8 heures perfusé sur 1 heure. <p>Il était possible de réduire cette durée de traitement à 5 jours minimum.</p> <p><u>Traitements concomitants :</u> antibiotiques ayant une activité sur les germes à Gram positif (vancomycine, daptomycine ou linézolide).</p>
<p>Critère de jugement principal composite</p>	<p>Réponse clinique et microbiologique lors de l'évaluation de la réponse au traitement (TOC)¹⁸, évaluée par l'investigateur et définie par la proportion de patients ayant une éradication microbienne ($< 10^4$ UFC/mL) accompagnée d'une guérison ou d'une amélioration clinique à 7 ± 2 jours après l'arrêt du traitement. Analyse menée sur la population micro-ITT.</p>
<p>Critère de jugement secondaire exploratoire, notamment</p>	<p>Réponse clinique et microbiologique lors de l'évaluation précoce (EA), en fin de traitement (EOT) et lors du suivi (FU).</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Sur la base d'une marge de non-infériorité de -20 %, 249 patients évaluable étaient requis pour la population en intention de traiter microbiologique (micro-ITT) afin d'obtenir une puissance de 90 %, avec un niveau de signification unilatéral de 2,5 %, et en admettant que le taux de réponse (critère composite) serait de 70 % dans les groupes céfidérocol et IMI. Dans le cas où la non-infériorité à la marge de -20 % était démontrée, la marge de -15 % était testée.</p> <p>Sur la base d'une marge de non-infériorité de -15 %, 330 patients évaluable étaient requis pour fournir une puissance de 80 % avec les hypothèses suscitées.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats, notamment</p>	<p><u>Analyse finale du critère de jugement principal</u></p> <p>Une estimation ajustée de la différence des taux de réponse entre les deux groupes a été calculée ($IC_{95\%}$) et le test statistique pondéré de <i>Cochran Mantel-Haenszel</i> a été utilisé avec un facteur de stratification sur le diagnostic clinique.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Population en intention de traiter (ITT)</u> : tous les patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose du traitement étudié, - <u>Population en intention de traiter microbiologique (micro-ITT)</u> : tous les patients en ITT et dont les résultats d'ECBU ou d'hémoculture à l'inclusion mettent en évidence une bactérie à Gram négatif ($\geq 10^5$ UFC/mL) à l'origine d'infections des voies urinaires compliquées (IVUc).

¹⁸ Réponse clinique et microbiologique : est définie par l'éradication du germe isolé à l'inclusion ($< 10^4$ UFC/mL) sur culture d'urine au TOC et la résolution ou l'amélioration des symptômes de la IVUc avec l'absence d'apparition de nouveau symptômes.

L'échec clinique et/ou microbiologique : est défini par l'absence d'amélioration des symptômes de IVUc ou par l'apparition de nouveaux symptômes, et le germe isolé à l'inclusion a proliféré ($\geq 10^4$ UFC/mL) sur culture d'urine au TOC ou le patient est décédé.

Résultats :

Effectifs

Au total, 452 patients ont été randomisés (ratio 2 :1) dans le groupe céfidérocol (n = 303) et dans le groupe imipénème/cilastatine (n = 149).

Dans la population de tolérance, 93,1 % (421/452) des patients ont terminé l'étude : 93,4 % (283/303) dans le groupe céfidérocol et 92,6 % (138/149) dans le groupe imipénème/cilastatine. Les raisons les plus fréquentes d'arrêt prématuré de l'étude ont été les « perdus de vue » (3,3 %) et les « retraits de consentement » (1,3 %).

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Dans la population en intention de traiter microbiologique (micro-ITT), l'âge moyen des patients a été de 62,3 ans dans le groupe céfidérocol et de 61,3 ans dans le groupe Imipénème/cilastatine (IMI). La majorité des patients était de sexe féminin (55,0 %), d'origine caucasienne (96,0 %). Le statut rénal était normal ou légèrement altéré pour 79,3 % des patients à l'inclusion (clairance à la créatinine > 50 mL/min).

Parmi les patients randomisés, 25,3 % avaient une IVUc avec pyélonéphrite, 47,7 % avaient une IVUc sans pyélonéphrite et 27,0 % avaient une pyélonéphrite aiguë non compliquée. Selon l'investigateur, la gravité de l'infection a été considérée comme modérée pour 71,2 % des patients et la majorité des patients (96,0 %) avait une infection mono-microbienne (tableau 1). Les bactéries à Gram négatif les plus fréquemment isolés dans la population micro-ITT ont été : *E. coli* (60,3 % dans le groupe céfidérocol *versus* 66,4 % dans le groupe IMI) et *K. pneumoniae* (19,0 % *versus* 21,0 %) (tableau 2), et seulement 26 patients (18 *versus* 8 patients) avaient une hémoculture positive à l'inclusion dans la population micro-ITT. Le germe le plus fréquemment isolé sur hémoculture a été *E. coli* : 15/18 dans le groupe céfidérocol et 7/8 dans le groupe IMI.

Tableau 1. Caractéristiques de la maladie à l'inclusion (population micro-ITT)

	Céfidérocol (N = 252)	IMI (N = 119)	Total (N = 371)
Diagnostic clinique à l'inclusion, n (%)			
IVUc avec ou sans pyélonéphrite	187 (74,2)	84 (70,6)	271 (73,0)
IVUc avec pyélonéphrite	65 (25,8)	29 (24,4)	94 (25,3)
IVUc sans pyélonéphrite	122 (48,4)	55 (46,2)	177 (47,7)
Pyélonéphrite aiguë non compliquée	65 (25,8)	35 (29,4)	100 (27,0)
Sévérité de l'infection, n (%)			
Faible	26 (10,3)	11 (9,2)	37 (10,0)
Modérée	176 (69,8)	88 (73,9)	264 (71,2)
Sévère	50 (19,8)	20 (16,8)	70 (18,9)
Nombre de bactéries à Gram négatif à l'origine d'IVU isolées à l'inclusion > 10⁵ UFC/mL, n (%)			
1	241 (95,6)	115 (96,6)	356 (96,0)
2	11 (4,4)	4 (3,4)	15 (4,0)

Tableau 2. Répartition des bactéries à Gram négatif isolés à l'inclusion (population micro-ITT)

Diagnostic de l'uropathogène	Céfidérocol	IMI
Infection des voies urinaires avec ou sans pyélonéphrite, n (%)		
<i>Escherichia coli</i>	N' = 187 96 (51,3)	N' = 84 51 (60,7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	42 (22,5)	20 (23,8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17 (9,1)	3 (3,6)
<i>Proteus mirabilis</i>	14 (7,5)	2 (2,4)
Pyélonéphrite aiguë non compliquée, n (%)		
<i>Escherichia coli</i>	N' = 65 56 (86,2)	N' = 35 28 (80,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (9,2)	5 (14,3)
Total, n (%)		
<i>Escherichia coli</i>	N = 252 152 (60,3)	N = 119 79 (66,4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	48 (19,0)	25 (21,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18 (7,1)	5 (4,2)
<i>Proteus mirabilis</i>	17 (6,7)	2 (1,7)

Le pourcentage est calculé en utilisant N' comme dénominateur, où N' est le nombre de patients qui ont eu le diagnostic spécifié.

► Critère de jugement principal évalué par les investigateurs (population micro-ITT)

La non-infériorité du céfidérocol a été démontrée (au seuil de non-infériorité prédéfini : limite inférieure de l'IC_{95%} de la différence > -20 %) par rapport à l'imipénème/cilastatine sur la réponse clinique et microbiologique lors de l'évaluation de la réponse au traitement (TOC) dans la population micro-ITT (tableau 3) : 72,6 % (183/252) *versus* 54,6 % (65/119), soit une différence ajustée entre les deux groupes de 18,58 % (IC_{95%} = [8,23 ; 28,92]). La non-infériorité à la marge de 15 % pré-spécifiée a également été démontrée (limite inférieure de l'IC_{95%} > -15 %).

► Critère de jugement secondaire évalué par les investigateurs (population micro-ITT)

Les critères de jugement secondaires étant de nature exploratoire, ceux-ci sont présentés à titre indicatif (tableau 3). Globalement, les résultats ont conforté ceux de l'analyse principale de non-infériorité par rapport à l'imipénème/cilastatine sur la réponse clinique et microbiologique lors des différentes périodes d'évaluation.

Tableau 3. Réponse microbiologique et clinique (critère composite) lors de l'évaluation du traitement (TOC) (population micro-ITT)

Réponse microbiologique et clinique	Céfidérocol (N = 252)	IMI (N = 119)	Différence (%)	Comparaison des IC _{95%} ^a
Évaluation précoce (EA), n (%)				
Réponse	222 (88,1)	104 (87,4)	0,66	[-6,48 ; 7,79]
Echec	24 (9,5)	11 (9,2)	-	-
Indéterminé	6 (2,4)	4 (3,4)	-	-
Fin du traitement (EOT), n (%)				
Réponse	243 (96,4)	114 (95,8)	0,72	[-3,48 ; 4,92]
Echec	5 (2,0)	3 (2,5)	-	-
Indéterminé	4 (1,6)	2 (1,7)	-	-
Évaluation du traitement (TOC), n (%)				
Réponse	183 (72,6)	65 (54,6)	18,58	[8,23 ; 28,92]
Echec	54 (21,4)	46 (38,7)	-	-
Indéterminé	15 (6,0)	8 (6,7)	-	-
Suivi (FU), n (%)				
Réponse	137 (54,4)	47 (39,5)	15,31	[4,69 ; 25,92]
Echec	92 (36,5)	49 (41,2)	-	-
Indéterminé	23 (9,1)	23 (19,3)	-	-

EA = Early Assessment ; EOT= End of Treatment; TOC =Test of Cure; FU = Follow-up; IC_{95%} = intervalle de confiance à 95% ; IMI = imipénème/cilastatine.

Le pourcentage est calculé en utilisant le nombre de patients dans l'en-tête de colonne comme dénominateur.

^a La différence de traitement (céfidérocol moins IMI) est l'estimation ajustée de la différence du taux de répondeurs entre les 2 groupes. Les estimations de différence ajustées et les IC_{95%} (bilatéraux) sont calculés à l'aide d'une analyse pondérée de Cochran-Mantel-Haenszel basée sur le facteur stratifié au départ (IVUc avec ou sans pyélonéphrite versus pyélonéphrite aiguë non compliquée).

7.1.2 Pneumonie nosocomiale

Référence	APEKS-NP ¹⁶
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03032380
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité du céfidérocol <i>versus</i> le méropénème à forte dose en termes de mortalité toutes causes confondues à J14 chez les patients atteints d'une pneumonie nosocomiale (PN) ¹⁹ , d'une pneumonie acquise sous ventilation

¹⁹ Pneumonie nosocomiale (PN) est définie comme une pneumonie bactérienne aiguë chez un patient hospitalisé pendant plus de 48 heures ou se développant dans les 7 jours suivant la sortie d'un hôpital.

	mécanique (PAVM) ²⁰ ou d'une pneumonie associée aux soins (PAS) ²¹ causée par des bactéries à Gram négatif.
Type de l'étude	Etude de phase III, de non-infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative <i>versus</i> méropénème à forte dose. La randomisation était stratifiée sur le type d'infection et le score APACHE II.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 24 octobre 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 5 août 2019 Etude conduite dans 74 centres dans 17 pays (dont 5 centres en France ayant inclus 10 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Âge ≥ 18 ans ; - Diagnostic de PN, de PAVM ou de PAS ; - Radiographie thoracique disponible dans les 48 heures précédant la randomisation montrant des infiltrats nouveaux ou progressifs, ainsi qu'une tomodensitométrie montrant des résultats similaires ; - Infection des voies respiratoires inférieures par une bactérie à Gram négatif suspecté ; - Echec à une thérapie probabiliste avec preuves cliniques et microbiologiques.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumonie bactérienne d'origine communautaire, atypique, virale ou chimique ; - Infection à Gram négatif causée par un pathogène résistant aux carbapénèmes, s'il était connu au moment de la randomisation ; - Infection concomitante causée par une aspergillose invasive, une mucormycose ou d'autres mycoses hautement mortelles ; - Score APACHE II > 35.
Schéma de l'étude	<p><i>adm</i> = administration ; <i>EOS</i> = End Of Study ; <i>EOT</i> = End Of Treatment ; <i>FU</i> = Follow-Up ; <i>IV</i> = intraveineux ; <i>J</i> = jour ; <i>PK</i> = pharmacocinétique ; <i>TOC</i> = Test of Cure</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir pendant 7 à 14 jours :</p> <p><u>Groupe céfidérocol :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Céfiderocol 2 g en IV toutes les 8 heures, perfusé sur 3 heures, <p><u>Groupe méropénème à forte dose (MFD) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Méropénème 2 g (forte dose) en IV toutes les 8 heures, perfusé sur 3 heures. <p>Le traitement pouvait être prolongé jusqu'à 21 jours si nécessaire.</p> <p><u>Traitements concomitants :</u> Le linézolide (600 mg) a été administré à tous les patients par voie IV toutes les 12 heures, perfusé sur 30 min à 2 heures pendant au moins 5 jours.</p>
Critère de jugement principal	Mortalité toutes causes confondues à J14 évalué par l'investigateur et définie par le pourcentage de décès, qu'elle qu'en soit la cause, depuis la première administration du médicament attribué et jusqu'à J14 (analyse ITTm).

²⁰ Pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) est définie comme une pneumonie bactérienne aiguë chez un patient recevant une ventilation par sonde endotrachéale (ou nasotrachéale) pendant au moins 48 heures.

²¹ Pneumonie associée aux soins (PAS) est définie comme une pneumonie bactérienne aiguë chez un patient rencontrant l'un des critères suivants : hospitalisation de courte durée pendant 2 jours ou plus dans les 90 jours suivant la PAS ; résidant dans une maison de soins infirmiers ou un établissement de soins de longue durée ; ayant reçu une antibiothérapie ou une chimiothérapie IV ; ayant reçu des soins de la plaie dans les 30 derniers jours suivant l'infection actuelle ; ayant fréquenté une clinique hospitalière ou une clinique d'hémodialyse.

Principaux critères de jugement secondaires, notamment	<ul style="list-style-type: none"> - Réponse clinique lors de l'évaluation de la réponse au traitement (visite TOC) ; - Éradication microbiologique lors de la visite TOC.
Taille de l'échantillon	<p>En supposant un taux de mortalité toutes causes confondues de 10 % à J14 dans les deux groupes et en admettant une marge de non-infériorité de 12,5 %, la taille de l'échantillon requise a été estimée à 244 patients évaluable (122 dans le groupe céfidérocol et 122 dans le groupe MFD), permettant ainsi d'obtenir une puissance de 90 % avec un seuil de signification unilatéral de 0,025. Il a été estimé qu'environ 20 % des patients randomisés seraient non évaluable et donc exclus de la population principale soit parce qu'ils n'avaient reçu aucune dose du traitement de l'étude, soit parce qu'ils étaient atteints d'une pneumonie bactérienne causée seulement par une bactérie anaérobie et/ou une bactérie aérobie à Gram positif. Par conséquent, 300 patients devaient être randomisés.</p>
Méthode d'analyse des résultats, notamment	<p><u>Analyse finale du critère de jugement principal</u> Une estimation ajustée de la différence des taux de réponse entre les deux groupes a été calculée (IC_{95%}) et le test statistique pondéré de <i>Cochran Mantel-Haenszel</i> a été utilisé avec un facteur de stratification sur le score APACHE II (≤ 15 et ≥ 16).</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Population en intention de traiter (ITT)</u> : tous les patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose d'un traitement de l'étude. - <u>Population en intention de traiter modifiée (ITTm)</u> : tous les patients de la population ITT ayant répondu à l'une des conditions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> o Infection à Gram négatif des voies respiratoires inférieures, confirmée par une culture, une coloration de Gram ou un autre test de diagnostic, o Signes d'infection des voies respiratoires inférieures non confirmée par un autre test diagnostic. <p><i>A noter : Les patients atteints d'une pneumonie bactérienne causée seulement par une bactérie aérobie à Gram positif ou une bactérie anaérobie (à Gram positif ou négatif) ont été exclus de la population ITTm.</i></p>

Résultats :

► Effectifs

Au total, 300 patients ont été randomisés (ratio 1 :1) dans le groupe céfidérocol (n = 148) et dans le groupe méropénème à forte dose (MFD) (n = 152). Deux patients randomisés dans le groupe MFD n'ont pas été traités.

La complétude de l'étude a été de 71,6 % (106/148) dans le groupe céfidérocol et de 73,7 % (112/152) dans le groupe MFD. La raison la plus fréquente d'arrêt prématuré a été le décès : 26,4 % (39/148) dans le groupe céfidérocol et 22,4 % (34/152) dans le groupe MFD.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Dans la population ITTm, l'âge moyen a été de 64,6 ans dans le groupe céfidérocol et de 65,4 ans dans le groupe MFD. La majorité des patients était de sexe masculin (68,5 %) et d'origine caucasienne (68,5 %). Le statut rénal était normal ou légèrement altéré pour 66,4 % des patients à l'inclusion (clairance à la créatinine > 50 mL/min).

Parmi les patients randomisés, 40,8 % avaient une PN, 42,1 % avaient une PAVM et 17,1 % avaient une PAS (tableau 4). Le score APACHE II moyen a été de 16,2 ($\pm 6,5$) correspondant à une infection sévère chez la moitié des patients (48,7 % des patients ayant un score APACHE II > 15).

A l'inclusion, la majorité des patients avait une infection mono-microbienne : 65,5 % dans le groupe céfidérocol et 65,3 % dans le groupe MFD.

Les bactéries à Gram négatif les plus fréquemment isolés dans la population ITTm ont été : *Klebsiella pneumoniae* (31,5%), *P. aeruginosa* (16,4 %), *A. baumannii* (16,1 %), *E. coli* (14,0 %) et *Enterobacter cloacae* (5,1 %).

Globalement, les caractéristiques médicales des patients ont été comparables entre les deux groupes à l'exception des formes sévères de l'infection plus fréquentes dans le groupe céfidérocol (49 %) que dans le groupe contrôle (33 %) (tableau 4).

Tableau 4. Caractéristiques de la maladie à l'inclusion (population ITTm)

	Céfidérocol (N = 145)	MFD (N = 147)	Total (N = 292)
Diagnostic clinique à l'inclusion, n (%)			
Pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM)	59 (40,7)	64 (43,5)	123 (42,1)
Pneumonie nosocomiale (PN)	59 (40,7)	60 (40,8)	119 (40,8)
Pneumonie associée aux soins (PAS)	27 (18,6)	23 (15,6)	50 (17,1)
Bactéries à Gram négatif les plus représentées à l'inclusion^a, n (%)			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	48 (33,1)	44 (29,9)	92 (31,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24 (16,6)	24 (16,3)	48 (16,4)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	23 (15,9)	24 (16,3)	47 (16,1)
<i>Escherichia coli</i>	19 (13,1)	22 (15,0)	41 (14,0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	7 (4,8)	8 (5,4)	15 (5,1)
Score APACHE II, n (%)			
Moyen (ET)	16,0 (6,1)	16,4 (6,9)	16,2 (6,5)
≤ 15	74 (51,0)	76 (51,7)	150 (51,4)
16-19	31 (21,4)	25 (17,0)	56 (19,2)
≥ 20	40 (27,6)	46 (31,3)	86 (29,5)
Nombre de pathogènes à Gram négatif isolés à l'inclusion, n (%)			
0	21 (14,5)	20 (13,6)	41 (14,0)
1	95 (65,5)	96 (65,3)	191 (65,4)
2	25 (17,2)	26 (17,7)	51 (17,5)
3	2 (1,4)	4 (2,7)	6 (2,1)
> 3	2 (1,4)	1 (0,7)	3 (1,0)
Sévérité de la maladie, n (%)			
Faible	4 (2,8)	7 (4,8)	11 (3,8)
Modérée	70 (48,3)	91 (61,9)	161 (55,1)
Sévère	71 (49,0)	49 (33,3)	120 (41,1)

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CPIS = Clinical Pulmonary Infection Score (score clinique d'infection pulmonaire) ; ET = écart-type ; Max. = maximum ; min. = minimum.

^a Cinq principales bactéries à Gram négatif isolés à l'inclusion à partir d'un échantillon approprié en fonction de la fréquence dans les deux groupes de traitement.

► Critères de jugement principal évalué par les investigateurs (population ITTm)

La non-infériorité du céfidérocol a été démontrée (au seuil de non-infériorité prédéfini : limite supérieure de l'IC_{95%} de la différence < 12,5 %) par rapport au MFD sur la mortalité toutes causes confondues à J14 dans la population ITTm (tableau 5) : 12,4 % (18/145) versus 11,6 % (17/146), soit une différence ajustée de 0,8 % (IC_{95%} = [-6,6 ; 8,2]).

Tableau 5. Mortalité toutes causes confondues à J14 (population ITTm)

	Céfidérocol (N = 145) n/N' (%)	MFD (N = 147) n/N' (%)	Total (N = 292) n/N' (%)	Différence (%) ^a	Intervalle de confiance à 95% ^b	Valeur p
Mortalité à J14	18/145 (12,4)	17/146 (11,6)	35/291 (12,0)	0,8	[-6,6 ; 8,2]	0,0020 ^c

IC_{95%} = intervalle de confiance à 95 % ; MTCC = Mortalité toutes causes confondues ; N = nombre de patients dans la population d'analyse ; n = nombre de patients décédés ; N' = nombre de patients dont le statut de survie est connu.

^a La différence de traitement était l'estimation ajustée de la différence de la MTCC à J14 entre les deux groupes de traitement basée sur le test de Cochran-Mantel Haenszel en utilisant le score APACHE II (≤ 15 et ≥ 16) comme facteur de stratification. ^b L'IC_{95%} (bilatéral) était basé sur une analyse stratifiée utilisant le test de Cochran-Mantel Haenszel et le score APACHE II (≤ 15 et ≥ 16) comme facteur de stratification. L'IC_{95%} a été calculé en utilisant une approximation par la loi normale de la différence entre 2 proportions binomiales (méthode de Wald). ^c Valeur de p pour l'hypothèse de non-infériorité.

► Critères de jugement secondaires évalués par les investigateurs (population ITTm)

Les critères de jugement secondaires étant de nature exploratoire, ceux-ci sont présentés à titre indicatif (tableau 6). Globalement, les réponses cliniques et microbiologique sont apparues du même ordre dans les groupes de traitement.

Tableau 6. Réponse clinique et éradication microbiologique lors de l'évaluation de la réponse au traitement (TOC) (population mITT)

	Céfidérocol (N = 145)	MFD (N = 147)	Total (N = 292)	Différence (%) ^a	IC _{95%} ^a
Réponse clinique, n (%)					
Guérison clinique	94 (64,8)	98 (66,7)	192 (65,8)	-2,0	[-12,5 ; 8,5]
Echec clinique	27 (18,6)	31 (21,1)	58 (19,9)		
Indéterminé	24 (16,6)	18 (12,2)	42 (14,4)		
Réponse microbiologique, n (%)					
	N* = 124	N* = 127	N* = 251		
Eradication microbiologique	59 (47,6)	61 (48,0)	120 (47,8)	-1,4	[-13,5 ; 10,7]
Persistance	26 (21,0)	27 (21,3)	53 (21,1)		
Indéterminé	39 (31,5)	39 (30,7)	78 (31,1)		

IC_{95%} = intervalle de confiance à 95 % ; N = nombre de patients dans la population d'analyse ; n = nombre de patients dans les différentes catégories de résultats cliniques ou microbiologiques.

Les pourcentages des catégories de résultats ont été calculés en utilisant N* comme dénominateur à chaque visite.

^a La différence de traitement (céfidérocol – méropénème) a été l'estimation ajustée de la différence du taux de guérison ou d'éradication entre les 2 groupes. Les estimations ajustées de la différence et l'IC_{95%} ont été déterminés par une analyse stratifiée utilisant l'équation de Cochran-Mantel Haenszel et le score APACHE II (≤ 15 et ≥ 16).

7.1.3 Infection sévère due à des bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes

Référence	CREDIBLE-CR ¹⁷
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02714595
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance du céfidérocol par rapport à la meilleure thérapie disponible (MTD) chez des patients adultes atteints d'infections bactériennes à Gram négatif documentées et résistantes aux carbapénèmes.
Type de l'étude	Étude de phase III, descriptive, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, comparative <i>versus</i> la meilleure thérapie disponible. La randomisation était stratifiée sur le type d'infection, le score APACHE II et la localisation géographique.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 07/09/2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 17/07/2019 Étude conduite dans 95 centres dans 16 pays (dont 2 centres en France ayant inclus 3 patients).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient hospitalisé et âgé de 18 ans ou plus ; - Infection cliniquement documentée (pneumonie nosocomiale (PN), pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM), pneumonie associée aux soins (PAS), infection des voies urinaires compliquée (IVUc), bactériémie ou sepsis) due à des bactéries à Gram négatif avec une résistance avérée aux carbapénèmes ; - Antécédent de traitement par un antibiotique ayant échoué cliniquement et microbiologiquement, pour des patients ayant une infection à Gram négatif résistante aux carbapénèmes confirmée par des résultats <i>in vitro</i> ou sur culture.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Besoin de plus de 3 antibiotiques dans le groupe comparateur (MTD) pour le traitement des infections à bactéries à Gram négatif ; - Infection concomitante causée par une aspergillose invasive, une mucormycose ou une autre infection fongique hautement mortelle ; - Infection nécessitant un traitement antibiotique de plus de 3 semaines ; - Score APACHE II > 30 ; - Patients sous dialyse péritonéale.

<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Le schéma de l'étude est divisé en plusieurs phases temporelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> J -2 à J1 : Période de sélection. J1 : Randomisation 2:1. Période de traitement : Commence à J1 et se termine à J7 à J14. Elle inclut : <ul style="list-style-type: none"> Céfidérocol 2g par jour I.V. toutes les 8h. BAT (meilleure thérapie disponible). PK J3 (après 6 doses). EP J3 ou J4 (évaluation précoce). de J7 à J14 : Fin du traitement (EOT). EOT + 7 (+/-2) : Évaluation du traitement (TOC). EOT + 14 (+/-3) : Suivi (FU). EOT + 28 (+/-3) : Fin de l'étude (EOS). <p>EOT = End of Treatment (fin du traitement) ; EP = évaluation précoce ; FU = Follow-up (suivi) ; J = jour ; TOC = Test of Cure</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir pendant 7 à 14 jours :</p> <p><u>Groupe céfidérocol :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Céfidérocol 2 g en IV toutes les 8 heures, perfusé sur 3 heures, <p><u>Groupe meilleure thérapie disponible (MTD) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 à 3 antibiotiques actifs contre les bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes (régime à base de polymyxine ou autre antibiotique que la polymyxine associée ou non aux aminoglycosides, carbapénèmes, fluoroquinolones, ou tigécycline). Cette MTD a été déterminée par l'investigateur selon les normes de soins locales, l'état clinique du patient, le site d'infection, l'identification de l'agent pathogène et de la disponibilité des antibiotiques. <p>La durée minimale de traitement était de 5 jours pour les IVUc selon le protocole.</p> <p><u>Traitements concomitants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram négatif autre qu'une polymyxine ou une céphalosporine/carbapénème, y compris en association à un inhibiteur de β-lactamase (ceftazidime/avibactam ou ceftolozane/tazobactam), - Antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram positif ou anaérobie ou pour la prévention des infections (prophylaxie) ont été autorisés (vancomycine, daptomycine, linézolide, métronidazole ou clindamycine).
<p>Critères de jugement principaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Guérison clinique par patient atteint d'une PN, une PAVM, une PAS, une bactériémie ou un sepsis lors de l'évaluation de la réponse au traitement (TOC) évaluée par l'investigateur</u> et définie par la résolution ou l'amélioration substantielle des signes et des symptômes initiaux de la pneumonie ou de la bactériémie/sepsis, y compris une réduction du score SOFA et/ou CPIS, et/ou amélioration ou absence de progression des anomalies à la radiographie pulmonaire, de sorte qu'aucune thérapie antibactérienne n'est nécessaire pour le traitement de l'infection actuelle. Les patients atteints d'une bactériémie devaient obtenir l'éradication de la bactériémie causée par le germe à Gram négatif. - <u>Guérison microbiologique (bactérie à Gram négatif) par patient atteint d'une IVUc lors de l'évaluation de la réponse au traitement (TOC) évaluée par l'investigateur</u> et définie par une réduction du nombre d'uropathogène à Gram négatif de $< 10^3$ UFC/mL par rapport à l'inclusion $\geq 10^5$ UFC/mL sur culture urinaire. <p>Les analyses ont été menées sur la population en intention de traiter microbiologique résistante aux carbapénèmes (micro-ITT RC).</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Compte tenu des difficultés liées au recrutement de patients répondant aux critères d'inclusion, et après discussion avec le CHMP, il a été convenu qu'environ 150 patients seraient recrutés dans l'étude et randomisés avec un ratio 2:1 dans les groupes céfidérocol ou MTD, respectivement. Cette taille d'échantillon a été planifiée de telle sorte qu'environ 100 patients soient traités par céfidérocol.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse finale du critère de jugement principal</u></p> <p>Des statistiques descriptives ont été utilisées pour mener l'analyse comprenant le nombre de patients, la moyenne arithmétique, l'écart type, le minimum, la médiane et le maximum.</p> <p>Les taux de guérison clinique et les intervalles de confiance à 95 % (IC_{95%}) ont été calculés par groupe de traitement (céfidérocol ou MTD) pour les patients atteints de PN/PAVM/PAS ou de bactériémie/sepsis, séparément.</p>

Les taux d'éradication microbiologiques et les IC_{95%} ont été calculés par groupe de traitement (céfidérocol ou MTD) pour les patients atteints d'IVUc.

Population d'analyse

- Population en intention de traiter (ITT) : tous les patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose d'un traitement de l'étude ;
- Population en intention de traiter microbiologique (micro-ITT) : tous les patients de la population ITT ayant une infection due à une bactérie à Gram négatif à l'inclusion ;
- Population en intention de traiter microbiologique résistante aux carbapénèmes (micro-ITT RC) : tous les patients de la population micro-ITT dont l'infection par bactérie à Gram négatif résistante aux carbapénèmes est confirmée par un test biologique du laboratoire central.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 152 patients ont été randomisés (ratio 2 :1) dans le groupe céfidérocol (n = 101) et dans le groupe MTD (n = 51). Deux patients randomisés dans le groupe MTD n'ont pas été traités.

La complétude de l'étude a été de 68,3 % (69/101) dans le groupe céfidérocol et de 74,5 % (38/51) dans le groupe MTD. La raison la plus fréquente d'arrêt prématuré a été le décès : 29,7 % (30/101) dans le groupe céfidérocol et 17,6 % (9/51) dans le groupe MTD.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Dans la population micro-ITT CR, l'âge moyen des patients a été de 63,1 ans dans le groupe céfidérocol et de 62,1 ans dans le groupe MTD ; la majorité était de sexe masculin (71,2 %) et d'origine caucasienne (63,6 %).

Parmi les patients randomisés, 17,8 % (21/118) avaient une PN, 29,7 % (35/118) avaient une PAVM, 2,5 % (3/118) avaient une PAS, 20,3 % (24/118) avaient une bactériémie, 11,0 % (13/118) avaient un sepsis et 18,6 % (22/118) avaient une infection des voies urinaires compliquées (tableau 7). Le score APACHE II moyen a été de 15,8 (±6,3) correspondant à une infection sévère chez la moitié des patients (47,5 % des patients ayant un score APACHE II > 15). A l'inclusion, la majorité des patients (78,0 %) avait une infection mono-microbienne.

Globalement, les caractéristiques démographiques et médicales des patients à l'inclusion ont été comparables entre les deux groupes, à l'exception de la fréquence d'âge ≥ 65 ans (62,5 % dans le groupe céfidérocol *versus* 44,7 % dans le groupe MTD), d'insuffisance rénale modérée ou sévère (41,3 % *versus* 23,7 %), des formes sévères de l'infection (62,5 % *versus* 52,6 %), et du diagnostic d'une bactériémie/sepsis (28,8% *versus* 36,8%, dont sepsis 8,8 % *versus* 15,8 %) (tableau 7).

Tableau 7. Caractéristiques de la maladie à l'inclusion (population micro-ITT RC)

	Céfiderocol (N = 80)	MTD (N = 38)	Total (N = 118)
Score total APACHE II, n (%)			
Moyen (ET)	15,8 (6,4)	15,9 (6,4)	15,8 (6,3)
≤ 15	41 (51,3)	21 (55,3)	62 (52,5)
≥ 16	39 (48,8)	17 (44,7)	56 (47,5)
Diagnostic clinique à l'inclusion, n (%)			
PN/PAVM/PAS	40 (50,0)	19 (50,0)	59 (50,0)
PN	16 (20,0)	5 (13,2)	21 (17,8)
PAVM	23 (28,8)	12 (31,6)	35 (29,7)
PAS	1 (1,3)	2 (5,3)	3 (2,5)
Bactériémie/sepsis	23 (28,8)	14 (36,8)	37 (31,4)
Bactériémie	16 (20,0)	8 (21,1)	24 (20,3)
Sepsis	7 (8,8)	6 (15,8)	13 (11,0)
IVUc	17 (21,3)	5 (13,2)	22 (18,6)
Sévérité de l'infection, n (%)			
Faible	4 (5,0)	3 (7,9)	7 (5,9)
Modérée	26 (32,5)	15 (39,5)	41 (34,7)
Sévère	50 (62,5)	20 (52,6)	70 (59,3)
Nombre de bactéries à Gram négatif à l'origine de l'infection à l'inclusion, n (%)			
1	62 (77,5)	30 (78,9)	92 (78,0)
2	13 (16,3)	8 (21,1)	21 (17,8)
3	4 (5,0)	0	4 (3,4)
4	1 (1,3)	0	1 (0,8)

ACR = augmentation de la clairance rénale ; ET = écart-type ; IVUc = infection des voies urinaires compliquée ; MTD = meilleure thérapie disponible ; PAS = pneumonie associée aux soins ; PAVM = pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; PN = pneumonie nosocomiale ; Score APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

Le pourcentage a été calculé en utilisant comme dénominateur le nombre de patients dans l'en-tête de la colonne.

^a La clairance de la créatinine a été calculée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault $[(140 - \text{âge en années}) \times (\text{poids réel en kg}) / (72 \times \text{créatinine sérique en mg/dL})]$; multiplier par 0,85 chez la femme].

Dans la population micro-ITT CR, pour tous les sites d'infection confondus, *Acinetobacter baumannii* (46,3 % dans le groupe céfiderocol et 44,7 % dans le groupe MTD), suivi par *Klebsiella pneumoniae* (40,0 % et 31,6 %) et *Pseudomonas aeruginosa* (21,3 % et 28,9 %) ont été les trois pathogènes les plus fréquemment isolés à l'inclusion dans les deux groupes. Cinq patients atteints d'une infection par *Stenotrophomonas maltophilia* ont été randomisés au hasard dans le groupe céfiderocol (Tableau 8).

Parmi les 42 isolats d'entérobactérie, 50 % étaient porteurs de mécanisme de résistance de type KPC (l'ensemble des isolats de *K. pneumoniae*), 29 % étaient porteurs de résistance de type NDM et 57 % étaient porteurs de résistance de type porine OmpK 35/36 déficiente. Parmi les 22 isolats de *P. aeruginosa*, 32 % étaient productrices de carbapénémases (de type IMP et VIM) et 91 % étaient porteurs de résistance de type porine oprD déficiente. Parmi les 55 isolats d'*A. baumannii*, 96 % étaient porteurs de résistance de type OXA et 4 % porteurs de résistance de type NDM.

Tableau 8. Distribution des bactéries à Gram négatif isolées à l'inclusion (population micro-ITT RC)

	Céfidérocol (N = 80)	MTD (N = 38)
Tous sites d'infection confondus		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	37 (46,3)	17 (44,7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32 (40,0)	12 (31,6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17 (21,3)	11 (28,9)
<i>Escherichia coli</i>	5 (6,3)	2 (5,3)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5 (6,3)	0
PN/PAVM/PAS	40	19
<i>Acinetobacter baumannii</i>	26 (65,0)	10 (52,6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (27,5)	6 (31,6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (25,0)	5 (26,3)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5 (12,5)	0 (0,0)
Bactériémie/sepsis	23	14
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11 (47,8)	4 (28,6)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10 (43,5)	7 (50,0)
<i>Escherichia coli</i>	2 (8,7)	0 (0,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (8,7)	3 (21,4)
IVUc	17	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11 (64,7)	3 (60,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (23,5)	2 (40,0)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (5,9)	0 (0,0)
<i>Escherichia coli</i>	1 (5,9)	0 (0,0)

IVUc = infection des voies urinaires compliquée ; MTD = meilleure thérapie disponible ; PAS = pneumonie associée aux soins ; PAVM = pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; PN = pneumonie nosocomiale.

Dans la population micro-ITT RC, le pourcentage de patient ayant reçu une monothérapie a été plus important dans le groupe céfidérocol que dans le groupe MTD : 82,5 % (66/80) *versus* 28,9 % (11/38). La majorité des patients du groupe MTD ont reçu une bithérapie ou une trithérapie (71,1 %). Le groupe MTD était composé de 29 régimes thérapeutiques différents.

Dans le groupe MTD, 65,8 % (25/38) des patients ont reçu de la colistine seule ou en association. Cinq patients du groupe MTD ont reçu une monothérapie autre que la colistine (amikacine, ceftazidime-avibactam, doripénème, fosfomycine et gentamicine).

Dans le groupe céfidérocol, les traitements suivants n'étaient pas autorisés : polymyxines (colistine, polymyxine B) et les céphalosporines/carbapénèmes (y compris ceux en combinaison avec un β -lactamase, par exemple ceftazidime/avibactam ou ceftolozane/tazobactam). Seul un patient a reçu du céfidérocol et colistine. La trithérapie n'était pas autorisée dans le groupe céfidérocol ; cependant, 1 patient a reçu du céfidérocol, de la gentamicine et de la tigécycline.

► Critères de jugement principaux évalué par les investigateurs (population micro-ITT CR)

Le pourcentage de guérison clinique chez les patients atteints d'une PN/PAVM/PAS ou d'une bactériémie/sepsis dues à des bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes lors de l'évaluation de la réponse (TOC) a été du même ordre entre les deux groupes (tableau 9) :

- Infections de type PN, PAVM, PAS : 50,0 % (20/40) *versus* 52,6 % (10/19),
- Infections de type bactériémie, sepsis : 43,5 % (10/23) *versus* 42,9 % (6/14).

Le pourcentage de guérison microbiologique chez les patients atteints d'une IVUc due à des bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes lors du TOC a été plus important dans le groupe céfidérocol qu'avec le groupe MTD (tableau 9) : 52,9 % (9/17) *versus* 20,0 % (1/5).

Tableau 9. Guérison clinique chez les patients atteints d'une pneumonie nosocomiale, une pneumonie acquise sous ventilation mécanique, d'une pneumonie associée aux soins, d'une bactériémie, d'un sepsis lors de l'évaluation de la réponse (TOC) et guérison microbiologique chez les patients atteints d'une infection des voies urinaires compliquée (population micro-ITT CR)

Site d'infection	Céfidérocol (N = 80)	IC _{95%}	MTD (N = 38)	IC _{95%}
PN/PAVM/PAS	40		19	
Guérison clinique	20 (50,0)	[33,8-66,2]	10 (52,6)	[28,9-75,6]
Echec clinique	16 (40,0)		6 (31,6)	
Indéterminé	4 (10,0)		3 (15,8)	
Bactériémie/sepsis	23		14	
Guérison clinique	10 (43,5)	[23,2-65,5]	6 (42,9)	[17,7-71,1]
Echec clinique	9 (39,1)		7 (50,0)	
Indéterminé	4 (17,4)		1 (7,1)	
IVUc^a	17		5	
Eradication microbiologique	9 (52,9)	[27,8-77,0]	1 (20,0)	[0,5-71,6]
Persistence	5 (29,4)		1 (20,0)	
Indéterminé	3 (17,6)		3 (60,0)	

IC_{95%} = intervalle de confiance à 95% ; IVUc = infection des voies urinaires compliquée ; MTD = meilleure thérapie disponible ; PAS = pneumonie associée aux soins ; PAVM = pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; PN = pneumonie nosocomiale.

Le pourcentage a été calculé en utilisant N' comme dénominateur, où N' est le nombre de patients qui ont eu le site d'infection spécifié. L'IC_{95%} a été calculé selon la méthode Clopper-Pearson.

^a L'éradication est définie comme une culture d'urine montrant que l'uropathogène Gram négatif de référence trouvé à l'inclusion sur $\geq 10^5$ UFC/ml sont réduits à $< 10^3$ UFC/ml.

La réponse microbiologique par type de pathogène est présentée dans le tableau 10. Cependant le nombre important de réponse « indéterminée » ne permet pas une interprétation robuste des résultats.

Tableau 10. Réponse microbiologique par pathogène¹ lors de l'évaluation de la réponse (TOC) (population micro-ITT CR)

Pathogène	Céfidérocol (N = 80)	MTD (N = 38)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	37	17
Eradication microbiologique	10 (27,0)	5 (29,4)
Persistence	5 (13,5)	4 (23,5)
Indéterminé	22 (59,5)	8 (47,1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32	12
Eradication microbiologique	16 (50,0)	3 (25,0)
Persistence	5 (15,6)	4 (33,3)
Indéterminé	11 (34,4)	5 (41,7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17	11
Eradication microbiologique	2 (11,8)	2 (18,2)
Persistence	5 (29,4)	2 (18,2)
Indéterminé	10 (58,8)	7 (63,6)
<i>Escherichia coli</i>	5	2
Eradication microbiologique	2 (40,0)	0
Persistence	2 (40,0)	0
Indéterminé	1 (20,0)	2 (100,0)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5	0
Eradication microbiologique	0	0
Persistence	0	0
Indéterminé	5 (100,0)	0

¹ Seulement pour les pathogènes dont les isolats sont au nombre minimum 5

En tenant des concentrations minimales inhibitrices (CMI), on peut noter que pour les patients ayant une infection à *A. baumannii*, l'éradication microbiologique au TOC ne s'est produite que chez 9 patients dont les isolats d'*A. baumannii* avaient des CMI pour le céfidérocol de 0,06 à 1 mg/L. Les patients dont l'éradication n'a pas été obtenu avaient des isolats avec des valeurs de CMI allant de 0,06 à 16 mg/L. Pour *P. aeruginosa*, les isolats des 2 patients qui ont eu une éradication

microbiologique avaient une valeur de CMI pour le céfidérocol de 0,06 et 4 mg/L alors que les 15 patients qui n'ont pas eu d'éradication avaient des valeurs de CMI allant de 0,06 à 2 mg/L. Pour *K. pneumoniae*, les 16 patients du groupe céfidérocol avec éradication microbiologique avaient des CMI allant de $\leq 0,03$ à 4 mg/L alors que les patients n'ayant pas eu d'éradication avaient des CMI comprises entre 0,06 et 4 mg/L.

La mortalité toute cause à J28 été de 27,5 % (22/80 ; IC_{95%} [18,1 ; 38,6]) dans le groupe céfidérocol *versus* 21,1 % (8/38 ; IC_{95%} [9,6 ; 37,3]) dans le groupe contrôle. Elle a été plus élevée dans le groupe céfidérocol pour les patients traités pour PN/PAVP/PAS (32,5 % [13/40] *versus* 15,8 % [3/19]), Bactériémie/sepsis (30,4 % [7/23] *versus* 21,4 % [3/14]) et pour les patients infectés par des bactéries non-fermentantes (36,7 % *versus* 20,0 %). La cause de l'augmentation de la mortalité n'a pas été établie. Dans le groupe traité par le céfidérocol, il a été constaté une association entre la mortalité et les infections à *Acinetobacter sp.*, qui représentaient la majorité des infections dues à des bactéries non-fermentantes (cf. RCP. Mises en gardes spéciales et précaution d'emploi).

07.2 Résistance au traitement

Selon le RCP en vigueur :

« Les mécanismes de résistance bactérienne pouvant entraîner une résistance au céfidérocol comprennent les protéines PLPs mutées ou acquises, les enzymes bêta lactamases ayant la capacité d'hydrolyser le céfidérocol, les mutations affectant la régulation de la captation du fer par la bactérie, les mutations de protéines de transport sidérophores, la surexpression de sidérophores bactériens naturels.

L'activité antibactérienne *in vitro* du céfidérocol sur les espèces habituellement sensibles n'est pas modifiée par la majorité des bêta lactamases, y compris les métallo lactamases. En raison du mode d'entrée dans la cellule par l'intermédiaire du sidérophore, la perte de canaux porines ou la résistance par efflux actif a généralement moins d'effet sur l'activité *in vitro* du céfidérocol que sur celle de nombreuses autres bêta lactamines.

Le céfidérocol a peu ou aucune activité sur les bactéries à Gram positif ou les bactéries anaérobies en raison de la résistance intrinsèque. »

07.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue les études APEKS-cUTI, APEKS-NP et CREDIBLE-CR dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

07.4 Tolérance

7.4.1 Données issues des études cliniques

7.4.1.1 Etude APEKS-cUTI

La majorité des patients a été exposée au traitement par céfidérocol 2 g toutes les 8 heures en perfusion d'1 heure pendant 7 à 14 jours (92,3 %). La durée moyenne d'exposition au traitement par céfidérocol 2 g toutes les 8 heures en perfusion d'une heure a été de 9,4 jours ($\pm 2,7$).

Au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté chez 40,7 % (122/300) des patients du groupe céfidérocol *versus* 51,4 % (76/148) des patients du groupe imipénème-cilastatine (IMI). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : la diarrhée (4,3 % groupe céfidérocol *versus* 6,1 % groupe IMI), la constipation (3,3 % *versus* 4,1 %), les maux de tête (2,3 % *versus* 5,4 %) et l'hypertension artérielle (4,3 % *versus* 5,4 %).

Les EI d'intérêts particuliers ont été : les infections à *C. difficile* (0,3 % [1/300] patients du groupe céfidérocol *versus* 3,4 % [5/148] patients du groupe contrôle), l'hypersensibilité (2,7 % [8/300] *versus* 1,4 % [2/148]), les crises d'épilepsie (1 patient dans le groupe céfidérocol), les troubles hépatiques

(0,7 % [2/300] *versus* 0,7 % [1/148]) et l'anémie évocatrice d'une myélosuppression (1 patient dans chacun des groupes).

Au moins un EI grave (EIG) a été rapporté chez 4,7 % (14/300) des patients du groupe céfidérocol *versus* 8,1 % (12/148) des patients du groupe IMI. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été : les infections (1,7 % [5/300] *versus* 4,1 % [6/148]) et les troubles urinaires et rénaux (1,0 % [3/300] *versus* 1,4 % [2/148]).

Un seul décès a été rapporté dans le groupe céfidérocol (non lié au traitement selon l'investigateur).

7.4.1.2 Etude APEKS-NP

La majorité des patients a été exposée au traitement par céfidérocol 2 g toutes les 8 heures en perfusion de 3 heures pendant 7 à 14 jours (65,5 %). La durée moyenne d'exposition au traitement par céfidérocol 2 g toutes les 8 heures en perfusion de 3 heures a été de 10,4 jours (\pm 4,1).

Au moins un EI a été rapporté chez 87,8 % (130/148) des patients du groupe céfidérocol *versus* 86,0 % (129/150) des patients du groupe méropénème forte dose (MFD). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : l'infection urinaire (15,5 % des patients traités par céfidérocol *versus* 10,7 % des patients traités par MFD), l'anémie (8,1 % *versus* 8,0 %), la diarrhée (8,8 % *versus* 8,7 %), l'élévation des ALAT (6,1 % *versus* 4,0 %), l'épanchement pleural (6,8 % *versus* 4,0 %), l'hypotension artérielle (1,4 % *versus* 6,7 %) et l'hypokaliémie (10,8 % *versus* 15,3 %).

Les EI d'intérêt particulier ont été : les infections à *C. difficile* (2,7 % [4/148] patients du groupe céfidérocol *versus* 2,7 % [4/150] patients du groupe MFD).

Au moins un EIG a été rapporté chez 36,5 % (54/148) des patients du groupe céfidérocol *versus* 30,0 % (45/150) des patients du groupe MFD. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été : les troubles cardiaques (10,8 % [16/141] *versus* 10,0 % [15/150]), les infections (11,5 % [17/148] *versus* 9,3 % [14/150]), les troubles du système du nerveux (6,1 % [9/148] *versus* 7,3 % [11/150]) et les troubles respiratoires (11,5 % [17/148] *versus* 10,0 % [15/150]).

L'incidence des décès a été de 26,4 % (39/148) dans le groupe céfidérocol et de 23,3 % (35/150) dans le groupe MFD.

7.4.1.3 Etude de CREDIBLE-CR

La majorité des patients a été exposée au traitement par céfidérocol 2 g toutes les 8 heures en perfusion de 3 heures pendant 7 à 14 jours (60,4 %). La durée moyenne d'exposition au traitement par céfidérocol 2 g toutes les 8 heures en perfusion de 3 heures a été de 11,5 jours (\pm 5,1 pour les PN et les bactériémies et 6,1 pour les IVUc).

Au moins un EI a été rapporté chez 91,1 % (92/101) des patients du groupe céfidérocol *versus* 95,9 % (47/49) des patients du groupe contrôle.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : la diarrhée (18,8 % [19/101] dans le groupe céfidérocol *versus* 12,2 % [6/49] dans le groupe MTD), les vomissements (12,9 % [13/101] *versus* 14,3 % [7/49]), l'élévation des ALAT (6,9 % [7/101] *versus* 0 %), l'ulcère de décubitus (9,9 % [10/101] *versus* 8,2 % [4/49]), la dyspnée (6,9 % [7/101] *versus* 4,1 % [4/49]), la fièvre (13,9 % [14/101] *versus* 12,2 % [6/49]), le choc septique (12,9 % [13/101] *versus* 14,3 % [7/49]) et l'hyperkaliémie (5,0 % [5/101] *versus* 12,2 % [6/49]).

Des douleurs thoraciques ont été rapportées chez 5,9 % (6/101) des patients du groupe céfidérocol *versus* aucun patient du groupe contrôle, quel que soit le site d'infection des patients. Ces événements ont été considérés par l'investigateur comme étant de nature non cardiovasculaire et non liés au céfidérocol.

Les EI d'intérêts particuliers ont été : les infections à *C. difficile* (2,9 % [3/101] dans le groupe céfidérocol *versus* 2,0 % [1/49] dans le groupe MTD), l'hypersensibilité (10,9 % [11/101] *versus* 14,3 % [7/49]), les crises d'épilepsie (0,0 % *versus* 2,0 % [1/49]), les troubles hépatiques dont la cirrhose hépatique, l'insuffisance hépatique, l'hépatite, l'augmentation de la GGT, l'augmentation de l'INR (3,0 % [3/101] *versus* 0,0 % [0/49]) et l'anémie évocatrice d'une myélosuppression (7,9% [8/101] *versus* 4,1% [2/49]).

Au moins un EIG a été rapporté chez 49,5 % (50/101) dans le groupe céfidérocol *versus* 46,9 % (23/49) dans le groupe MTD. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été : les troubles cardiaques (5,9 % [6/101] groupe céfidérocol *versus* 8,2 % [4/49] groupe MTD), les troubles gastro-intestinaux (5,0 % [5/101] *versus* 0,0 % [0/49]), les infections (28,7 % [29/101] *versus* 22,4 % [11/49]), les troubles urinaires et rénaux (5,9 % [6/101] *versus* 4,1 % [2/49]) et les troubles respiratoires (6,9 % [7/101] *versus* 4,1 % [2/49]).

La mortalité à 28 jours a été rapportée plus fréquemment dans le groupe céfidérol : 24,8 % (25/101) que dans le groupe MTD : 18,4 % (9/49). L'EIG le plus fréquent ayant entraîné le décès a été le choc septique : 10,9 % (11/101) *versus* 6,1 % (3/49). Six des sept patients dont la cause de décès était due à une pneumonie, une pneumonie bactérienne ou une pneumonie par aspiration ont été diagnostiqués avec une pneumonie à l'inclusion. Les taux de mortalité ont été similaires dans les sites d'infection PAH/PAVM/PAS et septicémie/bactériémie.

Parmi les patients atteints d'une infection par *Acinetobacter spp* le taux de mortalité à 28 jours a été de 38,1 % dans le groupe céfidérol *versus* 17,6 % dans le groupe MTD ; la mortalité à la fin de l'étude a été de : 50,0 % *versus* 17,6 %. En revanche, les patients non atteints par une infection à *Acinetobacter spp.*, les taux de mortalité à 28 jours ont été similaires dans les 2 groupes : 15,3 % *versus* 18,8 % ; à la fin de l'étude : 22,0 % *versus* 18,8 %.

7.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Actuellement, aucun risque important identifié ou potentiel, ni aucune information manquante n'a été documenté pour FETCROJA (céfidérol).

7.4.3 Données issues des PSUR

Le premier PSUR sera soumis au plus tard le 22/01/2021, par conséquent, aucun PSUR n'a encore été soumis pour FETCROJA (céfidérol).

7.4.4 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés ont été : la diarrhée (8,2 %), les vomissements (3,6 %), les nausées, (3,3 %) et la toux (2 %).

Les effets indésirables fréquemment rapportés ($\geq 1/100$, $< 1/10$) dans les études cliniques ont été : les infections (candidose, colite à *Clostridium difficile*), la toux, les affections gastro-intestinales (diarrhée, nausées, vomissements), les affections de la peau et du tissu sous-cutané (rash maculeux, rash maculopapuleux, rash érythémateux et éruption d'origine médicamenteuse), les réactions au site de perfusion (douleur, érythème et phlébite) et des troubles hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques, augmentation des transaminases et test hépatique anormal).

L'effet indésirable peu fréquemment rapporté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) dans les études cliniques a été l'hypersensibilité (réactions cutanées et prurit). »

7.4.5 Autres informations

Sans objet.

07.5 Données d'utilisation

► Autorisation temporaire d'utilisation

Une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) a été accordée à la spécialité FETCROJA (céfidérol) dont a bénéficié 21 patients depuis le 21 octobre 2018.

Le 31 mars 2020, l'ANSM a octroyé une ATU de cohorte (ATUc) à la spécialité FETCROJA (céfidérol) dans l'indication suivante : « le traitement des infections dues aux bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes en absence d'alternatives thérapeutiques ». Le premier rapport d'ATUc, couvrant la période du 17 juin au 16 septembre 2020, repose sur les données de 14 patients effectivement traités par céfidérol. Parmi ces patients, seuls 6 ont été considérés comme exposés au céfidérol en raison de la disponibilité des fiches de suivi de ces patients.

L'âge médian était de 61,1 ans (24,0 – 85,4 ans). Parmi les patients traités, 11/14 (78,6 %) étaient de sexe masculin, L'ensemble des patients était atteint d'une infection cliniquement documentée

due à des bactéries aérobies à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes. Les infections ont concerné le tissu pulmonaire (5/14), les voies urinaires (5/14), la circulation sanguine (2/14), le tissu os et articulations (1/14) et le tissu intra-abdominales (1/14). Le pathogène le plus fréquemment isolé était *Pseudomonas aeruginosa* (n = 4), suivi d'*Acinetobacter baumannii* (n = 2) et les autres germes étaient rapportés chacun chez un patient. Une multi-résistance aux antibiotiques a été rapportée pour les germes identifiés chez 13 des 14 patients. Les pathogènes étaient sensibles au céfidérocol chez 8/14 (57,1 %) patients et de sensibilité non déterminée pour les autres patients. La posologie moyenne prévue au moment de l'inclusion était de 1,75 g (\pm 0,38) toutes les 7,7 heures (\pm 1,7) pendant une durée médiane de 14 jours (3-42).

Parmi les 6 patients suivis, 2 guérisons cliniques, 1 réponse indéterminée et 3 décès (suite à une défaillance multiviscérale) ont été rapportés. Pour un patient guéri, le germe *P. aeruginosa* a été éradiqué après 21 jours de traitement à la posologie de 2 g toutes les 6 heures. Pour le patient avec une réponse indéterminée, le germe *Stenotrophomonas maltophilia* a été toujours persistant après 7 jours de traitement à la posologie 1 g toutes les 8 heures. Aucun décès n'a été considéré comme lié à la prise du céfidérocol.

Au cours de la période d'ATUc, un cas de pharmacovigilance relié au céfidérocol et considéré comme grave a été rapporté (cholestase).

► Programme d'usage compassionnel (Compassionate Use Program)

Au moment de la demande d'inscription de FETCROJA (céfidérocol), il a été recensé plus de 200 patients traités par céfidérocol dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel à travers le monde. L'éligibilité à la spécialité FETCROJA (céfidérocol) est conditionnée au traitement des infections sévères dues à des bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes et pour qui aucune alternative thérapeutique n'était disponible, ainsi qu'en cas d'inadéquation des autres traitements potentiels (confirmée par les antibiogrammes) ou en cas d'échec de traitements antérieurs que ce soit en termes d'efficacité ou pour des raisons de tolérance.

L'âge moyen des patients a été de 46,8 ans. Sur l'ensemble des patients inclus (n = 74), 9 patients étaient âgés de 18 ans ou moins. La majorité des patients étaient de sexe masculin (59,5 %).

Les sites d'infection les plus fréquemment rapportés ont été : la pneumonie et l'infection respiratoire (33,8 %), la bactériémie (28,4 %) et les infections osseuses (18,9 %).

Les pathogènes résistants aux carbapénèmes les plus fréquemment isolés à l'inclusion ont été : *P. aeruginosa* (41,9 % [31/74]), *A. baumannii* (29,7 % [22/74]) et *Burkholderia cepacia complex* (13,5 % [10/74]).

Sur l'ensemble des patients traités, huit patients étaient atteints d'infections mixtes avec plusieurs bactéries multirésistantes.

La durée médiane du traitement par céfidérocol a été de 21 jours (entre 1 et 94 jours). Les patients ont reçu jusqu'à 7 traitements concomitants [polymyxine (43,2 %), céphalosporines (33,8 %), carbapénèmes (23 %), β -lactamines (21,6 %), sulfonamides (18,9 %) et aminoglycosides (14,9 %)]. Le taux de mortalité totale a été évalué à 36,5 % (27/74 patients). Parmi les décès, 17 patients avaient une comorbidité sous-jacente dont 6 décès étaient sans lien avec l'infection bactérienne initiale. Aucun décès observé n'a été considéré comme lié au traitement par céfidérocol. Les taux de mortalité toutes causes confondues collectés indépendamment de la durée de traitement et sans durée spécifiée de post-traitement étaient plus importants avec les pathogènes suivants : *A. baumannii* (54,5 % [12/22]), *K. pneumoniae* (28,6 % [2/7]), *Burkholderia cenocepacia* (40,0 % [4/10]) et *P. aeruginosa* (29,0 % [9/31]).

Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été : les résultats anormaux lors des tests de la fonction hépatique (5,4 %), la défaillance d'organes multiple (8,1 %), l'insuffisance rénale aiguë (4,1 %), l'arrêt cardiaque (2,7 %) et le sepsis ou choc septique (6,8 %).

07.6 Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription de FETCROJA (céfidérocol) 1 g sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités suite à l'obtention d'une AMM par procédure centralisée le 23 avril 2020 dans le « traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées ».

FETCROJA, spécialité à base de céfidérol, est une céphalosporine conjuguée à un sidérophore qui protège la molécule de l'activité hydrolytique de la plupart des β -lactamases, y compris celles appartenant à la classe B d'Amber. De ce fait, son activité antibactérienne *in vitro* sur les bactéries à Gram négatif habituellement sensibles n'est pas modifiée par la majorité des β -lactamases, y compris les métallo- β -lactamases.

Le laboratoire sollicite l'inscription dans une indication restreinte de l'AMM, à savoir le : « traitement des patients atteints d'infections compliquées à bactéries aérobies à Gram négatif sensibles au céfidérol et résistantes aux carbapénèmes, soit en dernier recours soit en alternative aux traitements de dernière ligne (notamment entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type métallo- β -lactamases). » Compte tenu des données limitées dans les infections dues à des bactéries non fermentaires telles que *Acinetobacter baumannii* et *Stenotrophomonas maltophilia*, le laboratoire ne sollicite pas le remboursement du céfidérol dans ces infections, dans l'attente des données complémentaires. Toutefois, s'agissant d'une primo-inscription, la Commission doit se prononcer dans l'entièreté de l'indication de l'AMM.

► Infection des voies urinaires compliquée (étude APEKS-cUTI)

L'efficacité de FETCROJA (céfidérol), administré à la dose de 2 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 1 heure pendant 7 à 14 jours, a été évaluée dans une étude clinique de phase II (APEKS-cUTI) de non-infériorité, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* imipénème/cilastatine, chez des patients atteints d'une infection à bactérie à Gram négatif multirésistante, mais sensibles aux carbapénèmes.

Un total de 452 patients a été randomisé (ratio 2 :1) dans le groupe céfidérol (n = 303) et dans le groupe imipénème/cilastatine (n = 149). L'âge moyen des patients a été de 62,3 ans dans le groupe céfidérol et de 61,3 ans dans le groupe IMI. La majorité des patients était de sexe féminin (55,0 %) et d'origine caucasienne (96,0 %). Le statut rénal était normal ou légèrement altéré pour 79,3 % (294/371) des patients à l'inclusion (clairance à la créatinine > 50 mL/min).

Les patients inclus nécessitaient un traitement antibiotique par voie IV pour une infection des voies urinaires compliquée (IVUc) avec pyélonéphrite (25,3 % [94/371]), une IVUc sans pyélonéphrite (47,7 % [177/371]) et une pyélonéphrite aiguë non compliquée (27,0 % [100/371]) ; de gravité modérée dans 71,2 % des cas selon les investigateurs. La majorité des patients était atteint d'une infection mono-microbienne (96,0 %). L'agent pathogène le plus fréquemment identifié à l'inclusion était *E. coli* (60,3 % dans le groupe céfidérol et 66,4 % dans le groupe IMI) suivi par *K. pneumoniae* (19,0 % *versus* 21,0 %).

Le critère de jugement principal composite était la réponse clinique et microbiologique lors de l'évaluation de la réponse au traitement (TOC) définie par la proportion de patients ayant une éradication microbienne (< 10⁴ UFC/mL) accompagnée d'une guérison ou d'une amélioration clinique à 7 ± 2 jours après l'arrêt du traitement.

La non-infériorité du céfidérol a été démontrée (au seuil de non-infériorité prédéfini : limite inférieure de l'IC_{95%} de la différence > -20 %) par rapport à l'imipénème/cilastatine sur la réponse clinique et microbiologique lors de l'évaluation de la réponse au traitement (TOC) dans la population micro-ITT : 72,6 % (183/252) *versus* 54,6 % (65/119), soit une différence ajustée entre les deux groupes de 18,58 % (IC_{95%} = [8,23 ; 28,92]), sa non-infériorité au seuil de 15 % a aussi été démontrée.

► Pneumonie nosocomiale (étude APEKS NP)

L'efficacité de FETCROJA (céfidérol), administré à la dose de 2 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 3 heures pendant 7 à 14 jours, a été évaluée dans une étude clinique de phase III (APEKS-NP) de non-infériorité, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* méropénème à forte dose (MFD). Les patients inclus étaient atteints d'une pneumonie nosocomiale (PN), d'une pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) ou d'une pneumonie associée aux soins (PAS) causée par des bactéries à Gram négatif.

Un total de 300 patients a été randomisé (ratio 1 :1) dans le groupe céfidérol (n = 148) et dans le groupe MFD (n = 152). Deux patients randomisés dans le groupe MFD n'ont pas été traités.

L'âge moyen a été de 64,6 ans dans le groupe céfidérol et de 65,4 ans dans le groupe MFD. La majorité des patients était de sexe masculin (68,5 %) et d'origine caucasienne (68,5 %). Le statut

rénal était normal ou légèrement altéré pour 66,4 % (194/292) des patients à l'inclusion (clairance à la créatinine > 50 mL/min).

Parmi les patients randomisés, 40,8 % (119/292) avaient une PN, 42,1 % (123/292) avaient une PAVM et 17,1 % (50/292) avaient une PAS. Le score APACHE II moyen a été de 16,2 ($\pm 6,5$) correspondant à une infection sévère chez la moitié des patients (48,7 % des patients ayant un score APACHE II > 15). La majorité des patients était atteint d'une infection mono-microbienne (65,4 %). L'agent pathogène le plus fréquemment identifié à l'inclusion a été *K. pneumoniae* (33,1 % dans le groupe céfidérol et 29,9 % dans le groupe MFD) suivi par *P. aeruginosa* (16,6 % et 16,3 %), *A. baumannii* (15,9 % et 16,3 %), *E. coli* (13,1 % et 15,0 %) et *Enterobacter cloacae* (4,8 % et 5,4 %). Le critère de jugement principal était la mortalité toutes causes confondues au jour 14 définie par le pourcentage de décès, qu'elle qu'en soit la cause, depuis la première administration du médicament attribué et jusqu'au jour 14.

La non-infériorité du céfidérol a été démontrée (au seuil de non-infériorité prédéfini : limite supérieure de l'IC_{95%} de la différence < 12,5 %) par rapport au MFD sur la mortalité toutes causes confondues à J14 dans la population ITTm : 12,4 % (18/145) versus 11,6 % (17/146), soit une différence ajustée de 0,8 % (IC_{95%} = [-6,6 ; 8,2]).

A noter que cette étude a été demandée par le CHMP en raison du déséquilibre de la mortalité relevé dans l'analyse intermédiaire de l'étude CREDIBLE-CR, en particulier dans le sous-groupe de patients atteints de PN/PAVM/PAS avec ou sans antécédent de choc septique et du souci d'une faible pénétration pulmonaire du céfidérol.

► Infection sévère due à des bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes (étude CREDIBLE CR)

L'efficacité de FETCROJA (céfidérol), administré à la dose de 2 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 3 heures pendant 7 à 14 jours, a été évaluée dans une étude clinique de phase III (CREDIBLE-CR) descriptive, randomisée, en ouvert, contrôlée versus la meilleure thérapie disponible (MTD), chez les patients atteints d'infections bactériennes à Gram négatif documentées et résistantes aux carbapénèmes.

Les patients inclus nécessitaient un traitement antibiotique par voie IV pour une pneumonie (PN/PAVM/PAS), une bactériémie, un sepsis ou une infection des voies urinaires compliquée (IVUc). Un total de 152 patients a été randomisé (ratio 2 :1) dans le groupe céfidérol (n = 101) et dans le groupe MTD (n = 51). Deux patients randomisés dans le groupe MTD n'ont pas été traités.

L'âge moyen des patients a été de 63,1 ans dans le groupe céfidérol et de 62,1 ans dans le groupe MTD ; la majorité était de sexe masculin (71,2 %) et d'origine caucasienne (63,6 %).

Parmi les patients randomisés, 17,8 % (21/118) avaient une PN, 29,7 % (35/118) une PAVM, 2,5 % (3/118) une PAS, 18,6 % (22/118) une IVUc, et 20,3 % (24/118) avaient une bactériémie, 11,0 % (13/118) un sepsis. Le score APACHE II moyen a été de 15,8 ($\pm 6,3$) correspondant à une infection sévère chez la moitié des patients (47,5 % des patients ayant un score APACHE II > 15). La majorité des patients était atteint d'une infection mono-microbienne (78,0 %). L'agent pathogène le plus fréquemment identifié à l'inclusion était *A. baumannii* (46,3 % [37/80] dans le groupe céfidérol et 44,7 % [17/38] dans le groupe MTD), suivi par *K. pneumoniae* (40,0 % [32/80] et 31,6 % [12/38]) et *P. aeruginosa* (21,3 % [17/80] et 28,9 % [11/38]).

Globalement, les caractéristiques démographiques et médicales des patients à l'inclusion ont été comparables entre les deux groupes, à l'exception de la fréquence d'âge ≥ 65 ans (62,5 % dans le groupe céfidérol versus 44,7 % dans le groupe MTD), d'insuffisance rénale modérée ou sévère (41,3 % versus 23,7 %), des formes sévères de l'infection (62,5 % versus 52,6 %), et du diagnostic d'une bactériémie/sepsis (28,8% versus 36,8%, dont sepsis 8,8 % versus 15,8 %).

Le pourcentage de guérison clinique chez les patients atteints d'une PN/PAVM/PAS ou d'une bactériémie/sepsis dues à des bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes lors de l'évaluation de la réponse (TOC) a été du même ordre entre les deux groupes :

- Infections de type PN, PAVM, PAS : 50,0 % (20/40) versus 52,6 % (10/19),
- Infections de type bactériémie, sepsis : 43,5 % (10/23) versus 42,9 % (6/14).

Le pourcentage de guérison microbiologique chez les patients atteints d'une IVUc due à des bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes lors du TOC a été plus important dans le groupe céfidérol qu'avec le groupe MTD : 52,9 % (9/17) versus 20,0 % (1/5).

La mortalité toute cause à J28 a été de 27,5 % (22/80 ; IC_{95%} [18,1 ; 38,6]) dans le groupe céfidérocol *versus* 21,1 % (8/38 ; IC_{95%} [9,6 ; 37,3]) dans le groupe contrôle. Elle a été plus élevée dans le groupe céfidérocol pour les patients traités pour PN/PAVP/PAS : 32,5 % (13/40) *versus* 15,8 % (3/19), bactériémie/sepsis : 30,4 % (7/23) *versus* 21,4 % (3/14) et pour les patients infectés par des bactéries non-fermentantes : 36,7 % *versus* 20,0 %. La cause de l'augmentation de la mortalité n'a pas été établie. Dans le groupe traité par le céfidérocol, il a été constaté une association entre la mortalité et les infections à *Acinetobacter sp.*, qui représentaient la majorité des infections dues à des bactéries non fermentantes (cf RCP. Mises en gardes spéciales et précaution d'emploi).

► Tolérance

Globalement, à l'exception du déséquilibre inexplicable du taux de mortalité observé dans l'étude CREDIBLE-CR, son profil de tolérance semble comparable à celui d'une céphalosporine et aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié. Les effets indésirables les plus fréquents ont été la diarrhée, les vomissements, les nausées et la toux.

Une surmortalité a été observée dans l'étude CREDIBLE-CR et non retrouvée dans les autres études. Les EIG les plus fréquents ayant entraîné le décès ont été l'arrêt cardiaque, le choc septique et la pneumonie dans le groupe céfidérocol de l'étude CREDIBLE-CR. Ce déséquilibre dans le taux de mortalité a été particulièrement retrouvé dans le sous-groupe de patients atteints d'infection à *A. baumannii*, avec ou sans antécédents de choc septique.

La commercialisation de FETCROJA (céfidérocol) est conditionnée à un plan de gestion des risques afin de contrôler les aspects liés à la sécurité d'emploi qui a actuellement documenté aucun risque important identifié ou potentiel, ni aucune information manquante liée à son utilisation. Un rapport périodique de sécurité actualisé (PSUR) doit être soumis dans les 6 mois suivant l'AMM.

Dans le cadre du programme d'usage compassionnel, le taux de mortalité totale a été évalué à 36,5 % (27/74), et aucun décès n'a été considéré comme lié au céfidérocol. Le taux de mortalité a été plus important dans les infections dues à *A. baumannii* (54,5 % [12/22]). Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été : la défaillance d'organes multiple (8,1 %) et le sepsis ou choc septique (6,8 %).

► Discussion

En conclusion, l'efficacité de FETCROJA (céfidérocol), administrée à la dose de 2 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 3 heures, pour le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif (BGN) résistantes aux carbapénèmes est fondée d'une part sur les analyses de la relation pharmacocinétique/pharmacodynamie du céfidérocol et d'autre part sur des données limitées d'une étude clinique descriptive, randomisée (étude CREDIBLE-CR) au cours de laquelle des patients atteints d'une PN, d'une PAVM, d'une PAS, d'une IVUc, ou d'une bactériémie/sepsis dues à un agent pathogène à Gram négatif avec une résistance prouvée aux carbapénèmes, ont été traités par céfidérocol (n= 80 patients) *versus* la meilleure thérapie disponible (n= 38 patients) constituée essentiellement d'une bithérapie ou une trithérapie (71,1 % des cas).

Une réponse favorable (guérison clinique) a été obtenue dans les deux groupes chez environ 50 % des patients atteints de PN/PAVM/PAS et dans une moindre mesure (environ 43% des patients) en cas de bactériémie ou sepsis (dont certains patients chez lesquels il n'était pas identifié le foyer infectieux d'origine). La moitié des patients atteints d'une IVUc dans le groupe céfidérocol et 20% dans le groupe BAT ont obtenu une éradication microbiologique.

Par ailleurs, son efficacité a été non-inférieure à celle de l'association imipénème/cilastatine dans le traitement des IVUc en termes d'éradication microbiologique ou dans le traitement des PN/PAVM/PAS en termes de mortalité toutes causes à celle du méropénème a forte dose, dues à des bactéries à Gram négatif sensibles aux carbapénèmes.

Malgré la réponse favorable observée dans ces études, le surcroît de mortalité observé dans l'étude CREDIBLE-CR et inexplicable à ce jour et l'association entre la mortalité et l'infection par *A. baumannii* dans le groupe céfidérocol ne permet pas de conclure sur l'intérêt de cet antibiotique en cas d'infection due à ce germe.

L'efficacité clinique n'a pas été établie vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes qui sont pertinentes au regard des indications approuvées, même si des études *in vitro* suggèrent que ces bactéries devraient être sensibles au céfidérocol en l'absence de mécanismes de résistance acquis :

- **Bactéries aérobies à Gram négatif** : *Achromobacter sp.*, *Acinetobacter baumannii* complex, *Burkholderia cepacia* complex, *Citrobacter freundii* complex, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*,

Enterobacter cloacae complex, *Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Serratia* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

A noter que FETCROJA (céfidérocol) n'est pas actif contre les bactéries aérobies à Gram positif et les bactéries anaérobies. D'autres antibiotiques doivent être utilisés si ces pathogènes sont connus ou suspectés d'être impliqués dans l'infection.

Par ailleurs, sur la base des simulations PK/PD, les doses de céfidérocol dans différentes catégories de fonction rénale sont satisfaisantes (probabilité d'atteinte de la cible > 90 %) pour le traitement des infections causées par des agents pathogènes ayant des CMI allant jusqu'à 2 mg/L dans le plasma et jusqu'à 1 mg/L dans le fluide de revêtement épithélial (ELF). Ces simulations suggèrent que la dose est suffisante pour couvrir la majorité des pathogènes cibles (cf. RCP 5.1 Propriétés pharmacodynamiques ; 5.2 Propriétés pharmacocinétiques), (cf. Annexe 2).

Des mises en gardes ont été incluses dans le RCP concernant les limites des données cliniques et les effets indésirables d'intérêt particulier (cf. RCP rubrique 4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

Au total, l'intérêt du médicament réside dans la possibilité de traitement des patients atteints d'infections dues à bactéries aérobies à Gram négatif sensibles au céfidérocol et résistantes aux carbapénèmes, en dernier recours (notamment en cas d'entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo- β -lactamases [NDM, VIM, IMP]).

Des données complémentaires sont nécessaires pour mieux apprécier l'apport thérapeutique du céfidérocol en cas d'infection à bactéries non fermentaires telles que *Acinetobacter baumannii* ou *Stenotrophomonas maltophilia*.

Compte tenu des caractéristiques du produit, des données d'efficacité et de tolérance limitées disponibles ; FETCROJA (céfidérocol) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié, mais dont l'impact sur la morbi-mortalité et sur le parcours de soins et de vie, est difficile à apprécier en raison du surcroît de mortalité observé dans l'étude CREDIBLE-CR inexplicé à ce jour, en particulier en cas pneumopathie ou de bactériémie/sepsis dues à *A. baumannii*.

07.7 Programme d'études

En juin 2018, le comité pédiatrique (PDCO) de l'Agence européenne du médicament (EMA) a émis un avis favorable concernant le plan d'investigation pédiatrique (PIP) proposé par le laboratoire pour céfidérocol, incluant deux études cliniques²².

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

FETCROJA (céfidérocol) est un médicament à prescription hospitalière, ciblant les infections sévères à bactéries aérobies à Gram négatif nécessitant une hospitalisation et une antibiothérapie par voie intraveineuse.

La HAS a élaboré des recommandations⁴ pour préciser la place des carbapénèmes et de leurs alternatives dans le traitement des infections à entérobactéries et à *P. aeruginosa* chez l'adulte.

► Dans le traitement documenté des infections à entérobactéries résistantes aux C3G (par production de BLSE ou hyperproduction de céphalosporinases)

Il est recommandé de réserver les carbapénèmes aux situations cliniques et/ou microbiologiques où aucune alternative n'est possible.

En dehors du choix de la molécule, raccourcir au maximum la durée totale de l'antibiothérapie est une mesure majeure du bon usage des antibiotiques.

²² EMA decision P/0266/2018 14/08/2018 : accord d'un plan d'investigation pédiatrique et sur l'octroi d'un sursis de céfidérocol (EMA-002133-PIP01-17) conformément au règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement et du Conseil.

Bêta-lactamines alternatives aux carbapénèmes : indications et posologie

Bêta-lactamine	Situation clinique	Posologie
céfépime	Infections à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinases sans production de BLSE, quel que soit le site de l'infection	A forte posologie (4 à 6 g/j chez le patient sans insuffisance rénale) sous surveillance neurologique
pipéracilline-tazobactam	Infections à EBLSE sans signe de gravité, avec ou sans bactériémie pour une infection d'origine non urinaire, une CMI est nécessaire et doit être ≤ 4 mg/L	Perfusion prolongée ou continue sur 24 heures après une première dose de 4 g sur 30 minutes, avec une posologie élevée (au moins 16 g/j chez le patient ayant une fonction rénale normale en cas de poids > 60 kg)
témocilline	IU à entérobactéries résistantes aux C3G Utilisation dans les autres indications à envisager après avis spécialisé	Entre 4 g/j et 6 g/j chez le patient sans signes de gravité 6 g/j et en perfusion continue après une dose de charge de 2 g chez le patient avec signes de gravité
céfoxitine	Infections urinaires à <i>E. coli</i> à BLSE sans signes de gravité	A posologie élevée (100 mg/kg/j sans dépasser 8 g/j), en perfusion prolongée ou continue après une dose de charge initiale de 2 g.
amoxicilline-acide clavulanique	Pyélonéphrites aiguës simples, sans signe de gravité, à <i>E. coli</i> à BLSE <i>Attention : ne pas utiliser les concentrations critiques établies pour les cystites</i>	Traitement initial en perfusion à la posologie de 2 g d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour En relais d'une antibiothérapie parentérale efficace : par voie orale, à la posologie de 1 g d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour

Il est recommandé de ne pas utiliser comme alternative aux carbapénèmes les associations ceftazidime-avibactam (ZAVICEFTA) ou ceftolozane-tazobactam (ZERBAXA) afin de préserver leur activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes.

Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftazidime/avibactam (ZAVICEFTA), une des rares molécules actuelles actives sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases, pour le traitement des infections à entérobactéries résistantes aux C3G.

Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftolozane-tazobactam (ZERBAXA), une des rares molécules actuelles actives sur les souches de *P. aeruginosa* résistantes aux autres bêta-lactamines, pour le traitement des infections à entérobactéries résistantes aux C3G.

► Dans le traitement des infections à *P. aeruginosa*

Avant réception de l'antibiogramme, le choix de la bêta-lactamine dépend des données d'épidémiologie locale, des données microbiologiques disponibles chez le patient et des antibiothérapies déjà reçues par celui-ci.

Il est recommandé de privilégier un antibiotique n'ayant pas été prescrit dans le mois précédent et d'éviter les carbapénèmes si d'autres molécules sont possibles.

Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en probabiliste chez un patient traité par un carbapénème (y compris l'ertapénème) dans le mois précédent.

Il est recommandé d'initier une bithérapie (avec un aminoside, amikacine ou tobramycine) jusqu'à réception de l'antibiogramme en cas d'infection à *P. aeruginosa* avec signes de gravité (Grade B).

Les associations ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam ne sont pas recommandées en traitement probabiliste.

Après réception de l'antibiogramme, il est recommandé de mettre en place une désescalade de l'antibiothérapie pour le traitement des infections à *P. aeruginosa* en épargnant les carbapénèmes. Une bithérapie active sur *P. aeruginosa* n'est pas recommandée.

Certaines situations cliniques ou microbiologiques (évolution défavorable, profil de résistance particulier) ainsi que le type d'infection (infection non ou insuffisamment drainée, matériel étranger) peuvent conduire à discuter la poursuite d'une bithérapie.

En cas d'infection à *P. aeruginosa* avec signes de gravité traitée par une bêta-lactamine, il est recommandé d'optimiser l'antibiothérapie (Grade A) par :

- L'utilisation de posologies élevées ;
- L'administration par voie intraveineuse prolongée ou continue après dose de charge pour les molécules suivantes : pipéracilline-tazobactam, céfépime, ceftazidime, méropénème (Grade A) ;

- L'ajustement posologique en fonction des résultats des dosages plasmatiques (mesure de la résiduelle si perfusion prolongée, ou à l'équilibre si perfusion continue) et de la CMI estimée ou mesurée ;
- Il est recommandé de suivre les durées de traitement habituellement préconisées. Raccourcir la durée de traitement au maximum est une des mesures de bon usage des antibiotiques ;

Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftazidime/avibactam, une des rares molécules actuelles actives sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases, pour le traitement des infections à *P. aeruginosa* (Avis d'Expert).

En l'absence de donnée écologique comparative et compte tenu de la nécessité de préserver son efficacité, il est recommandé de ne pas utiliser le ceftolozane/tazobactam dans une stratégie d'épargne des carbapénèmes. Son utilisation peut être envisagée après avis spécialisé en antibiothérapie, sur des souches avec un profil de résistance particulier (souche sensible uniquement aux carbapénèmes et au ceftolozane/tazobactam).

A noter que la prise en charge des infections à *Acinetobacter baumannii*, à entérobactéries productrices de carbapénémases ou à bacilles à Gram négatif (BGN) extrêmement résistant (XDR) ou pan-résistant (PDR) aux antibiotiques, n'a pas été abordée dans ces recommandations.

En janvier 2020, la Commission de la Transparence a rendu un avis concernant la spécialité VABOREM (méroppénème/vaborbactam)¹¹. Cette spécialité est recommandée comme un traitement de dernier recours réservé aux patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles au méropénème/vaborbactam et pour lesquels le recours aux carbapénèmes n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment avec un mécanisme de résistance de type KPC. VABOREM (méroppénème/vaborbactam) ne doit pas être utilisé comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des Entérobactéries résistantes aux C3G et pour le traitement des infections à *P. aeruginosa*.

En septembre 2020, la Commission de la Transparence a rendu un avis concernant la spécialité RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam)¹⁰. Cette spécialité est recommandée comme un traitement de dernier recours, au même titre que VABOREM (méroppénème/vaborbactam), réservé aux patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association imipénème/cilastatine/relebactam et pour lesquels le recours aux carbapénèmes n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment avec un mécanisme de résistance de type KPC. RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) ne doit pas être utilisé comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des Entérobactéries résistantes aux C3G et pour le traitement des infections à *P. aeruginosa*. Il ne doit pas être utilisé en traitement probabiliste mais uniquement sur documentation microbiologique.

Place de FETCROJA (céfidérol) dans la stratégie thérapeutique :

FETCROJA (céfidérol) est un antibiotique de dernier recours réservé aux patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacilline ou métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP]), à l'exception d'*Acinetobacter baumannii* et *Stenotrophomonas maltophilia*.

FETCROJA (céfidérol) ne doit pas être utilisé comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération et pour le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa* sensibles aux carbapénèmes. L'utilisation de cet antibiotique ne doit être envisagée qu'en recours, c'est-à-dire lorsque les options disponibles ne sont pas envisageables.

La Commission précise que, malgré la réponse favorable observée dans les études, les incertitudes liées au surcroît de mortalité observé avec le céfidérol dans l'étude CREDIBLE-CR, inexpliqué à ce jour, en particulier en cas de pneumopathie ou de bactériémie/sepsis dues à *Acinetobacter baumannii*, ne permet pas de conclure sur l'intérêt de cet antibiotique en cas d'infection due à ce germe. Par ailleurs, l'efficacité clinique n'est

pas établie en cas d'infection à *Stenotrophomonas maltophilia* (seulement 5 patients dans l'étude CREDIBLE-CR). La Commission souhaite disposer de données complémentaires. Il ne doit pas être utilisé en traitement probabiliste mais uniquement sur documentation microbiologique.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les affections concernées par cette spécialité engagent le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▶ Il s'agit d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est :
 - important en cas d'infections dues à bactéries aérobies à Gram négatif sensibles au céfidérol et résistantes aux carbapénèmes (entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo- β -lactamases [NDM, VIM, IMP]),
 - non établi en cas d'infection dues à des bactéries non fermentaires telles que *A. baumannii* ou *S. maltophilia* en raison d'un surcroît de mortalité observé dans l'étude CREDIBLE-CR et inexpliqué à ce jour, en particulier en cas pneumopathie ou de bactériémie/sepsis dues à *A. baumannii* et des données limitées en cas d'infection à *S. maltophilia*,
- ▶ Il existe peu ou pas d'alternatives thérapeutiques dans les situations de dernier recours visées par ce médicament.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de dernier recours.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence et de la gravité des infections concernées,
- du besoin médical de disposer de nouveaux antibiotiques pour faire face à la diffusion de la résistance aux antibiotiques actuellement recommandés dans la prise en charge de ces infections,
- de la réponse au besoin identifié, en raison de son utilisation possible dans certaines situations, en particulier en cas d'infections dues à bactéries aérobies à Gram négatif sensibles au céfidérol et résistantes aux carbapénèmes (entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo- β -lactamases [NDM, VIM, IMP]),
- de l'impact attendu sur la morbi-mortalité et sur le parcours de soins et de vie, à l'exclusion des infections dues à *A. baumannii* et *Stenotrophomonas maltophilia* pour lesquelles l'intérêt clinique reste à démontrer,

FETCROJA (céfidérol) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

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

- important uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo- β -lactamases [NDM, VIM, IMP]) et lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable.

- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations, dont les infections à *Acinetobacter baumannii* ou *Stenotrophomonas maltophilia*, dans l'attente de données complémentaires

La Commission donne un **avis favorable** à l'inscription de FETCROJA (céfidérocol) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM, uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP]) et lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable.

La Commission donne un **avis défavorable** à l'inscription FETCROJA (céfidérocol) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de son activité *in vitro* sur une large variété de bactéries à Gram négatif, telles que les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* résistantes aux carbapénèmes, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP] ou de bactéries non fermentaires telles que *Acinetobacter baumannii* ou *Stenotrophomonas maltophilia*,
- du fait que le céfidérocol est un des rares antibiotiques actuels actifs sur ces germes,
- des résultats de 2 études cliniques démontrant son efficacité en termes de non-infériorité par rapport à l'association imipénème/cilastatine dans le traitement des infections urinaires sur l'éradication microbiologique (étude APEKS-cUTI) et par rapport méropénème à forte dose dans le traitement des pneumonies nosocomiales sur la mortalité toutes causes (étude APEKS-NP), dues à des bactéries à Gram négatif sensibles aux carbapénèmes,
- des données cliniques limitées dans des situations d'impasse thérapeutique (étude CREDIBLE-CR) suggérant une réponse favorable en termes de guérison clinique et d'éradication microbiologique chez des patients atteints d'infections résistantes aux carbapénèmes, notamment ceux avec un mécanisme de résistance de type métallo-β-lactamases pour lesquelles peu ou pas d'alternatives sont disponibles,
- du besoin de disposer de nouveaux antibiotiques avec des profils d'efficacité, de tolérance et de résistance améliorés,

Mais :

- d'un surcroît de mortalité observé dans l'étude CREDIBLE-CR et inexpliqué à ce jour, en particulier en cas pneumopathie ou de bactériémie/sepsis dues à *Acinetobacter baumannii* et des données limitées en cas d'infection à *Stenotrophomonas maltophilia*,
- dans l'attente de données complémentaires permettant de mieux apprécier l'apport thérapeutique du céfidérocol en cas d'infection à bactéries non fermentaires telles que *Acinetobacter baumannii* ou *Stenotrophomonas maltophilia*,

la Commission considère que FETCROJA (céfidérocol) apporte amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP]) lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable.

09.3 Population cible

La population cible de FETCROJA (céfidérocol) correspond à l'ensemble des patients adultes atteints d'infections dues à bactéries aérobies à Gram négatif multirésistantes sensibles au céfidérocol (notamment en cas d'entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo- β -lactamases [NDM, VIM, IMP]) et lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable.

Ces patients atteints d'infections sévères sont pris en charge dans le cadre d'une hospitalisation.

Une quantification de cette population a été estimée à partir d'une analyse de la base nationale du programme de médicalisation des systèmes d'information-médecine chirurgie obstétrique (PMSI-MCO) de 2019.

Une étude prospective nationale réalisée entre novembre 2011 et avril 2012 établit le taux d'incidence des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) à 0,0041 pour 1 000 journées d'hospitalisation²³. En appliquant ce taux d'incidence au nombre de journée d'hospitalisations en France (120 millions), le nombre d'infections dues à des EPC pourrait être estimée en 2012 à près de 500.

Ainsi, selon le bilan 2004-2015 de la surveillance des EPC en France, le nombre d'épisodes d'EPC augmente d'environ 135% chaque année depuis 2013²⁴.

Enfin, FETCROJA (céfidérocol) étant recommandé sur certaines carbapénémases de type KPC, NDM et OXA-48, il faut prendre en compte la répartition des infections dues à EPC en fonction du mécanisme de résistance. Le mécanisme de résistance OXA-48 est le plus fréquemment rapporté en France et les mécanismes de résistance NDM et KPC reste minoritaire pour le moment. Mais les données partielles sur la caractérisation des mécanismes de résistance ne permettent pas de quantifier avec précision et certitude la part des EPC-KPC en France. Le bilan épidémiologique national des épisodes impliquant des EPC en France mentionne une part du mécanisme KPC de 6 %, une part de NDM de 14 % et une part de OXA-48 de 78 %²⁴.

En conclusion, la population cible de FETCROJA (céfidérocol) qui correspond aux patients adultes atteints d'infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif sensibles au céfidérocol et résistantes aux carbapénèmes ne peut pas être déterminée avec précision mais elle peut être estimée de l'ordre de 2500 patients par an au maximum.

En l'état actuel de la situation épidémiologique, ces chiffres représentent toutefois la limite supérieure de population cible de FETCROJA (céfidérocol) puisque cet antibiotique ne doit être utilisé qu'en cas d'infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif multirésistantes sensibles au céfidérocol et lorsque l'utilisation des autres options disponibles n'est pas envisageable. La taille de la population cible pourrait toutefois être amenée à évoluer en fonction de la prévalence des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Recommandations inhérentes à la prise en charge

Compte tenu des caractéristiques du produit et de la nécessité de restreindre exclusivement son utilisation en dernier recours afin de le préserver, la décision d'instauration du traitement par

²³ Robert J et al. Incidence rates of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae clinical isolates in France: a prospective nationwide study in 2011-12. J Antimicrob Chemother. 2014 Oct. 69(10):2706-12.

²⁴ Santé Publique France (InVS). Episodes impliquant des EPC en France, de 2004 à 2015. Données du 31 décembre 2015.

FETCROJA (céfidérocol) devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un référent antibiotique, avec réévaluation systématique 48h après le début du traitement.

► Demandes de données

La Commission est dans l'attente des données complémentaires du laboratoire pour mieux apprécier l'intérêt clinique du céfidérocol en cas d'infection dues à des bactéries non fermentaires telles que *Acinetobacter baumannii* et *Stenotrophomonas maltophilia*. Selon la teneur de ces données, la Commission pourra réviser son avis.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 18 septembre 2020 Date d'examen : 2 décembre 2020 Date d'adoption : 16 décembre 2020 Date d'audition et d'examen des observations du laboratoire : 20 janvier 2021
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	FETCROJA 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion 10 flacons en verre (CIP : 34009 550 754 9 3)
Demandeur	SHIONOGI SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 23 avril 2020 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier (RH)
Code ATC	J Antiinfectieux généraux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01D Autres bêta-lactamines J01DI Autres céphalosporines et pénèmes J01DI04 Céfiderocol

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Annexe 1. Activité des nouveaux agents contre les bactéries à Gram négatif résistants aux carbapénèmes (Doi Y. 2019)²⁵

Table 1. Activity and Indications of New Agents Against Carbapenem-resistant Gram-negative Pathogens

Agent	Activity						Indications (Including Expected)	Pathogen-directed Trial (Including Expected)
	Enterobacteriaceae			<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>		
	Class A Carbapenemase (eg, KPC)	Class B Carbapenemase (eg, NDM)	Class D Carbapenemase (eg, OXA-48)					
Ceftazidime-avibactam	Yes	No	Yes	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	No
Ceftolozane-tazobactam	No	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, NP	No
Meropenem-vaborbactam	Yes	No	No	No ^a	No	No	cUTI/AP	Yes
Imipenem-cilastatin-relebactam	Yes	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	Yes
Cefiderocol	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	cUTI/AP, HABP/VABP	Yes

Annexe 2. Concentrations critiques et relation pharmacocinétique/ pharmacodynamique

Selon le RCP en vigueur :

« Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) pour le céfidérocol sont les suivantes :

Microorganismes	Concentrations minimales inhibitrices (mg/L)	
	Sensible	Résistant
Entérobactéries	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 2	> 2

La durée pendant laquelle la concentration plasmatique de céfidérocol sous forme libre est supérieure à la concentration minimale inhibitrice (%T > CMI) vis-à-vis d'une bactérie pathogène a été reconnue comme étant le paramètre le plus prédictif de l'efficacité. »

Annexe 3. Activité de céfidérocol sur les bactéries suspectées multirésistantes ou résistantes aux carbapénèmes : étude SIDERO-WT 2014 – 2018^{26,27,28}

Des études de surveillance multinationales ont été menées pendant 4 années entre 2014 à 2018 pour déterminer la sensibilité des bactéries à Gram négatif à céfidérocol. Des isolats cliniques collectés de manière systématique dans environ 100 laboratoires de microbiologie en Amérique du Nord et en Europe ont été testés.

Une étude distincte des isolats cliniques des Proteae a également été menée.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de céfidérocol, méropénème, ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam et colistine ont été déterminées par microdilution en milieu liquide par la méthode ISO standard. Le céfidérocol a été testé dans du bouillon de Mueller-

²⁵ Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections, Clinical Infectious Diseases, Volume 69, Issue Supplement_7, 1 December 2019, Pages S565–S575.

²⁶ Hackel MA et al. 2017. In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against a recent collection of clinically relevant Gram-negative bacilli from North America and Europe, including carbapenem-nonsusceptible isolates (SIDERO-WT-2014 study). Antimicrob Agents Chemother 61:e00093-17.

²⁷ K.M. Kazmierczak et al., In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli, including serine carbapenemase- and metallo-β-lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014 Study), International Journal of Antimicrobial Agents.

²⁸ James A et al. In Vitro Activity of Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, Against Gram-Negative Bacilli Isolated by Clinical Laboratories in North America and Europe in 2015-2016: SIDERO-WT-2015, International Journal of Antimicrobial Agents, Volume 53, Issue 4, 2019, Pages 456-466.

Hinton ajusté en cations et pauvre en fer. Les taux de sensibilité étaient basés sur les concentrations critiques de l'EUCAST, ou à défaut, les breakpoints PK/PD. Pour la colistine, en l'absence de breakpoint PK-PD défini par l'EUCAST, la concentration critique établie pour *Pseudomonas* (2 µg/mL) a été appliquée de manière arbitraire pour *Stenotrophomonas spp.* et *Burkholderia spp.*

Données françaises (activité de céfidérocol) :

Une analyse spécifique aux souches d'origine française a été réalisée dans le cadre de l'étude SIDERO-WT décrite précédemment. Sur 2027 isolats GN français (66,3 % d'Enterobacterales, 33,7 % de bactéries non fermentaires), 135 (6,7 %) étaient résistants au méropénème (CMI > 8mg/L). Ces derniers provenaient de patients ayant différentes infections : pneumonie nosocomiale (n=96), bactériémie (n=14), infection urinaire (n=10), infection intraabdominale (n=7), autre (n=8). Deux entérobactéries négatives pour des β lactamases/carbapénémases connues étaient résistantes au méropénème : *K. aerogenes* (CMI: 64 mg/L) et *S. marcescens* (CMI: 32 mg/L). Toutes deux étaient sensibles au céfidérocol (CMI: 2 mg/L et 0,06 mg/L). La majorité des isolats résistants au méropénème étaient non fermentaires : *S. maltophilia* (n=98), *P. aeruginosa* (n=18), *A. baumannii* (n=16) et *B. cepacia* (n=1). Parmi ceux-ci, davantage d'isolats étaient sensibles au céfidérocol qu'à la plupart des antibiotiques de référence, indépendamment de la bactérie pathogène (tableau ci-après) ou du site d'infection. La colistine était le seul agent ayant une activité comparable sur *P. aeruginosa* et *A. baumannii*. Mais chez *S. maltophilia*, le taux d'isolats sensibles était plus faible comparé au céfidérocol (72,4 % versus 100,0 %).

Tableau. Comparaison de la sensibilité au céfidérocol

Espèce (n)	Antibiotique	Plage de CMI, mg/L	CMI ₅₀ , mg/L	CMI ₉₀ , mg/L	% d'isolats sensibles
<i>S. maltophilia</i> (n=98)	Céfidérocol	0,004-1	0,06	0,25	100
	Ceftazidime/avibactam	0,5->64	32	>64	39,8
	Ceftolozane/tazobactam	0,5->64	32	>64	28,6
	Colistine	<0,25->8	1	>8	72,4
<i>P. aeruginosa</i> (n=18)	Céfidérocol	0,015-2	0,25	2	100
	Ceftazidime/avibactam	4->64	4	>64	72,2
	Ceftolozane/tazobactam	1->64	2	>64	77,8
	Colistine	<0,25-2	1	2	100
<i>A. baumannii</i> (n=16)	Céfidérocol	0,008-8	0,25	2	93,8
	Ceftazidime/avibactam	8->64	64	>64	18,8
	Ceftolozane/tazobactam	2->64	16	>64	12,5
	Colistine	0,5-1	0,5	1	100

CMI: concentration minimale inhibitrice.

Annexe 4. Activité de céfidérocol sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes (caractérisation moléculaire) en Europe : étude SIDERO -CR 2014 – 2016

De nombreuses bactéries à Gram-négatif (BGN) résistantes aux carbapénèmes présentent également des résistances aux autres antibiotiques et conduisent à la restriction des options thérapeutiques disponibles. Dans l'étude de surveillance SIDERO-CR-2014-2016²⁹, des isolats cliniques européens comprenant des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes et des bactéries non-fermentaires multirésistantes ont été testés avec céfidérocol et plusieurs comparateurs.

Les milieux de cultures utilisés étaient similaires à ceux de l'étude SIDERO-WT.

Concernant les bactéries testées, au total, 871 isolats provenant de 23 pays européens ont inclus des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (457), *P. aeruginosa* multirésistantes (117) et *A. baumannii* multirésistantes (236).

Les carbapénémases les plus fréquents étaient de type KPC (52 %), OXA-48 (19 %), VIM 14 % et NDM (8 %) pour les entérobactéries, VIM (41 %) pour *P. aeruginosa*, OXA-23-like (57 %) et OXA-24/40-like (37 %) pour *A. baumannii*.

²⁹ Christopher Longshaw et al. In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against molecularly characterized, carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacteria from Europe, JAC-Antimicrobial Resistance, Volume 2, Issue 3, September 2020

Des β -lactamases à large spectre étaient également présents dans 65% des isolats.

Céfiderocol a démontré une activité vis à vis de toutes les souches productrices des principaux enzymes MBLs, NDM et VIM. Une CMI ≤ 2 mg/L a été observée dans 58,7 % des isolats producteurs de NDM, et 90,4 % des isolats producteurs de VIM. Aussi, l'activité de céfiderocol vis à vis d'une gamme de sérine- β -lactamases a varié de 100 % avec une CMI ≤ 2 mg/L dans les isolats producteurs de OXA-58, à 83,6 % et une CMI ≤ 2 mg/L (susceptible) dans les isolats producteurs de KPC. De surcroît, dans 91,5 % des isolats sans carbapénèmase et 97,5 % des isolats sans β -lactamases, la CMI de céfiderocol était ≤ 2 mg/L, démontrant une puissante activité lorsque le mécanisme de résistance n'est pas défini. Les données sont présentées dans le tableau suivant.

Une proportion similaire d'isolats à Entérobactéries était sensible au céfiderocol (81,6 %, 79,0 % producteurs de VIM; 51,4 % producteurs de NDM; sur la base des valeurs seuils EUCAST) par rapport aux antibiotiques de comparaison, y compris la colistine (76,4 %; 93,5 % producteurs VIM ; 78,4 % producteurs de NDM) et ceftazidime / avibactam (76,6 %; 1,6 % producteurs de VIM; 2,7 % producteurs de NDM).

Parmi les isolats de *P. aeruginosa*, 98,3 % étaient sensibles au céfiderocol (100 % des isolats producteurs de VIM), semblable à la colistine (100 %). Concernant les isolats à *A. baumannii*, 94,9 % d'entre eux avaient une CMI de céfiderocol ≤ 2 mg / L et 93,6 % d'entre eux étaient sensibles à la colistine.

Tableau. Concentration minimale inhibitrice de céfiderocol dans les isolats européens. Etude SIDERO-CR

Carbapenemase (n)	Number of isolates at cefiderocol MIC, mg/L													MIC ₅₀ , mg/L	MIC ₉₀ , mg/L	% with MIC ≤ 2 mg/L
	≤ 0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	≥ 64			
KPC (238)	2	6	11	24	35	70	51	35	4	0	0	0	0	1	4	83.6
GES (13)	0	4	3	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0.12	0.25	100
VIM (135)	5	13	24	27	17	19	17	11	2	0	0	0	0	0.25	2	90.4
NDM (46)	0	0	0	3	3	8	13	16	2	0	1	0	0	2	4	58.7
OXA-23-like (135)	19	40	29	22	12	7	1	3	2	0	0	0	0	0.12	0.5	96.3
OXA-24/40-like (88)	1	19	23	22	11	2	4	0	1	2	0	1	2	0.25	2	93.2
OXA-48-like (85)	4	3	0	17	16	23	12	10	0	0	0	0	0	1	4	88.2
OXA-58 (6)	0	0	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	100
No carbapenemase (142)	10	6	12	33	26	27	16	8	2	0	1	0	1	0.5	2	91.5
No β -lactamase (79)	9	5	11	23	11	16	2	2	0	0	0	0	0	0.25	1	97.5

Inclut 2 isolats co-porteurs de carbapénèmases KPC et VIM, 8 isolats co-porteurs de OXA-48 et NDM et 1 isolat co-porteur de GES et VIM, 1 isolat co-porteur de GES et NDM, 2 isolats co-porteurs de OXA-24/40-like, OXA-58 et NDM et 1 isolat co-porteur de OXA-23-like et NDM.

MIC : concentration minimal inhibitrice, MIC_n, concentration minimal inhibitrice de n% des isolats testés; NA, non applicable (≤ 10 isolats).

Source : étude SIDERO-CR Longshow et al. 2020

Données françaises (activité de céfiderocol) :

348 isolats français multirésistants ont été testés par le Centre National de Référence en suivant les méthodes de référence³⁰. Les résultats confirmant les données européennes²⁹ sont résumés dans le tableau suivant :

³⁰ Oueslati et al. In Vitro Activity of the Siderophore Cephalosporin, Cefiderocol, against Multidrug-Resistant Isolates of Gram-Negative Bacilli from France. 2019.

Tableau. Comparaison de la sensibilité au céfidérocol. Données obtenues sur des isolats français

Antibiotique	Enterobacterales (n=220)			P. aeruginosa (n=51)			A. baumannii (n=52)			B. cepacia (n=10)			S. maltophilia (n=15)		
	CMI (ug/ml)			CMI (ug/ml)			CMI (ug/ml)			CMI (ug/ml)			CMI (ug/ml)		
	Range	CMI50	CMI90	Range	CMI50	CMI90	Range	CMI50	CMI90	Range	CMI50	CMI90	Range	CMI50	CMI90
Cefiderocol	0.03-64	1	4	0.06-4	0,5	2	0.06-64	1	64	0.03-8	0.03	1	0.03-0,12	0.03	0.06
Ceftolozane-tazobactam	0,25->64	>64	>64	0,5->64	>64	>64	1->64	<64	>64	1-32	3	10	0.03->64	32	>64
Cefepime	0,5->16	>16	>16	4->16	>16	>16	2->16	>16	>16	8->16	>16	>16			
Ceftazidime	0,25->64	>64	>64	4->64	>64	>64	8->64	>64	>64	4-16	8	16	0,5->64	>64	>64
Ceftazidime-avibactam	0,12->64	4	>64	2->64	64	>64	8->64	64	>64	4-16	4	9	0,12->64	>64	>64
Aztreonam	0,5->32	>32	>32	2->32	>32	>32	16->32	>32	>32	>32	>32	>32			
Meropenem	2->64	64	>64	2->64	64	>64	2->64	64	>64	32-64	32	>64	2->64	>64	>64
Amikacin	<4->64	4	>64	<4->64	>64	>64	<4->64	>64	>64	<4->64	>64	>64	<4->64	>64	>64
Ciprofloxacin	<0.25->4	>4	>4	<0.25->4	>4	>4	<0.25->4	>4	>4	0,5->4	1	>4			
Colistin	<0.5->8	0,5	8	<0.5->8	1	2	<0.5->8	1	>4	>8	>8	>8	0,5->8	4	>8
Tigecycline	<0.25->4	0,25	>4	<0.25->4	>4	>4	<0.25->4	1	2	<0.25->4	1	2	<0.25-2	<0.25	1,6
Minocycline													<2	<2	<2
Levofloxacin													<1-8	<1	8
Bactrim													<0.25->16	4	>16