



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 JANVIER 2020

méropénème/vaborbactam
VABOREM, 1 g/1 g poudre pour solution à diluer pour perfusion

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'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, notamment par production de carbapénémases de type KPC.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique modéré dans la prise en charge des infections à entérobactéries sensibles à l'association méropénème/vaborbactam et pour lesquelles le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

► 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 précisant la place des carbapénèmes et de leurs alternatives.

Place du médicament

VABOREM (méro pénème/vaborbactam) est 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 (méro pénème/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*.

► 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 thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique, avec réévaluation systématique au bout de 48h après le début du traitement.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	<p>« VABOREM est indiqué chez l'adulte dans le traitement des :</p> <ul style="list-style-type: none"> - infections des voies urinaires compliquées (IUC), y compris les pyélonéphrites ; - 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.</p> <p>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 ».</p>
SMR	<p>Important dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'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, notamment par production de carbapénémases de type KPC.</p> <p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de son activité in vitro sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), notamment de type KPC, - de l'expérience acquise avec le méropénème, carbapénème largement utilisé dans le traitement des infections nosocomiales sévères dues à des bactéries à Gram négatif, - de l'efficacité de l'association méropénème/vaborbactam démontrée dans les infections urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites) de gravité modérée à faible, - des données cliniques limitées (étude TANGO II) suggérant une efficacité importante chez des patients atteints d'infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC), essentiellement par production de carbapénémases de type KPC, - du fait que l'association méropénème/vaborbactam est un des rares antibiotiques actuels actifs sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases, <p>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>
ISP	VABOREM (méropénème/vaborbactam) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>VABOREM (méropénème/vaborbactam) est 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.</p> <p>VABOREM (méropénème/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 <i>P. aeruginosa</i>.</p>
Population cible	La population cible de VABOREM (méropénème/vaborbactam) qui correspond aux patients adultes atteints d'infections dues à des entérobactéries productrices de carbapénémases de type KPC ne peut pas être déterminée avec précision, mais elle peut être estimée de l'ordre de 100 patients par an.
Recommandations	Compte tenu des caractéristiques du produit et de la nécessité de restreindre exclusivement son utilisation en dernier recours afin de le préserver, la

01 CONTEXTE

VABOREM est une association fixe, qui s'administre par voie intraveineuse, de méropénème (antibiotique de la classe des carbapénèmes) et d'un nouvel inhibiteur de β -lactamase, le vaborbactam.

Le vaborbactam est un inhibiteur non bêta-lactamine des sérines-bêta-lactamases de classe A et de classe C, dont les carbapénémases de *Klebsiella pneumoniae* (KPC). Le vaborbactam n'inhibe pas les enzymes de classe B (métallo- β -lactamases) telles que NDM (New Delhi metallo-) et VIM (Verona integron-encoded metallo-), ni les carbapénémases de classe D telles qu'OXA-48.

Le méropénème est un carbapénème à très large spectre ayant une activité antibactérienne bactéricide couvrant la plupart des bactéries à Gram positif ou négatif (dont les entérobactéries) et des bactéries anaérobies. Il s'agit d'un antibiotique bien connu, utilisé depuis 1997, dans le traitement d'infections nosocomiales graves ou documentées avec antibiogramme, notamment à bacilles à Gram négatif (BGN), où son activité anti-Pseudomonas et sur les entérobactéries sécrétrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) est particulièrement retenue. L'association au vaborbactam vise à rétablir l'activité du méropénème sur les BGN ayant acquis des mécanismes de résistance par production de carbapénémases, en neutralisant un certain nombre de bêta-lactamases (notamment de type KPC).

Les indications thérapeutiques de VABOREM (méropénème/vaborbactam) obtenues sont, chez l'adulte, et à la posologie de 2 g/2 g toutes les 8 heures en perfusion IV de 3 heures, dans le traitement des :

- Infections intra-abdominales compliquée (IIAc) ;
- Infections des voies urinaires compliquées (IVUc), dont les pyélonéphrites ;
- Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM)
- Patients ayant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections listées ci-dessus.

Le RCP mentionne par ailleurs que « VABOREM 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 ».

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).

02 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

02.1 Indications thérapeutiques

« Vaborem est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) :

- infections des voies urinaires compliquées (IUc), y compris les pyélonéphrites ;
- infections intra-abdominales compliquées (IIAc) ;
- pneumonies nosocomiales (PN), y compris les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM).

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).

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

02.2 Posologie

« Vaborem ne devrait être utilisé pour traiter les infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées, qu'après avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Posologie

Le tableau 1 présente la posologie recommandée pour une administration intraveineuse chez des patients ayant une clairance de la créatinine (ClCr) \geq 40 mL/min (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Tableau 1 : Posologie recommandée pour une administration intraveineuse chez des patients ayant une clairance de la créatinine (ClCr) \geq 40 mL/min¹

Type d'infection	Dose de Vaborem (méro pénème/ vaborbactam) ²	Fréquence d'administration	Durée de perfusion	Durée du traitement
Infections des voies urinaires compliquées (IUc), y compris les pyélonéphrites	2 g/2 g	Toutes les 8 heures	3 heures	5 à 10 jours ²
Infections intra-abdominales compliquées (IIAc)	2 g/2 g	Toutes les 8 heures	3 heures	5 à 10 jours ²
Pneumonies nosocomiales (PN), y compris les PAVM	2 g/2 g	Toutes les 8 heures	3 heures	7 à 14 jours
Bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections listées ci-dessus.	2 g/2 g	Toutes les 8 heures	3 heures	Durée en fonction du site de l'infection
Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées	2 g/2 g	Toutes les 8 heures	3 heures	Durée en fonction du site de l'infection

¹ Calculée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault.

² Le traitement peut être poursuivi pendant une durée allant jusqu'à 14 jours.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation posologique en fonction de l'âge n'est requise (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Le tableau 2 présente les adaptations posologiques recommandées chez les patients ayant une $\text{ClCr} \leq 39 \text{ mL/min}$.

Le méropénème et le vaborbactam sont éliminés par l'hémodialyse (voir rubrique 5.2 du RCP). Les doses ajustées en fonction de l'insuffisance rénale doivent être administrées après une séance de dialyse.

Tableau 2 : Posologies recommandées pour une administration intraveineuse chez les patients ayant une $\text{ClCr} \leq 39 \text{ mL/min}$ ¹

ClCr (mL/min ¹)	Posologie recommandée ²	Fréquence d'administration	Durée de perfusion
20 à 39	1 g/1 g	Toutes les 8 heures	3 heures
10 à 19	1 g/1 g	Toutes les 12 heures	3 heures
Moins de 10	0,5 g/0,5 g	Toutes les 12 heures	3 heures

¹ Calculée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault.

² Se reporter au tableau 1 pour la durée de traitement recommandée.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du méropénème/vaborbactam chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Vaborem 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. »

03 BESOIN MEDICAL^{1,2,3}

03.1 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(-) (en particulier les entérobactéries, notamment *Escherichia coli*), les anaérobies (notamment *Bacterioides fragilis*) et à moindre degré les cocci Gram(+) aérobies (notamment les entérocoques).

¹ CMIT. Infections à entérobactéries. In E. PILLY : ALINEA Plus Ed ; 2018 : pp 320- 322

² Ministère du travail de l'emploi et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. 2011

³ 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.

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).

03.2 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.

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* 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.

03.3 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 »^{4,5,6}.

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, 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> † :	Si infection précoce avec facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † ou si infection tardive (> 5 jours) et sans colonisation à EBLSE	Pneumonie avec colonisation à EBLSE qu'elle soit rectale ou respiratoire	
				Si signe de gravité, ou d'immuno-dépression	En l'absence de signe de gravité ou d'immuno-dépression
amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence à la ceftriaxone)	céfépime ou pipéracilline-tazobactam	amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence ou ceftriaxone)	céfépime ou ceftazidime ou pipéracilline-tazobactam	carbapénème (imipénème ou méropénème)	Possible bithérapie sans carbapénème comprenant l'amikacine

⁴ 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>

⁵ Raouf S, Baumann MH. An official multi-society statement: ventilator-associated events: the new definition. Chest 2014;145:10-2

⁶ CTINILS – Définition des infections associées aux soins Mai 2007

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 <i>P. aeruginosa</i> : BPCO sévère, dilatation des bronches, mucoviscidose, colonisation à <i>P. aeruginosa</i>				

03.4 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. 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) 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).

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)".

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 encore un besoin important de nouveaux antibiotiques avec des profils d'efficacité, de tolérance, de résistance améliorés.

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

04.1 Médicamenteux

Les comparateurs pertinents sont les antibiotiques utilisables en dernière ligne dans le traitement des bactéries aérobies à Gram négatif dont celles exprimant des résistances telles que des BLSE.

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
MERONEM (méropénème) et ses génériques <i>Pfizer PFE France Actavis Fresenius Kabi Mylan Panpharma 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. <p>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.</p>	<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 indications par rapport aux autres carbapénèmes.	Séc soc : 65% Collectivités
TIENAM (imipénème/ cilastatine) et ses génériques <i>MSD France Ranbaxy Arrow Génériques Pfizer Fresenius Kabi Mylan Panpharma Actavis</i>	Non Bêta-lactamine - Carbapénèmes	Dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant de 1 an et plus <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>	<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) ».	Séc soc : 65% Collectivités

<p>INVANZ (ertapénème) MSD France</p>	<p>Non Bêta-lactamine - Carbapénèmes</p>	<p>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</p> <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>	<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). »</p>	<p>Collectivités Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65%</p>
<p>NEGABAN (témocilline) Eumedica SA</p>	<p>Non Bêta-lactamines – pénicillines à spectre étendu</p>	<p>Chez les adultes et chez les enfants, pour le traitement des infections suivantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites); • des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies. 	<p><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. »</p> <p>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.</p>	<p>Collectivités</p>
<p>TAZOCILLINE (pipéracilline/ tazobactam) et ses génériques Pfizer Fresenius Kabi Sandoz Panpharma Teva Santé Mylan</p>	<p>Non Bêta-lactamines – ureidopénicillines + inhibiteur de β-lactamase</p>	<p>Chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Adultes et adolescents • 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 • 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>Date de l'avis</u> : 2 mars 2016 <u>SMR</u> : Important <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>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 collectivités à la date du 24.05.16 (demande à l'étude)</p>
<p>COLIMYCINE (colistine méthane sulfonate sodique) <i>Sanofi-Aventis</i></p>	<p>Non Polypeptides</p>	<p>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).</p>	<p><u>Date de l'avis</u> : 19 décembre 2012 <u>SMR</u> : Important <u>ASMR</u> : NA</p>	<p>Collectivités</p>
<p>ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) <i>MSD France</i></p>	<p>Non Bêta-lactamines – céphalosporines de 3^{ème} génération + inhibiteur de β-lactamase</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> : 6 juillet 2016 <u>SMR</u> : Important dans les indications de l'AMM <u>ASMR</u> : « Compte tenu de son activité in vitro sur <i>Pseudomas aeruginosa</i> et sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (particulièrement <i>Escherichia coli</i>), mais de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique dans les infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites) et dans les infections intra-abdominales compliquées, sévères et / ou dues à bactéries multirésistantes, la Commission considère que ZERBAXA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge. »</p>	<p>Collectivités</p>
<p>ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) <i>Pfizer</i></p>	<p>Non Bêta-lactamines – céphalosporines de 3^{ème} génération + inhibiteur de β-lactamase</p>	<p>ZAVICEFTA 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> : 30 novembre 2016 <u>SMR</u> : Important dans les indications de l'AMM <u>ASMR</u> : « Compte tenu : - de son activité in vitro sur <i>Pseudomas aeruginosa</i> et sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), - 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>,</p>	<p>Collectivités</p>

			<p>- 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,</p> <p>- mais de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique dans les formes sévères et/ou dues à bactéries multirésistantes,</p> <p>la Commission considère que ZAVICETA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge. »</p>	
--	--	--	---	--

04.2 Non Médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents. Cependant, comme les spécialités TYGACIL (tigécycline) et COLIMYCINE (colistine), les spécialités VABOREM (méropénème/vaborbactam), ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam), et ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) sont des antibiotiques de dernier recours lorsque les autres médicaments ne sont pas appropriés (en cas de résistance notamment).

05 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge à l'étranger

Pays	AMM	
	Oui (date)/ Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulière(s)
Royaume-Uni	Non La demande de prise en charge n'a pas encore été formulée	NA
Allemagne	Non La demande de prise en charge n'a pas encore été formulée	NA
Pays-Bas	Non La demande de prise en charge n'a pas encore été formulée	NA
Belgique	Non La demande de prise en charge n'a pas encore été formulée	NA
Espagne	Non La demande de prise en charge n'a pas encore été formulée	NA
Italie	En cours	Population restreinte : pour le traitement des patients présentant une infection sévère à EPC de type KPC confirmée ou fortement suspectée
Etats-Unis	Oui Intitulé de l'AMM : VABOMERE est indiqué pour le traitement des patients âgés de 18 ans et plus atteints d'infections urinaires compliquées (IUC) y compris les pyélonéphrites, causées par plusieurs entérobactéries (Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae et Enterobacter cloacae).	Population de l'AMM

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de VABOREM (méro pénème/vaborbactam) dans le traitement des infections dues à des **entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC)** s'appuie sur l'**étude phase III TANGO II⁷, descriptive, ouverte**, contrôlée *versus* « meilleur traitement antibiotique disponible », réalisée chez des patients adultes atteints d'infections sévères à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC) confirmées ou suspectées.

Le laboratoire a présenté également l'**étude de phase III TANGO I⁸**, de non-infériorité, contrôlée *versus* pipéracilline/tazobactam, randomisée, en double aveugle, réalisée chez des patients adultes atteints d'une infection urinaire compliquée (IUc) ou d'une pyélonéphrite aiguë (PA), population plus large que le champ du remboursement demandé par le présent dossier.

Une synthèse de l'activité *in vitro* de l'association méro pénème+vaborbactam *versus* méro pénème seul a été également versée au dossier (Cf. Annexe 2).

06.1 Efficacité

6.1.1 Etude pivot de phase III : TANGO II

6.1.1.1 Méthode

Etude TANGO II	A Phase III, Multi-Center, Randomized, Open-Label Study Of Meropenem-Vaborbactam Versus Best Available Therapy In Subjects With Selected Serious Infections Due To Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02168946
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association méro pénème+vaborbactam <i>versus</i> le « meilleur traitement antibiotique disponible » chez des patients ayant une infection sévère à ERC (entérobactéries résistantes aux carbapénèmes) confirmée ou suspectée.
Type de l'étude	Essai de phase III, multicentrique, randomisé, en ouvert, en groupes parallèles, comparatif <i>versus</i> « meilleur traitement antibiotique disponible ».
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 02/11/2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 09/06/2017 Étude conduite dans 27 centres dans 8 pays : Argentine, Brésil, Colombie, États-Unis, Grèce, Israël, Italie et Royaume-Uni (pas de centre en France).
Critères d'inclusion, notamment	<ul style="list-style-type: none">• Homme ou femme hospitalisé âgé de ≥ 18 ans,• Poids ≤ 185 kg,• Diagnostic confirmé d'une infection sévère nécessitant l'administration par voie intraveineuse (IV) d'un traitement antibiotique pendant au moins 7 jours selon l'opinion de l'investigateur :<ul style="list-style-type: none">- infection des voies urinaires compliquée (IUc) dont pyélonéphrite aiguë (PA),- infection intra-abdominale compliquée (IIAc),- pneumonie bactérienne nosocomiale (PN) ou pneumonie bactérienne acquise par ventilation mécanique (PAVM),- ou bactériémie,• Infection à ERC confirmée ou suspectée,• Les patients dont la clairance de la créatinine (ClCr) estimée était inférieure à 10 mL/min (Cockcroft-Gault) devaient être hémodialysés au moins 2 fois par semaine.
Critères de non-	<ul style="list-style-type: none">• Antécédent d'hypersensibilité significative ou de réaction allergique sévère à l'un des antibiotiques bêta-lactamines (par exemple, les céphalosporines, les pénicillines, les carbapénèmes ou les monobactames) ;

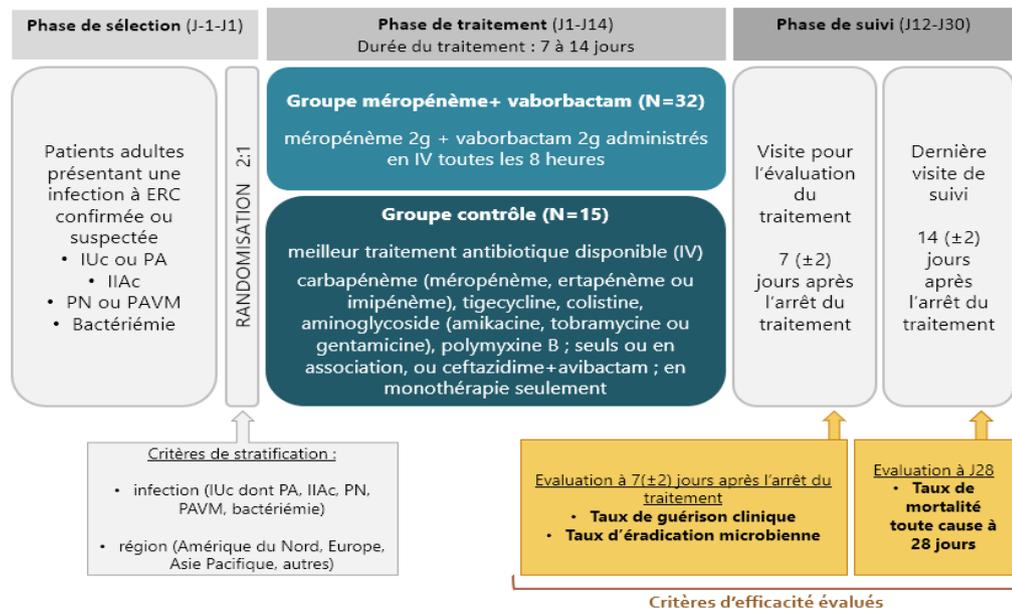
⁷ Wunderink RG et al. Effect and Safety of Meropenem–Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther* 2018;7:439–455.

⁸ Kaye KS et al. Effect of Meropenem-Vaborbactam vs Piperacillin-Tazobactam on Clinical Cure or Improvement and Microbial Eradication in Complicated Urinary Tract Infection The TANGO I Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319(8):788-799.

inclusion, notamment	<ul style="list-style-type: none"> • Infection confirmée ou suspectée par ERC productrice de carbapénèmases de type New Delhi metallo-(NDM), Verona integron-encoded metallo-(VIM) ou les imipénémase-métallo-β-lactamases ou oxacillinasés (OXA)-β-lactamases (β-lactamases de classe B ou D) ; • Maladie mettant immédiatement la vie en danger avec une faible probabilité de survie au cours des 72h suivant la randomisation selon l'investigateur ; • Score APACHE II (<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II</i>) > 30; • Endocardite, méningite ou ostéomyélite confirmée ou suspectée ; • Cathéter ou dispositif inamovible ou implantable considérés comme source potentielle d'infection ; • Preuve d'une maladie ou d'un dysfonctionnement hépatique, hématologique ou immunologique significatif.
-----------------------------	---

Schéma de l'étude	<p>L'étude se déroulait en trois phases (Figure 1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase de sélection (J-1-J1) : les patients sélectionnés étaient randomisés dans l'un des deux groupes de l'étude. • Phase de traitement (J1-J14) : les patients recevaient le traitement pour lequel ils avaient été randomisés pendant au moins 7 jours et au maximum 14 jours. • Phase de suivi (J12-J30) : à la fin du traitement, les patients entraient dans une phase de suivi d'une durée de 5 à 16 jours comprenant deux visites : <ul style="list-style-type: none"> • une visite d'évaluation du traitement prévue au 7ème (±2) jour après l'arrêt du traitement, • une visite dernière visite de suivi prévue au 14ème (±2) jour après l'arrêt du traitement. <p>La durée maximale de l'étude était de 30 jours.</p>
--------------------------	---

Figure 1 : TANGO II – Schéma de l'étude



Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2:1), après stratification selon le diagnostic et la région, pour recevoir pendant 7 à 14 jours soit :</p> <p>Groupe méropénème+vaborbactam</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'association méropénème 2 g + vaborbactam 2 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 3h. <p>Groupe contrôle</p> <ul style="list-style-type: none"> • le « meilleur traitement antibiotique disponible » parmi les antibiotiques suivants, administrés par voie IV seuls ou en association : carbapénème (méropénème, ertapénème ou imipénème), tigécycline, colistine, aminoglycoside (amikacine, tobramycine ou gentamicine), polymyxine B ou ceftazidime+avibactam. <p>Le choix du « meilleur traitement antibiotique disponible » était déterminé par l'investigateur avant la randomisation afin d'éviter le potentiel risque de biais de sélection. Les investigateurs choisissaient le traitement parmi ceux approuvés dans le pays du centre. Il était recommandé que la préparation, la posologie et la fréquence d'administration soient conformes à l'étiquetage du produit.</p> <p>Les changements de traitement étaient autorisés au cours des 72 premières heures, en fonction des résultats des tests de sensibilité. Un changement de traitement survenant après 72 heures était considéré comme un échec du traitement et un arrêt du traitement de l'étude.</p>
----------------------------	--

Critères de jugement	<p>Les critères suivants ont été évalués pour l'ensemble des patients et pour chaque indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux d'éradication microbienne à l'arrêt du traitement et 7(±2) jours après l'arrêt du traitement évalué par les investigateurs et défini par la proportion de patients ayant une éradication microbienne confirmée ou présumée (guérison clinique en l'absence d'échantillon pour une culture répétée) ; • Taux de guérison clinique à l'arrêt du traitement et 7(±2) jours après l'arrêt du traitement évalué par les investigateurs et défini par la proportion de patients présentant une résolution complète ou amélioration significative des signes et symptômes présentés à l'inclusion, de sorte qu'aucune autre intervention chirurgicale ou traitement antimicrobien ne soit justifiée ; • Taux de mortalité toute cause à 28 jours évalué par les investigateurs et défini par la proportion de patients décédés 28 jours après le début du traitement ; <p>De plus, un critère principal a été défini en fonction des indications :</p> <p><u>IUC (dont PA)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux d'éradication microbienne 7(±2) jours après l'arrêt du traitement • Taux de succès global 7(±2) jours après l'arrêt du traitement évalué par les investigateurs et défini par la proportion de patients ayant une guérison clinique accompagnée d'une éradication microbienne. <p><u>IIAc</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux de guérison clinique 7(±2) jours après l'arrêt du traitement <p><u>PN ou PAVM et bactériémie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux de mortalité toute cause à 28 jours
Autres critères	<ul style="list-style-type: none"> • Tolérance
Taille de l'échantillon	<p>Aucun calcul formel de la puissance et de nombre de sujets nécessaires n'a été effectué. La taille de l'échantillon reposait sur des considérations pratiques de capacité de recrutement, en raison des difficultés de recruter un grand nombre de sujets infectés par des ERC.</p> <p>Le protocole prévoyait d'inclure environ 150 sujets ayant reçus au minimum 7 jours de traitement antibiotique par voie IV selon un ratio d'allocation 2:1 (100 patients dans le groupe méropénème+vaborbactam et 50 patients dans le groupe « meilleur traitement antibiotique disponible »).</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p>Analyses statistiques</p> <p>Le plan d'analyse statistique de l'étude ne prévoyait pas de tests statistiques pour l'évaluation des critères de l'étude.</p> <p>Des analyses ont toutefois été conduites <i>a posteriori</i> et sont mentionnées dans ce dossier. L'analyse des différences entre taux de guérison clinique et de mortalité toute cause a été réalisée au moyen du test de Wald.</p> <p>Évaluation en aveugle</p> <p>Les investigateurs principaux et le personnel n'étaient pas en aveugle vis-à-vis du traitement reçu, mais chaque centre avait un second investigateur qui assurait une seconde évaluation des critères cliniques en aveugle. De plus, tant que possible, les patients étaient en aveugle vis-à-vis du traitement qu'ils recevaient.</p> <p>Un comité d'évaluation en aveugle a également assuré une évaluation des données. Son évaluation était retenue en cas de désaccord entre les 2 investigateurs locaux.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <p>Population en intention de traiter (ITT) : ensemble des patients randomisés ;</p> <p>Population MITT (ITT modifiée) : patients ITT ayant reçu au moins 1 dose de traitement ;</p> <p>Population m-MITT (ITT modifiée microbiologiquement) : patients MITT avec un pathogène à Gram négatif à l'inclusion ;</p> <p>Population mERC-MITT (ITT modifiée microbiologiquement avec ERC, utilisée pour l'évaluation principale) : patients m-MITT avec au moins une entérobactérie résistante au méropénème confirmée à l'inclusion (définie comme résistante au méropénème ou, si non testée pour le méropénème, résistante à tous les carbapénèmes pour lesquels un test de sensibilité a été effectué) ;</p> <p>Population de tolérance : MITT</p>

6.1.1.2 Résultats

► Effectifs

Un total de 77 patients a été randomisé (ratio 2:1) dans le groupe méropénème+vaborbactam (n=52) ou le groupe contrôle (n=25). Deux patients du groupe méropénème+vaborbactam n'ont pas reçu le traitement à l'étude et n'ont pas été inclus de la population MITT (Tableau 3).

Parmi les patients ayant reçu le traitement à l'étude, 54 avaient un agent pathogène à Gram négatif isolé à l'inclusion (population m-MITT : 35 patients versus 19 patients). Parmi eux, 47 avaient une ERC à l'inclusion (population mERC-MITT : 32 patients versus 15 patients).

Tableau 3 : TANGO II – Populations d'analyses

Populations	Groupe méropénème+vaborbactam n (%)	Groupe contrôle n (%)	Total n (%)
Population ITT (patients randomisés)	52/52 (100,0)	25/25 (100,0)	77/77 (100,0)
Population MITT (patients ITT ayant reçu au moins une dose de traitement)	50/52 (96,2)	25/25 (100,0)	75/77 (97,4)
Population m-MITT* (patients MITT ayant un pathogène à Gram négatif à l'inclusion)	35/52 (67,3)	19/25 (76,0)	54/77 (70,1)
Population mERC-MITT* (patients m-MITT ayant un pathogène résistant au méropénème)	32/52 (61,5)	15/25 (60,0)	47/77 (61,0)
Population de tolérance	50/52 (96,2)	25/25 (100,0)	75/77 (97,4)

*Populations d'analyses pour l'efficacité.

Dans le groupe contrôle (meilleur traitement antibiotique disponible), la majorité (64%) des patients recevait aux moins 2 antibiotiques en association : 52,0% des patients ont été traités avec un schéma thérapeutique contenant un carbapénème et 48,0% avec un schéma thérapeutique contenant de la colistine ou de la polymyxine B (Tableau 4).

Tableau 4 : TANGO II – Traitement reçu dans le groupe contrôle (population MITT)

Traitements	Groupe contrôle N=25 n (%)
Monothérapie	8 (32,0)
Aminoglycoside	1 (4,0)
Carbapénème	2 (8,0)
Ceftazidime-avibactam	3 (12,0)
Polymyxine/colistine	2 (8,0)
Association de 2 produits	12 (48,0)
Carbapénème + aminoglycoside	3 (12,0)
Carbapénème + polymyxine/colistine	3 (12,0)
Carbapénème + tigecycline	2 (8,0)
Polymyxine/colistine + aminoglycoside	4 (16,0)
Association de 3 produits	1 (4,0)
Carbapénème + polymyxine/colistine + tigecycline	1 (4,0)
Association de 4 produits ou plus	2 (8,0)
Carbapénème + polymyxine/colistine + aminoglycoside + tigecycline	2 (8,0)
Autre*	1 (4,0)

► Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients à l'inclusion ont été comparables entre les deux groupes. L'âge moyen des patients était de 63,5 ans (dont 46,7% > 65 ans), 57,3% étaient des hommes et 86,7% étaient de type caucasien.

Le statut rénal était normal pour la majorité des patients (clairance moyenne de la créatinine de 87 mL/min), 42,7% répondaient aux critères du SIRS (Syndrome de Réponse Inflammatoire

Systémique), 37,3% étaient diabétiques, 73,3% avaient un score de comorbidité selon Charlson ≥ 5 et 32,0% étaient immunodéprimés.

La majorité des patients avait une bactériémie (23/54 ; 42,6%) ou des IUc dont PA (21/54 ; 38,9%), plutôt qu'une PN/PAVM (6/54 ; 11,1%) ou une IIAC (4/54 ; 7,4%).

L'agent pathogène le plus fréquemment identifié à l'inclusion était *K. pneumoniae* (67,6% des patients), suivi par *E. coli* (9,9%) et *E. cloacae* (5,6%). Les carbapénèmes les plus fréquemment identifiées étaient de type KPC (59,2%) (Tableau 5).

Tableau 5 : TANGO II – Description et quantification des pathogènes et des carbapénèmes identifiés (population m-MITT)

	Groupe méro-pénème+ vaborbactam N=43 n (%)	Groupe contrôle N=28 n (%)	Total N=71 n (%)
Pathogène			
<i>K. pneumoniae</i>	33 (76,7)	15 (53,6)	48 (67,6)
<i>E. coli</i>	3 (7,0)	4 (14,3)	7 (9,9)
<i>E. cloacae</i>	2 (4,7)	2 (7,1)	4 (5,6)
<i>P. aeruginosa</i>	2 (4,7)	0	2 (2,8)
<i>Elizabethkingia spp.</i>	1 (2,3)	0	1 (1,4)
<i>A. baumannii-calcoaceticus complex</i>	1 (2,3)	0	1 (1,4)
<i>S. marcescens</i>	1 (2,3)	2 (7,1)	3 (4,2)
<i>P. mirabilis</i>	0	3 (10,7)	3 (4,2)
<i>P. stuartii</i>	0	1 (3,6)	1 (1,4)
Coliformes non précisés	0	1 (3,6)	1 (1,4)
Carbapénémase			
KPC	25 (58,1)	17 (60,7)	42 (59,2)
OXA-48	2 (4,7)	0	2 (2,8)
NDM-1	1 (2,3)	1 (3,6)	2 (2,8)
VIM-2	1 (2,3)	0	1 (1,4)
GOB-like	1 (2,3)	0	1 (1,4)
VIM-1	0	1 (3,6)	1 (1,4)
ERC non EPC	3 (7,0)	1 (3,6)	4 (5,6)
Non disponible	10 (23,3)	4 (14,3)	14 (19,7)
Non déterminée	0	4 (14,3)	4 (5,6)

► Critère de jugement principal

Les analyses statistiques de comparaison des groupes n'étaient pas prévues au protocole. Des analyses ont toutefois été conduites *a posteriori* pour comparer les deux groupes et sont présentées à titre indicatif, mais doivent être interprétées avec prudence au regard des faibles effectifs.

Globalement, les résultats suggèrent des réponses cliniques plus favorables dans le groupe méro-pénème+vaborbactam que dans le groupe contrôle en termes de guérison clinique, d'éradication microbiologique et de mortalité toute cause (Tableau 6).

Tableau 6 : TANGO II – Résultats d'efficacité à 7 (±2) jours après l'arrêt du traitement (populations d'analyses pour l'efficacité)

Critère	Population mERC-MITT ⁱⁱ n (%)			Population m-MITT ⁱ n (%)		
	Groupe méropénème+vaborbactam	Groupe contrôle	Différence (%)	Groupe méropénème+vaborbactam	Groupe contrôle	Différence (%)
Toutes indications confondues						
Mortalité à 28j	5/32 (15,6)	5/15 (33,3)	-17,7	5/35 (14,3)	5/19 (26,3)	-12,0
Guérison clinique	19/32 (59,4)	4/15 (26,7)	32,7	21/35 (60,0)	6/19 (31,6)	-28,4
Éradication microbiologique	17/32 (53,1)	5/15 (33,3)	19,8	17/35 (48,6)	7/19 (36,8)	-11,8
PN, PAVM ou Bactériémie						
Mortalité à 28j*	4/20 (22,2)	4/9 (44,4)	-22,2	4/18 (20,0)	4/9 (44,4)	-24,4
PN, PAVM						
Mortalité à 28j	0/4	1/1	-	0/5	1/1	-
Guérison clinique	4/4	0/1	-	4/5	0/1	-
Éradication microbiologique	3/4	0/1	-	3/5	0/1	-
Bactériémie						
Mortalité à 28j	4/14	3/8	-	4/15	3/8	-
Guérison clinique	8/14	2/8	-	9/15	2/8	-
Éradication microbiologique	7/14	3/8	-	8/15	3/8	-
IUc (dont PA)						
Mortalité à 28j	1/12	0/4	-	1/13	0/8	-
Succès global*	4/12	2/4	-	4/13	4/8	-
Guérison clinique	5/12	2/4	-	6	4/8	-
Éradication microbiologique*	3/12	2/4	-	3/13	2/8	-
IIAc						
Mortalité à 28j	0/2	1/2	-	0/2	1/2	-
Guérison clinique*	2/2	0/2	-	2/2	0/2	-
Éradication microbiologique	1/2	0/2	-	1/2	0/2	-

ⁱ Patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et présentant un pathogène à Gram négatif à l'inclusion

ⁱⁱ Patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et présentant un pathogène à Gram négatif résistant au méropénème à l'inclusion

* Critère défini comme critère principal pour la/les indications

6.1.2 Etude de phase III : TANGO I

TANGO I⁸	A Phase III, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Study To Evaluate The Efficacy, Safety, And Tolerability Of Carbavance (Meropenem/Rpx7009) Compared To Piperacillin/Tazobactam In The Treatment Of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis, In Adults
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02166476
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de l'association méropénème+vaborbactam <i>versus</i> pipéracilline/tazobactam en termes d'efficacité chez des patients adultes ayant une infection des voies urinaires compliquée (IUc) ou une pyélonéphrite aiguë (PA).
Type de l'étude	Essai de phase III, de non-infériorité, multicentrique, contrôlé, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles, comparatif <i>versus</i> pipéracilline/tazobactam.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 20/11/2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 28/04/2016

	Étude conduite dans 60 centres dans 17 pays : Biélorussie, Brésil, Bulgarie, Corée du Sud, Espagne, États-Unis, Grèce, Hongrie, Italie, Pérou, Pologne, République tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Taiwan et Ukraine (pas de centre en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Homme ou femme âgé de ≥ 18 ans ; • Poids ≤ 185 kg ; • Diagnostic confirmé ou suspecté d'une infection des voies urinaires compliquée ou d'une pyélonéphrite aiguë sévère ; • Infection nécessitant une antibiothérapie initiale par voie IV pendant au moins 5 jours selon l'opinion de l'investigateur.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Présence de l'une des conditions suivantes : abcès périnéphrique, abcès cortico-médullaire rénal, infection urinaire non compliquée, maladie rénale polykystique, reflux vésico-urétéral chronique, transplantation rénale antérieure ou prévue, hémodialyse, cystectomie ou chirurgie de l'anse antérieure ou prévue, candidurie connue ; • Présence suspectée ou confirmée de prostatite, d'orchite, d'épididymite bactérienne aiguë ou de prostatite bactérienne chronique déterminée par l'historique du patient et/ou l'examen physique ; • Hématurie macroscopique nécessitant une intervention autre que l'administration du traitement de l'étude ; • Chirurgie des voies urinaires dans les 7 jours précédant la randomisation ou prévue pendant la période de l'étude ; • ClCr estimée < 30 mL/min (Cockcroft-Gault) ; • Source d'infection autre que rénale connue, telle qu'une endocardite, une ostéomyélite, un abcès, une méningite ou une pneumonie diagnostiquée dans les 7 jours précédant la randomisation ; • Signe de sepsis sévère ; • Preuve d'une maladie ou d'un dysfonctionnement hépatique, immunologique ou hématologique ; • Antécédents d'hypersensibilité significative ou de réaction allergique sévère à l'un des traitements de l'étude, ou l'un des leurs excipients ou à une bêta-lactamines (par exemple, les céphalosporines, les pénicillines, les carbapénèmes ou les monobactames) ; • Score APACHE II > 30.
Schéma de l'étude	<p>L'étude s'est déroulée en trois phases (Figure 2). La durée maximale de l'étude était de 26 jours. Après un minimum de 15 doses de traitement IV, s'ils répondaient à des améliorations prédéfinies, les sujets pouvaient recevoir un relais oral par lévofloxacine (500 mg toutes les 24 heures) afin d'atteindre une durée totale de traitement (IV plus oral) de 10 jours. Le traitement pouvait durer jusqu'à 14 jours chez les sujets ayant une bactériémie, lorsque cela était indiqué cliniquement.</p> <p>Figure 2 : TANGO I – Schéma de l'étude</p> <p>Le schéma de l'étude est divisé en trois phases principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> Phase de sélection (J1-J1) : Patients présentant une IUc ou PA avec ou sans bactériémie. Phase de traitement (J1-J10) : Durée du traitement : 5 à 10 jours. Les patients sont randomisés (ratio 1:1) dans deux groupes : <ul style="list-style-type: none"> Groupe méropénème+vaborbactam (N=192) : méropénème 2g + vaborbactam 2g IV toutes les 8 heures. Groupe pipéracilline/tazobactam (N=182) : Pipéracilline/tazobactam 4,5g (4,0g/0,5g) IV toutes les 8 heures. Phase de suivi (J11-J26) : <ul style="list-style-type: none"> Visite pour l'évaluation du traitement : 7 (± 2) jours après l'arrêt du traitement. Dernière visite de suivi : 14 (± 2) jours après l'arrêt du traitement. <p>Critères de stratification :</p> <ul style="list-style-type: none"> • infection (PA, IUc avec source d'infection amovible, IUc avec source d'infection non amovible) • région (Amérique du Nord, Europe, Asie Pacifique, autres) <p>Critères principaux d'efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluation à l'arrêt du traitement IV : Taux de succès global (FDA) sur la population m-MITT Evaluation à 7(± 2) jours après l'arrêt du traitement : Taux d'éradication microbienne (EMA) sur la population m-MITT et ME
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1), après stratification sur le diagnostic et la région, pour recevoir pendant 5 à 10 jours soit : Groupe méropénème+vaborbactam : les patients recevaient toutes les 8 heures

	<ul style="list-style-type: none"> - l'association méropénème 2g + vaborbactam 2g diluée dans une solution saline normale à un volume de 250 mL et perfusée sur 3 heures, - et pour préserver l'aveugle, 100 mL de solution saline normale en perfusion de 30 minutes. <p>Groupe pipéracilline/tazobactam : les patients recevaient toutes les 8 heures</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'association pipéracilline/tazobactam 4,5g (4,0g/0,5g) diluée dans une solution saline normale à un volume de 100 mL et perfusée sur 30 minutes, - et pour préserver l'aveugle, 250 mL de solution saline normale en perfusion de 3 heures. <p>En cas d'insuffisance rénale (CICr < 50 mL/min), adaptation des doses de méropénème+vaborbactam.</p>
Critères de jugement principal	<p>Deux critères principaux étaient définis :</p> <p><u>Critère principal FDA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Succès global à l'arrêt du traitement IV (sur la population m-MITT) évalué par les investigateurs et défini par la proportion de patients ayant une éradication microbienne (<10⁴ CFU/mL) accompagnée d'une guérison ou d'une amélioration clinique à l'arrêt du traitement IV. <p><u>Critère principal EMA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eradication microbienne 7 (±2) jours après l'arrêt du traitement (sur les populations m-MITT et ME) évalué par les investigateurs et défini par la proportion de patients ayant une éradication microbienne (< 10³ CFU/mL) 7(±2) jours après l'arrêt du traitement IV+oral.
Critères de jugement secondaires, notamment	<ul style="list-style-type: none"> • Succès global à l'arrêt du traitement IV ainsi que 7 (±2) jours après l'arrêt du traitement, selon le type d'infection (sur les populations m-MITT et ME) évalué par les investigateurs et défini par la proportion de patients ayant une éradication microbienne (< 10⁴ CFU/mL) accompagnée d'une guérison ou d'une amélioration clinique à l'arrêt du traitement IV ainsi que 7(±2) jours après l'arrêt du traitement IV+oral ; • Eradication microbienne 7(±2) jours après l'arrêt du traitement (sur les populations m-MITT et ME) évaluée par les investigateurs et définie par la proportion de patients ayant une éradication microbienne (<10⁴ CFU/mL [FDA] ou <10³ CFU/mL [EMA]) 7(±2) jours après l'arrêt du traitement IV+oral ; • Guérison clinique à J3, à l'arrêt du traitement IV, à l'arrêt du traitement, 7(±2) jours après l'arrêt du traitement et 14(±2) jours après l'arrêt du traitement (sur les populations m-MITT, CE et ME) évaluée par les investigateurs et définie par la proportion de patients ayant une guérison clinique à J3, à l'arrêt du traitement IV, à l'arrêt du traitement IV+oral, 7(±2) jours après l'arrêt du traitement IV+oral ainsi que 14(±2) jours après l'arrêt du traitement IV+oral. • Tolérance
Taille de l'échantillon	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon s'est basé sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un taux de 60% des patients inclus dans l'étude répondant aux critères de la population de m-MITT, - un taux de succès global à l'arrêt du traitement IV de 80% dans les groupes méropénème+vaborbactam et pipéracilline/tazobactam, - une marge de non-infériorité de 15%. <p>Au total, un échantillon de 500 patients permettrait de démontrer avec une puissance de 90% la non-infériorité du méropénème+vaborbactam par rapport à la pipéracilline/tazobactam dans la population de m-MITT.</p> <p>En supposant que 50% des patients inclus remplissent les critères d'inclusion dans la population ME, un échantillon de 500 patients avec 50% des patients de la population ME permettrait de démontrer avec une puissance de 84% la non-infériorité du méropénème+vaborbactam par rapport à la pipéracilline/tazobactam dans la population ME.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p>Analyses statistiques</p> <p>Pour chacun des critères principaux, la différence de proportions entre les groupes et son IC95% a été déterminée. La marge de non-infériorité était de 15%.</p> <p>Pour la FDA, la non-infériorité du méropénème+vaborbactam par rapport à la pipéracilline/tazobactam était démontrée si la limite inférieure de l'IC95% de la différence de succès global à l'arrêt du traitement IV était >-15%.</p> <p>Pour l'EMA, la non-infériorité du méropénème+vaborbactam par rapport à la pipéracilline/tazobactam était démontrée si la limite inférieure de l'IC95% de la différence</p>

d'éradication microbienne 7(±2) jours après l'arrêt du traitement à la fois dans les populations m-MITT et ME était >-15%.

Pour les deux critères principaux (FDA et EMA), si la non-infériorité du méropénème+vaborbactam par rapport à la pipéracilline/tazobactam était démontrée, la supériorité du méropénème+vaborbactam était évaluée. La supériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC95% de la différence était >0.

Population d'analyse

Population en intention de traiter (ITT) : ensemble des patients randomisés ;

Population MITT (ITT modifiée) : patients ITT ayant reçu au moins 1 dose de traitement (les patients étaient considérés dans le groupe pour lequel ils avaient été randomisés) ;

Population m-MITT (ITT modifiée microbiologiquement) : patients MITT ayant à la culture d'urine réalisée à l'inclusion un ou des agents pathogènes bactériens $\geq 10^5$ CFU/mL d'urine ou le même agent pathogène bactérien présent dans des cultures concomitantes de sang et d'urine. Les sujets qui n'avaient qu'un agent pathogène identifié à Gram positif dans l'urine et qui avaient reçu plus de 48 heures d'un antibiotique avec une couverture à Gram positif uniquement n'étaient pas inclus dans la population m-MITT.

Population CE (cliniquement évaluable) : patients MITT respectant les critères suivants :

- aucun écart aux critères d'inclusion ou d'exclusion clés,
- résultat clinique disponible à l'arrêt du traitement IV (guérison, amélioration ou échec), à moins que l'échec clinique n'ait été atteint plus tôt,
- avoir reçu $\geq 80\%$ et $\leq 120\%$ des doses IV prévues pour le traitement, et avec maximum 1 dose IV non reçue au cours des 48 premières heures de traitement, et maximum 2 doses IV consécutives non reçues au total,
- avoir reçu ≥ 6 doses du traitement de l'étude si considéré en échec clinique ou ≥ 9 doses du traitement de l'étude si considéré en guérison clinique.

Population ME (microbiologiquement évaluable) : patients de la population m-MITT respectant les critères de la population CE.

Population de tolérance : patients ITT ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude (les patients étaient considérés dans le groupe du traitement reçu).

6.1.2.1 Résultats

► Effectifs

Un total de 550 patients a été randomisé (ratio 1 :1) dans le groupe méropénème+vaborbactam (n=274) ou le groupe pipéracilline/tazobactam (n=276). Cinq patients randomisés, n'ont pas reçu le traitement à l'étude et ont été exclus de la population MITT (272 patients versus 273 patients).

Parmi les patients ayant reçu le traitement à l'étude, 374 avaient un agent pathogène à Gram négatif isolé à l'inclusion (population m-MITT : 192 patients versus 182 patients).

Les différentes populations d'analyse sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7 : TANGO I – Populations d'analyses

Populations	Groupe méropénème+vaborbactam n (%)	Groupe pipéracilline/tazobactam n (%)	Total n (%)
Population ITT (patients randomisés)	274 (100)	276 (100)	550 (100)
Population MITT (patients ITT ayant reçu au moins une dose de traitement)	272 (99,3)	273 (98,9)	545 (99,1)
Population m-MITT* (patients MITT ayant un pathogène à Gram négatif à l'inclusion)	192 (51,3)	182 (65,9)	374 (68,0)
Population CE (cliniquement évaluable)	248 (90,5)	258 (93,5)	506 (92,0)
Population ME* (microbiologiquement évaluable)	178 (65,0)	169 (61,2)	347 (63,1)

*Populations d'analyses pour l'efficacité.

► Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients à l'inclusion ont été comparables entre les deux groupes. L'âge moyen des patients était de 52,8 ans (dont 34,9% > 65 ans), 66,2% étaient des femmes et 92,8% étaient de type caucasien.

Le statut rénal était normal pour la majorité des patients (clairance moyenne de la créatinine de 91,3 mL/min), 30,6% répondaient aux critères du SIRS (Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique), 15,8% étaient diabétiques et 53,2% avaient un score de comorbidité selon Charlson \geq 3.

Le type d'infection le plus fréquemment traité a été la pyélonéphrite aiguë (59,1%) et l'IUc sans pyélonéphrite (40,9%) et une bactériémie a été présente chez seulement 5% des patients.

Les agents pathogènes les plus fréquemment identifiés ont été *Escherichia coli* (64,7%), *Klebsiella pneumoniae* (15,5%) et *Enterococcus faecalis* (7,2%), et la majorité étaient sensibles ou de sensibilité intermédiaire au méropénème et à la pipéracilline/tazobactam.

► Efficacité

Critère principal EMA, évalué dans les populations m-ITT et ME

La non infériorité de l'association méropénème+vaborbactam a été démontrée (au seuil de non infériorité prédéfini : limite inférieure de l'IC_{95%} de la différence > -15%) par rapport à la pipéracilline/tazobactam sur le pourcentage d'**éradication microbienne 7 (\pm 2) jours après l'arrêt du traitement**, à la fois :

- dans la population m-MITT : 66,7% (128/192) dans le groupe méropénème+vaborbactam versus 57,7% (105/182) dans le groupe pipéracilline/tazobactam, soit une différence entre les deux groupes de 9,0 points (IC_{95%} [-0,9 ; 18,7]).
- dans la population ME : 66,3% (118/178) versus 60,4% (102/169), soit une différence entre les deux groupes de 5,9 points (IC_{95%} [-4,2 ; 16,0]).

Critère principal FDA, évalué sur la population m-MITT

Les résultats sur le taux de succès global (éradication microbienne accompagnée d'une guérison ou d'une amélioration clinique) à l'arrêt du traitement IV ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale retenue par l'EMA : 98,4% (189/192) versus 94,0% (171/182), soit une différence entre les deux groupes de 4,5 points (IC_{95%} [0,7 ; 9,1]).

Les résultats sur les critères principaux et les critères secondaires sont résumés dans le tableau 8.

Tableau 8 : TANGO I – Résultats sur les critères principaux et les critères secondaires d'efficacité

	Groupe méropénème+vaborbactam n/N (%)	Groupe pipéracilline/tazobactam n/N (%)	Comparaison des groupes	
			Différence	[IC _{95%}]
Critères principaux de jugement (EMA* et FDA**)				
EMA : Eradication microbienne [$<10^3$ CFU/mL] 7 (\pm2) jours après l'arrêt du traitement, dans les populations m-MITT et ME*				
Population m-MITT				
Eradication microbienne ($<10^3$ CFU/mL) *	128/192 (66,7)	105/182 (57,7)	9,0	[-0,9 ; 18,7]
Eradication microbienne ($<10^4$ CFU/mL)	132/192 (68,8)	113/182 (62,1)	6,7	[-3,0 ; 16,2]
Population ME				
Eradication microbienne ($<10^3$ CFU/mL)*	118/178 (66,3)	102/169 (60,4)	5,9	[-4,2 ; 16,0]
Eradication microbienne ($<10^4$ CFU/mL)	122/178 (68,5)	109/169 (64,5)	4,0	[-5,9 ; 13,9]
FDA : Succès global (éradication microbienne [$<10^4$ CFU/mL] accompagnée d'une guérison ou d'une amélioration clinique), dans la population m-MITT**				
A l'arrêt du traitement IV**	189/192 (98,4)	171/182 (94,0)	4,5	[0,7 ; 9,1]**
7(\pm 2) jours après l'arrêt du traitement	143/192 (74,5)	128/182 (70,3)	4,1	[-4,9 ; 13,2]
Critères secondaires				
Guérison clinique (populations m-MITT, CE et ME)				
Population m-MITT				
à J3	186/192 (96,9)	171/182 (94,0)	2,9	[-1,4 ; 7,8]

à l'arrêt du traitement IV	156/192 (81,3)	144/182 (79,1)	2,8	[-0,7 ; 7,1]
à l'arrêt du traitement IV+oral	179/192 (93,2)	167/182 (91,8)	1,9	[-2,9 ; 7,0]
7(±2) j après l'arrêt du traitement IV+oral	174/192 (90,6)	157/182 (86,3)	4,4	[-2,2 ; 11,1]
14(±2) j après l'arrêt du traitement IV+oral	166/192 (86,5)	143/182 (78,6)	7,9	[0,2 ; 15,7]
Population CE				
à J3	243/248 (98,0)	250/258 (96,9)	1,1	[-1,9 ; 4,2]
à l'arrêt du traitement IV	202/248 (81,5)	206/258 (79,8)	1,9	[-0,2 ; 4,6]
à l'arrêt du traitement IV+oral	235/248 (94,8)	239/258 (92,6)	2,6	[-0,8 ; 6,3]
7(±2) j après l'arrêt du traitement IV+oral	231/248 (93,1)	224/258 (86,8)	6,3	[1,1 ; 11,7]
14(±2) j après l'arrêt du traitement IV+oral	220/248 (88,7)	209/258 (81,0)	7,7	[1,5 ; 14,0]
Population ME				
à J3	175/178 (98,3)	164/169 (97,0)	1,3	[-2,3 ; 5,3]
à l'arrêt du traitement IV	148/178 (83,1)	138/169 (81,7)	0,6	[-1,5 ; 3,3]
à l'arrêt du traitement IV+oral	170/178 (95,5)	161/169 (95,3)	0,1	[-3,8 ; 4,3]
7(±2) j après l'arrêt du traitement IV+oral	164/178 (92,1)	153/169 (90,5)	1,6	[-4,5 ; 7,9]
14(±2) j après l'arrêt du traitement IV+oral	156/178 (87,6)	139/169 (82,2)	5,4	[-2,2 ; 13,1]
Succès global (éradication microbienne [$<10^4$ CFU/mL] accompagnée d'une guérison ou d'une amélioration clinique), selon le type d'infection (population m-MITT)				
PA				
A l'arrêt du traitement IV	117/120 (97,5)	95/101 (94,1)	3,4	[-2,0 ; 10,2]
7(±2) jours après l'arrêt du traitement	99/120 (82,5)	76/101 (75,2)	7,3	[-3,5 ; 18,3]
IUc avec source d'infection amovible				
A l'arrêt du traitement IV	35/35 (100,0)	35/ 38 (92,1)	7,9	[-2,5 ; 20,9]
7(±2) jours après l'arrêt du traitement	21/35 (60,0)	23/ 38 (60,5)	-0,5	[-22,7 ; 21,6]
IUc avec source d'infection inamovible				
A l'arrêt du traitement IV	37/37 (100,0)	41/43 (95,3)	4,7	[-5,1 ; 15,6]
7(±2) jours après l'arrêt du traitement	23/37 (62,2)	29/43 (67,4)	-5,3	[-26,0 ; 15,5]

*critère principal EMA

** critère principal FDA

06.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été réalisée.

06.3 Tolérance

6.3.1 Données issues des études

Etude TANGO II

Parmi les 77 patients randomisés, 75 ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans l'analyse de tolérance (50 dans le groupe méropénème+vaborbactam versus 25 dans le groupe contrôle).

La durée moyenne d'exposition au traitement a été comparable entre le groupe méropénème+vaborbactam (9,3 ±3,90 jours) et le groupe contrôle (9,1 ±3,96 jours). La plupart des patients du groupe contrôle recevait un ou deux antibiotiques(s) de manière concomitante aux traitements étudiés (32,0% et 48,0%, respectivement), dont 52,0% avec un schéma thérapeutique contenant un carbapénème et 48,0% avec un schéma thérapeutique contenant de la colistine ou de la polymyxine B.

La majorité des patients a rapporté au moins un événement indésirable (84 % versus 92%). La proportion de patients ayant rapporté un EI lié au traitement a été plus faible dans le groupe méropénème+vaborbactam (24,0%) que dans le groupe contrôle (44,0%). La majorité des EI a été d'intensité faible ou modérée ; les EI de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 20,0% versus 32,0% des patients, dont aucun (0%) versus 2 (8%) considéré liés au traitement. L'incidence des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement (10% versus 12%) ou au décès (20% versus 24%) a été comparable entre les deux groupes de traitement. Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement ; les principales causes de décès ayant été le sepsis/choc septique (3/10 patients dans le groupe méropénème+vaborbactam et 5/6 patients dans le groupe contrôle).

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les infections (26,0% dans le groupe méropénème+vaborbactam et 56,0% dans le groupe contrôle) et les troubles gastro-intestinaux (34,0% versus 32,0%).

Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe méropénème+vaborbactam ont été diarrhée (12,0%), anémie (10,0%) et hypokaliémie (10,0%). Les trois EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe contrôle ont été le sepsis (20,0%), le choc septique (16,0%) et la diarrhée (16,0%) (tableau 9).

Tableau 9 : TANGO II – EI les plus fréquents (incidence ≥ 3 patients dans l'ensemble des groupes ; population de tolérance)

	Groupe méropénème+vaborbactam (N=50)	Groupe contrôle (N=25)
Nombre (%) de patients ayant présenté au moins un		
Diarrhées	6 (12,0)	4 (16,0)
Anémie	5 (10,0)	3 (12,0)
Hypokaliémie	5 (10,0)	2 (8,0)
Hypotension	4 (8,0)	3 (12,0)
Sepsis	2 (4,0)	5 (20,0)
Choc septique	1 (2,0)	4 (16,0)
Hypoglycémie	4 (8,0)	0 (0,0)
Hypomagnésémie	4 (8,0)	1 (4,0)
Nausées	2 (4,0)	2 (8,0)
Thrombocytopénie	2 (4,0)	2 (8,0)
Insuffisance rénale aiguë	1 (2,0)	3 (12,0)
Tremblements	3 (6,0)	1 (4,0)
Vomissements	4 (8,0)	0 (0,0)
Douleur abdominale	1 (2,0)	2 (8,0)
Colite à <i>Clostridium difficile</i>	1 (2,0)	2 (8,0)
Constipation	2 (4,0)	1 (4,0)
Dyspnée	2 (4,0)	1 (4,0)
Leucopénie	2 (4,0)	1 (4,0)
Candidose buccale	2 (4,0)	1 (4,0)
Insuffisance rénale	1 (2,0)	2 (8,0)
Candidose systémique	3 (6,0)	0 (0,0)

Etude TANGO I

Parmi les 550 patients randomisés, 545 ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans l'analyse de tolérance (272 dans le groupe méropénème+vaborbactam versus 273 dans le groupe pipéracilline/tazobactam).

La durée moyenne d'exposition au traitement IV a été de 8,0 jours dans les deux groupes. La majorité des patients a reçu une thérapie IV pour une durée allant de 5 à 11 jours ; 60,9% versus 50,5% ont changé de traitement pour recevoir un traitement par voie orale. La durée moyenne du traitement orale a été de 4,6 jours versus 4,5 jours. La lévofloxacine a été l'antibiotique le plus fréquemment utilisé pour le traitement oral (93,6% versus 95,1%).

L'incidence des EI a été comparable entre les deux groupes de traitement (39% versus 35,5%), dont 15,1% versus 12,8% considérés liés au traitement. La majorité des EI a été d'intensité faible ou modérée ; l'incidence des EI graves a été faible (4,0% versus 4,4%), dont 0,4% (1 patient dans chaque groupe) liés au traitement. L'incidence des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement (2,6% versus 5,1%) ou au décès (0,7% ; 2 patients dans chaque groupe) a été comparable entre les deux groupes de traitement. Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement.

Les EI les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 2\%$) ont été les céphalées (8,8% versus 4,4%), la diarrhée (3,3% versus 4,4%) et la phlébite au site de perfusion (2,2% versus 0,7%). Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été les réactions liées à la perfusion (2 patients [0,7%] versus aucun) et l'hypersensibilité (2 patients [0,7%] dans chaque groupe).

Globalement, le méropénème+vaborbactam a été bien toléré dans les études. Son profil de tolérance a été comparable à celui du méropénème et aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié avec cette association.

6.3.2 Données issues du Plan de gestion des risques

Les risques importants listés dans le PGR européen (version 1.2 en date du 9/11/2017) sont les suivants :

Risques importants identifiés	- Hypersensibilité grave - Diarrhées associées à <i>Clostridium difficile</i> - Convulsions - Hépatotoxicité
Risques importants potentiels	- Développement d'une résistance au méropénème/vaborbactam
Informations manquantes	- Profil de tolérance chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère

6.3.3 Données issues du RCP

Résumé du profil de sécurité

« A partir des données compilées des études de phase III, les effets indésirables les plus fréquents survenus chez 322 patients étaient : céphalées (8,1 %), diarrhée (4,7 %), phlébite au site de perfusion (2,2 %) et nausées (2,2 %).

Des effets indésirables sévères ont été observés chez deux patients (0,6 %) : une réaction liée à la perfusion et une augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines respectivement. Chez un autre patient (0,3 %), un effet indésirable grave de réaction liée à la perfusion a été rapporté. »

Se reporter au RCP pour plus de précisions sur la liste tabulée des effets indésirables rapportés avec le méropénème seul et/ou rapportés pendant les études de phase III de VABOREM ».

06.4 Résumé & discussion

VABOREM est une association fixe, qui s'administre par voie intraveineuse, de méropénème (antibiotique de la classe des carbapénèmes) et d'un nouvel inhibiteur de β -lactamase, le vaborbactam.

Le vaborbactam est un inhibiteur non bêta-lactamine des sérines-bêta-lactamases de classe A et de classe C, dont les carbapénémases de *Klebsiella pneumoniae* (KPC). Le vaborbactam n'inhibe pas les enzymes de classe B (métallo- β -lactamases) telles que NDM (New Delhi metallo-) et VIM (Verona integron-encoded metallo-), ni les carbapénémases de classe D telles qu'OXA-48.

Le méropénème est un carbapénème à très large spectre ayant une activité antibactérienne bactéricide couvrant la plupart des bactéries à Gram positif ou négatif (dont les entérobactéries) et des bactéries anaérobies. Il s'agit d'un antibiotique bien connu, utilisé depuis 1997, dans le traitement d'infections nosocomiales sévères ou documentées avec antibiogramme, notamment à bacilles à Gram négatif (BGN), où son activité anti-*Pseudomonas* et sur les entérobactéries sécrétrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) est particulièrement retenue. L'association au vaborbactam vise à rétablir l'activité du méropénème sur les BGN ayant acquis des mécanismes de résistance par production de carbapénémases, en neutralisant un certain nombre de bêta-lactamases (notamment de type KPC).

Les indications thérapeutiques de VABOREM obtenues sont, chez l'adulte, et à la posologie de 2g/2g toutes les 8 heures en perfusion IV de 3 heures, dans le traitement des :

- Infections intra-abdominales compliquée (IIAc) ;
- Infections des voies urinaires compliquées (IVUc), dont les pyélonéphrites ;

- Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM)
- Patients ayant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections listées ci-dessus.

Le RCP mentionne par ailleurs que « *VABOREM 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* ».

► Infections dues à des bactéries aérobies Gram négatif résistantes aux carbapénèmes

L'efficacité de l'association fixe méropénème/vaborbactam (VABOREM), administrée à la dose de 2 g/2 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 3 heures, a été évaluée dans une étude clinique de phase III (étude **TANGO II**), randomisée, ouverte, contrôlée versus le meilleur traitement antibiotique disponible, chez des patients adultes atteints d'infections sévères à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC) confirmées ou suspectées.

Aucune comparaison statistique formelle entre les groupes de traitement n'a été prévue dans cette étude.

Un total de 77 patients a été randomisé (ratio 2:1) dans le groupe méropénème+vaborbactam (n=52) ou le groupe contrôle (n=25). L'âge moyen des patients était de 63,5 ans (dont 46,7% > 65 ans), 57,3% étaient des hommes et 86,7% étaient de type caucasien. Le statut rénal était normal pour la majorité des patients (clairance moyenne de la créatinine de 87 mL/min), 42,7% répondaient aux critères du SIRS (Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique), 37,3% étaient diabétiques, 73,3% avaient un score de comorbidité selon Charlson \geq 5 et 32,0% étaient immunodéprimés.

La majorité des patients avaient une bactériémie (23/54 ; 42,6%) ou des IUC dont PA (21/54 ; 38,9%), plutôt qu'une PN/PAVM (6/54 ; 11,1%) ou une IIAc (4/54 ; 7,4%). L'agent pathogène le plus fréquemment identifié à l'inclusion était *K. pneumoniae* (67,6% des patients), suivi par *E. coli* (9,9%) et *E. cloacae* (5,6%). Les carbapénémases les plus fréquemment identifiées étaient de type KPC (59,2%).

Dans le groupe contrôle (meilleur traitement antibiotique disponible), la majorité (64%) des patients recevaient aux moins 2 antibiotiques en association : 52,0% des patients ont été traités avec un schéma thérapeutique contenant un carbapénème et 48,0% avec un schéma thérapeutique contenant de la colistine ou de la polymyxine B.

Parmi les patients randomisés, 75 (97,4%) ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude (population MITT). Parmi eux, 54 (70,1%) avaient un agent pathogène à Gram négatif isolé à l'inclusion (population m-MITT : 35 patients versus 19 patients) et 47 (61,0%) avaient une ERC à l'inclusion (population mERC-MITT : 32 patients versus 15 patients).

Globalement, il a été observé une réponse plus favorable dans le groupe méropénème+vaborbactam que dans le groupe contrôle, notamment chez les patients ayant une ERC à l'inclusion (population mERC-MITT) en termes de guérison clinique (59,4% [19/32] versus 26,7% [4/15]), d'éradication microbiologique (53,1% [17/32] versus 33,3% [5/15]) et de mortalité toute cause (15,6% [5/32] versus 33,3% [5/15]) (Cf. Tableau 10).

Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence au regard des faibles effectifs et de la méthodologie de l'étude (étude ouverte, analyse descriptive).

► Infections urinaires compliquées

L'efficacité de VABOREM (méropénème/vaborbactam), administrée à la dose de 2 g/2 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 3 heures, a été évaluée dans une étude clinique de phase III (étude TANGO I) contrôlée, randomisée, double aveugle, évaluant sa non-infériorité sur la pipéracilline/tazobactam à la dose de 4,5g (4,0 g/0,5 g) toutes les 8 heures par perfusion IV de 30 min, pendant 5 à 14 jours.

L'âge moyen des patients était de 52,8 ans (dont 34,9% > 65 ans), 66,2% étaient des femmes et 92,8% étaient de type caucasien. Le statut rénal était normal pour la majorité des patients (clairance moyenne de la créatinine de 91,3 mL/min), 30,6% répondaient aux critères du SIRS (Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique), 15,8% étaient diabétiques et 53,2% avaient un score de comorbidité selon Charlson \geq 3. Le type d'infection le plus fréquemment traité a été la pyélonéphrite

aigue (59,1%) et l'IUc sans pyélonéphrite (40,9%) et une bactériémie a été présente chez seulement 5% des patients.

Les agents pathogènes les plus fréquemment identifiés ont été *Escherichia coli* (64,7%), *Klebsiella pneumoniae* (15,5%) et *Enterococcus faecalis* (7,2%), et la majorité étaient sensibles ou de sensibilité intermédiaire au méropénème et à la pipéracilline/tazobactam.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant une éradication microbienne ($< 10^3$ CFU/mL) 7(± 2) jours après l'arrêt du traitement IV+oral.

La non infériorité de l'association méropénème+vaborbactam a été démontrée (au seuil de non infériorité prédéfini : limite inférieure de l'IC_{95%} de la différence $> -15\%$) par rapport à la pipéracilline/tazobactam sur le pourcentage **d'éradication microbienne 7 (± 2) jours après l'arrêt du traitement**, à la fois :

- dans la population m-MITT⁹ : 66,7% (128/192) dans le groupe méropénème+vaborbactam versus 57,7% (105/182) dans le groupe pipéracilline/tazobactam, soit une différence entre les deux groupes de 9,0 points (IC_{95%} [-0,9 ; 18,7]).
- dans la population ME¹⁰ : 66,3% (118/178) versus 60,4% (102/169), soit une différence entre les deux groupes de 5,9 points (IC_{95%} [-4,2 ; 16,0]).

Les résultats de cette étude confortent l'efficacité de l'association méropénème+vaborbactam dans le traitement des infections urinaires sévères et apportent des informations sur le profil de tolérance de l'association méropénème+vaborbactam dans une population plus large.

► **Pneumonie nosocomiale (dont une pneumonie acquise sous ventilation mécanique); et infections intra-abdominales compliquées**

Aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée dans ces indications. Ces indications sont fondées sur l'expérience avec le méropénème seul et sur les analyses de la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique du méropénème/vaborbactam.

► **Tolérance**

Globalement, l'association méropénème+vaborbactam (VABOREM) a été bien tolérée dans les études. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études (données groupées chez 322 patients) ont été les céphalées (8,1 %), la diarrhée (4,7 %), les phlébites au site de perfusion (2,2 %) et les nausées (2,2 %). Son profil de tolérance a été comparable à celui du méropénème et aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié avec cette association. La commercialisation de VABOREM (méropénème/vaborbactam) est conditionnée à un plan de gestion des risques afin de contrôler les aspects liés à la sécurité d'emploi, notamment les risques importants d'hypersensibilité grave, de diarrhée associée à *Clostridium difficile*, de convulsions et d'hépatotoxicité ; ainsi qu'un risque important potentiel de développement de résistance. Les informations manquantes concernent le profil de tolérance chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.

► **Discussion**

En conclusion, l'efficacité de l'association méropénème/vaborbactam (administrée à la dose de 2 g/2 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 3 heures) dans le traitement des infections dues à bactéries à Gram négatif (BGN) résistantes aux carbapénèmes est fondée sur des données limitées d'une étude clinique randomisée, ouverte, au cours de laquelle 32 patients ont été traités par VABOREM (méropénème/vaborbactam) et 15 patients ont reçu la prise en charge la plus adaptée pour des infections dues à des bactéries résistantes aux carbapénèmes, essentiellement par production de carbapénémases de type KPC. Globalement, les résultats suggèrent des réponses cliniques plus favorables avec le méropénème+vaborbactam qu'avec le groupe contrôle (meilleur traitement antibiotique disponible) en termes de guérison clinique, d'éradication microbiologique et de mortalité toute cause, avec un profil de tolérance satisfaisant.

⁹ **Population m-MITT (ITT modifiée microbiologiquement)** : patients ITT ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant à la culture d'urine réalisée à l'inclusion un ou des agents pathogènes bactériens $\geq 10^5$ CFU/mL d'urine ou le même agent pathogène bactérien présent dans des cultures concomitantes de sang et d'urine.

¹⁰ **Population ME (microbiologiquement évaluable)** : patients de la population m-MITT respectant les critères de la population cliniquement évaluable (CE).

Son efficacité a été démontrée dans les infections urinaires compliquées, y compris les pyélonéphrites dues à des BGN (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae complex sp*) sensibles au méropénème/vaborbactam.

Son utilisation pour traiter les patients ayant une pneumonie nosocomiale, dont une pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; et pour traiter des patients ayant des infections intra-abdominales compliquées, est fondée sur l'expérience avec le méropénème seul et sur les analyses de la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique du méropénème/vaborbactam.

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 méropénème et/ou au méropénème/vaborbactam en l'absence de mécanismes de résistance acquis :

- Bactéries à Gram négatif : *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia sp.* *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*
- Bactéries à Gram positif : *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus* (isolats sensibles à la méticilline uniquement), *Staphylococcus epidermidis* (isolats sensibles à la méticilline uniquement), *Streptococcus agalactiae*
- Bactéries anaérobies : *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium perfringens*, *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus sp.* (incluant *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*), *Bacteroides caccae*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*.

Par ailleurs, VABOREM n'est pas actif contre les ERC productrices de carbapénémases de type NDM, VIM ou les imipénémase-métallo- β -lactamases ou oxacillinases (OXA)- β -lactamases (β -lactamases de classe B ou D) ; ces carbapénémases n'étant pas inhibées par le vaborbactam (critère de non inclusion dans l'étude TANGO II) ; contre *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes ; et contre les bactéries à Gram positif résistants à la méticilline (*notamment SARM*) ou à la vancomycine (ERV). D'autres antibiotiques doivent être utilisés si ces pathogènes sont connus ou suspectés d'être impliqués dans l'infection.

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

L'intérêt du médicament réside dans la possibilité de traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles au méropénème/vaborbactam et pour lesquels le recours aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC.

Compte tenu des caractéristiques du produit, des données d'efficacité et de tolérance disponibles, bien que limitées ; ainsi que l'expérience clinique avec le méropénème seul, il est attendu un impact supplémentaire de VABOREM sur la morbi-mortalité des 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 par production de carbapénémases de type KPC.

En conséquence, VABOREM (méropénème/vaborbactam) apporte une réponse au besoin médical identifié. Il est attendu un impact sur le parcours de soins et de vie des patients.

06.5 Programme d'études

Sans objet.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

VABOREM (méro-pénème/vaborbactam) est un médicament à prescription hospitalière, ciblant les infections sévères à bactéries à Gram négatif aérobies (entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa*) nécessitant une hospitalisation et une antibiothérapie par voie intraveineuse, et pour lesquels le recours aux carbapénèmes n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC.

La HAS a élaboré des recommandations³ 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.

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> 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> BLSE <i>Attention : ne pas utiliser les concentrations critiques établies pour les cystites</i>	Traitement initial en perfusion à la posologie de 2 grammes 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 gramme 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 continue² 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 Gram négatif (BGN) extrêmement résistant (XDR) ou pan-résistant (PDR) aux antibiotiques, n'a pas été abordée dans ces recommandations.

Place de VABOREM (méropénème/vaborbactam) dans la stratégie thérapeutique :

VABOREM (méropénème/vaborbactam) est un traitement de dernier recours réservé aux patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles au méropénème/vaborbactam et pour lesquelles le recours aux carbapénèmes n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment avec un mécanisme de résistance de type KPC.

VABOREM (méropénème/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*.

Compte tenu des caractéristiques du produit et de la nécessité de restreindre exclusivement son utilisation en dernier recours afin de le préserver, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique, avec réévaluation systématique au bout de 48h après le début du traitement.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 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.
- ▶ Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.
- ▶ 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 dans les infections causées par les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) et résistantes aux carbapénèmes,
- d'un impact attendu sur la morbi-mortalité des 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 par production de carbapénémases de type KPC,
- d'un impact attendu sur le parcours de soins et de vie des patients.

VABOREM (méropénème/vaborbactam) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VABOREM (méropénème/vaborbactam) dans les indications de l'AMM est :

- **important** uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'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, notamment par production de carbapénémases de type KPC ;
- **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.

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, uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'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, notamment par production de carbapénémases de type KPC.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques.

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de son activité *in vitro* sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), notamment de type KPC,

- de l'expérience acquise avec le méropénème, carbapénème largement utilisé dans le traitement des infections nosocomiales sévères dues à des bactéries à Gram négatif,
 - de l'efficacité de l'association méropénème/vaborbactam démontrée dans les infections urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites) de gravité modérée à faible,
 - des données cliniques limitées (étude TANGO II) suggérant une efficacité importante chez des patients atteints d'infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC), essentiellement par production de carbapénémases de type KPC,
 - du fait que l'association méropénème/vaborbactam est un des rares antibiotiques actuels actifs sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases,
- 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.

08.3 Population cible

La population cible de VABOREM (méropénème/vaborbactam) correspond à l'ensemble des patients adultes atteints d'IUc, y compris les pyélonéphrites, d'IIAc, de PN, y compris les PAVM, dues à des bactéries aérobies à Gram négatif lorsque le pathogène responsable de l'infection est une entérobactérie productrice de carbapénémases de type KPC et lorsque l'utilisation de l'association méropénème/vaborbactam est appropriée.

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 l'Enquête Nationale de Prévalence (ENP) des infections nosocomiales (IN) et des traitements anti-infectieux en établissement de santé conduite en 2017¹¹,
- de la base nationale du programme de médicalisation des systèmes d'information-médecine chirurgie obstétrique (PMSI-MCO) de 2019.

En mai et juin 2017, l'enquête nationale de prévalence (ENP) des infections nosocomiales (IN) et des traitements anti-infectieux a inclus 403 établissements de santé et 80 898 patients. Les sites infectieux correspondant aux indications de VABOREM représentaient environ 60% des infections : infection urinaire (28,5%), pneumonie (15,6%), infections du site opératoire touchant un organe - assimilée à une infection intra-abdominale (7,7%) et bactériémie (11,4%).

Une étude prospective nationale réalisée entre novembre 2011 et avril 2012 établit le taux d'incidence des EPC à 0,0041 pour 1 000 journées d'hospitalisation¹². En appliquant ce taux d'incidence au nombre de journée d'hospitalisations en France (120 millions), le nombre d'infections dues à une 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 2013¹³.

Enfin, VABOREM (méropénème/vaborbactam) n'étant recommandé que sur certaines carbapénémases de type KPC, 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 le mécanisme KPC reste minoritaire pour le moment. Mais les données partielles sur la caractérisation des mécanismes de résistance ne permettent pas de

¹¹ Santé Publique France (InVS). Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2017. Juin 2018.

¹² 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.

¹³ Santé Publique France (InVS). Episodes impliquant des EPC en France, de 2004 à 2015. Données du 31 décembre 2015.

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% et une part de OXA-48 de 78%.

En conclusion, la population cible de VABOREM (méro-pénème/vaborbactam) qui correspond aux patients adultes atteints d'infections dues à des EPC de type KPC ne peut pas être déterminée avec précision mais elle peut être estimée de l'ordre de 100 patients par an.

En l'état actuel de la situation épidémiologique, ces chiffres représentent toutefois la limite supérieure de population cible de VABOREM puisque cet antibiotique ne doit être utilisé qu'en cas d'infections à EBLSE documentées sensibles et lorsque l'utilisation de l'association méro-pénème/vaborbactam est appropriée. La taille de la population cible pourrait toutefois être amenée à évoluer en fonction de la prévalence des infections dues à des entérobactéries productrices de carbapénémases de type KPC.

09 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 thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique, avec réévaluation systématique au bout de 48h après le début du traitement.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 8 janvier 2020 Date d'adoption : 22 janvier 2020
Parties prenantes Expertise externe	Non Oui
Présentations concernées	<u>VABOREM, 1 g/1 g poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> Boîte de 6 flacons de 50 mL (34009 301 854 6 9)
Demandeur	MENARINI FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 20 novembre 2018 (procédure centralisée) Dates des rectificatifs et teneur : - 07/01/2019 : modification du RCP sections 7 et 9 suite au transfert d'AMM de Rempex London Ltd à Menarini International Operations Luxembourg S.A. ; - 17/04/2019 : modification du RCP sections 1, 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.1, 6.2, 6.6 suite au changement de nom de cette spécialité de VABOMERE en VABOREM. Spécificités : PGR (cf. paragraphe 8.3.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière (PH)
Classification ATC	J anti-infectieux à usage systémique J01 antibactériens à usage systémique J01D autres antibactériens beta-lactames J01DH carbapénèmes J01DH52 méropénème/vaborbactam

Annexe 1 : Activité des nouveaux agents contre les bactéries à Gram négatif résistants aux carbapénèmes

Doi Y. 2019 – Activité des nouveaux agents contre les bactéries à Gram négatif résistants aux carbapénèmes¹⁴

Agent	Activity					
	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
Ceftolozane-tazobactam	No	No	No	Yes	No	No
Meropenem-vaborbactam	Yes	No	No	No ^a	No	No
Imipenem-cilastatin-relebactam	Yes	No	No	Yes	No	No

Source: *Clinical Infectious Diseases* 2019;69(S7):S565–75

Annexe 2 : Activité In vitro de l'association méropénème + vaborbactam

Pfaller et al. 2018 – Activité *in vitro* de l'association méropénème/vaborbactam en comparaison à celle du méropénème seul¹⁵

Pathogène	Méropénème+ vaborbactam	Méropénème seul
	Pourcentage d'échantillons sensibles (définis selon les standards de la FDA)	
Entérobactérie	99,3	96,9
ERC	73,9	1,8
<i>Escherichia coli</i>	99,8	99,8
BLSE <i>E. coli</i>	99,2	98,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	97,0	88,3
BLSE <i>K. pneumoniae</i>	91,2	65,8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	100,0	99,4
BLSE <i>K. oxytoca</i>	100,0	95,2
<i>Enterobacter cloacae</i> spp. complex	99,8	97,2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	100,0	98,4
Autres <i>Enterobacter</i> spp.	100,0	100,0
<i>Citrobacter koseri</i>	100,0	100,0
<i>Citrobacter freundii</i> spp. complex	100,0	100,0
Autres <i>Citrobacter</i> spp.	100,0	100,0
<i>Proteus mirabilis</i>	99,9	99,7

¹⁴ Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 13 nov 2019;69(Supplement_7):S565-75.

¹⁵ Pfaller MA et al. In vitro activity of meropenem/vaborbactam and characterisation of carbapenem resistance mechanisms among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from the 2015 meropenem/vaborbactam surveillance programme. *International Journal of Antimicrobial Agents* 52 (2018) 144–150.

BLSE <i>P. mirabilis</i>	98,6	98,6
<i>Proteaeae</i> Indole positif	100,0	100,0
<i>Morganella morganii</i>	100,0	100,0
<i>Proteus vulgaris</i>	100,0	100,0
<i>Providencia rettgeri</i>	100,0	100,0
<i>Providencia stuartii</i>	100,0	100,0
<i>Serratia marcescens</i>	99,8	97,8

Source : Pfaller et al. 2018 – d'après tableau 1

Pfaller et al. 2018 – Activité *in vitro* de l'association méropénème/vaborbactam en comparaison à celle du méropénème seul¹²

	CMI ₅₀ (mg/L)	CMI ₉₀ (mg/L)
Pathogène (nombre d'échantillons testés)		
ERC (330)		
méropénème+vaborbactam	0,5	32
méropénème	16	> 32
Productrices de carbapénèmases (292)		
méropénème+vaborbactam	0,5	32
méropénème	32	> 32
Productrices de KPC (206)		
méropénème+vaborbactam	0,25	1
méropénème	32	> 32
Non-productrices de KPC (121)		
méropénème+vaborbactam	16	> 32
méropénème	16	> 32
Productrices d'OXA-48-like (37)		
méropénème+vaborbactam	16	32
méropénème	16	32
Productrices de MBL (52)		
méropénème+vaborbactam	32	> 32
méropénème	32	> 32
Carbapénèmase-négative (38)		
méropénème+vaborbactam	2	16
méropénème	4	16

CMI : concentration minimale inhibitrice

Source : Pfaller et al. 2018 – d'après tableau 3