

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1^{er} avril 2015

NEGABAN 1 g, poudre pour solution injectable

B/1 flacon (CIP : 34009 300 045 2 4)

NEGABAN 2 g, poudre pour solution injectable ou perfusion

B/1 flacon (CIP : 34009 300 045 3 1)

Laboratoire EUMEDICA SA

DCI	Témocilline
Code ATC (2013)	J01CA17 (pénicillines à spectre étendu)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Chez les adultes et chez les enfants, pour le traitement des infections suivantes : des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites); des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens ».

SMR	Important
ASMR	Les spécialités NEGABAN n'apportent pas d'amélioration du service médicale 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 ».
Place dans la stratégie thérapeutique	L'intérêt de la témocilline réside dans le fait qu'elle pourrait être utilisée comme alternative aux antibiotiques à plus larges spectres (en particulier dans les infections causées par les EBLSE), pour diminuer la pression de sélection de ces antibiotiques et favoriser leur préservation. L'utilisation de la témocilline doit tenir compte des données cliniques très limitées ; la prescription hospitalière devant garantir son utilisation appropriée.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	23/12/2013 (Reconnaissance mutuelle avec comme état membre de référence la Belgique) ; Statut médicament orphelin : 14 janvier 2004 (pour le pour le traitement des exacerbations pulmonaires à <i>Burkholderia cepacia</i> chez les patients atteints de mucoviscidose).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière

Classification ATC	2013	
	J	Anti-infectieux à usage systémique
	J01	Antibiotiques à usage systémique
	J01C	Antibiotiques bêta-lactamines, pénicillines
	J01CA	Pénicillines à spectre étendu
	J01CA17	Témocilline

02 CONTEXTE

La témocilline est une pénicilline ayant une activité ciblée sur les bactéries à Gram négatif, qui possède une grande stabilité vis-à-vis des pénicillinases avec une activité sur les Entérobactéries productrices de Bêta-lactamase à Spectre Etendu (EBLSE). Suite à la problématique des résistances et la recrudescence des EBLSE, un regain d'intérêt a été apporté sur cette molécule.

Les AMM des spécialités NEGABAN (témocilline) ont été accordées en France sur base d'une procédure reconnaissance mutuelle avec comme état membre de référence la Belgique (où le produit est enregistré depuis 1984). Outre ces deux pays, NEGABAN 1g est disponible au Royaume-Uni (depuis 2006) et NEGABAN 1g et 2g au Luxembourg (depuis 1986). En France, ces spécialités étaient disponibles en ATU nominative, principalement pour le traitement des exacerbations pulmonaires à *Burkholderia cepacia* chez les patients atteints de mucoviscidose.

L'enregistrement de NEGABAN en France fait suite à une demande de plusieurs sociétés savantes et associations¹ dont :

- La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF),
- L'Alliance Contre le développement des Bactéries Multi-Résistantes (ACdeBMR),
- Le Groupe de Pathologie Infectieuse de la société française de Pédiatrie (GPIP),
- Le Collège des enseignants de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)

Dans leur lettre adressée à l'ANSM et à la HAS, ces sociétés soulignaient la nécessité de pouvoir accéder à la témocilline, pour lutter contre l'évolution actuelle des infections à EBLSE due à la pression de sélection des antibiotiques à large spectre à savoir les carbapénèmes, les quinolones et les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G).

L'utilisation d'alternatives thérapeutiques à ces antibiotiques est l'un des moyens pour diminuer cette évolution et c'est dans ce contexte que l'introduction de la témocilline en France était pertinente pour épargner l'utilisation des antibiotiques à large spectre et plus particulièrement les

¹ Demande de plusieurs sociétés savantes et associations s'impliquant dans le juste usage des antibiotiques concernant le référencement de la témocilline. 25 septembre 2013.

carbapénèmes, lors des traitements d'infections causées par des EBLSE sensibles à la témocilline.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« NEGABAN 1 g poudre pour solution injectable est indiqué, chez les adultes et chez les enfants, pour le traitement des infections suivantes :

- des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites);
- des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies.

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

04 POSOLOGIE

« Ce médicament est à prescrire en milieu hospitalier.

Posologie

Le schéma thérapeutique dépend de la sévérité de l'infection, de la fonction rénale du patient et, chez les enfants du poids corporel.

Après initiation du traitement, un relais par voie orale peut être envisagé selon le contexte clinique et l'avis du médecin. Il sera alors instauré dès que possible.

Le traitement de certaines infections peut nécessiter l'administration concomitante d'autres antibiotiques en fonction de la bactérie concernée.

Il convient de se référer aux recommandations thérapeutiques.

Adultes (y compris les personnes âgées)

1 à 2 g par jour, à répartir en 2 administrations. Cette posologie peut être doublée en cas d'infections sévères.

Population pédiatrique

25 à 50 mg par kg par jour, à répartir en 2 administrations, avec un maximum de 4 g/jour.

NEGABAN	POSOLOGIE PAR 24 HEURES	
	Posologie habituelle	Infections sévères
Adultes	2 g en 2 administrations (injections I.M., I.V. ou perfusion)	4 g en 2 administrations (injections I.V. ou perfusion)
	avec antibiothérapie complémentaire éventuelle	
Enfants	25 mg/kg/24 h en 2 administrations (injections I.M., I.V. ou perfusion)	50 mg/kg/24 h en 2 administrations (injections I.V. ou perfusion)

Remarque : La voie I.M. dans les infections urinaires hautes est à limiter à des situations d'infections dues à des bactéries résistantes à des antibiotiques administrés par voie orale ou pour des patients pour lesquels la prise orale n'est pas possible en raison, par exemple, de troubles digestifs ou neurologiques.

Patients présentant une insuffisance rénale

La posologie doit être réduite selon le degré d'insuffisance rénale déterminé par les valeurs de la clairance de la créatinine en accord avec le tableau suivant :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie	
	Dose par administration	Intervalle entre administrations
supérieure à 60	1 à 2 g	12 h
60 à 30	1 g	12 h
30 à 10	1 g	24 h
inférieure à 10	1 g ou 500 mg	48 h ou 24 h

- En cas d'hémodialyse

En règle générale, la voie I.M. doit être évitée vue l'héparinisation du patient. Il est conseillé d'injecter NEGABAN par voie intraveineuse, en utilisant comme solvant de l'eau pour préparations injectables ou une solution de chlorure de sodium.

1 g (I.V.), toutes les 48 heures, de préférence à la fin de l'hémodialyse. En cas d'hémodialyse quotidienne : 500 mg (I.V.) après chaque hémodialyse.

- En cas de dialyse péritonéale continue chez le patient ambulatoire

1 g NEGABAN I.M. toutes les 48 heures.

Patients présentant une insuffisance hépatique

L'expérience limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas indiqué la nécessité d'une réduction de la posologie.

Mode d'administration

NEGABAN peut être administré par injection intraveineuse, perfusion intraveineuse intermittente ou injection intramusculaire.

Solutions intraveineuses : NEGABAN peut être administré par injection lente sur 3 à 4 minutes, ou en perfusion intraveineuse sur une période de 30-40 minutes.

Injection intramusculaire : NEGABAN doit être administré par voie intramusculaire après reconstitution. En cas de douleur au site d'injection IM, une solution de lidocaïne peut être utilisée ».

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

En général les entérobactéries occasionnent des infections aiguës se manifestant par la survenue brutale de signes de sepsis plus ou moins grave. Elles sont à l'origine d'un grand nombre d'infections nosocomiales qui surviennent préférentiellement chez les patients porteurs de lésions chroniques : uropathie, bronchopathie, plaies cutanées chroniques. La population réceptive est représentée avant tout par les malades immunodéprimés, les malades grabataires et les malades de réanimation.

Les entérobactéries sont généralement sensibles aux β -lactamines, aux fluoroquinolones et aux aminosides.

Parmi les β -lactamines, les pénicillines à spectre étroit (aminopénicillines) sont de plus en plus rarement efficaces. Les uréidopénicillines sont inconstamment efficaces. Les céphalosporines (surtout de troisième génération) sont plus fréquemment actives. Les associations

² CMIT. Infections à entérobactéries. In E. PILLY : ALINEA Plus Ed ; 2014 : pp 277- 278.

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

d'uréidopénicillines avec inhibiteur de bêta-lactamase sont souvent efficaces ainsi que les carbapénèmes.

Les entérobactéries ont la capacité de développer des mécanismes de résistance aux antibiotiques. Les phénotypes de résistance aux antibiotiques sont variés, associant des mécanismes de résistance naturelle (bêta-lactamases constitutives) à des mécanismes acquis, liés à la pression de sélection des antibiotiques. Les 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 (en particulier au céfotaxime et à la ceftriaxone), à l'exception des carbapénèmes.

Depuis quelques années, la proportion de ces entérobactéries résistantes au céfotaxime ou à la ceftriaxone augmente en France. *E. coli* est l'espèce la plus fréquemment concernée, en particulier dans les infections urinaires. Ce type de résistance est souvent associé à une résistance à d'autres familles d'antibiotiques : 25 à 70% de résistances aux aminosides, plus de 70% de résistances aux fluoroquinolones. Les résistances acquises aux carbapénèmes sont rares, mais sont de plus en plus identifiées en France depuis 2009. 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 restent l'une des seules possibilités thérapeutiques.

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).

L'utilisation d'alternatives thérapeutiques à ces antibiotiques est l'un des moyens qui peut être mis en place pour diminuer cette utilisation et c'est dans ce contexte et par souci de préservation de l'arsenal thérapeutique que l'introduction de la témocilline en France était pertinente.

L'intérêt de la témocilline réside dans le fait qu'elle pourrait être utilisée comme alternative aux antibiotiques à plus larges spectres (en particulier dans les infections causées par les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi), pour diminuer la pression de sélection de ces antibiotiques et favoriser leur préservation.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Dans les indications de l'AMM, les comparateurs pertinents sont les antibiotiques utilisables par voie injectable dans le traitement de ces infections (β -lactamines, fluoroquinolones et les aminosides).

La mise à disposition du NEGABAN a pour but d'épargner l'utilisation des antibiotiques à large spectre et plus particulièrement les carbapénèmes, lors des traitements d'infections causées par des Entérobactéries productrices de Bêta-lactamase à Spectre Elargi (EBLSE) sensibles à la témocilline.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge à l'étranger

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Belgique	Oui depuis 1986	Negaban 1 g poudre pour solution injectable et Negaban 2 g poudre pour solution injectable ou perfusion sont indiqués, chez les adultes et chez les enfants, pour le traitement des infections suivantes : - traitement empirique des infections des voies urinaires compliquées (incl. pyélonéphrite); - traitement documenté des infections des voies respiratoires inférieures, des bactériémies et des infections des plaies.
Luxembourg	Oui depuis 1986	NEGABAN (I.V./I.M. et perfusion) est indiqué pour le traitement à l'hôpital de : - traitement empirique des infections des voies urinaires compliquées (incl. Pyélonéphrite) ; - traitement documenté des infections des voies respiratoires inférieures, des bactériémies et des infections des plaies.
Royaume-Uni	Oui depuis 2006	NEGABAN est indiqué pour le traitement des septicémies, des infections urinaires et des voies respiratoires basses lorsqu'un bacille à Gram négatif sensible est suspecté ou confirmé. En cas d'infections mixtes susceptibles d'impliquer un germe Gram positif ou anaérobie, la co-administration avec d'autres antibiotiques doit être envisagée.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le dossier s'appuie principalement sur les études cliniques du programme de développement de la témocilline, incluant 51 études réalisées en Europe et aux Etats-Unis chez des sujets adultes et des enfants ayant une infection due à une bactérie à Gram négatif sensible ou suspectée d'être sensible à la témocilline et requérant un traitement voie injectable (IM ou IV). Différents schémas posologiques (500 mg à 4 g par jour pour les adultes et 30 mg/kg/dose pour les enfants, en 1 ou 2 administrations par jour) et différentes durées de traitement (5 à 14 jours) ont été évalués dans ces études.

Les infections majoritairement étudiées ont été les infections des voies urinaires (essentiellement pyélonéphrites et cystites). Quelques études ont évalué l'efficacité dans les infections des voies respiratoires inférieures (essentiellement bronchopneumonie, bronchite chronique et bronchiectasie et bronchite aiguë), les bactériémies et les infections des plaies. Les bactéries à Gram négatif les plus fréquemment isolées dans ces études ont été : *E. coli*, *Proteus sp*, *Klebsiella sp*, *Haemophilus sp* et *Enterobacter sp*.

L'utilisation concomitante de flucloxacilline/oxacilline ou de métronidazole/clindamycine était autorisée dans ces études.

Les études cliniques présentées sont anciennes (réalisées entre 1985 et 1987) et de faible qualité méthodologique : études non comparatives, monocentriques, faible nombre de patients.

Dans les études européennes, l'efficacité clinique et microbiologique a été évaluée à la fin du traitement et au moins une semaine après, selon les critères suivants :

- Efficacité clinique : "Guérison" (disparition complète des symptômes, signes et paramètres témoignant de la présence de l'infection) et "Amélioration" (amélioration significative des symptômes, signes et paramètres témoignant de la présence de l'infection mais sans disparition complète de ces derniers).
- Efficacité bactériologique : "Eradication" (élimination du(des) germe(s) pathogène(s) isolé(s) avant traitement à partir du site infectieux, après traitement et/ou au cours du suivi du patient).

Dans les études américaines, l'efficacité clinique de la témocilline a été évaluée à la fin du traitement selon les critères suivants :

- Efficacité clinique : "Guérison" (sur base des signes, des symptômes, et des conclusions de l'investigateur, l'infection a été éradiquée) et "Amélioration" (amélioration significative des paramètres cliniques, dans un délai raisonnable, mais sans éradication complète de l'infection).
- Efficacité bactériologique : le germe pathogène isolé avant traitement est absent des cultures réalisées après traitement ou l'évolution de l'infection est telle qu'aucun échantillon ne permet une mise en culture.

Les résultats de ces études sont synthétisés par type d'infection dans les tableaux 1, 2, 3 et 4.

Tableau 1 : Synthèse des résultats dans les Infections Urinaires (IU)

Etudes	Patients inclus	Age moyen (étendu)	Dose en mg (nb de patients)	Voie (nb de patients)	Durée en jours : moyenne (étendu)	Patients traités pour IU	Efficacité clinique	Efficacité bactériologique
BPUK/III/TEM/2	12	50,9 (26-81)	500 (3) 1 000 (9)	IV (11) IM/IV (1)	6,2 (3-8)	10	9/9	6/7
BPUK/III/TEM/06	24	58,8 (18-82)	500 (4) 1 000 (20)	IV (24)	5,9 (1,5-10)	7	7/7	6/6
BPUK/III/TEM/10	12	67,2 (34-82)	1 000 (12)	IV (5) IM (4) IV/IM (3)	5,6 (2-8)	9	9/9	7/9
BPUK/III/TEM/15	13	64,3 (34-83)	1 000 (13)	IV (11) IM (2)	4,7 (2,5-7,5)	6	5/5	2/4
BPUK/III/TEM/21+27	27	47,6 (16-89)	1 000 (26) 2 000 (1)	IV (27)	5,9 (1,6-10,5)	13	11/11	5/7
BPUK/III/TEM/MC	34	63,1 (0,75-85)	200 à 2 000	IV (28) IM (6)	6,1 (0,7-14)	5	4/4	1/4
BPUK/III/TEM/3	9	68,8 (62-82)	1 000 (9)	IV (3) IM (6)	5,7 (1,5-12)	1	0/1	1/1
BPUK/III/TEM/23	9	79,6 (75-86)	1 000 (9)	IM (9)	6,3 (1-12)	2	1/1	1/1
MDUK/TEM/ED/1 Overall European studies ⁴	485	ND	< 1000 (147) 1 000 (215) 1 500 (7) 2 000 (97) 20 mg/kg (18)	IV (364) IM (121)	7,8 (0,5-32)	274	201/216 (93,1%)	180/225 (80%)
TEMOCILLIN OVERALL SUMMARY ⁵ U.S.	195	59,4 (16-99)	1 000 2 000	IV (195)	8,5	126	119/125 (95,2%)	131/137 (95,6%)

⁴ Overall summary of results from patients treated in the European studies. 1986 Report MDUK/TEM/ED/1

⁵ Bacteriologically controlled comparative and non-comparative studies of the safety, tolerance and efficacy of temocillin in the treatment of hospitalized adult patients with selected infections. 1987 Temocillin overall US summary.

Tableau 2 : Synthèse des résultats dans les Infections Respiratoires Basses (IRB)

Etudes	Patients inclus	Age moyen (étendu)	Dose en mg (nb de patients)	Voie (nb de patients)	Durée en jours : moyenne (étendu)	Patients traités pour IRB	Efficacité clinique	Efficacité bactériologique
BPUK/III/TEM/06	24	58,8 (18-82)	500 (4) 1 000 (20)	IV (24)	5,9 (1,5-10)	11	10/10	-
BPUK/III/TEM/26	9	36,1 (13-73)	1 000 (9)	IV (9)	8,1 (5-14)	2	2/2	na
BPUK/III/TEM/MC	34	63,1 (0,75-85)	200 à 2 000	IV (28) IM (6)	6,1 (0,7-14)	11	6/9	2/6
BPUK/III/TEM/3	9	68,8 (62-82)	1 000 (9)	IV (3) IM (6)	5,7 (1,5-12)	2	2/2	1/1
BPUK/III/TEM/14	17	63,1 (35-74)	500 à 2 000	IV (17)	11 (5,5-15)	17	12/17	4/10
BPUK/III/TEM/17	22	67,5 (36-82)	500 (1) 1 000 (21)	IV (22)	6 (0,5-10)	21	16/17	10/12
BPUK/III/TEM/28	7	56 (38-67)	2 000 (7)	IV (7)	13,2 (7,5-15)	7	7/7	3/4
BPUK/III/TEM/23	9	79,6 (75-86)	1 000 (9)	IM (9)	6,3 (1-12)	7	5/6	na
BPUK/III/TEM/19	10	66,2 (46-78)	1 000 (10)	IV (10)	7,1 (4,3-9,3)	10	10/10	3/3
MDUK/TEM/ED/1 Overall European studies ⁴	485	ND	< 1000 (147) 1 000 (215) 1 500 (7) 2 000 (97) 20 mg/kg (18)	IV (364) IM (121)	7,8 (0,5-32)	62	48/55 (87,3%)	22/22
TEMOCILLIN OVERALL U.S. SUMMARY ⁵	195	59,4 (16-99)	1 000 2 000	IV (195)	8,5	13	9/10	11/18

Tableau 3 : Synthèse des résultats dans les bactériémies

Etudes	Patients inclus	Age moyen (étendu)	Posologie en mg (nb patients)	Voie (nb de patients)	Durée en jours : moyenne (étendu)	Patients traités pour bactériémie	Efficacité clinique	Efficacité bactériologique
BPUK/III/TEM/06	24	58,8 (18-82)	500 (4) 1 000 (20)	IV (24)	5,9 (1,5-10)	6	3/4	1/1
BPUK/III/TEM/10	12	67,2 (34-82)	1 000 (12)	IV (5) IM (4) IV/IM (3)	5,6 (2-8)	1	1/1	na
BPUK/III/TEM/15	13	64,3 (34-83)	1 000 (13)	IV (11) IM (2)	4,7 (2,5-7,5)	2	2/2	1/1
BPUK/III/TEM/26	9	36,1 (13-73)	1 000 (9)	IV (9)	8,1 (5-14)	4	2/4	2/4
BPUK/III/TEM/21+27	27	47,6 (16-89)	1 000 (26) 2 000 (1)	IV (27)	5,9 (1,6-10,5)	9	9/9	2/2
BPUK/III/TEM/MC	34	63,1 (0,75-85)	200 à 2000	IV (28) IM (6)	6,1 (0,7-14)	16	11/11	7/7

MDUK/TEM/ED/1 Overall European studies ⁴	485	ND	< 1000 (147) 1 000 (215) 1 500 (7) 2 000 (97) 20 mg/kg (18)	IV (364) IM (121)	7,8 (0,5-32)	65	49/56 (87,5%)	41/46 (89,1%)
TEMOCILLIN OVERALL SUMMARY ⁵	195	59,4 (16-99)	1 000 2 000	IV (195)	8,5	12	9/11	11/12

Tableau 4 : Synthèse des résultats dans les Infections des Plaies (IP)

Etudes	Patients inclus	Age moyen (étendu)	Dose en mg (nb patients)	Voie	Durée en jours : moyenne (étendu)	Patients traités pour IP	Efficacité clinique	Efficacité bactériologique
MDUK/TEM/ED/1 Overall European studies ⁴	485	ND	< 1000 (147) 1 000 (215) 1 500 (7) 2 000 (97) 20 mg/kg (18)	IV (364) IM (121)	7,8 (0,5-32)	26	22/23	17/18
TEMOCILLIN OVERALL SUMMARY ⁵	195	59,4 (16-99)	1 000 2 000	IV (195)	8,5	10	7/10	-

Autres données cliniques

Le laboratoire a présenté des publications d'études cliniques rétrospectives ou prospectives qui rapportent l'efficacité dans les populations particulières suivantes :

- **Infections à Entérobactéries productrices de Bêtalactamase à Spectre Etendu (EBLSE)⁶** : une étude non comparative, rétrospective, a évalué l'efficacité de la témocilline (1 à 2g 2x/jour) chez 92 patients traités pendant au moins 3 jours pour une infection urinaire (42 patients dont 28 avec EBLSE/AmpC positif) ou une bactériémie (42 patients, dont 23 avec EBLSE/AmpC positif) ou une infection respiratoire basse (8 patients, dont 2 avec EBLSE/AmpC positif). L'efficacité clinique et microbiologique de la témocilline ont été respectivement de 86% et 84%. La présence d'une EBLSE n'a pas eu d'impact sur l'activité de la témocilline. Cependant, la réponse a été de 91 et 92% lorsque la témocilline était administrée à une dose optimale (2g 2x/jour) par rapport à 73 et 63% lorsque la témocilline était administrée à une dose sous-optimale (<2g 2x/jour). Cette différence était plus prononcée chez les patients avec EBLSE/AmpC positif (97% et 97% versus 67% et 50%) d'où l'importance de l'utilisation d'une dose adéquate de témocilline pour ces patients.
- **Infections à *B. cepacia* dans la mucoviscidose** : Trois études^{7,8,9} rapportent l'efficacité de la témocilline, en association à d'autres antibiotiques.

⁶ Balakrishnan, I. et al. Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC {beta}-lactamase-producing Enterobacteriaceae. 2011 J Antimicrob. Chemother. 66: 2628-2631.

⁷ Taylor, R. F., Gaya, H., and Hodson, M. E. Temocillin and cystic fibrosis: outcome of intravenous administration in patients infected with *Pseudomonas cepacia*. 1992 J.Antimicrob.Chemother. 29: 341-344.

⁸ Lekkas, A., Gyi, K. M., and Hodson, M. E. Temocillin in the treatment of *Burkholderia cepacia* infection in cystic fibrosis. 2006 J.Cyst.Fibros. 5: 121-124.

⁹ Kent, L. et al. Temocillin in cystic fibrosis: A retrospective pilot study. 2008 J.Cyst.Fibros. 7: 551-554.

08.2 Mécanisme de résistance

Selon le RCP et vigueur,

« En lien avec la stabilité de NEGABAN vis-à-vis de pratiquement toutes les bêta-lactamases chromosomiques et plasmidiques (y compris les céphalosporinases), un faible pourcentage de souches résistantes est rapporté.

Les souches de bactéries facultatives à Gram négatif résistantes aux céphalosporines de 2nde et 3^{ème} générations sont souvent sensibles à NEGABAN puisqu'il n'existe pratiquement pas de résistance croisée avec celles-ci ».

08.3 Tolérance/Effets indésirables

L'expérience clinique rapportée sur l'utilisation de la témocilline n'a pas mis en évidence de préoccupations majeures de sécurité d'emploi.

Selon le RCP en vigueur :

« *Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*

Affections du système immunitaire

Risque de réactions allergiques, comme pour toutes les bêta-lactamines :

- urticaire
- purpura
- fièvre
- éosinophilie
- éruption maculo-papuleuse
- parfois oedème de Quincke
- beaucoup plus rarement choc anaphylactique.

Certaines réactions telles que fièvre, arthralgies, myalgies, surviennent parfois plus de 48 heures après le début du traitement.

Pour le traitement du choc anaphylactique, se référer à la rubrique 4.4 du RCP. Dans tous ces cas, l'arrêt du traitement et le recours à des mesures appropriées s'imposent.

Affections vasculaires

Comme pour d'autres bêta-lactamines injectables bien que dans une mesure beaucoup moindre, après administration intraveineuse, il existe un risque de :

- phlébite
- thrombophlébite

Affections du système nerveux

Chez des patients présentant une insuffisance rénale, des troubles neurologiques avec convulsions sont parfois rapportés après injection I.V. de doses élevées de pénicilline.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Occasionnellement, l'injection intramusculaire peut être douloureuse. Dans ce cas, il est conseillé d'utiliser une solution de lidocaïne à 1% comme solvant ».

08.4 Résumé & discussion

La témocilline est un antibiotique bactéricide, à usage parentéral, appartenant à la famille des bêta-lactamines, actif contre la plupart des micro-organismes aérobies à Gram négatif, à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter*. Il n'est pas actif sur les bactéries à Gram positif, ni vis-à-vis des bactéries anaérobies.

Des études cliniques non comparatives et portant sur de petits effectifs ont montré son efficacité dans les infections urinaires, en particulier dans les pyélonéphrites. Des données cliniques limitées soutiennent aussi son utilisation dans les infections voies respiratoires inférieures, les bactériémies et les infections des plaies. Cependant, les résultats de ces études ne peuvent être totalement transposables à la pratique clinique française du fait de l'ancienneté des études, des données

limitées en particulier dans les infections sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes (notamment les EBLSE) et de l'absence de données comparatives versus les antibiotiques actuellement recommandés en France dans les indications de l'AMM.

Une étude clinique sur une cinquantaine de patients a été demandée par l'ANSM pour documenter l'efficacité de la témocilline dans les infections urinaires causées par des EBLSE.

L'expérience clinique rapportée sur l'utilisation de la témocilline n'a pas mis en évidence de préoccupations majeures de sécurité d'emploi.

08.5 Programme d'études

Une étude dans les infections urinaires à EBLSE a été demandée par l'ANSM. L'objectif de cette étude est documenter l'efficacité de NEGABAN dans les infections urinaires causées par des entérobactéries productrices de BLSE. Les indications/dosages de témocilline pourraient être ajustées en ce sens en fonction des résultats de l'étude clinique.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

NEGABAN (témocilline) est indiqué dans le traitement des « infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites), les infections des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies ».

Il s'agit d'un médicament à prescription hospitalière, ciblant les infections sévères nécessitant une hospitalisation et une antibiothérapie par voie injectable (IM ou IV).

Le traitement habituel de ces infections comporte en général des antibiotiques adaptés aux bactéries identifiées ou probables. Il y a de nombreux choix possibles, dépendant des bactéries et de leur niveau de résistance.

La témocilline est une pénicilline ayant une activité ciblée sur les bactéries à Gram négatif, à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter*, qui possède une grande stabilité vis-à-vis des pénicillinases avec une activité sur les EBLSE. Il n'est pas actif sur les bactéries à Gram positif, ni vis-à-vis des bactéries anaérobies. Suite à la problématique des résistances et la recrudescence des EBLSE, un regain d'intérêt a été apporté sur cette molécule.

De par son activité très ciblée, la témocilline est un antibiotique quasi exclusivement à usage sur documentation microbiologique, en général en désescalade d'un antibiotique à spectre large en cas d'infection à EBLSE sensible. Pour être utilisé en traitement probabiliste, la témocilline doit être associée à un ou plusieurs autres antibiotiques afin de couvrir soit des bactéries à Gram positif, soit des bactéries anaérobies ou encore des bactéries non-fermentantes.

L'intérêt de la témocilline réside dans le fait qu'elle pourrait être utilisée comme alternative aux antibiotiques à plus larges spectres (en particulier dans les infections causées par les EBLSE), pour diminuer la pression de sélection de ces antibiotiques et favoriser leur préservation.

L'utilisation de la témocilline doit tenir compte des données cliniques très limitées ; la prescription hospitalière devant garantir son utilisation appropriée.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre de traitements curatifs.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important dans les formes de gravité faible ou modérée. Dans les formes sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, le rapport efficacité/effets indésirables reste à préciser.
- ▀ Dans les différentes indications, il existe des alternatives, y compris pour les germes multi-résistants.

Intérêt de Santé Publique

Le poids de santé publique représenté par l'ensemble des infections des voies urinaires compliquées des voies respiratoires basses, de bactériémies et d'infections des plaies, peut être considéré comme modéré. Celui représenté par les patients atteints de formes sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, notamment les Entérobactéries Sécrétrices de Bêta-lactamases à Spectre Etendu (EBLSE), est faible du fait de leur nombre plus restreint.

Toutefois, l'émergence de la résistance aux antibiotiques est un enjeu de santé publique et les entérobactéries productrices d'une bêta-lactamase à spectre étendu ont pris une place devenue préoccupante. Disposer de nouvelles molécules pour faire face à la diffusion de la résistance aux antibiotiques actuellement recommandés dans la prise en charge de ces infections, représente une mesure de prévention et de lutte contre la sélection et la dissémination de ces EBLSE et constitue donc un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016, Recommandations du Haut Conseil de Santé Publique¹⁰). 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).

Ainsi, l'intérêt de la témocilline réside dans le fait qu'elle pourrait être utilisée comme alternative aux antibiotiques à plus larges spectres, en particulier dans les infections causées par les EBLSE, pour diminuer la pression de sélection de ces antibiotiques, favoriser leur préservation et lutter contre la sélection et la dissémination de ces EBLSE.

Les spécialités NEGABAN devraient donc être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

Toutefois, leur impact de santé publique présumé est difficile à estimer en l'absence de données sur l'impact des spécialités NEGABAN sur l'épargne potentielle d'utilisation des antibiotiques à large spectre.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour les spécialités NEGABAN dans ces indications. Cet intérêt est difficilement quantifiable.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NEGABAN est important dans les indications de l'AMM.

¹⁰ Recommandations relatives aux mesures à mettre en oeuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. Rapport du Haut Conseil de Santé publique. Février 2010.
<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=162> consulté le 20/03/2015.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les spécialités NEGABAN n'apportent pas d'amélioration du service médicale 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 NEGABAN 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.

010.3 Population cible

Les indications de NEGABAN sont les « infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites), les infections des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies », dues à des bactéries à Gram négatif sensibles à la témocilline, prises en charge dans le cadre d'une hospitalisation.

En pratique, NEGABAN doit être plus particulièrement réservé au traitement des Entérobactéries productrices de Bêta-lactamases à Spectre Etendu (EBLSE) à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp*, en général en désescalade d'un antibiotique à spectre large.

La population cible de NEGABAN est à l'heure actuelle difficile à préciser.

A titre indicatif, selon les données du PMSI 2013¹¹, 188 357 hospitalisations ont été recensées pour les infections suivantes :

- 29 233 hospitalisations pour cause de maladies infectieuses et parasitaires
- 45 091 hospitalisations pour des affections de l'appareil respiratoire
- 114 033 hospitalisations pour des affections du rein et des voies urinaires

Ces chiffres représente toutefois la limite supérieure de population cible de NEGABAN puisque cet antibiotique ne doit être utilisé qu'en cas d'infections dues à des entérobactéries sensibles (après antibiogramme) et lorsque l'utilisation de la témocilline est appropriée.

¹¹ <http://www.atih.sante.fr/acces-aux-donnees>