

Nouveaux antibiotiques: données in vivo (chez l'humain)

Dr S. Alfandari

Liens d'intérêt

- ▶ A titre personnel:
 - Intervenant : Gilead, MSD, Novartis, Pfizer
 - Congrès : Astellas, Gilead, MSD, Pfizer
- ▶ Comme dirigeant de la SPILF (partenaires de la SPILF):
 - Actuels:
 - Astellas - Astra Zeneca - Basiléa - Biofilm control - Eumédica - Experf - Gilead - GSK - IP santé - Janssen - MSD - Pfizer - Qiagen - Sanofi - Sanofi Pasteur MSD - Thermofisher - Viiv Healthcare
 - Années précédentes:
 - Abbott - Bayer - BMS - Celestis - Novartis Roche - Vitalaire

15 mn, c'est court !

Limité à certains ATB disponibles en AMM ou ATU

Non

- ▶ A intérêt principal sur les Gram +
 - Tedizolide
 - Oritavancine
 - Dalbavancine
 - Ceftobiprole

Oui

- ▶ A intérêt principal sur les BGN
 - Témocilline
 - Ceftolozane/tazobactam
 - Ceftazidime/avibactam

Témocilline (negaban)

- ▶ AMM Belgique/UK début des années 80
 - Activité: anti Gram-
 - Sauf *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, anaérobies
- ▶ AMM France: 23/12/2014
- ▶ Reprise à l'identique de l'AMM Belge
 - IUC
 - I VRB, bactériémies et infections des plaies
- ▶ Posologie AMM
 - 1 à 2g/j, pouvant être doublée en cas d'infection sévère
 - Ca veut dire 4 g/max

Témocilline: données cliniques

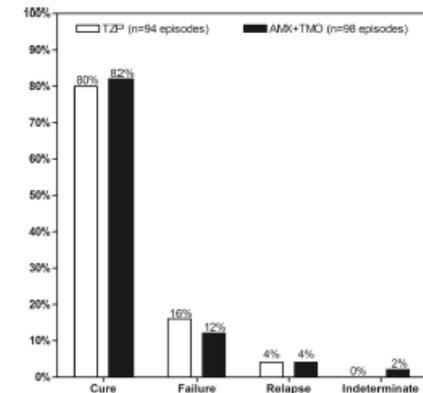
- ▶ Etude rétrospective, 92 infections à entérobactéries (58 % BLSE)
 - 89% succès clinique sur BLSE/AmpC
 - Efficacité accrue à 4g/j vs 2g/j (91 vs 73%)
- ▶ 66 épisodes en rétrospectif dont 27% probabiliste (hors réa)
 - 75% de succès sans escalade (85% succès global)
- ▶ Données d'un essai randomisé de PK/PD en réanimation
 - 32 patients pneumonies et infections abdo
 - Succès clinique: 84% (et 3 sur 4 BLSE)
- ▶ Pneumonies acquises à l'hôpital UK
 - Décision de remplacer Pipé/taz par témo/amox (sauf PAVM)
 - Comparaison avant/après
 - Limites: ne couvre pas *P. aeruginosa*, et mal *S. aureus*
- ▶ Un essai Français à 6g/j dans les IUC en cours

Balakrishnan JAC 2011

Geoghegan Fed Infect Soc 2014

Laterre JAC 2015

Habayeb EJCMID2015



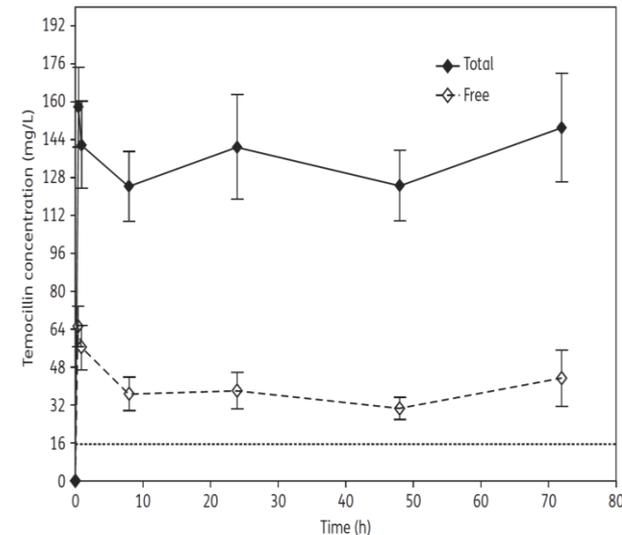
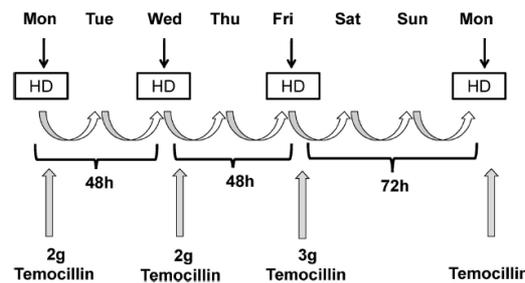
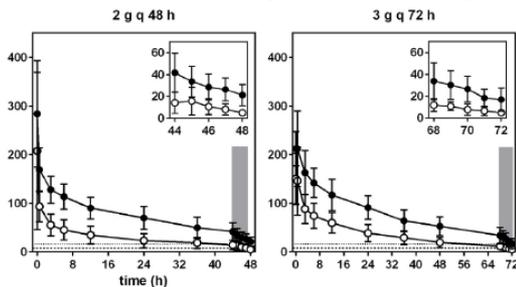
Témocilline: utilisation

- ▶ Stabilité: perfusion continue possible
 - Eau PPI ou G5%: 24h
 - G10% ou ringer: 20h / SSI: 16h
- ▶ En réanimation (fonction rénale normale)
 - 6g/24h pour couvrir CMI élevées
 - Perfusion continue préférable
- ▶ Hémodialyse intermittente
 - % T > CMI à 16 mg/l
 - 2g: 67% / 3g: 71%
 - Réinjection après la dialyse

Soubirou JAI 2013

Laterre JAC 2015

Vandecasteele IJAA 2015



Témocilline: limites et indications

▶ Limites

- Spectre strictement BGN (pas seul en probabiliste, hors IU)
- CMI élevées: préférer la perfusion continue
- Pas/peu de données de diffusion os, valves/ cerveau ...

▶ Intérêt

- Epargne de carbapénèmes après documentation
 - BLSE et AmpC

Ceftolozane/tazobactam (zerbaxa)

- ▶ Association C3G + inhibiteur
- ▶ Ceftolozane spectre \approx ceftazidime
 - Vitesse de bactéricidie >
 - activité > / *Pseudomonas*
 - Stable cases mais moins bien sur BLSE
- ▶ Avec ajout tazobactam :
 - Activité sur BLSE >> pip/taz
 - Activité sur certains G+ (*S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. salivarius*)
 - Activité limitée sur les anaérobies.
 - Inactif sur KPC et carbapénémases de classe B (VIP, NDM-1...)
- ▶ Inactif sur *S. aureus*, pneumocoque, entérocoque
- ▶ Pas terrible sur acineto, steno

Ceftolozane/tazobactam: études cliniques

- ▶ Infections intra abdominales (dites) compliquées
 - Phase 3 (+ metronidazole) vs meropénème / IIA
 - Phase 2 (+ metronidazole) vs meropénème / IIA
- ▶ Infections urinaires (dites) compliquées
 - Phase 3 vs levofloxacin / IUC
 - Phase 2 vs ceftazidime / IUC
 - Non publiée
- ▶ Pneumonies en cours:
 - Phase 3 vs pipé-tazo / PAVM (à 3g*3 vs 4g*4)
 - Phase 3 vs méro / PAVM (à 3g*3 vs 3g)
- ▶ Risque de confusion sur la posologie
 - USA: ajout des 2 molécules pour l'expression de la dose
 - France: on ne compte d'habitude que la bêta-lactamine

Solomkin CID2015

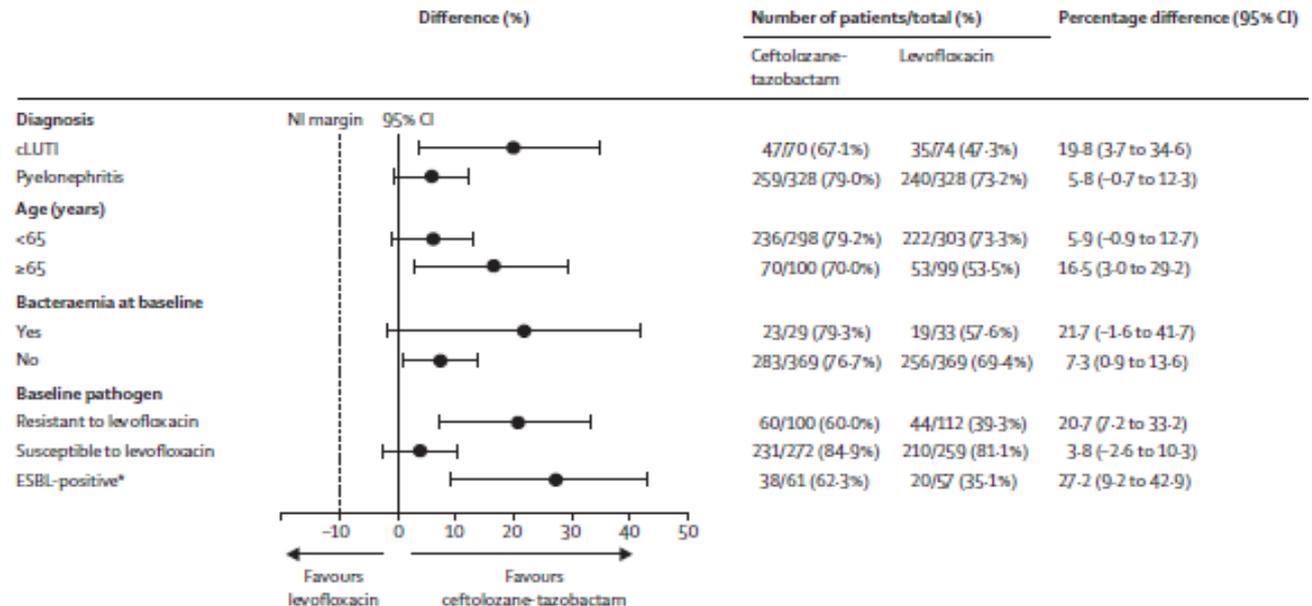
Lucasti AAC 2014

Wagenlehner Lancet2015

Ceftolozane/tazobactam: études cliniques

- ▶ Infections urinaires (dites) compliquées
 - C_T (1g-0,5g /8h) vs LVX 750 mg/j – 7j
 - 800 p évaluables sur le plan microbio (80% PNA)
 - 26,5% LVX-R et 14,8% BLSE
 - Succès (composite): 76,9 vs 68,4%

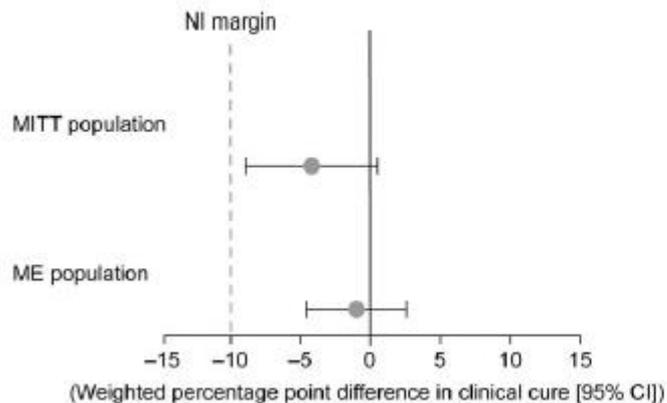
Wagenlehner Lancet2015



Ceftolozane/tazobactam: études cliniques

- ▶ Infections intra abdominales (dites) compliquées
 - C_T (1g-0,5g /8h) + MTZ vs MEM 1g/8h 4 à 14j
 - 806 p évaluables en MITT (46-49% appendicites)
 - Succès (composite): 76,9 vs 68,4%

Solomkin CID2015



	Ceftolozane/ tazobactam plus metronidazole No. (%)	Meropenem No. (%)	Percentage difference (95% CI)
MITT population	n = 389	n = 417	
Cure	323 (83.0)	364 (87.3)	-4.2 (-8.91 to .54)
Failure	32 (8.2)	34 (8.2)	
Indeterminate	34 (8.7)	19 (4.6)	
ME population	n = 275	n = 321	
Cure	259 (94.2)	304 (94.7)	-1.0 (-4.52 to 2.59)
Failure	16 (5.8)	17 (5.3)	

Ceftolozane/tazobactam: utilisation

- ▶ AMM Europe
 - IU compliquées et pyélo: 7j
 - Inf abdo compliquées: 4-14 (**intervalle ridicule, les CAI devront se positionner**)
- ▶ Administration
 - 1,5 g (1g/0,5 g) x 3/j en 60 min
 - Ins. hépatique : pas adaptation de posologie
 - Ins. Rénale: 500/8h si Cl 30-50
 250/8h si Cl 15-29
 - Dialyse: DDC 500 puis 100mg/8h
 - Dialysable, donc après la séance

Ceftolozane/tazobactam: intérêt et limites

▶ Intérêt

- Activité sur *P. aeruginosa* mais aussi BLSE
- Indications de l'AMM sans intérêt majeur

▶ Incertitudes sur:

- Stabilité de la dilution: possibilité perf continue/étendue
 - Parallélisme PK/PD des 2 composantes (1/2 vies de 3 et 1h)
- Effet inoculum
- Posologie optimale: 1,5 ou 3g/8h

▶ Implications sur le positionnement

- En probabiliste, sur une stratégie d'épargne de carbapénèmes, nécessité de compléter le spectre pour Gram+ et/ou anaérobies
 - 3 g/j = 546€ + complément spectre: rapport bénéfice/coût à déterminer
- En documenté sur une désescalade ou une épargne de carbapénème / BLSE ou *P. aeruginosa*
 - Meilleur rapport bénéfice/coût probable

Ceftazidime/avibactam (zavicefta ou avycaz)

- ▶ Avibactam seul
 - Inhibiteur des β -lactamases (classe A, classe C et certaines classe D)
 - Pas d'activité intrinsèque antibactérienne
- ▶ Avec ceftazidime
 - Inhibition AmpC, KPC et OXA 48 mais RIEN sur les métallos β -lactamases
 - N'apporte rien sur *Acinetobacter spp* (CMI 90 > 16 mg/l vs 32 mg/l pour CAZ)
 - Pas d'activité sur les anaérobies

Ceftazidime/avibactam: études cliniques

- ▶ Infections urinaires (dites) compliquées
 - CAZ/AVI 2g-0,5 g/8h vs DOR 0,5g/8h 5-14j
 - 810 p évaluables sur le plan microbio (72% PNA)

Endpoint	Patients, No. (%)		Difference, % (95% CI)
	Ceftazidime-Avibactam (n = 393)	Doripenem (n = 417)	
FDA co-primary endpoints			
Patient-assessed symptomatic resolution ^a at day 5 ^b	276 (70.2)	276 (66.2)	4.0 (-2.39 to 10.42)
Combined patient-assessed symptomatic resolution ^c and favorable per-patient microbiological response at TOC ^b	280 (71.2)	269 (64.5)	6.7 (.30 to 13.12)
Per-patient favorable microbiological response at TOC	304 (77.4)	296 (71.0)	6.4 (.33 to 12.36)
Patient-reported symptomatic resolution at TOC	332 (84.5)	360 (86.3)	-1.9 (-6.78 to 3.02)
EMA primary endpoint			
Per-patient favorable microbiological response at TOC ^d	304 (77.4)	296 (71.0)	6.4 (.33 to 12.36)

- ▶ 1 phase 2 vs IMI (Vazquez CMRO 2012)
 - Résultats similaires

Wagenlehner CID2016

Ceftazidime/avibactam: études cliniques

- ▶ Infections intra abdominales (dites) compliquées
 - CAZ/AVI (2g-0,5g /8h) + MTZ vs MEM 1g/8h 5 à 14j
 - 103 p évaluables en MITT (41% appendicites)
 - Succès: 82,5 vs 84,9%

Mazuski CID2016

End Points	mMITT ^a		MITT ^b	
	Ceftazidime-Avibactam + Metronidazole (n = 413)	Meropenem (n = 410)	Ceftazidime-Avibactam + Metronidazole (n = 520)	Meropenem (n = 523)
Primary				
Cure at TOC ^c	337 (81.6)	349 (85.1)	429 (82.5)	444 (84.9)
Difference ^d (95% CI), %	-3.5 (-8.64 to 1.58)		-2.4 (-6.90 to 2.10)	
Secondary				
Cure at EOT, No. (%) ^e	361 (87.4)	379 (92.4)	459 (88.3)	482 (92.2)
Difference (95% CI), % ^d	-5.0 (-9.24 to -0.93)		-3.9 (-7.57 to -0.29)	
Cure at LFU visit ^e	340 (82.3)	347 (84.6)	429 (82.5)	436 (83.4)
Difference (95% CI), % ^d	-2.3 (-7.41 to 2.79)		-0.9 (-5.45 to 3.72)	

- Phase 2 idem
 - Lucasti JAC2013

Ceftazidime/avibactam: utilisation

▶ AMM Europe

- Inf abdo compliquées: 5-14j (**intervalle ridicule, Les CAI devront se positionner**)
- IU compliquées et pyélo 5-10j (**idem**)
- Pneumonies nosocomiales dont PAVM: 7-14j (**idem**)
- Infections bactéries aérobies Gram - , chez des adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées (pas de recos de durée)
 - Il est recommandé que Zavicefta soit utilisé, uniquement après avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses ,

▶ Administration

- 2g/0,5g x3/j en perfusions de 2h
 - Ins. hépatique : pas adaptation de posologie
 - Ins. Rénale:
 - 1g/8h si Cl 31-50
 - 0,75g/12h si Cl 16-30
 - 0,75g/24h si Cl 6-15
 - IRT dont dialyse: DDC 500 puis 100mg/8h
 - Dialysable, donc après la séance

Ceftazidime/avibactam: intérêt et limites

- ▶ Intérêt
 - KPC et OXA48 surtout
 - BLSE et AmpC aussi
 - Indications de l'AMM sans intérêt majeur
- ▶ Incertitudes sur:
 - Stabilité de la dilution: possibilité perf continue/étendue
 - Parallélisme PK/PD des 2 composantes
 - Effet inoculum
 - Données dans PN non publiées
 - Quelle posologie pour les malades graves ?
- ▶ Limites
 - Durées du RCP ridicules: porte ouverte à n'importe quoi

Autres molécules anti BGN un peu plus loin

▶ Bêta-lactamines et/ou inhibiteurs

- Avibactam +
 - aztreonam, phase 1
 - ceftaroline vs DOR / IUC, phase 2
- Razupenem
 - (plutôt anti CG+, mais garde une activité G-)
 - phase 2 vs TT habituel / Inf PTM
- Méropénème + vaborvactam
 - Phase 3 (6g + 6g) vs PIP-TAZ (12g) / IUC
 - Phase 3 en cours vs meilleur TT / Inf EPC
- Imipénème + Relebactam
 - Phase 3 en cours (2g + 1g) vs tazo (16g) / PN dont PAVM
 - Phase 3 en cours (2g + 1g) vs colistine (max 9M/j) +IMP / inf IMP-R

Autres molécules anti BGN un peu plus loin

▶ Quinolones

- Nemonoxacin (non fluorée)
 - 1 phase 2 vs levoflo pour les PAC (Liu JMII 2015)
 - 1 essai vs levoflo pour les PAC (van Rensburg AAC2010)
- Delafloxacin
 - 1 phase 2 vs tigé pour inf PTM (O'riordan IJID2015)
 - 1 phase 2 vs vanco ou lzd pour inf PTM (Kingsley JAC2016)
 - Essais dans PAC, UG
- Finafloxacin
 - Essais dans IUC, HP, cystite
- Zabofloxacin
 - 1 phase 3 vs moxi / E BPCO (Rhee IJCOPD2015)
 - 1 phase 2 vs levoflo / PAC

Autres molécules anti BGN un peu plus loin

▶ Aminosides

◦ Plazomicine

- 1 phase 3 vs coli / EPC
- 1 phase 3 vs mero / IUC
- 1 phase 2 vs levoflo / IUC

▶ Cyclines

◦ Eravacycline

- 1 phase 2 vs erta / IIA
 - Solomkin AAC2014
- 1 phase 2 vs erta / IIA
 - Non publiée
- En cours: IUC

◦ Omadacycline

- 1 phase 3 vs lzd / inf PTM
- 1 phase 2 vs lzd / inf PTM
 - Noel AAC2012
- En cours: vs moxi / PAC

▶ Macrolides

◦ Solithromycine

- 1 phase 3 vs moxiflo / PAC
 - Barrera LID2016
- 1 phase 2 vs lévoflo / PAC
 - Oldach AAC2013
- 1 phase 2 / UG
 - Hook CID2015

◦ Cethromycine

- 1 phase 3 vs clarithro / PAC
 - English AAC2012

Phages

- ▶ Essais en cours
 - PP0121 / E. coli
 - PP1131 / P. aeruginosa
 - Phases en cours d'analyse
 - ATU2015 pour application cutanée
- ▶ Essais programmés
 - 2017:
 - IPD à S. aureus
- ▶ En développement
 - Voie inhalée contre P. aeruginosa
 - IOA à SMR

Conclusion

- ▶ Plusieurs nouvelles molécules/associations
- ▶ Nombreuses perspectives sur
 - AmpC
 - BLSE
 - Voire KPC/OXA48
- ▶ Rien sur NDM
- ▶ Bien positionner les molécules pour en préserver l'efficacité
- ▶ C'est bien de la part des autorités de régulation d'être plus cool sur les dossiers d'enregistrement des ATB contre les BMR
 - Il ne faut pas que ca devienne du n'importe quoi avec des intervalle de durée de traitement du simple au triple !