

# Les nouvelles molécules et leur positionnement un intérêt pour tous ?

Dr Frédéric BASTIDES  
Infectiologue  
OMEDIT-Centre Val de Loire  
Service des Maladies Infectieuses et de Médecine Interne  
CHU de TOURS

# SMR / ASMR

- **SMR : intérêt clinique / activité**
  - Prise en charge
- **ASMR: évaluation du progrès thérapeutique**
  - Comparaison par rapport à l'arsenal thérapeutique existant

# Caractéristiques des nouveaux antibiotiques intérêt pour qui ,

- SMR important
- ASMR classiquement IV ou V
- AMM nichées ( idem usage)
- Spectre plus ou moins étroit
- Stratégies d'épargne (pénems)
- Couteux ( acquisition)
- Usage réduit, ponctuel
- Pression de l'industrie
- Enjeux de modernité ? = quel prescripteur êtres vous ?

# Réflexion plus large

- **Quelle infectiologie souhaitons nous aujourd'hui ?**

# Les bactéries qui posent problèmes

- Entérobactéries résistantes
  - BLSE : TEM et CTX
  - Céphalosporinases Amp-C
  - Carbapenemases de type OXA-48

- *Pseudomonas aeruginosa*

- hydrolyse
- Imperméabilité
- Efflux

« Ces bactéries ne sont pas hospitalo-centrées »

« Ces pathologies sont hospitalo-centrées »

- *Staphylococcus aureus* MR ou MS

- LNZ-R

# Objectifs

- **pas un cours sur les nouvelles molécules**

# Problèmes soulevés

- Libellé AMM / avis HAS
- Activité antibactérienne *in vitro*
- Démonstration clinique
- Alternative
- Manipulation apprentissage
- Pression de l'industrie pharmaceutique

# Comprendre le réveil des bêta-lactamines réflexion

- Nécessité d'une vision intégrative
- Nécessité de les prendre tous?
  - Véritable avancée ?
- Usage niché
- Antibiotiques sélectionnants



# Nouvelles Molécules anti-infectieuses

- **Des antibiotiques**

- Ceftozolane-tazobactam
- Ceftazidime-avibactam
- Ceftobiprole
- Temocilline
- Tédizolide
- Dalbavancine

- **Un antifongique**

- isavuconazole

# Ceftazidime – avibactam

- Une céphalosporine IIIe génération déjà connu
- Un nouvel inhibiteur de bêta-lactamase
  - La vraie nouveauté



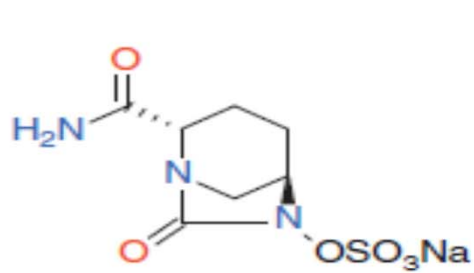
Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



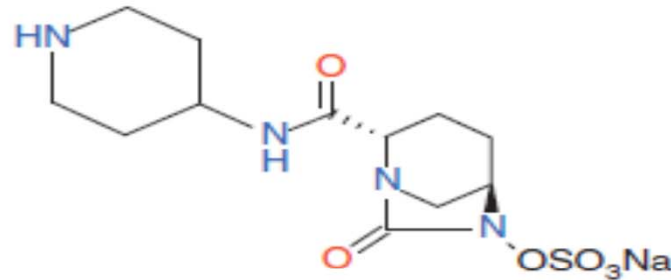
Current Opinion in  
**Microbiology**

# Diazabicyclooctanes (DBOs): a potent new class of **non-β-lactam** β-lactamase inhibitors

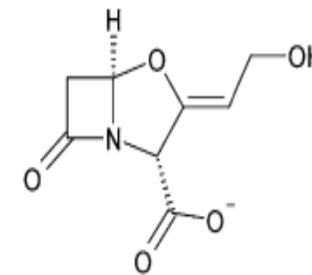
Ken Coleman



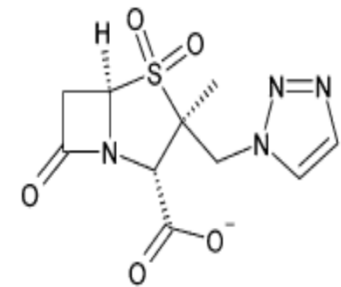
Avibactam



MK-7655



Clavulanic acid



Tazobactam

Current Opinion in Microbiology

# Spectre de l'inhibiteur = spectre de l'antibiotique

**Table 1**

**Inhibition profile of marketed  $\beta$ -lactamase inhibitors and diazabicyclooctanes (IC<sub>50</sub> in  $\mu$ M)**

Enzyme	Class	Source	Clavulanic acid	Sulbactam	Tazobactam	Avibactam	MK-7655
TEM-1	A	<i>E. coli</i>	0.026	1.125	0.012	0.008	0.031
KPC-2	A	<i>K. pneumoniae</i>	5.1	33	43	0.170	0.208
KPC-3	A	<i>K. pneumoniae</i>	5.4	52	27	NR	0.197
SHV-1	A	<i>K. pneumoniae</i>	0.012	5.5	0.067	NR	0.029
SHV-4	A	<i>K. pneumoniae</i>	0.004	0.3	0.055	0.003	NR
SHV-5	A	<i>K. pneumoniae</i>	0.0012	0.058	0.007	NR	0.361
IMP-1	B	<i>P. aeruginosa</i>	>20	>200	>200	NR	>50
AmpC	C	<i>A. baumannii</i>	>500	39	18	NR	4.063
AmpC	C	<i>P. aeruginosa</i>	>500	14	1.491	0.128	0.465
P99	C	<i>E. cloacae</i>	>250	27	12	0.100	0.134
OXA*	D	<i>A. baumannii</i>	28	>500	58	NR	>50

Avibactam from [19\*]. All other data from [22].

KEY: NR = Not reported; \* = Full OXA name not specified in [22].

# examples

**Table 2**

**Antibacterial spectrum of  $\beta$ -lactam/avibactam combinations (MIC<sub>90</sub> in  $\mu$ g/mL)**

Organism	Ceftazidime			Ceftaroline			REFs
	N	-AVI	+AVI	N	-AVI	+AVI	
<i>Escherichia coli</i>	1097	0.5	0.25	1217	4	0.12	[35,40]
<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	161	64	1	124	>32	0.25	[27,35]
<i>Escherichia coli</i> (AmpC)	94	64	0.5	NR	NR	NR	[27]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	357	1	0.5	960 <sup>1</sup>	32	0.25	[35,40]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	29	>64	1	130 <sup>1</sup>	>32	1	[27,35]
<i>Klebsiella oxytoca</i>	96	0.5	0.5	NR	NR	NR	[40]
<i>Enterobacter cloacae</i>	144	16	0.5	447 <sup>2</sup>	>32	0.5	[35,40]
<i>Proteus mirabilis</i>	85	$\leq 0.25$	0.12	264	0.5	0.25	[35,40]
<i>Serratia marcescens</i>	75	1	0.5	NR	NR	NR	[40]
<i>Enterobacter aerogenes</i>	33	>32	0.5	NR	NR	NR	[40]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	470	32	8	15	>32	>32	[29,36]
<i>Acinetobacter baumannii</i>	23	>32	>16	15	>32	>32	[36,40]

KEY: N = Number of isolates; -AVI = MIC<sub>90</sub> of  $\beta$ -lactam alone; +AVI = MIC<sub>90</sub> of  $\beta$ -lactam + 4  $\mu$ g/mL avibactam; NR = Not reported; 1 = *Klebsiella* species; 2 = *Enterobacter* species.

# Stratégie d'Épargne

- **Si possible : Ne pas utiliser les pénems: +++++ ( trop longtemps)**
  - Imipénem – cilastatine
  - Méropénem
  - Ertapénem
- **Cibles**
  - Indications bactériologiques: BGN avec résistances ( BMR, BLSE, BHR?)
  - Indications cliniques: formes simples , formes compliquées , formes graves
    - Infections intra-abdominales
    - Infections urinaires
    - Attention aux méninges +++

## **ZAVICEFTA**, (ceftazidime/avibactam), céphalosporine et inhibiteur de $\beta$ lactamase

**Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge des infections causées par les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu ou par *P. aeruginosa* en alternative à un traitement par carbapénème**

---

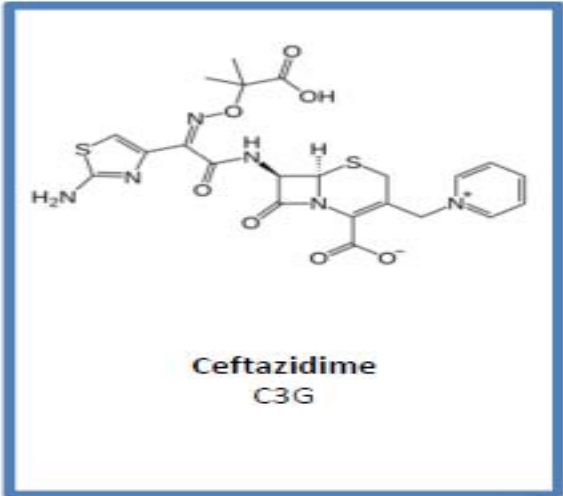
### L'essentiel

#### ASMR IV

- ▶ ZAVICEFTA a l'AMM dans le traitement des infections intraabdominales compliquées, des infections urinaires compliquées dont les pyélonéphrites aiguës, des pneumonies nosocomiales dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.
- ▶ Son intérêt potentiel réside dans son activité sur certaines bactéries à Gram négatif résistantes, permettant de traiter les patients atteints d'infections suspectées ou documentées à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE) ou à *Pseudomonas aeruginosa*, dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes. Il peut être proposé dans les infections dues à des bactéries à Gram négatif, en alternative à l'usage des carbapénèmes, en cas de résistance documentée ou fortement suspectée aux céphalosporines de troisième génération et lorsque l'utilisation de l'association ceftazidime/avibactam est appropriée.
- ▶ La documentation de son efficacité clinique est insuffisante dans les infections sévères et / ou dues à bactéries multirésistantes.

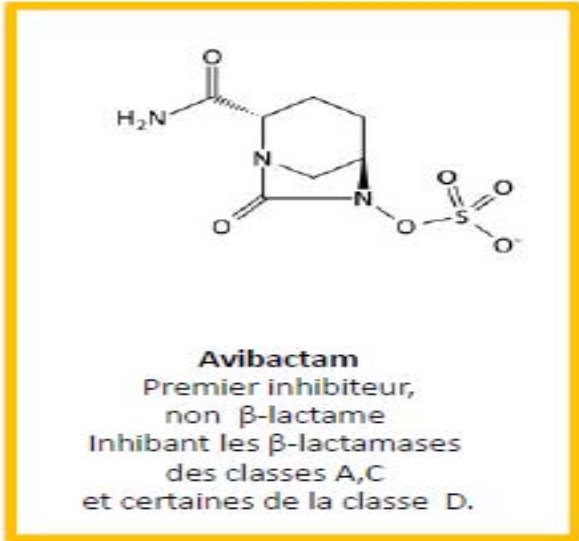
**ZAVICEFTA® :**  
*nouvelle association de ceftazidime et d'avibactam*

**Céphalosporine de 3<sup>ème</sup> Génération**



**Ceftazidime**  
C3G

**+ nouvel inhibiteur de  $\beta$ -lactamase**



**Avibactam**  
Premier inhibiteur,  
non  $\beta$ -lactame  
Inhibant les  $\beta$ -lactamases  
des classes A,C  
et certaines de la classe D.



2g



0.5g

1. Approval in other markets may include all or some of these four indications  
Source: Bush K. A resurgence of  $\beta$ -lactamase inhibitor combinations effective against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:483-493. ZAVICEFTA: Summary of product characteristics, 2016



# Effacité démontrée dans des études cliniques si sensible *in vitro*

## BGN

### Infections intra-abdominales

- . *Citrobacter freundii*
- . *Enterobacter cloacae*
- . *Escherichia coli*
- . *Klebsiella oxytoca*
- . *Klebsiella pneumoniae*
- . *Pseudomonas aeruginosa*

## BGN

### Infections des voies urinaires compliquées

- . *Escherichia coli*
- . *Proteus mirabilis*
- . *Klebsiella pneumoniae*
- . *Enterobacter cloacae*
- . *Pseudomonas aeruginosa*

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- de son activité in vitro sur <i>Pseudomas aeruginosa</i> et sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE),</li><li>- de l'expérience acquise avec la ceftazidime, céphalosporine de troisième génération (C3G) largement utilisée dans le traitement des infections nosocomiales sévères dues à des bactéries à Gram négatif avec une forte suspicion de <i>P. aeruginosa</i>,</li><li>- de son efficacité démontrée dans les infections urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites) et dans les infections intra-abdominales compliquées, de gravité modérée à faible, en particulier sur les souches résistantes à la ceftazidime,</li><li>- mais de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique dans les formes sévères et/ou dues à bactéries multirésistantes.</li></ul> <p>la Commission considère que ZAVICETA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des infections causées par les EBLSE ou par <i>P. aeruginosa</i> avec une résistance documentée ou à risque de résistance aux C3G, en alternative à un traitement par carbapénème.</p>

# Avibactam : spectre d'activité enzymatique

**Table 1. Comparative In Vitro Inhibitory Activity of Tazobactam and Avibactam Against Selected  $\beta$ -Lactamases**

Enzymes	Class	Substrates	Inhibited by	
			Tazobactam	Avibactam
TEM-1, TEM-2, SHV-1	A	Penicillins, early cephalosporins	Yes	Yes
TEM-3, SHV-2 CTX-M-14	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams	Yes	Yes
KPC-2, KPC-3	A	Broad spectrum including carbapenems	No	Yes
IMP-1, NDM-1, VIM-1	B	Broad spectrum including carbapenems, but not monobactams	No	No
<i>Escherichia coli</i> AmpC	C	Cephalosporins	High concentrations	Yes
OXA-48	D	Carbapenems	No	Yes

Abbreviation: KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

Ambler class	Functional subgroup	$\beta$ -Lactamase	Avibactam	Clavulanic acid	Tazobactam	Sulbactam
Class A (serine)	2be	CTX-M, PER, VEB	Yes	Yes	Yes	No
	2f	TEM, SHV, ESBLs	Yes	Yes	Yes	No
		GES	Yes	Yes	Yes	No
		KPC	Yes	No	No	No
Class B (metallo)	3a	IMP, VIM, NDM	No	No	No	No
Class C (serine)	1e	Chromosomal Enterobacteriaceae AmpC	Yes	No	No	Yes
	1	Chromosomal <i>Pseudomonas</i> AmpC Plasmidic ACC, DHA, FOX, LAT, MIX, MIR, ACT	Yes Yes	No No	No No	Yes Yes
Class D (serine)	2d	Penicillinase-type OXA-1, -10, -13	Variable*	Variable	Variable	No
	2de	Penicillinase-type OXA-31	Variable	Variable	Variable	No
	2df	Carbapenemase-type OXA-23, -40, -48, -58	Variable	Variable	Variable	No

\*Variable activity is due to variable sequence homology among members of Class D family. Data from [19,21–27].

Van Duin D et al. *CID* 2016;63:234–241

Mawal Y et al *Expert Rev Clin. Pharmacol* 8(6), 691-707 (2015)

## Attention aucune activité spectre négatif

- *Staphylococcus aureus* methi-S ou méthi-R
- Bactéries anaérobies
- *Enteroccus spp.*
- *Stenotrophomas maltophilia*
- *Acinetobacter spp.*

*Donc attention aux infections multi-microbiennes*

# Manque de données cliniques données bactériologiques

- *Citrobacter koseri*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Morganella morganii*
- *Proteus vulgaris,*
- *Serratia marcescens*
- *Providencia rettgeri*

# En pratique

- **Usage parcimonieux : test en laboratoire ( CMI)**
  - Après les CG3 communautaires et ceftazidime
  - Après pipéracilline- tazobactam
  - Avant les pénems
- **Ordonnance spécifique pour positionnement ciblé**
- **Avis référent**
- **Intérêt pour établissements de santé**
  - Suivant investissement
  - Suivant recrutement
  - Transfert

## ZAVICEFTA® : Posologie

Type d'infection	Dose de ceftazidime/avibactam	Fréquence	Durée de la perfusion	Durée du traitement
IIA compliquées <sup>2,3</sup>	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	5-14 jours
IVU compliquées, dont pyélonéphrites <sup>3</sup>	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	5-10 jours <sup>4</sup>
Pneumonies nosocomiales, dont PAVM <sup>3</sup>	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	7-14 jours
Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées <sup>2,3</sup>	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	Guidée par la sévérité de l'infection, la(les) bactérie(s) et l'évolution clinique et bactériologique du patient <sup>5</sup>

<sup>1</sup> CICr estimée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault

<sup>2</sup> A utiliser en association avec le métronidazole si des bactéries anaérobies sont connues ou suspectées d'être impliquées dans l'infection

<sup>3</sup> A utiliser en association avec un antibiotique actif sur les pathogènes Gram-positif s'ils sont connus ou suspectés d'être impliqués dans l'infection

<sup>4</sup> La durée totale mentionnée peut inclure Zavicefta administré par voie intraveineuse suivi d'un traitement oral approprié

<sup>5</sup> L'expérience relative à l'utilisation de Zavicefta pendant plus de 14 jours est très limitée.

### Mode d'administration

Zavicefta est administré par perfusion intraveineuse de 120 minutes dans un volume de perfusion de 100 ml

# Aucune comparaison face à face

- Ceftozolane –tazobactam
- Ceftazidime- avibactam
  - Données bactériologiques manquantes



**ZERBAXA**, (ceftolozane/tazobactam), céphalosporine et inhibiteur de  $\beta$ -lactamase

**Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge des infections intra-abdominales, des pyélonéphrites aiguës et des infections urinaires compliquées**

---

## L'essentiel

- ▶ ZERBAXA a l'AMM dans le traitement des infections intra abdominales compliquées, des pyélonéphrites aiguës et des infections urinaires compliquées.
- ▶ Son intérêt potentiel réside par son activité sur certaines bactéries à Gram négatif résistantes, permettant de traiter les patients atteints d'infections suspectées ou documentées à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE) ou à *Pseudomonas aeruginosa*, dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes.
- ▶ La documentation de son efficacité clinique est insuffisante dans les infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites) et dans les infections intra-abdominales compliquées, sévères et / ou dues à bactéries multirésistantes.
- ▶ Il peut être proposé sur documentation bactériologique dans les infections à EBLSE ou à *Pseudomonas aeruginosa* sensibles.

# ZERBAXA

## indications cliniques

- Infections urinaires compliquées y compris les pyélonéphrites aiguës
- Infections intra-abdominales compliquées
- Pas les PN et les PAVM

### CARACTERISTIQUES

Association antibiotique destinée au traitement des infections à bactéries Gram négatif résistantes. Le ceftolozane s'apparente à la ceftazidime avec une activité sur *Pseudomonas aeruginosa*. L'association au tazobactam permet de restaurer l'activité du ceftolozane sur les entérobactéries productrices de bêta-lactamases (EBLSE).

Zerbaxa® n'a pas d'activité sur les bactéries cocci Gram positif, ni sur germes anaérobies.

Un test de diagnostic des résistances est fourni avec flacon de Zerbaxa®.

Antibiotique réservé à l'adulte.

Pas de données en pédiatrie et chez la femme enceinte ou allaitant.

Conservation entre **2 et 8 °C** à l'abri de la lumière. La solution reconstituée est stable **max. 24h** entre 2 et 8°C.



Observatoire des  
Médicaments  
Dispositifs médicaux  
Innovations Thérapeutiques

FICHE DE BONNE PRATIQUE & BON USAGE  
Commission Anti-infectieux

Validation Comité stratégique : Juin 2017

Mise à jour : Septembre 2017

ORDONNANCE  
CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM  
ZERBAXA® 1 g/0,5 g

 **Prescripteur**

Etablissement : .....  
Service / UF : ...../.....  
Prescripteur : .....  
Téléphone : .....

 **Identité du patient (coller étiquette)**

Nom – Prénom : .....  
Date de naissance : .....  
N° de patient : .....  
Poids : ..... kg

 **COCHER ET PRECISER SI NECESSAIRE L'INDICATION**

**Indications restrictives de la CRAI :** dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes

(infections **documentées** Zerbaxa®-sensible et Péri-R ou Péri-S)

- Pyélonéphrites aiguës à EBLSE cefoxitine-R et temocilline-R
- Infection à *Pseudomonas aeruginosa* sensible au Zerbaxa®, en l'absence d'alternatives



# Et dans les cocci à Gram positif

- Dalbavancine
- Tedizolid

# Dalbavancine : XYDALBA

## lipo-glycopeptide

- Un changement comportemental paradigmatique
- Indication AMM étroite au libellé critiquable

### Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par XYDALBA est important dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) uniquement chez les patients adultes ayant des infections d'un certain degré de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée.
- XYDALBA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR V) par rapport à la vancomycine dans la prise en charge des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'adulte.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital dans cette indication.



## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**XYDALBA** (dalbavancine), antibiotique de la classe des glycopeptides

**Pas d'avantage clinique démontré par rapport à la vancomycine dans la prise en charge des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous.**

**Une place dans les infections sans gravité, d'étiologie staphylococcique résistantes à la méticilline**

---

### L'essentiel

- ▶ XYDALBA a l'AMM dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'adulte.
- ▶ Il ne représente pas de progrès thérapeutique par rapport à la vancomycine en raison :
  - de son profil d'activité in vitro, d'efficacité et de tolérance comparable à celui de la vancomycine ;
  - et de la documentation insuffisante de son efficacité clinique et de sa tolérance dans les infections cutanées sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes.
- ▶ Il ne peut être proposé qu'en situation d'indication formelle de l'utilisation d'un glycopeptide, uniquement chez les adultes ayant des infections d'un certain degré de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique et une résistance à la méticilline ont été prouvées ou sont fortement suspectées.
- ▶ Compte tenu des données cliniques, de la longue demi-vie du produit et des incertitudes sur son impact sur la tolérance (persistance prolongée du produit en cas d'effet indésirable) et les résistances, la prescription de XYBALDA doit être faite avec l'aide d'un référent antibiotique.



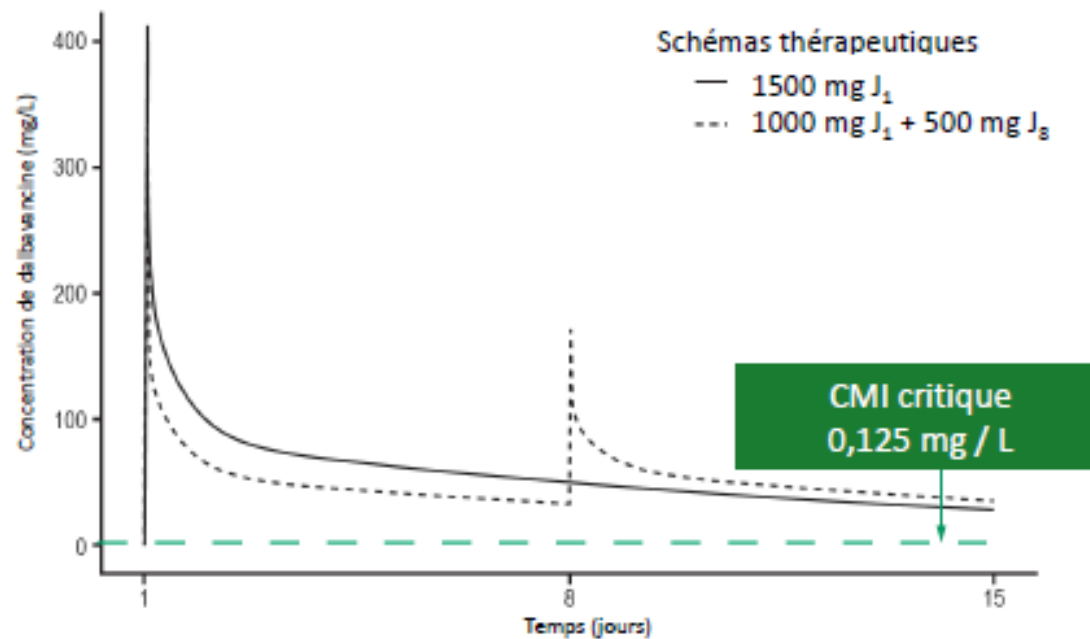
- L'efficacité de Xydalba a été démontrée dans des études cliniques portant sur les bactéries pathogènes suivantes en cas d'IBAPTM sensibles *in vitro* à la dalbavancine :

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- Groupe *Streptococcus anginosus* (y compris *S. anginosus*, *S. intermedius* et *S. constellatus*)

- Etudes *in vitro* seulement :
  - Streptocoques du groupe G
  - *Clostridium perfringens*
  - *Peptostreptococcus* spp.

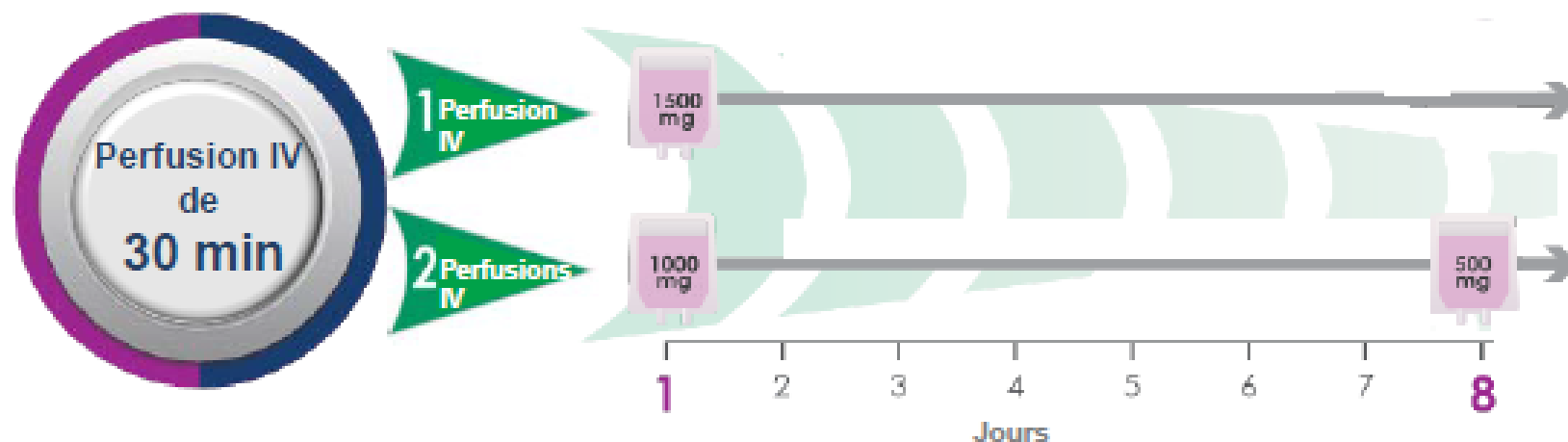
Spectre étroit

- Concentrations plasmatiques dose-dépendantes, pharmacocinétique linéaire.
- Demi-vie d'élimination plasmatique moyenne ( $T_{1/2}$ ): 372 h (333 - 405).



- Bactéricide
- Non-inferieure à vancomycine + linezolide
- $T_{1/2} = 15,5$  jours
- Concentrations plasmatiques >>> CMI
- Schéma d'administration à une ou à deux doses en IV en 30 minutes
- Peut permettre de réduire la durée moyenne de séjour
- Aucun ajustement posologique nécessaire pour la plupart des groupes de patients
- Ne nécessite pas de surveillance thérapeutique des taux plasmatiques ni des CPK
- Pas d'interactions médicamenteuse connue
- Profil de tolérance spécifique

- La dose de dalbavancine recommandée chez l'adulte présentant des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous est de 1500 mg administrés:
  - soit en une seule perfusion IV de 1500 mg
  - soit en une perfusion IV de 1000 mg suivie d'une perfusion IV de 500 mg une semaine plus tard



Chaque flacon contient du chlorhydrate de dalbavancine équivalent à 500 mg de dalbavancine.  
Xydalba doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables stérile, puis dilué dans une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour perfusion.

# Paradigme

« passeport dalbavancine »

- **Hospitalisation raccourcie intéressante si bon usage :**
  - Bien cibler les situations cliniques
  - Traitements associés : peu d'interaction , spectre
  - Durée d'hospitalisation réduite
  - Bonne évaluation microbiologique
  - Surveillance en ville : information médecin/infirmières
  - Ré hospitalisation : critères , modalités

# Dalbavancine

## utilisation hors AMM

- **Attention : En cours d'évaluation**
  - Etudes medico-economiques
  - **Utilisation hors AMM**
    - Infections osteoarticulaires
    - Endocardites

# Conclusions

- **Anti-infectieux hospitaliers**
- **Intérêts ponctuels: souches particulières**
- **SMR important**
- **Manipulations spécifiques ( ordonnance / avis référent)**
- **Stratégies concertées**
  - Désescalade
  - Raccourcissent des couts hospitaliers
  - Usages nichés
  - Intérêt limité