



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 SEPTEMBRE 2020

imipénème/cilastatine/relebactam

RECARBRIO 500 mg/500 mg/250 mg, poudre pour solution 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 imipénème/cilastatine/relebactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

Place du médicament

RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) est un traitement de dernier recours, au même titre que VABOREM (méro-pénème/vaborbactam), réservé aux patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association imipénème/cilastatine/relebactam et pour lesquels le recours aux carbapénèmes n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment avec un mécanisme de résistance de type KPC.

RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) ne doit pas être utilisé comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des entérobactéries résistantes aux C3G et pour le traitement des infections à *P. aeruginosa*.

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

► 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
Indication concernée	<p>RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) est indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.¹</p>
SMR	<p>IMPORTANT uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association imipénème/cilastatine/relebactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC.</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de son activité <i>in vitro</i> sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases de classe A, à spectre étendu (EBLSE) et notamment de type KPC ; - de l'expérience acquise avec l'imipénème/cilastatine, carbapénème largement utilisé dans le traitement des infections nosocomiales sévères dues à des bactéries à Gram négatif ; - de l'efficacité de l'association imipénème/cilastatine/relebactam démontrée dans les pneumonies nosocomiales de gravité modérée à faible avec un profil de tolérance satisfaisant ; - des données cliniques limitées (étude RESTORE-IMI-1) 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 imipénème/cilastatine/relebactam est un des rares antibiotiques actuels actifs sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases ; <p>la Commission considère que RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) apporte, au même titre que VABOREM (méro-pénème/vaborbactam), une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des infections à entérobactéries sensibles à l'association imipénème/cilastatine/relebactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.</p>
ISP	<p>RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) est susceptible d'avoir, au même titre que VABOREM (méro-pénème/vaborbactam), un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) est un traitement de dernier recours, au même titre que VABOREM (méro-pénème/vaborbactam), réservé aux patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association imipénème/cilastatine/relebactam et pour lesquels le recours aux carbapénèmes n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment avec un mécanisme de résistance de type KPC.</p> <p>RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) ne doit pas être utilisé comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des Entérobactéries résistantes aux C3G et pour le traitement des infections à <i>P. aeruginosa</i>. Il ne doit pas être utilisé en traitement probabiliste mais uniquement sur documentation microbiologique.</p>
Population cible	<p>La population cible de RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) ne peut pas être déterminée avec précision, mais elle peut être estimée de l'ordre de 100 patients par an. Il s'agit de la limite supérieure de population cible, celle-ci pourrait toutefois être amenée à évoluer.</p>

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

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités suite à l'obtention d'une AMM par procédure centralisée le 13 février 2020 dans le « traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées. »

RECARBRIO est une association fixe, qui s'administre par voie intraveineuse, d'imipénème (antibiotique de la classe des carbapénèmes), de cilastatine (limitant le métabolisme rénal de l'imipénème) ; et d'un nouvel inhibiteur de β -lactamase, **le relebactam**.

Le relebactam est un inhibiteur non bêta-lactame des bêta-lactamases de classe A et de classe C : les carbapénémases de *Klebsiella pneumoniae* (KPC), les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et les céphalosporinases produites par *Pseudomonas* (PDC). Le relebactam n'inhibe pas les carbapénémases de classe D telles qu'OXA-48 (carbapénémase la plus fréquente en France) ou les métallo-bêta-lactamases de classe B telles que NDM (New Delhi metallo-) et VIM (Verona integron-encoded metallo-).

L'imipénème/cilastatine est un antibiotique bien connu puisqu'il est désormais utilisé depuis plus de 30 ans en France. Son association au relebactam vise à restaurer l'activité de l'imipénème sur les bactéries à Gram négatif ayant acquis des mécanismes de résistance aux carbapénèmes, en neutralisant un certain nombre de bêta-lactamases, en particulier les KPC.

Le laboratoire sollicite l'inscription dans une indication restreinte de l'AMM, à savoir le : « traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association imipénème/relebactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémase de type KPC. » Toutefois, s'agissant d'une primo-inscription, la Commission doit se prononcer dans l'entièreté de l'indication de l'AMM.

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 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

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

03 POSOLOGIE

« Il est recommandé que RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) soit utilisé pour traiter des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées, uniquement après avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses.

Posologie

Le tableau ci-dessous indique la posologie recommandée pour l'administration intraveineuse chez les patients présentant une clairance de la créatinine (CICr) ≥ 90 et < 150 mL/min (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Tableau : Posologie recommandée pour l'administration intraveineuse chez les patients présentant une clairance de la créatinine (CICr) ≥ 90 et < 150 mL/min¹

Type d'infection	Dose de RECARBRIO (imipénème/ cilastatine/ relebactam)	Fréquence d'administration	Durée de perfusion	Durée de traitement
Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées	500 mg/500 mg/250 mg	Toutes les 6 heures	30 min	Durée en fonction de la localisation de l'infection ²

¹ Calculée selon la formule de Cockcroft-Gault.

² Par exemple, pour les infections urinaires compliquées (IUC) dont les pyélonéphrites, et les infections intra-abdominales compliquées (IIAc), la durée de traitement recommandée est de 5 à 10 jours ; le traitement peut se poursuivre jusqu'à 14 jours. Pour les pneumonies nosocomiales / pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PN/PAVM), la durée de traitement recommandée est de 7 à 14 jours.

La posologie recommandée pour les patients présentant une CICr ≥ 90 et < 150 mL/min peut ne pas être suffisante pour traiter les patients présentant une CICr ≥ 150 mL/min (voir rubrique 4.4 du RCP).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une CICr inférieure à 90 mL/min, une réduction de la posologie de RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) est nécessaire, comme indiqué dans le tableau ci-dessous. Pour les patients ayant une fonction rénale variable, la CICr doit être surveillée.

Tableau : Posologies recommandées pour l'administration intraveineuse chez les patients présentant une CICr < 90 mL/min

Clairance estimée de la créatinine (mL/min)*	Posologie recommandée de Recarbrio (imipénème/cilastatine/relebactam) (mg) [†]
Inférieure à 90 et supérieure ou égale à 60	400/400/200
Inférieure à 60 et supérieure ou égale à 30	300/300/150
Inférieure à 30 et supérieure ou égale à 15	200/200/100
Insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse [‡]	200/200/100

* CICr calculée selon la formule de Cockcroft-Gault.

[†] Administration par voie intraveineuse en 30 minutes toutes les 6 heures.

[‡] L'administration doit être prévue à la suite de l'hémodialyse. L'imipénème, la cilastatine et le relebactam sont éliminés de la circulation pendant l'hémodialyse. Recarbrio est fourni sous forme d'association à dose fixe dans un flacon unique ; la dose de chaque composant sera ajustée dans les mêmes proportions lors de la préparation (voir rubrique 6.6 du RCP).

RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) ne doit être administré chez les patients présentant une CICr inférieure à 15 mL/min que si une hémodialyse est instaurée dans les 48

heures. Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) chez les patients sous dialyse péritonéale.

Insuffisance hépatique

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

Population âgée

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) doit être reconstitué (voir rubriques 6.2, 6.3 et 6.6 du RCP) avant la perfusion intraveineuse. »

04 BESOIN MEDICAL^{2,3,4}

04.1 Infections intra-abdominales compliquées

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

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

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

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

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

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

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

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

04.2 Infections urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites)

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

Cliniquement, il convient de distinguer :

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

Les facteurs de risque de complication des infections urinaires sont :

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

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

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

L'antibiothérapie probabiliste doit tenir compte de ces cibles.

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

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

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

04.3 Pneumopathies nosocomiales

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

Une pneumonie associée à la ventilation mécanique correspond à « toute pneumonie survenant chez un malade dont la respiration est assistée par une machine soit de manière invasive par l'intermédiaire d'un tube endotrachéal ou d'une trachéotomie soit de manière non invasive par

l'intermédiaire d'un masque facial ou d'un autre procédé dans les 48 heures précédant la survenue de l'infection »^{5,6,7}.

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

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

L'antibiothérapie doit être débutée dès le diagnostic posé, sans attendre les résultats microbiologiques (sauf exception). Le choix dépend essentiellement du délai de survenue (pneumonie précoce ou tardive), de l'existence de facteurs de risque de pathogènes multirésistants et de l'existence d'une antibiothérapie antérieure. Il doit également tenir compte du terrain (insuffisance respiratoire chronique, mucoviscidose, immunodépression, neutropénie), de l'écologie du service. La reconnaissance de certains facteurs de risque étiologiques doit permettre une meilleure adéquation de l'antibiothérapie probabiliste : coma et *S. aureus*, immunodépression, utilisation de stéroïdes et *L. pneumophila*, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), ventilation assistée > 5 j, antibiothérapie préalable à large spectre et *P. aeruginosa*, neurochirurgie, 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> † : céfépime ou pipéracilline-tazobactam	Si infection précoce (< 5 jours) et en l'absence de facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † : amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence ou ceftriaxone)	Si infection précoce avec facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † ou si infection tardive (> 5 jours) et sans colonisation à EBLSE céfépime ou ceftazidime ou pipéracilline-tazobactam	Pneumonie avec colonisation à EBLSE qu'elle soit rectale ou respiratoire	
				Si signe de gravité, ou d'immuno-dépression carbapénème (imipénème ou méropénème)	En l'absence de signe de gravité ou d'immuno-dépression Possible bithérapie sans carbapénème comprenant l'amikacine
Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en dehors de la réanimation y compris chez les patients colonisés à EBLSE			Les carbapénèmes sont à éviter pour un premier épisode		

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

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

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

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

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

04.4 Couverture du besoin thérapeutique

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

Pour les bactéries à Gram négatif aérobies (entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa*), le besoin thérapeutique est actuellement couvert par les antibiotiques de la classe des β -lactamines, des fluoroquinolones et des aminosides. Cependant, l'émergence de résistances (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*) est un problème préoccupant. En effet, certaines entérobactéries (en particulier *Enterobacter aerogenes*, *E. coli* et *K. pneumoniae*) sont capables de produire des bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) les rendant résistantes à la plupart des β -lactamines, à l'exception des carbapénèmes. Les résistances acquises aux carbapénèmes sont rares (< 1% des entérobactéries), mais sont de plus en plus identifiées en France depuis 2009. Elles concernent en général des souches de *K. pneumoniae* (ou plus rarement *E. coli*) productrices de carbapénémases, parfois à l'origine d'épidémies dans certains hôpitaux français. Les possibilités thérapeutiques sont alors très restreintes, en raison d'une résistance à quasiment tous les antibiotiques de la famille des β -lactamines. Dans ces situations, des antibiotiques comme la colistine (voire la tigécycline) restaient l'une des seules possibilités thérapeutiques. Parmi les nouveaux antibiotiques⁸ trois antibiotiques associés à des inhibiteurs de bêta-lactamases de dernier recours ciblant ces situations cliniques ont été mis à disposition :

- ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam), pour les infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes notamment par production de carbapénémases de type KPC ou OXA-48⁹,
- VABOREM (méro-pénème/vaborbactam) pour les infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes notamment par production de carbapénémases de type KPC¹⁰,
- ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) pour les infections à *P. aeruginosa* résistantes aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes¹¹.

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

⁸ Mathieu R., Dubée V. Nouveaux antibiotiques. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/aru/nouveaux-antibiotiques>.

⁹ Cf. Avis de la commission de la Transparence du 22 janvier 2020 relatif à la spécialité ZAVICEFTA. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152692/fr/zavicefta.

¹⁰ Cf. Avis de la commission de la Transparence du 22 janvier 2020 relatif à la spécialité VABOREM. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152689/fr/vaborem.

¹¹ Cf. Avis de la commission de la Transparence du 22 janvier 2020 relatif à la spécialité ZERBAXA. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152698/fr/zerbaxa.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) 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.

05.1 Médicaments

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

		Ce médicament peut être utilisé pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée. Traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus.	indications par rapport aux autres carbapénèmes. »	
NEGABAN (témocilline) <i>Eumedica SA</i>	Non Bêta-lactamines – pénicillines à spectre étendu	Chez les adultes et chez les enfants, pour le traitement des infections suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites) ; • des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies. 	<u>Date de l'avis</u> : 1er avril 2015 <u>SMR</u> : Important <u>ASMR</u> : « Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux antibiotiques actuellement recommandés dans la prise en charge des infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites), les infections des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies. » L'intérêt de la témocilline réside dans le fait qu'elle pourrait, dans certaines infections documentées, être utilisée comme alternative aux antibiotiques à spectre large, pour diminuer la pression de sélection de ces antibiotiques et favoriser leur préservation.	Collectivités
TAZOCILLINE (pipéracilline/ tazobactam) et ses génériques <i>Pfizer</i> <i>Fresenius Kabi</i> <i>Sandoz</i> <i>Panpharma</i> <i>Teva Santé</i> <i>Mylan</i>	Non Bêta-lactamines – ureidopénicillines + inhibiteur de β-lactamase	Chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans <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). Traitement des patients présentant une bactériémie associée à l'une des infections listées ci-dessus ou susceptible de l'être. <ul style="list-style-type: none"> ○ Enfants âgés de 2 à 12 ans • Infections intra-abdominales compliquées Ce médicament peut être utilisé dans la prise en charge des enfants neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne.	<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. »	Séc soc : 65%. Collectivités

<p>TIENAM (imipénème/ cilastatine) et ses génériques</p> <p>MSD France Ranbaxy Arrow Génériques Pfizer Fresenius Kabi Mylan Panpharma Actavis</p>	<p>Non Bêta-lactamine - Carbapénèmes</p>	<p>Dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant de 1 an et plus</p> <ul style="list-style-type: none"> • infections intra-abdominales compliquées, • pneumonies sévères, incluant les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique, • infections intra-partum et post-partum, • infections urinaires compliquées, • infections compliquées de la peau et des tissus mous. <p>Ce médicament peut être utilisé chez les patients neutropéniques présentant une fièvre dont l'origine bactérienne est suspectée.</p> <p>Traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections citées ci-dessus.</p>	<p><u>Date de l'avis</u> : 20 avril 2016 <u>SMR</u> : Important <u>ASMR</u> : « La Commission considère que l'apport thérapeutique de TIENAM dans la prise en charge des infections sévères et les infections à germes multi-résistants reste important (ASMR II) ».</p>	<p>Séc soc : 65% Collectivités</p>
<p>TYGACIL (Tigécycline)</p> <p>Pfizer</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>VABOREM (méro pénème/vabor bactam)</p> <p>Menarini France</p>	<p>Oui Bêta- lactamines + inhibiteur de β- lactamase</p>	<p>VABOREM est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - infections des voies urinaires compliquées (IUC), y compris les pyélonéphrites ; - 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 (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP).</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>	<p><u>Date de l'avis</u> : 22 janvier 2020 <u>SMR</u> : <u>Important</u> uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association méropénème/vaborbactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro pénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC ; <u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques. <u>ASMR</u> : « 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</p>	<p>Collectivités</p>

			recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance. »	
ZAVICEFTA (ceftazidime/ avibactam) Pfizer	Non Bêta- lactamines – céphalosporin es de 3^{ème} génération + inhibiteur de β- lactamase	ZAVICEFTA est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes : - Infections intra-abdominales compliquées (IIAc) ; - Infections des voies urinaires compliquées (IVUc), dont les pyélonéphrites ; - Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) ; ZAVICEFTA est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	<u>Date de l'avis</u> : 22 janvier 2020 <u>SMR</u> : <u>Important</u> dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC ou OXA-48 ; <u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques. <u>ASMR</u> : « la Commission considère que ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des infections à entérobactéries sensibles à la ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance. »	Collectivités
ZERBAXA (ceftolozane/tazobac tam) MSD France	Non Bêta- lactamines – céphalosporin es de 3^{ème} génération + inhibiteur de β- lactamase	ZERBAXA est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes : - Infections intra abdominales compliquées ; - Pyélonéphrites aiguës ; - Infections urinaires compliquées ; - Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.	<u>Date de l'avis</u> : 22 janvier 2020 <u>SMR</u> : <u>Important</u> dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à <i>P. aeruginosa</i> sensibles au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance ; <u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques. <u>ASMR</u> : « la Commission considère que ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des infections à <i>P. aeruginosa</i> sensibles au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-	Collectivités

			cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance. »	
--	--	--	---	--

*classe pharmaco-thérapeutique

La spécialité FETCROJA (cefiderocol) qui dispose d'une AMM dans la même situation clinique que RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent. Néanmoins, la CT souligne qu'elle n'a pas encore évalué la spécialité FETCROJA (cefiderocol).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents. Parmi ces spécialités, il convient de noter que comme la spécialité RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam), les spécialités TYGACIL (tigécycline), COLIMYCINE (colistine), VABOREM (méro-pénème/vaborbactam), ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam), ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam), et FETCROJA (cefiderocol) sont des antibiotiques de dernier recours lorsque les autres médicaments ne sont pas appropriés (en cas de résistance notamment).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les données de cette rubrique reposent sur les informations transmises par le laboratoire exploitant RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam).

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

Etats-Unis : la spécialité RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) dispose d'une AMM pour l'indication suivante : « RECARBRIO is a combination of imipenem, a penem antibacterial, cilastatin, a renal dehydropeptidase inhibitor, and relebactam, a betalactamase inhibitor, indicated in patients 18 years of age and older who have limited or no alternative treatment options, for the treatment of the following infections caused by susceptible gram-negative bacteria: • Complicated urinary tract infections, including pyelonephritis (cUTI) (1.1) • Complicated intra-abdominal infections (cIAI) (1.2) Approval of these indications is based on limited clinical safety and efficacy data for RECARBRIO. (1.1, 1.2, 14) To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of RECARBRIO and other antibacterial drugs, RECARBRIO should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by bacteria. (1.3) »

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) dans le traitement des infections dues à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes par production de carbapénémase de type KPC s'appuie principalement sur les résultats de l'étude de phase III RESTORE-IMI-1¹². Cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* l'association imipénème/cilastatine + colistine a été réalisée de manière descriptive chez des patients atteints d'une infection à bactérie à Gram négatif résistante à l'imipénème.

Le laboratoire a fourni également l'étude de phase III RESTORE-IMI-2, de non-infériorité, contrôlée *versus* pipéracilline/tazobactam, randomisée, en double aveugle, réalisée chez des patients adultes atteints d'une pneumonie acquise à l'hôpital (ventilée ou non), population plus large que le champ du remboursement demandé et l'AMM actuelle.

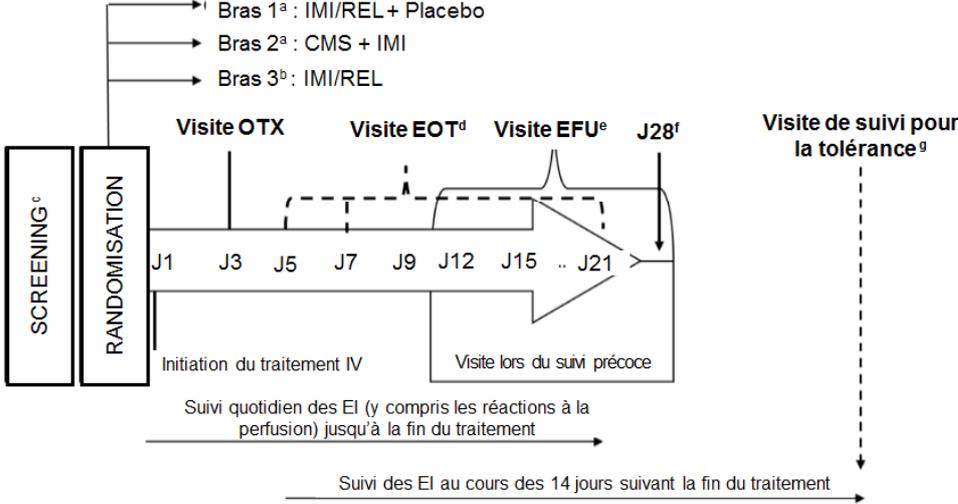
Une synthèse de l'activité *in vitro* de l'association imipénème/cilastatine/relebactam sur les entérobactéries productrices de carbapénémase de type KPC a été également versée au dossier (Cf. Annexe 2).

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude pivot de phase III : RESTORE-IMI-1

Référence	RESTORE-IMI-1 ¹²
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02452047
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association imipénème/cilastatine/relebactam (IMI/REL) <i>versus</i> l'association imipénème/cilastatine + colistine (IMI + CMS) chez des patients atteints d'une infection à bactérie à Gram négatif résistante à l'imipénème.
Type de l'étude	Etude de phase III, descriptive, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative <i>versus</i> imipénème/cilastatine + colistine (IMI + CMS). La randomisation était stratifiée sur le type d'infection.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} visite du 1 ^{er} patient) : 31 octobre 2015 Date de la dernière visite du dernier patient : 18 septembre 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 31 octobre 2017 Etude conduite dans 35 centres dans 17 pays dont 18 centres européens dans 8 pays européens (Estonie, Allemagne, Grèce, Italie, Lettonie, Lituanie, Roumanie et Ukraine).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Homme ou femme hospitalisé(e) âgé(e) ≥ 18 ans- Diagnostic confirmé d'une infection bactérienne nouvelle, persistante ou progressive nécessitant un traitement antibiotique par voie IV et concernant au moins l'un des types d'infections suivants :<ul style="list-style-type: none">o Pneumonie acquise à l'hôpital (PAH) ou pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM),o Infection intra-abdominale compliquée (IIAc),o Infection urinaire compliquée (IUc),- Culture réalisée à partir du site d'infection principal dans la semaine suivant l'inclusion et indiquant que le pathogène rempli les critères suivants :<ul style="list-style-type: none">o Groupes 1 et 2 : bactérie à Gram négatif, imipénème/cilastatine-résistante (IMI-R), IMI/REL-sensible et colistine-sensible

¹² Motsch J, et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-non susceptible Bacterial Infections. Clin Infect Dis. 2019 Aug 10.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Groupe 3 : bactérie à Gram négatif, IMI-R, IMI/REL-sensible et colistine-R.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Score APACHE II¹³ > 30 à l'inclusion, - PAH/PAVM : infection causée par une obstruction connue, - IUc : obstruction complète d'une partie de l'appareil urinaire, reflux vésico-urétéral, - Clairance à la créatinine estimée ou actuelle < 15 ml/min ou sous hémodialyse ou dialyse péritonéale au moment de l'inclusion, - Patients pour lesquels il était possible d'anticiper un traitement concomitant avec un agent antimicrobien systémique couvrant le spectre des bactéries à Gram négatif d'intérêt (i.e. Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas spp.</i> et bacille anaérobie à Gram négatif), - Groupes 1 et 2 uniquement : patients recevant un traitement par colistine par voie systémique pendant > 24h au cours des 72 heures précédant l'instauration du traitement à l'étude.
Schéma de l'étude	 <p> ^a Patients avec une infection bactérienne impénème-R mais sensible à IMI/REL ainsi qu'à la colistine. ^b En plus des 54 patients randomisés, les patients éligibles avec une infection bactérienne documentée impénème-R et colistine-R (mais sensible à IMI/REL) ont été inclus dans un 3^{ème} groupe non randomisé afin de recevoir IMI/REL. ^c La visite de screening devait avoir lieu moins de 24 heures avant la randomisation. Le screening et la randomisation pouvaient être réalisés le même jour. ^d La visite de fin de traitement (EOT) devait avoir lieu dans les 24 heures après la dernière dose de traitement par voie IV. ^e La visite de suivi précoce (EFU) avait lieu dans les 5 à 9 jours suivant la fin du traitement (jusqu'à + 2 jours). La visite EFU et à J28 pouvaient être combinées tant que la fenêtre pour réaliser ces visites était respectée. ^f 28 jours (jusqu'à + 3 jours) suivant la randomisation. ^g Si la visite à J28 avait lieu avant les 14 jours suivant EOT, une visite de suivi pour la tolérance devait être réalisée. </p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 2:1) pour recevoir :</p> <p>Groupe 1 (IMI/REL) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Imipénème / cilastatine / relebactam : 500 mg / 500 mg / 250 mg par voie IV toutes les 6 heures pendant 5 ou 7 jours et jusqu'à 21 jours - placebo : par voie IV, dose de charge suivie, après 12 heures d'une dose d'entretien toutes les 12h pendant 5 ou 7 jours et jusqu'à 21 jours <p>Groupe 2 (IMI + CMS) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - imipénème / cilastatine : 500 mg / 500 mg par voie IV toutes les 6 heures pendant 5 ou 7 jours et jusqu'à 21 jours

¹³ Score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) est défini par 12 variables physiologiques qui constituent l'Acute Physiology Score (APS) auxquels s'ajoutent l'âge et un certain nombre de maladies préexistantes. Chaque variable physiologique est évaluée pendant les 24 premières heures d'hospitalisation en réanimation et affectée d'une valeur allant de 0 (zone de normalité) à 4 (valeur la plus anormale). Un score élevé correspond à un stade de la maladie plus grave et un risque de décès plus élevé (score allant de 0 à 71 points).

	<p>- colistine (ou colistiméthate de sodium) : dose de charge de 300 mg suivi, après 12h, d'une dose d'entretien (150 mg) toutes les 12h Les doses d'imipénème / cilastatine et de colistine sont conformes à leur RCP.</p> <p>Quel que soit le groupe, la durée minimum de traitement était de 5 jours (pour les IIAc et les IUc) ou 7 jours (pour les pneumonies acquises à l'hôpital et les PAVM) et la durée maximum de traitement était de 21 jours.</p> <p><u>Groupe 3 :</u></p> <p>- imipénème / cilastatine / relebactam : 500 mg / 500 mg / 250 mg par voie IV toutes les 6 heures pendant 5 ou 7 jours et jusqu'à 21 jours <i>Trois patients ont été inclus dans le groupe 3 en ouvert, non randomisé. Ce groupe ne sera pas décrit dans le cadre de ce dossier compte-tenu de son nombre restreint de patients.</i></p> <p><u>Traitements concomitants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - vancomycine IV, daptomycine IV, ou linézolide IV pour traiter une infection à <i>S. aureus</i> résistant à la méticilline (SARM) documentée ou suspectée. - linézolide IV ou daptomycine IV pour traiter une infection documentée ou suspectée à <i>Enterococcus spp</i> résistant à la vancomycine. - triméthoprime/sulfaméthoxazole ou autre traitement standard pour la prophylaxie d'une infection opportuniste (ex. <i>P. jiroveci</i>) chez les patients immunodéprimés.
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Pourcentage de patients avec une réponse globale favorable évaluée dans la population microbiologique modifiée en intention de traiter (mMITT) pour chaque type d'infection, de la façon suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> o PAH /PAVM : survie à 28 jours, o IIAc : réponse clinique favorable (i.e. guérison maintenue ou guérison) à 28 jours, o IUc, critère composite évalué à la visite EFU : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Réponse clinique favorable : guérison maintenue ou guérison, ▪ Réponse microbiologique favorable : maintien de l'éradication microbiologique. <p>Les définitions des réponses cliniques (guérison maintenue ou guérison) et microbiologiques sont présentées en Annexes 3 et 4.</p>
<p>Principaux critères de jugement secondaires exploratoires</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients avec une réponse clinique favorable à 28 jours après l'instauration du traitement par voie IV, - Taux de mortalité toutes causes confondues au cours des 28 jours suivant l'instauration du traitement.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Il était prévu qu'environ 54 patients avec une infection due à une bactérie non sensible à l'imipénème soient randomisés (ratio 2 :1) dans l'étude, soit environ 36 patients dans le groupe IMI/REL et 18 patients dans le groupe IMI + CMS afin d'obtenir un minimum de 45 patients (15 pour chaque type d'infection) répondant aux critères d'inclusion de la population mMITT.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u></p> <p>Les intervalles de confiance à 95 % (IC_{95%}) entre les groupes ont été calculés pour les paramètres d'efficacité en utilisant la méthode Agresti & Coull. Les IC_{90%} entre les groupes pour le critère principal et les principaux critères secondaires ont été calculés en utilisant la méthode stratifiée de Miettinen et Nurminen, une méthode asymptotique et inconditionnelle. Les estimations entre les groupes ont été stratifiées par type d'infection, le cas échéant.</p> <p><u>Gestion des données manquantes</u></p> <p>Pour l'évaluation du critère de jugement principal dans la population mMITT et pour les critères de jugement secondaires et exploratoires, tout patient n'ayant pas été évalué pour un paramètre spécifique lors d'une visite particulière a été considéré comme un "échec" pour ce paramètre.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population microbiologiquement modifiée en intention de traiter (mMITT) définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement IV et pour lesquels au moins 1 bactérie à Gram négatif, résistante à l'imipénème,

sensible à la colistine et sensible à IMI/REL a été confirmée (principale population pour les analyses d'efficacité).

- **Population per protocol (PP)** définie par les patients de la population mMITT répondant également aux critères suivants :
 - o Répondant aux critères diagnostic d'importance pour l'inclusion dans l'étude,
 - o N'ayant pas de déviation importante au protocole qui pourrait impacter l'évaluation de l'efficacité,
 - o Ayant reçu la durée minimum de traitement de l'étude,
- **Population ASaT** (« All-Subjects-as-Treated ») définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement.
- **Population microbiologiquement modifiée en intention de traiter supplémentaire (SmMITT)** définie par les patients de la population mMITT pour lesquels le pathogène à l'inclusion remplissait les critères de sensibilité selon les critères d'interprétation utilisés par les laboratoires locaux.

Principaux amendements au protocole

- Amendement #1 du 27 juillet 2015 : le protocole a été révisé afin de permettre une augmentation « potentielle » des inclusions pour les 3 strates d'infection afin qu'une strate qui aurait déjà inclus le nombre de patients prévu puisse continuer à inclure des patients jusqu'à ce que les autres strates aient atteint le nombre de patients attendus. Cet amendement a été mis en place car les patients ayant une pneumonie étaient inclus plus rapidement que les patients ayant un autre type d'infection.
- Amendement #2 du 3 avril 2017 : La durée du traitement à l'étude de plus de 21 jours doit être approuvée par le sponsor de l'étude.
- Amendement #3 du 11 septembre 2017 : ajout d'une comparaison entre les groupes pour l'analyse du critère principal et des critères secondaires clés, ajout de précision sur les antibiotiques autorisés pour une meilleure compréhension, ajout d'une clarification sur les critères de la population mMITT pour les patients avec une infection polymicrobienne.

L'ensemble des amendements a eu lieu avant la date d'extraction des données pour l'analyse principale.

Résultats :

► Effectifs

Au total 47 patients ont été randomisés (ratio 2 :1) dans le groupe IMI/REL et placebo (n = 31) ou le groupe IMI + CMS (n = 16). Parmi les patients randomisés, 16 avaient une PAH ou PAVM, 8 avaient une IIAC et 23 avaient une IUc ; et 31/47 patients ont rempli les critères pour la population mMITT (population pour l'analyse principale) (Tableau 1).

Tableau 1. Population analysée par strate de site d'infection

Site d'infection	Population	Groupe IMI/REL + placebo (N = 31)	Groupe IMI + CMS (N = 16)	Total (N = 47)
PAH/PAVM	Globale	10	6	16
	mMITT	8	3	11
	SmMITT	8	4	12
	PP	5	1	6
IIAC	Globale	5	3	8
	mMITT	2	2	4
	SmMITT, n(%)	5	3	8
	PP	1	0	1
IUc	Globale	16	7	23
	mMITT	11	5	16
	SmMITT	15	6	21
	PP	9	4	13

IMI = imipénème/cilastatine ; REL = relebactam ; CMS = colistiméthate sodique ; PAH = pneumonie acquise à l'hôpital ; PAVM = pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; IIAC = infection intraAbdominale compliquée, IUc = infection urinaire compliquée, mMITT = population microbiologiquement modifiée en intention de traiter ; SmMITT = population microbiologiquement modifiée en intention de traiter supplémentaire ; PP = population per protocol.

Dans les deux groupes de traitement, la raison principale de l'arrêt du traitement expérimental a été la survenue d'un événement indésirable. La raison principale de l'arrêt d'étude précoce a été le décès. Les arrêts de traitement ont été moins fréquents dans le groupe IMI/REL + placebo que dans le groupe IMI + CMS (12,9 % versus 31,3 %) (Tableau 2).

Tableau 2. Répartition des patients inclus

	Groupe IMI/REL + placebo (N = 31)	Groupe IMI + CMS (N = 16)
Complétude à l'étude, n (%)	27 (87,1)	11 (68,8)
Patients ayant arrêté l'étude précocement, n (%)	4 (12,9)	5 (31,3)
<i>EI</i>	0 (0,0)	1 (6,3)
<i>Décès</i>	1 (3,2)	3 (18,8)
<i>Perdu de vue</i>	1 (3,2)	1 (6,3)
<i>Décision du médecin</i>	1 (3,2)	0 (0,0)
<i>Retrait à la demande du patient</i>	1 (3,2)	0 (0,0)
Complétude au traitement, n (%)	27 (87,1)	11 (68,8)
Patients ayant arrêté le traitement, n (%)	4 (12,9)	5 (31,3)
<i>EI</i>	0 (0,0)	3 (18,8)
<i>Décès</i>	0 (0,0)	1 (6,3)
<i>Décision du médecin</i>	2 (6,5)	1 (6,3)
<i>Echec du traitement</i>	1 (3,2)	0 (0,0)
<i>Retrait à la demande du patient</i>	1 (3,2)	0 (0,0)

CMS : colistiméthate sodique ; EI : événement indésirable ; IMI : imipénème/cilastatine ; REL = relebactam.

▀ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients à l'inclusion ont été comparables entre les groupes, à l'exception de l'âge (53,6 ans en moyenne dans le groupe IMI/REL versus 63,3 ans dans le groupe IMI + CMS) ; la majorité des patients étant de sexe masculin (64,5 %) et d'origine caucasienne (83,9 %).

Le statut rénal était normal ou légèrement altéré pour 74,2 % (23/31) des patients à l'inclusion (clairance de la créatinine \geq 60 ml/min).

Le score APACHE II moyen était de 11,5 (\pm 7,3) correspondant à une infection peu sévère dans la majorité des cas (71,0% des patients ayant un score APACHE II \leq 15). La majorité des patients était atteint d'une infection mono-microbienne (96,8 %).

L'agent pathogène le plus fréquemment identifié à l'inclusion a été *P. aeruginosa* (77,4 % des patients), suivi par *K. pneumoniae* (12,9 %). La bêta-lactamase la plus fréquemment identifiée était de classe A (type TEM et CTX-M dans 32 et 35% respectivement) ou C (type PDC dans 77,4 %) ; et une carbapénémase de type KPC n'a été identifiée seulement que chez 5 patients (16,1%) ce qui limite la portée des résultats dans cette population d'intérêt qui représente la principale cible du produit (Tableau 3).

Tableau 3. Description et quantification des pathogènes producteurs de beta-lactamases identifiés (population m-MITT)

	Groupe IMI/REL + placebo (N = 21)	Groupe IMI + CMS (N = 10)	Total (N = 47)
Pathogènes, n (%)			
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (3,2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (3,2)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (3,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (14,3)	1 (10,0)	4 (12,9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16 (76,2)	8 (80,0)	24 (77,4)
β-lactamases, n (%)			
Classe A			
*Older spectrum β-lactamases			
SHVe	2 (9,5)	1 (10,0)	3 (9,7)
TEM	7 (33,3)	3 (30,0)	10 (32,3)
*Extended spectrum β-lactamases			
CTX-M	7 (33,3)	4 (40,0)	11 (35,5)
SHVe	1 (4,8)	0	1 (3,2)
VEB	0	0	0
*Serine carbapenemases			
KPC	4 (19,0)	1 (10,0)	5 (16,1)
Classe C			
*Chromosomal AmpC			
PDC	16 (76,2)	8 (80,0)	24 (77,4)
*Plasmid-mediated AmpC			
ACT	0	0	0
CMY	1 (4,8)	0	1 (3,2)
DHA	1 (4,8)	0	1 (3,2)
Classe D			
OXA-48	0	1 (10,0)	1 (3,2)

CMS : colistiméthate sodique ; IMI : imipénème/cilastatine ; REL = relebactam.

► Critère de jugement principal évalué par investigateurs, population mMITT

Le pourcentage de réponse globale favorable a été du même ordre entre les deux groupes de traitement : 15/21 (71,4 %) dans le groupe IMI/REL + placebo *versus* 7/10 (70,0 %) dans le groupe IMI + CMS.

Les analyses par site d'infection confortent ceux de l'analyse globale pour les patients atteints d'un PAH ou PAVM (7/8 [87,5 %] *versus* 2/3 [66,7 %]) et les patients atteints d'une IUc (8/11 [72,7 %] *versus* 5/5 [100 %]). En revanche aucune réponse favorable n'a été observée chez les patients atteints d'une IIAc (0/2 *versus* 0/2).

Cependant, ces données sont très limitées et ne permettent pas de conclure de manière robuste sur la quantité d'effet notamment selon le site d'infection (Tableau 4).

Tableau 4. Réponse globale favorable (population mMITT)

	Groupe IMI/REL + placebo (N = 21)		Groupe IMI + CMS (N = 10)		Différence non ajustée %	Différence ajustée % [IC _{90%}] [‡]
	n	% [IC _{95%}] [†]	n	% [IC _{95%}] [†]		
Réponse globale favorable[§]	15	71,4 [49,8 ; 86,4]	7	70,0 [39,2, 89,7]	1,4	- 7,3 [- 27,5 ; 21,4]
PAH/PAVM	7/8	87,5 [50,8; 99,9]	2/3	66,7		20,8
IIAc	0/2	0,0	0/2	0,0		0,0
IUc	8/11	72,7 [42,9;90,8]	5/5	100 [51,1;100,0]		-27,3 [-52,8;12,8]

CMS = colistiméthate sodique ; IIAc = infection intra-abdominale compliquée ; IC = Intervalle de confiance ; IUc = infection urinaire compliquée ; IMI = imipénème ; N = le nombre de patients dans la population mMITT dans chaque strate ; n/m = le nombre de patients avec une évaluation favorable/ le nombre de patients avec une évaluation ; PAH = pneumonie acquise à l'hôpital ; PAVM = pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; REL = relebactam ; EFU = suivi précoce (jours 5 à 9 après la fin du traitement).

Les IC ne seront pas présentés si le nombre de patient évalué est inférieur à 4.

[†] IC_{95%} sont calculés sur la base de la méthode de Agresti & Coull.

[‡] Les différences moyennes ajustées et leur IC_{90%} sont calculées à partir de la méthode de Miettinen & Nurminen et stratifiés sur le site de l'infection.

§ Réponse globale : (a) survie à 28 jours post-randomisation pour les patients avec une PAH/PAVM, (b) réponse clinique à 28 jours post-randomisation pour les patients avec une IIAc, et (c) réponse composite clinique et microbiologique à la visite EFU pour les patients avec une IUc.

► Critères de jugement secondaires exploratoires

Les résultats suivants sont présentés à titre indicatif car aucune analyse statistique contrôlant le risque alpha n'était prévue au protocole.

Globalement, ils ont suggéré des réponses cliniques plus favorables dans le groupe IMI/REL que dans le groupe IMI + CMS. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence au regard des faibles effectifs (Tableau 5).

Tableau 5. Réponse clinique favorable et mortalité toutes causes confondues à J28 (population mMITT)

	Groupe IMI/REL + placebo (N = 21)		Groupe IMI + CMS (N = 10)		Différence non ajustée %	Différence ajustée % [IC90%]‡
	n	% [IC95%]†	n	% [IC95%]†		
Réponse clinique favorable à J28	15	71,4 [49,8 ; 86,4]	4	40,0 [16,7 ; 68,8]	31,4	26,3 (1,3; 51,5)
Mortalité toutes causes confondues à J28	2	9,5 [1,4 ; 30,1]	3	30,0 [10,3 ; 60,8]	-20,5	-17,3 (-46,4; 6,7)

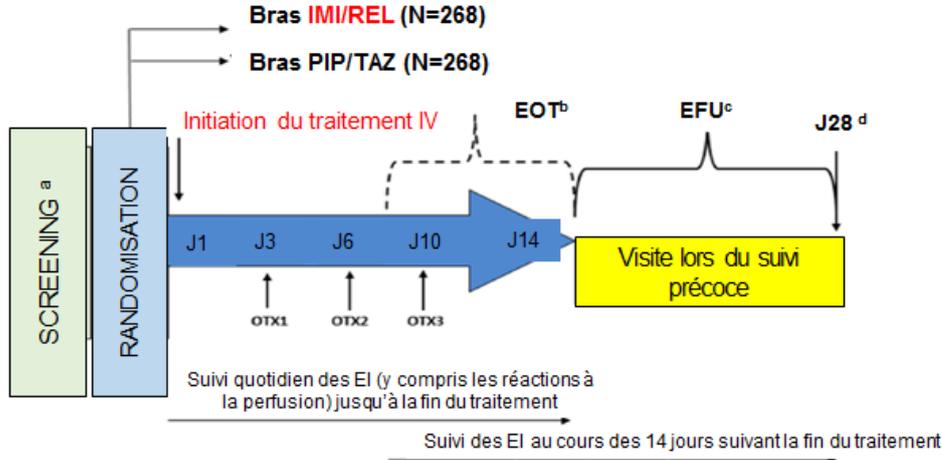
CMS = colistiméthate sodique ; IC = Intervalle de confiance ; IMI = imipénème ; REL = relebactam.

† IC_{95%} sont calculés sur la base de la méthode de Agresti & Coull.

‡ Les différences moyennes ajustées et leur IC_{90%} sont calculées à partir de la méthode de Miettinen & Nurminen et stratifiés sur le site de l'infection.

7.1.2 Etude de phase III : RESTORE-IMI-2

Référence	
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02493764
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de l'association imipénème/cilastatine/relebactam (IMI/REL) <i>versus</i> pipéracilline/tazobactam (PIP/TAZ) en termes d'efficacité chez des patients ayant une pneumonie acquise à l'hôpital (PAH) ou une pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM).
Type de l'étude	Etude de phase III, de non-infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparatif <i>versus</i> pipéracilline/tazobactam. La randomisation était stratifiée sur le statut de ventilation et le score APACHE II à l'inclusion (< 15 vs. ≥ 15).
Date et durée de l'étude	Date de début de l'étude (1 ^{ère} visite du 1 ^{er} patient) : 28 janvier 2016 Date de fin de l'étude (dernière visite du dernier patient) : 3 avril 2019 Date de gel des données : 22 juillet 2019 L'étude a été conduite dans 120 centres dans 28 pays (dont 5 centres en France ayant inclus 34 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Homme ou femme âgé(e) ≥ 18 ans ; - PAH ou PAVM nécessitant un traitement antibiotique par voie IV ; - Symptômes cliniques et radiologiques apparaissant après au moins 48 heures d'hospitalisation ou au cours des 7 jours suivant la sortie de l'hôpital (pour les PAH) ou au moins 48 heures après une ventilation mécanique (pour les PAVM) ; - Prélèvement des voies respiratoires inférieures réalisé à l'inclusion ou dans les 48 heures suivant le screening ; - Infection connue ou suspectée, causée par des pathogènes sensibles aux traitements à l'étude selon l'avis de l'investigateur.
Principaux critères de non-inclusion, notamment	<ul style="list-style-type: none"> - Prélèvement des voies respiratoires inférieures montrant la présence de cocci à Gram positif uniquement ; - PAH ou PAVM causée par une obstruction (cancer du poumon ou autre obstruction connue) ; - Tumeur carcinoïde ou syndrome carcinoïde ; - Immunosuppression active (traitement immunosuppresseur ou maladie avec une immunodéficience) ;

	<ul style="list-style-type: none"> - Survie estimée à moins de 72 heures ; - Maladie ou infection concomitante qui, selon l'opinion de l'investigateur, pourrait empêcher l'évaluation de la réponse thérapeutique (par ex : tuberculose active, mucoviscidose, infection fongique disséminée, etc...) ; - Traitement antibactérien de la PAH/PAVM reçu pendant une durée continue de plus de 24 heures au cours des 72 heures précédant l'inclusion ; - Clairance de la créatinine < 15 ml/min, hémodialyse ou dialyse péritonéale.
<p>Schéma de l'étude</p>	 <p>Bras IMI/REL (N=268) Bras PIP/TAZ (N=268)</p> <p>Initiation du traitement IV</p> <p>EOT^b</p> <p>EFU^c</p> <p>J28^d</p> <p>J1 J3 J6 J10 J14</p> <p>OTX1 OTX2 OTX3</p> <p>Visite lors du suivi précoce</p> <p>SCREENING^a</p> <p>RANDOMISATION</p> <p>Suivi quotidien des EI (y compris les réactions à la perfusion) jusqu'à la fin du traitement</p> <p>Suivi des EI au cours des 14 jours suivant la fin du traitement</p> <p>^a La visite de screening devait avoir lieu ≤ 48h avant la randomisation. ^b La visite de fin de traitement (EOT) devait avoir lieu ≤ 24h après la dernière dose de traitement IV. ^c 7 à 14 jours (jusqu'à 2 jours additionnels) après la fin du traitement. La visite de suivi précoce (EFU) et la visite à J28 pouvaient être combinées du moment que l'observance des fenêtres pour les visites était maintenue pour ces 2 visites. ^d 28 jours (jusqu'à 3 jours additionnels) après la randomisation.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe IMI/REL : <ul style="list-style-type: none"> o Imipénème/cilastatine/relebactam : à la posologie de 500 mg/500 mg/250 mg, en perfusion de 30 minutes, toutes les 6 heures - Groupe PIP/TAZ : <ul style="list-style-type: none"> o Pipéracilline/tazobactam : à la posologie de 4 000 mg/500 mg, en perfusion de 30 minutes, toutes les 6 heures <p>La durée du traitement était comprise entre 7 jours (minimum) et 14 jours (maximum).</p> <p><u>Traitements concomitants :</u> Un traitement empirique par linézolide était administré jusqu'à l'obtention des résultats de la culture réalisée à l'inclusion et montrant l'absence de SARM.</p>
<p>Critères de jugement principaux</p>	<p>Deux critères principaux étaient définis :</p> <p><u>Critère principal FDA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalité toutes causes à 28 jours (sur la population MITT) évaluée par les investigateurs. <p><u>Critère principal EMA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponse clinique (i.e. guérison maintenue ou guérison, cf. définition en Annexe 5) lors de la visite de suivi précoce (EFU) (sur la population MITT) évaluée par les investigateurs.
<p>Principaux critères de jugement secondaires exploratoires</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalité toutes causes lors de la visite EFU (populations MITT et mMITT) et lors de la visite à J28 (population mMITT) ; - Réponse clinique lors des différentes visites de l'étude ; - Réponse microbiologique définie par l'éradication du pathogène identifié à l'inclusion lors de la visite EOT et EFU dans les populations mMITT et microbiologique évaluable (ME) ; - Tolérance.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Afin de rejeter l'hypothèse nulle de la non-infériorité sur la mortalité toutes causes à 28 jours, avec une puissance de 90% et en considérant un taux de mortalité réel de 15% dans chaque groupe, il a été calculé qu'il était nécessaire de randomiser 268 patients dans chaque groupe (risque alpha unilatéral de 2,5%).</p>

	<p>En prenant en compte un taux réel de réponse clinique de 60% pour PIP/TAZ et IMI/REL (risque alpha unilatéral de 2,5%), une taille d'échantillon de 268 patients par groupe permet de rejeter l'hypothèse nulle de la NI sur la réponse clinique avec une puissance de 84%.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse des critères de jugement</u> La comparaison du groupe IMI/REL au groupe PIP/TAZ pour le critère de jugement principal (mortalité toutes causes) et le critère de jugement secondaire clé (réponse clinique) a été réalisée à partir de la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée.</p> <p>Les patients avec une donnée manquante à une visite donnée étaient considérés comme « indéterminés » et étaient alors considérés comme un échec pour la réponse clinique.</p> <p>Une approche séquentielle a été réalisée afin de maintenir un risque d'erreur de type I à 0,050 entre le critère principal et le critère secondaire clé.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population en intention de traiter modifiée (MITT) : définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et n'ayant pas uniquement des cocci à Gram positif identifiés sur le prélèvement des voies respiratoires inférieures. - Population microbiologiquement MITT (mMITT) : définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et n'ayant pas uniquement des cocci à Gram positif et ayant un pathogène identifié à l'inclusion comme la cause de la PAH/PAVM et pour lequel IMI/REL a montré qu'il avait une activité antibactérienne. - Population cliniquement évaluable (CE) : sous-ensemble de la population MITT répondant également aux critères suivants : patients remplissant les critères diagnostic importants pour l'inclusion dans l'étude, n'ayant pas de déviation importante au protocole pouvant impacter l'évaluation de l'efficacité, ayant reçu la durée minimum de traitement par voie IV, et ayant une évaluation de l'efficacité à un moment donné. - Population microbiologiquement évaluable (ME) : sous-ensemble de la population CE répondant également aux critères suivants : patients ayant un pathogène identifié à l'inclusion comme la cause de la PAH/PAVM et sensible à IMI/REL, et des résultats de la culture provenant d'un prélèvement des voies respiratoires inférieures à un temps donné. - Population de tolérance (« all subject as treated » [ASaT]) : définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. <p><u>Principaux amendements au protocole :</u> Amendement #1 du 09/06/2015 : suite à un retour de la FDA, ajout du critère d'exclusion suivant : « prélèvement des voies aériennes supérieures réalisé à l'inclusion ne montrant que des cocci à Gram positif ».</p>

Résultats :

► Effectifs

Un total de 537 patients a été randomisé (ratio 1:1) dans le groupe imipénème/cilastatine/relebactam (n = 268) ou le groupe pipéracilline/tazobactam (n = 269). Six patients randomisés n'ont pas été analysés dans la population MITT pour les raisons suivantes : traitement non administré (n = 2), prélèvement montrant uniquement des cocci à Gram positif (n = 3) et résultats microscopiques manquants (n = 1).

Les différentes populations d'analyse sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6. Population d'analyse

Populations	Groupe IMI/REL n (%)	Groupe PIP/TAZ n (%)	Total n (%)
Population randomisée	268 (100)	269 (100)	537 (100)
Population MITT*	264 (98,5)	267 (99,3)	531 (98,9)
Population mMITT	215 (80,2)	218 (81,0)	433 (80,6)
Population CE	146 (54,5)	144 (53,5)	290 (54,0)
Population ME	120 (44,8)	117 (43,5)	237 (44,1)
Population ASaT	266 (99,3)	269 (100)	535 (99,6)

ASaT = population tous patients traités ; CE = population cliniquement évaluable ; IMI = imipénème/cilastatine ; ME = microbiologiquement évaluable ; MITT = population en intention de traiter modifiée ; mMITT = population microbiologiquement modifiée en intention de traiter ; PIP/TAZ = pipéracilline/tazobactam ; REL = relebactam.

*Population d'analyse pour l'efficacité.

La majorité des patients a terminé l'étude. La principale raison de l'arrêt prématuré de l'étude a été le décès. Les principales raisons de l'arrêt prématuré du traitement ont été l'échec, les événements indésirables et les décès (Tableau 7).

Tableau 7. Répartition des patients inclus

	Groupe IMI/REL (N = 268)	Groupe PIP/TAZ (N = 269)	Total (N = 537)
Complétude à l'étude, n (%)	185 (69,0)	187 (69,5)	372 (69,3)
Patient ayant arrêté l'étude précocement, n (%)	83 (31,0)	82 (30,5)	165 (30,7)
Événements indésirables	2 (0,7)	2 (0,7)	4 (0,7)
Décès	44 (16,4)	58 (21,6)	102 (19,0)
Perdue de vue	2 (0,7)	1 (0,4)	3 (0,6)
Non-respect du protocole	6 (2,2)	7 (2,6)	13 (2,4)
Décision médicale	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Patient ayant déménagé	17 (6,3)	5 (1,9)	22 (4,1)
Retrait du consentement par le tuteur	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Retrait du consentement par le patient	11 (4,1)	7 (2,6)	18 (3,4)
Complétude au traitement, n (%)	209 (78,6)	187 (69,5)	396 (74,0)
Patient ayant arrêté le traitement, n (%)	57 (21,4)	82 (30,5)	139 (26,0)
ALAT/ASAT	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Événement indésirable	14 (5,3)	18 (6,7)	32 (6,0)
Créatinine / DFGe	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Décès	12 (4,5)	14 (5,2)	26 (4,9)
Critère d'arrêt de l'hémodialyse	2 (0,8)	8 (3,0)	10 (1,9)
Non observance du traitement	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Décision médicale	6 (2,3)	13 (4,8)	19 (3,6)
Non-respect du protocole	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Echec du traitement	17 (6,4)	23 (8,6)	40 (7,5)
Retrait du consentement par le tuteur	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Retrait du consentement par le patient	2 (0,8)	1 (0,4)	3 (0,6)

DFGe = Débit de filtration glomérulaire estimé ; IMI/REL = imipénème/cilastatine/relebactam ; PIP/TAZ = pipéracilline/tazobactam

Le % est calculé en fonction du nombre de tous les patients randomisés.

† Comprend les patients qui ont terminé la visite finale (jour 28), avant la fenêtre spécifiée par le protocole, par conséquent ils n'ont pas terminé la pleine participation *per protocol* et ont été considérés comme « interrompu » pour leur statut dans l'essai.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients à l'inclusion ont été comparables entre les deux groupes. L'âge moyen des patients a été de 58,8 ans (dont 42,9 % ≥ 65 ans), 69,1 % étaient de sexe masculin et 61,4 % étaient de type caucasien.

Le statut rénal était normal pour près de la moitié des patients (clairance de la créatinine ≥ 90 mL/min chez 52,0 % des patients).

Le score APACHE II moyen des patients a été de 14,7 correspondant à une infection peu sévère (dont 47,5 % > 15). Près de deux tiers des patients étaient atteints d'une infection mono-microbienne (60,3 %) et seulement 5,8 % des patients avaient une bactériémie concomitante.

Les prélèvements des voies respiratoires montraient majoritairement la présence de bacilles à Gram négatif aérobies. Les pathogènes les plus fréquemment isolés et identifiés ont été *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa* (Tableau 8). La distribution des agents pathogènes a été comparable entre les deux groupes de traitement, à l'exception de *P. aeruginosa*, qui a été isolé dans une proportion plus faible dans le groupe IMI/REL par rapport au groupe PIP/TAZ (15,8 % versus 22,0 % dans la population mMITT).

Tableau 8. Principaux pathogènes identifiés sur les prélèvements des voies respiratoires basses à l'inclusion (population mMITT)

	Groupe IMI/REL (N = 215)	Groupe PIP/TAZ (N = 218)	Total (N = 433)
Bacilles à Gram négatif aérobies, n(%)	192 (89,3)	194 (89,0)	386 (89,1)
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex	32 (14,9)	36 (16,5)	68 (15,7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	8 (3,7)	19 (8,7)	27 (6,2)
<i>Escherichia coli</i>	30 (14,0)	37 (17,0)	67 (15,5)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	5 (2,3)	4 (1,8)	9 (2,1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	58 (27,0)	53 (24,3)	111 (25,6)
<i>Proteus mirabilis</i>	6 (2,8)	5 (2,3)	11 (2,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34 (15,8)	48 (22,0)	82 (18,9)
<i>Serratia marcescens</i>	13 (6,0)	4 (1,8)	17 (3,9)
Coccobacilles à Gram négatif aérobies, n(%)	13 (6,0)	14 (6,4)	27 (6,2)
<i>Haemophilus influenzae</i>	13 (6,0)	12 (5,5)	25 (5,8)
Cocci à Gram négatif aérobies, n(%)	2 (0,9)	0 (0,0)	2 (0,5)
Bacilles à Gram positif aérobies, n(%)	2 (0,9)	0 (0,0)	2 (0,5)
Cocci à Gram positif aérobies, n(%)	45 (20,9)	40 (18,3)	85 (19,6)
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méthicilline (SASM)	23 (10,7)	22 (10,1)	45 (10,4)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5 (2,3)	5 (2,3)	10 (2,3)
Cocci à Gram positif anaérobies, n(%)	0 (0,0)	3 (1,4)	3 (0,7)

IMI/REL = imipénème/cilastatine/relebactam ; PIP/TAZ = pipéracilline/tazobactam.

► Efficacité

Critère principal EMA, évalué dans la population MITT

La non-infériorité de l'association imipénème/cilastatine/relebactam a été démontrée (au seuil de non-infériorité prédéfini : limite inférieure de l'IC_{95%} de la différence > -12,5 %) par rapport à la pipéracilline/tazobactam sur la réponse clinique (guérison maintenue ou guérison) lors de la visite de suivi précoce (EFU) dans la population MITT : 61,0 % (161/264) versus 55,8 % (149/267), soit une différence entre les deux groupes de 5,0 points (IC_{95%} [-3,2 ; 13,2]).

Critère principal FDA, évalué dans la population MITT

La non-infériorité de l'association imipénème/cilastatine/relebactam a été démontrée (au seuil de non-infériorité prédéfini : limite supérieure de l'IC_{95%} de la différence < 10 %) par rapport à la pipéracilline/tazobactam sur la mortalité toutes causes confondues à J28 dans la population MITT : 15,9 % (42/264) dans le groupe IMI/REL versus 21,3 % (57/267) dans le groupe PIP/TAZ, soit une différence entre les deux groupes de -5,3 points (IC_{95%} [-11,9 ; 1,2]).

Les résultats sur les critères principaux et les critères secondaires sont résumés dans le tableau 9.

Tableau 9. Résultats sur les critères principaux et les critères secondaires d'efficacité

	Groupe IMI/REL n/N (%)	Groupe PIP/TAZ n/N (%)	Comparaison des groupes		
			Différence non ajustée, %	Différence ajustée, % [IC _{95%}]	P-value
Critères principaux de jugement (EMA* et FDA**)					
EMA : Réponse clinique (guérison maintenue ou guérison), dans la population MITT*					
Visite OTX1	170/250 (68,0)	163/252 (64,7)	3,3	3,5 [-4,6; 11,6]	-
Visite OTX2	197/236 (83,5)	187/225 (83,1)	0,4	0,5 [-6,3; 7,4]	-
Visite OTX3	91/109 (83,5)	82/102 (80,4)	3,1	3,4 [-7,1; 14,2]	-
Visite à la fin du traitement (EOT)	196/264 (74,2)	186/267 (69,7)	4,6	4,4 [-3,1; 12,0]	-
Visite de suivi précoce (EFU)*	161/264 (61,0)	149/267 (55,8)	5,2	5,0 [-3,2; 13,2][£]	p<0,001[£]
Visite à J28	137/264 (51,9)	135/267 (50,6)	1,3	1,1 [-7,2; 9,4]	-
FDA : Taux de mortalité toutes causes, dans la population MITT**					
Visite de suivi précoce (EFU)	39 (14,8)	52 (19,5)	-4,7	4,6 [-11,0 ; 1,7]	-
Visite à J28**	42 (15,9)	57 (21,3)	-5,4	-5,3 [-11,9 ; 1,2][‡]	p<0,001[‡]
Critères secondaires					
Mortalité toutes causes (population mMITT)					
Visite de suivi précoce (EFU)	33/215 (15,3)	40/218 (18,3)	-3,0	-3,1 [-10,2 ; 3,8]	-
Visite à J28	36/215 (16,7)	44/218 (20,2)	-3,4	-3,5 [-10,9 ; 3,6]	-
Réponse clinique (population CE)					
Visite OTX1	121/171 (70,8)	118/162 (72,8)	-2,1	-1,7 [-11,3 ; 7,8]	-
Visite OTX2	141/165 (85,5)	137/156 (87,8)	-2,4	-2,2 [-9,8 ; 5,5]	-
Visite OTX3	69/77 (89,6)	61/73 (83,6)	6,0	6,6 [-4,6 ; 18,4]	-
Visite à la fin du traitement (EOT)	144/170 (84,7)	139/163 (85,3)	-0,6	-0,4 [-8,1 ; 7,4]	-
Visite de suivi précoce (EFU)	101/136 (74,3)	100/126 (79,4)	-5,1	-3,7 [-13,6 ; 6,4]	-
Visite à J28	86/122 (70,5)	90/119 (75,6)	-5,1	-3,4 [-14,3 ; 7,5]	-
Réponse microbiologique (populations mMITT et ME)					
Population mMITT					
Visite à la fin du traitement (EOT)	166/215 (77,2)	148/218 (67,9)	9,3	9,7 [1,6 ; 17,9]	-
Visite de suivi précoce (EFU)	146/215 (67,9)	135/218 (61,9)	6,0	6,2 [-2,7 ; 15,0]	-
Population ME					
Visite à la fin du traitement (EOT)	122/140 (87,1)	112/131 (85,5)	1,6	2,5 [-5,5 ; 11,0]	-
Visite de suivi précoce (EFU)	98/109 (89,9)	89/103 (86,4)	3,5	4,7 [-4,0 ; 14,1]	-

EFU : early follow-up; EOT = end of therapy; IC_{95%} = Intervalle de confiance à 95% ; IMI : imipénème ; OTX1 = on-therapy visit 1 ; OTX2 = on-therapy visit 2 ; OTX3 = on-therapy visit 3 ; PIP : pipéracilline ; REL : relebactam ; TAZ : tazobactam

Les différences ajustées et leurs intervalles de confiance sont basés sur la méthode de Miettinen & Nurminen et stratifiée sur les strates de la randomisation. Le score APACHE II est évalué à l'inclusion du patient.

[‡] IC_{95%} et le p correspondent au test pour l'hypothèse de non-infériorité pour laquelle le seuil de non-infériorité est de 10 % et le risque α unilatéral est égal à 0,025.

[£] IC_{95%} et le p correspondent au test pour l'hypothèse de non-infériorité pour laquelle le seuil de non-infériorité est de -12,5 % et le risque α unilatéral est égal à 0,025.

*critère principal EMA

**critère principal FDA

A noter que cette étude n'a pas ciblé spécifiquement les germes résistants aux carbapénèmes et seulement 8 patients (uniquement dans le groupe IMI/REL) avaient à l'inclusion un germe résistant avec une carbapénémase de type KPC. Parmi eux, 4 ont eu une réponse clinique favorable, 5 une réponse microbiologique favorable.

07.2 Résistance au traitement

Selon le RCP en vigueur :

« Résistance

Les mécanismes de résistance chez les bactéries à Gram négatif connus pour affecter l'imipénème/relebactam comprennent la production de métallo-bêta-lactamases ou d'oxacillines avec une activité de carbapénémase.

L'expression de certains allèles de la bêta-lactamase à spectre étendu GES (Guiana extended-spectrum-bêta-lactamase) de classe A ou la surexpression de PDC couplées à une perte de porine OprD, voie d'entrée de l'imipénème, peuvent conférer une résistance à l'imipénème/relebactam

chez *P. aeruginosa*. L'expression de pompes à efflux chez *P. aeruginosa* n'a d'incidence ni sur l'activité de l'imipénème, ni sur celle du relebactam. Les mécanismes de résistance bactérienne des *Enterobacterales* susceptibles de diminuer l'activité antibactérienne de l'imipénème/relebactam incluent des mutations de porines affectant la perméabilité de la membrane externe. »

07.3 Qualité de vie

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

07.4 Tolérance

7.4.1 Données issues des études cliniques

7.4.1.1 Etude RESTORE-IMI-1

Tous les patients randomisés (N = 47) ont reçu au moins une dose de traitement (population ASaT) et ont été inclus dans l'analyse de tolérance (31 dans le groupe IMI/REL *versus* 16 dans le groupe IMI + CMS). La durée moyenne d'exposition au traitement a été comparable entre le groupe IMI/REL (10,9 jours) et le groupe IMI + CMS (9,7 jours).

Dans la population mMITT, 66,7 % (14/21) des patients du groupe IMI/REL *versus* 70,0 % (7/10) des patients du groupe IMI + CMS ont reçu un ou deux antibiotiques(s) de manière concomitante aux traitements étudiés. Les antibiotiques concomitants les plus fréquemment utilisés dans les deux groupes de traitement étaient la ceftazidime (16,5 %), la ciprofloxacine (16,5 %), l'érythromycine (12,9 %), le linézolide (16,1 %), le méropénème (19,4 %), l'association pipéracilline/tazobactam (19,4 %) et la vancomycine (12,9 %).

Dans la population ASaT, 71,0 % (22/31) des patients du groupe IMI/REL *versus* 81,3 % (13/16) des patients du groupe IMI+CMS ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été la fièvre (12,9 % dans le groupe IMI/REL *versus* 12,5 % dans le groupe IMI + CMS) et l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) (9,7 % *versus* 18,8 %). Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe IMI/REL ont été la fièvre (12,9 % ; 4/31), l'augmentation de l'ASAT (9,7 % ; 3/31) et la dyspnée (9,7 % ; 3/31). Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe IMI + CMS ont été l'augmentation de la créatininémie (25,0 % ; 4/16), les nausées (18,8 % ; 3/16), l'augmentation des ALAT (18,8 % ; 3/16) et l'augmentation des ASAT (18,8 % ; 3/16). La majorité des EI a été d'intensité faible ou modérée.

La proportion de patients ayant rapporté un EI lié au traitement a été plus faible dans le groupe IMI/REL (16,1 %) que dans le groupe IMI + CMS (31,3 %). L'EI lié au traitement le plus fréquemment rapporté dans les deux groupes de traitement a été la diminution de la clairance rénale (6,5 % ; [2/31] dans le groupe IMI/REL *versus* 12,5 % [2/16] dans chaque groupe IMI + CMS).

Les événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 9,7% des patients du groupe IMI/REL et chez 31,3 % des patients du groupe IMI + CMS. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été les infections (4,3 % ; 2/47) dans les deux groupes de traitement, en particulier les infections pulmonaires et les chocs septiques.

L'incidence des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement (0,0 % *versus* 18,8 %) ou au décès (6,5 % *versus* 18,8%) a été plus faible dans le groupe IMI/REL par rapport au groupe IMI + CMS. Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement.

7.4.1.2 Etude RESTORE-IMI-2

Parmi les 537 patients randomisés, 535 ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans l'analyse de tolérance (population ASaT) : 266 dans le groupe IMI/REL *versus* 269 dans le groupe PIP/TAZ. La durée moyenne d'exposition au traitement a été comparable entre le groupe IMI/REL (8,7 jours) et le groupe PIP/TAZ (8,3 jours).

Dans la population MITT, 85,2 % (225/264) des patients du groupe IMI/REL *versus* 87,3 % (233/267) des patients du groupe PIP/TAZ ont reçu un ou deux antibiotiques(s) de manière concomitante aux traitements étudiés. Les antibiotiques concomitants les plus fréquemment utilisés dans les deux groupes de traitement étaient la ceftriaxone (20,2 %), l'association pipéracilline/tazobactam (19,0 %), le métronidazole (11,1 %), la vancomycine (10,4 %) et la levofloxacine (10,0 %).

Dans la population ASaT, 85,0 % (226/266) des patients du groupe IMI/REL *versus* 86,6 % (233/269) des patients du groupe PIP/TAZ ont rapporté au moins un EI. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été l'anémie (10,5 % dans le groupe IMI/REL *versus* 10,0 % dans le groupe PIP/TAZ), la diarrhée (7,9 % *versus* 11,2 %), l'augmentation des ASAT (11,7 % *versus* 7,4 %), l'augmentation des ALAT (9,8 % *versus* 7,1 %), l'hypokaliémie (6,8 % *versus* 8,9 %) et la pyrexie (4,1 % *versus* 7,4 %). Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe IMI/REL ont été l'augmentation des ASAT (11,7 % ; 31/266) et l'anémie (10,5 % ; 28/266). Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe PIP/TAZ ont été la diarrhée (11,2 % ; 30/269) et l'anémie (10,0 % ; 27/269). Dans les deux groupes de traitement, l'incidence des EI d'intensité faible, modérée et sévère a été comparable entre les deux groupes et avec environ un tiers des patients dans chaque catégorie.

La proportion de patients ayant rapporté un EI lié au traitement a été comparable entre les deux groupes de traitement (11,7 % *versus* 9,7 %). Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes de traitement ont été la diarrhée (2,2 % ; 12/535), l'augmentation des ALAT (1,7 % ; 9/535) et l'augmentation des ASAT (1,1 % ; 6/535).

Les EIG ont été rapportés chez 26,7 % des patients du groupe IMI/REL et chez 32,0 % des patients du groupe PIP/TAZ. Les EIG les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes de traitement ont été les arrêts cardiaques (3,2 % ; 17/535), les chocs septiques (2,1 % ; 11/535), la pneumonie (1,7 % ; 9/535), les lésions rénales aiguës (1,5 % ; 8/535), l'insuffisance cardiovasculaire (1,3 % ; 7/535), la défaillance multi-organes (1,3 % ; 7/535) et la septicémie (1,1 % ; 6/535).

L'incidence des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement (5,6 % *versus* 8,2 %) ou au décès (15,0 % *versus* 21,2 %) a été plus faible dans le groupe de traitement IMI/REL que dans le groupe PIP/TAZ. Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement.

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

Actuellement, aucun risque important identifié ou potentiel, ni aucune information manquante n'a été documenté pour RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam).

7.4.3 Données issues des PSUR

Le premier PSUR couvrira la période du 16/01/2020 au 15/07/2020 et sera soumis au plus tard le 23/09/2020, par conséquent, aucun PSUR n'a encore été soumis pour RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam).

7.4.4 Données issues du RCP

« L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans les essais cliniques (fréquence de survenue > 2 %) est la diarrhée.

Les effets indésirables présentés ci-après ont été rapportés chez 431 patients inclus dans les essais cliniques de phase II évaluant la spécialité RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam).

Les effets indésirables fréquemment rapportés ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) chez les patients traités par RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) ont été : la diarrhée, les nausées, les vomissements, l'élévation de l'ALAT et l'élévation de l'ASAT.

L'effet indésirable peu fréquemment rapporté ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) chez les patients traités par RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) a été la diminution de la clairance rénale de la créatinine ».

07.5 Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription de RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités suite à l'obtention d'une AMM par procédure centralisée le 13 février 2020 dans le « traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées. »

RECARBRIO est une association fixe, qui s'administre par voie intraveineuse, d'imipénème (antibiotique de la classe des carbapénèmes), de cilastatine (limitant le métabolisme rénal de l'imipénème) ; et d'un nouvel inhibiteur de β -lactamase, **le relebactam**.

Le relebactam est un inhibiteur non bêta-lactame des bêta-lactamases de classe A et de classe C : les carbapénémases de *Klebsiella pneumoniae* (KPC), les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et les céphalosporinases produites par *Pseudomonas* (PDC). Le relebactam n'inhibe pas les carbapénémases de classe D telles qu'OXA-48 (carbapénémase la plus fréquente en France) ou les métallo-bêta-lactamases de classe B telles que NDM (New Delhi metallo-) et VIM (Verona integron-encoded metallo-).

L'imipénème/cilastatine est un antibiotique bien connu puisqu'il est désormais utilisé depuis plus de 30 ans en France. Son association au relebactam vise à restaurer l'activité de l'imipénème sur les bactéries à Gram négatif ayant acquis des mécanismes de résistance aux carbapénèmes, en neutralisant un certain nombre de bêta-lactamases, en particulier les KPC.

Le laboratoire sollicite l'inscription dans une indication restreinte de l'AMM, à savoir le : « traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association imipénème/relebactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémase de type KPC. ». Toutefois, s'agissant d'une primo-inscription, la Commission doit se prononcer dans l'entièreté de l'indication de l'AMM.

► Infections dues à des bactéries à Gram négatif résistantes à l'imipénème

L'efficacité de l'association fixe imipénème/cilastatine/relebactam (RECARBRIO), administrée à la dose de 500 mg/500 mg/250 mg toutes les 6 heures par perfusion IV de 30 minutes, a été évaluée dans une étude clinique de phase III (RESTORE-IMI-1), randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* imipénème/cilastatine + colistine, chez des patients atteints d'une infection à bactérie à Gram négatif résistante à l'imipénème. L'analyse des données a été descriptive en raison de la faiblesse des effectifs, sans calcul de puissance.

Les patients inclus nécessitaient un traitement antibiotique par voie IV pour une infection bactérienne nouvelle, persistante ou progressive confirmée au diagnostic du type suivant : pneumonie acquise à l'hôpital (PAH) ou pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM), infection intra-abdominale compliquée (IIAc) ou infection urinaire compliquée (IUc).

Un amendement au protocole appliqué en cours de l'étude a autorisé la comparaison entre les groupes de traitements pour l'analyse du critère de jugement principal et les critères de jugements secondaires clés.

Un total de 47 patients a été randomisé (ratio 2 :1) dans le groupe IMI/REL et placebo (n = 31) ou le groupe IMI + CMS (n = 16). L'âge moyen des patients a été de 53,6 ans dans le groupe IMI/REL *versus* 63,3 ans dans le groupe IMI + CMS. La majorité des patients étaient de sexe masculin (64,5 %) et d'origine caucasienne (83,9 %). Le statut rénal était normal ou légèrement altéré pour 74,2 % (23/31) des patients à l'inclusion (clairance de la créatinine ≥ 60 mL/min). Le score APACHE II moyen était de 11,5 ($\pm 7,3$) correspondant à une infection peu sévère dans la majorité des cas (71,0 % des patients ayant un score APACHE II ≤ 15).

Parmi les patients randomisés, 16 avaient une PAH ou PAVM, 8 avaient une IIAc et 23 avaient une IUc. La majorité des patients était atteint d'une infection mono-microbienne (96,8 %). L'agent pathogène le plus fréquemment identifié à l'inclusion était *P. aeruginosa* (77,4 % des patients), suivi par *K. pneumoniae* (12,9 %). La bêta-lactamase la plus fréquemment identifiée était de classe A (type TEM et CTX-M dans 32 et 35% respectivement) ou C (type PDC dans 77,4 %) ; et une carbapénémase de type KPC n'a été identifiée que chez seulement 5 patients (16,1%).

Le pourcentage de réponse globale favorable¹⁴ a été comparable entre les deux groupes de traitement : 15/21 (71,4 %) dans le groupe IMI/REL + placebo *versus* 7/10 (70,0%) dans le groupe IMI + CMS.

Les analyses par site d'infection ont conforté ceux de l'analyse globale pour les patients atteints d'un PAH ou PAVM (7/8 [87,5 %] *versus* 2/3 [66,7 %]) et les patients atteints d'une IUc (8/11 [72,7 %] *versus* 5/5 [100 %]). En revanche, aucune réponse favorable n'a été observée dans la population plus restreinte de patients atteints d'une IIAc (0/2 *versus* 0/2).

Cependant, ces données sont très limitées et ne permettent pas de conclure de manière robuste sur la quantité d'effet notamment selon le site d'infection.

► **Pneumonie nosocomiale (dont une pneumonie acquise sous ventilation mécanique)**

L'efficacité de RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam), administrée à la dose de 500 mg/500 mg/250 mg toutes les 6 heures par perfusion IV de 30 minutes, a été évaluée dans une étude clinique de phase III (RESTORE-IMI-2) contrôlée, randomisée, double aveugle, évaluant sa non-infériorité sur la pipéracilline/tazobactam à la dose de 4,5 g (4,0 g/0,5 g) toutes les 6 heures par perfusion IV de 30 minutes, pendant 7 à 14 jours.

Les patients inclus nécessitaient un traitement antibiotique par voie IV pour une pneumonie acquise à l'hôpital (PAH) ou pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) dont les pathogènes responsables étaient sensibles aux traitements à l'étude.

Un total de 537 patients a été randomisé (ratio 1:1) dans le groupe imipénème/cilastatine/relebactam (n = 268) ou le groupe pipéracilline/tazobactam (n = 269). L'âge moyen des patients était de 58,8 ans (dont 42,9 % ≥ 65 ans), 69,1 % étaient de sexe masculin et 61,4 % étaient de type caucasien. Le statut rénal était normal pour près de la moitié des patients (clairance de la créatinine ≥ 90 mL/min chez 52,0 % des patients). Le score APACHE II moyen des patients était de 14,7 correspondant à une infection peu sévère (dont 47,5 % > 15). Près de deux tiers des patients étaient atteints d'une infection mono-microbienne (60,3 %) et seulement 5,8 % des patients avaient une bactériémie concomitante.

Les agents pathogènes les plus fréquemment identifiés ont été *Klebsiella pneumoniae* (25,6 %) et *Pseudomonas aeruginosa* (18,9 %).

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant une réponse clinique (guérison maintenue ou guérison) lors de la visite de suivi précoce (EFU).

La non-infériorité de l'association imipénème/cilastatine/relebactam a été démontrée (au seuil de non-infériorité prédéfini : limite inférieure de l'IC_{95%} de la différence > -12,5 %) par rapport à la pipéracilline/tazobactam sur la réponse clinique (guérison maintenue ou guérison) lors de la visite de suivi précoce (EFU) dans la population MITT : 61,0 % (161/264) *versus* 55,8 % (149/267), soit une différence entre les deux groupes de 5,0 points (IC_{95%} [-3,2 ; 13,2]).

Les résultats de cette étude confortent l'efficacité de l'association imipénème/cilastatine/relebactam dans le traitement des pneumonies nosocomiales et apportent des informations sur le profil de tolérance de l'association imipénème/cilastatine/relebactam dans une population plus large que l'indication de l'AMM actuellement approuvée pour RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam).

► **Tolérance**

Globalement, l'association imipénème/cilastatine/relebactam (RECARBRIO) a été bien tolérée dans les études.

¹⁴ Réponse globale : (a) survie à 28 jours post-randomisation pour les patients avec une PAH/PAVM, (b) réponse clinique à 28 jours post-randomisation pour les patients avec une IIAc, et (c) réponse composite clinique et microbiologique à la visite EFU pour les patients avec une IUc.

Les EI les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par IMI/REL dans l'étude RESTORE-IMI-1 ont été la fièvre (12,9 % ; 4/31), l'augmentation des ASAT (9,7 % ; 3/31) et la dyspnée (9,7 % ; 3/31). Dans cette population, l'EI lié au traitement le plus souvent rapporté a été une diminution de la clairance rénale de la créatinine (6,5 % ; 2/31). L'étude RESTORE-IMI-1 a inclus un petit nombre de patients dont la majorité souffrait de comorbidité (n = 34 patients traités par IMI/REL). Cette étude est donc considérée comme ayant une valeur limitée pour fonder la fréquence des EI et n'est pas suffisante pour permettre de tirer des conclusions fermes sur les éventuels EI liés au traitement.

Les EI les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par IMI/REL dans l'étude RESTORE-IMI-2 étaient l'augmentation des ASAT (11,7 % ; 31/266) et l'anémie (10,5 % ; 28/266). Dans cette population, l'EI lié au traitement le plus souvent rapporté a été la diarrhée (2,3 % ; 6/266). Cette étude évaluant RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) dans une indication plus large que celle de l'AMM permet d'obtenir des données sur le profil de tolérance de cette association.

Son profil de tolérance semble comparable à celui de l'imipénem/cilastatine et aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié avec cette association. La commercialisation de RECARBRIO (imipénem/cilastatine/relebactam) est conditionnée à un plan de gestion des risques afin de contrôler les aspects liés à la sécurité d'emploi qui a actuellement documenté aucun risque important identifié ou potentiel, ni aucune information manquante liée à son usage. Un rapport périodique de sécurité actualisé (PSUR) doit être soumis dans les 6 mois suivant l'AMM.

Discussion

En conclusion, l'efficacité de l'association imipénème/cilastatine/relebactam (administrée à la dose de 500 mg/500 mg/250 mg toutes les 6 heures par perfusion IV de 30 minutes) dans le traitement des infections dues à des bactéries à Gram négatif (BGN) résistantes à l'imipénème est fondée sur les analyses de la relation pharmacocinétique/pharmacodynamie de l'imipénème/cilastatine/relebactam et sur des données limitées d'une étude clinique randomisée, en double-aveugle, au cours de laquelle 31 patients ont été traités par RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) + placebo et 16 patients ont été traités par imipénème/cilastatine + colistine pour des infections (PAH/PAVM, IIAc, ou IUc) dues à des bactéries résistantes à l'imipénème, essentiellement par production de carbapénémases de classe A ou C. La majorité des patients (environ 70%) a obtenu une réponse globale favorable. Cependant une carbapénémase de type KPC n'a été identifiée que chez seulement 5 patients dans cette étude ce qui limite la portée des résultats dans cette population d'intérêt qui représente la principale cible du produit.

Son efficacité a été démontrée dans les pneumonies acquises à l'hôpital (PAH) ou les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) dues à des BGN (*Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*) sensibles à l'imipénème/cilastatine/relebactam et à la pipéracilline/tazobactam.

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 à l'imipénème/cilastatine/relebactam en l'absence de mécanismes de résistance acquis :

- Bactéries aérobies à Gram négatif : *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter spp.* (dont *C. freundii* et *C. koseri*), *Enterobacter spp.* (dont *E. asburiae* et *E. cloacae*), *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* (dont *K. aerogenes*, *K. oxytoca* et *K. pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.
- Bactéries anaérobies à Gram négatif : *Bacteroides spp.* (dont *B. fragilis*), *Fusobacterium spp.* (dont *F. nucleatum* et *F. necrophorum*), *Prevotella spp.* (dont *P. melaninogenica*, *P. bivia* et *P. buccae*).
- Bactéries aérobies à Gram positif : *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (seulement les isolats sensibles à la méticilline), *Streptocoques* du groupe *viridans* (dont *S. anginosus* et *S. constellatus*).

Par ailleurs, RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) n'est pas actif contre les ERC productrices de carbapénémases de classe D telles qu'OXA-48 ou les métallo-bêta-lactamases de classe B telles que NDM et VIM ; contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) ; *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline (SERM) ou *Enterococcus faecium*. 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 (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 des bactéries aérobies à Gram négatif sensibles à l'imipénème/cilastatine/relebactam et pour lesquels le recours aux carbapénèmes (mépénème 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, données d'efficacité et de tolérance disponibles, bien que limitées ; ainsi que l'expérience clinique avec l'imipénème/cilastatine, il est attendu un impact supplémentaire de RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) sur la morbi-mortalité des patients atteints d'infections à bactéries aérobie à Gram négatif sensibles à l'imipénème/cilastatine/relebactam et pour lesquels le recours aux carbapénèmes n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC. Il est attendu un impact sur le parcours de soins et de vie des patients.

En conséquence, RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) apporte une réponse au besoin médical identifié.

07.6 Programme d'études

Une extension d'indication est en cours d'évaluation par l'EMA sur la base de l'étude RESTORE-IMI-2 dans les pneumonies acquises à l'hôpital ou PAVM.

L'étude RESTORE-IMI-2 a donné lieu à une extension d'indication le 4 Juin 2020 dans les pneumonies acquises à l'hôpital ou PAVM par la FDA.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) est un médicament à prescription hospitalière, ciblant les infections sévères à bactéries aérobies à Gram négatif (entérobactéries et *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 recommandations⁴ pour préciser la place des carbapénèmes et de leurs alternatives dans le traitement des infections à entérobactéries et à *P. aeruginosa* chez l'adulte.

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

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

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

Bêta-lactamines alternatives aux carbapénèmes : indications et posologie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Une bithérapie active sur *P. aeruginosa* n'est pas recommandée.

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

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

- L'utilisation de posologies élevées ;
- L'administration par voie intraveineuse prolongée ou continue après dose de charge pour les molécules suivantes : pipéracilline-tazobactam, céfépime, ceftazidime, méropénème (Grade A) ;
- L'ajustement posologique en fonction des résultats des dosages plasmatiques (mesure de la résiduelle si perfusion prolongée, ou à l'équilibre si perfusion continue) et de la CMI estimée ou mesurée ;
- Il est recommandé de suivre les durées de traitement habituellement préconisées. Raccourcir la durée de traitement au maximum est une des mesures de bon usage des antibiotiques ;

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

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

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

En janvier 2020, la Commission de la Transparence a rendu un avis concernant la spécialité VABOREM (méropénème/vaborbactam)¹⁰. Cette spécialité est recommandée comme un traitement de dernier recours réservé aux patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles au méropénème/vaborbactam et pour lesquels le recours aux carbapénèmes n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment avec un mécanisme de résistance de type KPC. VABOREM (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*.

Place de RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) dans la stratégie thérapeutique :
RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) est un traitement de dernier recours, au même titre que VABOREM (méropénème/vaborbactam), réservé aux patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association imipénème/cilastatine/relebactam et pour lesquels le recours aux carbapénèmes n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment avec un mécanisme de résistance de type KPC.

RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) ne doit pas être utilisé comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des Entérobactéries résistantes aux C3G et pour le traitement des infections à *P. aeruginosa*.

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

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.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les affections concernées par cette spécialité engagent le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▶ Il s'agit d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ 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 à l'imipénème/cilastatine/relebactam 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.

RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) est susceptible d'avoir, au même titre que VABOREM (méro-pénème/vaborbactam), un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) est :

- **important uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association imipénème/cilastatine/relebactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC ;**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) 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 imipénème/cilastatine/relebactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de son activité *in vitro* sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases de classe A, à spectre étendu (EBLSE) et notamment de type KPC ;
- de l'expérience acquise avec l'imipénème/cilastatine, carbapénème largement utilisé dans le traitement des infections nosocomiales sévères dues à des bactéries à Gram négatif ;
- de l'efficacité de l'association imipénème/cilastatine/relebactam démontrée dans les pneumonies nosocomiales de gravité modérée à faible avec un profil de tolérance satisfaisant ;
- des données cliniques limitées (étude RESTORE-IMI-1) 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 imipénème/cilastatine/relebactam est un des rares antibiotiques actuels actifs sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases ;

la Commission considère que RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) apporte, au même titre que VABOREM (méro-pénème/vaborbactam), une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des infections à entérobactéries sensibles à l'association imipénème/cilastatine/relebactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

09.3 Population cible

La population cible de RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) correspond à l'ensemble des patients adultes atteints d'infections 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 imipénème/cilastatine/relebactam 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 la base nationale du programme de médicalisation des systèmes d'information-médecine chirurgie obstétrique (PMSI-MCO) de 2019.

Une étude prospective nationale réalisée entre novembre 2011 et avril 2012 établit le taux d'incidence des EPC à 0,0041 pour 1 000 journées d'hospitalisation¹⁵. 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.

¹⁵ 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.

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 2013¹⁶.

Enfin, RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) n'étant recommandé que sur certaines carbapénèmases 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 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 RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) 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 RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) puisque cet antibiotique ne doit être utilisé qu'en cas d'infections à entérobactéries productrices de carbapénèmases de type KPC documentées sensibles et lorsque l'utilisation de l'association imipénème/cilastatine/relebactam 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 carbapénèmases de type KPC.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Recommandations inhérentes à la prise en charge

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

¹⁶ Santé Publique France (InVS). Episodes impliquant des EPC en France, de 2004 à 2015. Données du 31 décembre 2015.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 23 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>RECARBRIO 500 mg/500 mg/250 mg, poudre pour solution pour perfusion</u> 25 flacons en verre de 20 ml (CIP : 34009 302 012 6 8)
Demandeur	MSD FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 13/02/2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière (PH)
Code ATC	J Antiinfectieux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01D Autres bêta-lactamines J01DH Carbapénèmes J01DH56 Imipénème, cilastatine et relebactam

Annexe 1. Activité des nouveaux agents contre les bactéries à Gram négatif résistants aux carbapénèmes (Doi Y. 2019)¹⁷

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

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

Annexe 2. Données *in vitro* considérées comme pivotales par l'EMA

Les données *in vitro* présentées ci-après décrivent la restauration de la sensibilité des entérobactéries productrices de carbapénémases de type KPC-2 et KPC-3 (les plus fréquemment rapportées) à l'imipénème lorsqu'il est associé à relebactam (REL). A noter que, bien que le nombre d'isolats d'entérobactéries productrices d'autres sous-types de KPC soit relativement limité, les données suggèrent que REL inhibe également ces autres sous-types.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de l'imipénème (IMI) en combinaison avec diverses concentrations de REL ont été évaluées par rapport à un panel de 76 entérobactéries productrices de KPC. Par rapport à ce panel, une concentration REL de 4 µg/mL a été suffisante pour rendre 96 % des isolats sensibles interprétés avec une concentration critique (« breakpoint ») du référentiel CLSI pour la sensibilité à l'IMI (1 µg/mL), voir le tableau ci-dessous.

Tableau. CMI de l'imipénème et paramètre de sensibilité lorsqu'il est associé à relebactam sur un échantillon de 76 isolats d'entérobactéries productrices de KPC

	CMI pour l'imipénème en association avec relebactam ¹				
	Absence de relebactam	Relebactam 32 µg/ml	Relebactam 16 µg/ml	Relebactam 8 µg/ml	Relebactam 4 µg/ml
Nombre d'isolats sensibles à l'imipénème ²	4	75	74	73	73
Pourcentage d'isolats sensibles à l'imipénème ³	5	99	97	96	96
CMI ₅₀ de l'imipénème (µg/ml)	16	≤ 0,125	0,25	0,25	0,25
CMI ₉₀ de l'imipénème (µg/ml)	64	0,5	0,5	1	1
Intervalle pour la CMI de l'imipénème ⁴ (µg/ml)	0,25 à > 256	≤ 0,125 à 4	≤ 0,125 à 4	≤ 0,125 à 4	≤ 0,125 à 4

CMI : concentration minimale inhibitrice ; CMI₅₀ : la concentration minimale d'antibiotique permettant d'inhiber la croissance bactérienne de 50% des isolats ; CMI₉₀ : la concentration minimale d'antibiotique permettant d'inhiber la croissance bactérienne de 90% des isolats.

¹ Données sur 73 isolats de *K. pneumoniae*, 1 isolat d'*E. coli*, 1 isolat de *C. freundii* et 1 isolat d'*E. cloacae*.

¹⁷ Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections, Clinical Infectious Diseases, Volume 69, Issue Supplement_7, 1 December 2019, Pages S565–S575.

² Nombre d'isolats sensibles à l'imipénème, lorsque la CMI ≤ 1 µg/ml.

³ Pourcentage d'isolats sensibles à l'imipénème, lorsque la CMI ≤ 1 µg/ml.

⁴ Nombre total d'isolats = 76.

Par rapport à un panel de 77 isolats cliniques d'*Enterobacteriaceae* non exprimant la protéine KPC, le pourcentage d'isolats sensibles (jusqu'à 1 µg/mL) est passé de 88 % avec l'IMI seule à 99 % avec l'ajout de 4 à 32 µg/mL REL (données non présentées). Les enzymes ESBL et AmpC transportées par les plasmides étaient toutes deux représentées dans ce panel, seules et en combinaison. Certains isolats présentaient des mutations de perméabilité contribuant à des valeurs de CMI plus élevées pour l'IMI.

En raison de la stabilité de l'IMI seul contre de nombreuses entérobactéries productrices de bêta-lactamases de classe A et C, le bénéfice d'ajouter REL à l'IMI est plus notable pour les isolats produisant des KPC (tableau ci-dessous).

Tableau. CMI de l'imipénème pour les entérobactéries productrices de carbapénèmases de type KPC (données de surveillance globale SMART en 2015 et 2016 ; N=661) pour imipénème/cilastatine seul ou en association avec relebactam

Molécules	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Intervalle de CMI	CMI mode
Imipénème	≥32	≥32	≤0,5 - ≥32	≥32
Imipénème / relebactam	0,25	1	≤0,06 - 8	0,25

CMI : concentration minimale inhibitrice ; CMI₅₀ : la concentration minimale d'antibiotique permettant d'inhiber 50% des isolats ; CMI₉₀ : la concentration minimale d'antibiotique permettant d'inhiber 90% des isolats.

Chez les entérobactéries productrices de BLSE ou de bêta-lactamases AmpC, lorsque relebactam était ajouté à l'imipénème, les CMI₅₀ et CMI₉₀ étaient divisées entre 2 à 4 fois par rapport aux CMI₅₀ et CMI₉₀ de l'imipénème/cilastatine seul (tableau ci-dessous).

Tableau. CMI de l'imipénème pour les entérobactéries productrices de BLSE et/ou de bêta-lactamases AmpC (données de surveillance globale SMART en 2016) pour imipénème/cilastatine seul ou en association avec relebactam

Année	Phénotype	Molécule	N	CMI ₅₀ µg/ml	CMI ₉₀ µg/ml	Minimum µg/ml	Maximum µg/ml
2016	BLSE	IMI	5428	≤ 0,5	1	≤ 0,5	≥ 32
2016	BLSE	IMI/REL	5428	0,12	0,5	≤ 0,06	≥ 32
2016	AmpC	IMI	984	0,5	4	≤ 0,5	≥ 32
2016	AmpC	IMI/REL	984	0,12	1	≤ 0,06	≥ 32

BLSE : bêta-lactamase à spectre étendu ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; CMI₅₀ : la concentration minimale d'antibiotique permettant d'inhiber 50% des isolats ; CMI₉₀ : la concentration minimale d'antibiotique permettant d'inhiber 90% des isolats ; IMI : imipénème / cilastatine ; REL : relebactam.

Dans les études ayant évalué des bactéries anaérobies, relebactam n'a, en général, pas amélioré l'activité d'imipénème / cilastatine. Cependant, IMI/REL, tout comme IMI couvre les pathogènes anaérobies dans les infections mixtes telles que les infections intra-abdominales compliquées.

Annexe 3. Définition des catégories de réponse clinique lors de la visite EFU et de la visite à 28 jours après la randomisation (étude RESTORE-IMI 1)

Réponse clinique	Définition
Guérison maintenue	<ul style="list-style-type: none"> Résolution complète de l'ensemble des signes cliniques et symptômes* de l'infection présente à l'inclusion avant le traitement, sans preuve de résurgence, <u>ET</u> Aucun traitement antibiotique additionnel n'est nécessaire pour l'infection présente à l'inclusion, <u>ET</u> Pour les patients avec une IIAC, aucune procédure chirurgicale ou de drainage percutané non programmée n'a été réalisée
Guérison	<ul style="list-style-type: none"> Résolution complète de l'ensemble des signes cliniques et symptômes* de l'infection présente à l'inclusion avant le traitement, <u>ET</u> Aucun traitement antibiotique additionnel n'est nécessaire pour l'infection présente à l'inclusion <u>ET</u> Pour les patients avec une IIAC, aucune procédure chirurgicale ou de drainage percutané non programmée n'a été réalisée

Echec	• Persistance, progression, ou amélioration (sans une résolution complète) de l'ensemble des signes et symptômes* présents avant le traitement
Rechute	• Patients avec une réponse clinique favorable (guéri ou améliorée) lors de la visite de fin de traitement (EOT) mais qui présente une aggravation des signes et symptômes* de l'infection présente à l'inclusion lors de la visite de contrôle (EFU) ou de la visite à 28 jours.
Indéterminé	• Données non disponibles pour l'évaluation de l'efficacité pour une des raisons suivantes : a) Complications liés à la maladie sous-jacente, <u>OU</u> b) Patient ayant arrêté l'étude (quelle que soit la raison) avant que des données suffisantes ne soient collectées pour permettre l'évaluation de la réponse clinique, <u>OU</u> c) Circonstances atténuantes (par ex, déviation majeure au protocole) ne permettant pas la classification de la réponse, <u>OU</u> d) Décès au cours de la période de l'étude pour lequel il était possible d'affirmer que l'infection à l'inclusion n'y avait pas contribué.

* **Signes et symptômes :**

- **PAH/ PAVM :** Toux, dyspnée, fréquence respiratoire > 25 respirations par minutes, production d'expectorations, recours à une ventilation mécanique, apparition de sécrétions respiratoires, frissons, douleurs ou sensibilité thoracique, fièvre, hypothermie ;
- **IIAc :** Fièvre ou hypothermie, douleur abdominale, douleur au flanc, douleur causée par l'IIAc qui se reporte sur une autre zone anatomique telle que le dos ou la hanche, sensibilité à la palpation, douleur à la décompression, contraction involontaire, présence d'une masse, ascite, iléus, bruits intestinaux, recours à une alimentation entérale, nausées et vomissements ;
- **IUc :** Fièvre, frissons, douleur au niveau du flanc, sensibilité de l'angle costo-vertébral lors de l'examen clinique, dysurie, miction fréquente, douleur pelvienne ou sus-pubiennes, urgence urinaire, nausées et vomissements.

► Annexe 4. Définition des catégories de réponse microbiologique lors de la visite EFU (étude RESTORE-IMI 1)

Réponse microbiologique ^{a, b, c}	Définition
Eradication maintenue ^d	La culture réalisée lors de la visite EFU indique toujours une éradication des pathogènes identifiés dans les urines à l'inclusion ($\geq 10^5$ CFU/ml est réduit à $< 10^4$ CFU/ml)
Persistance	La culture réalisée lors de la visite EFU indique une croissance des pathogènes ($\geq 10^4$ CFU/ml) identifiés dans les urines à l'inclusion
Nouvelle infection	Un uropathogène, autre que ceux identifiés à l'inclusion, est présent dans les urines (à un niveau $\geq 10^5$ CFU/ml) quelle que soit la date après que le traitement soit terminé, <u>OU</u> Un pathogène est isolé à distance (non urinaire) après la fin du traitement.
Récurrence	Croissance d'un pathogène ($\geq 10^5$ CFU/ml) détecté après la documentation d'une éradication, quelle que soit la date d'évaluation
Indéterminé	a) Culture à partir d'urine non disponible lors de la visite EFU en raison du décès du patient ou du retrait du patient de l'étude, <u>OU</u> b) les données microbiologiques sont incomplètes, <u>OU</u> c) l'évaluation n'est pas possible en raison d'une violation du protocole, <u>OU</u> d) d'autres circonstances rendent impossible la catégorisation de la réponse microbiologique e) Pour les groupes de traitement 1 et 2 uniquement, le pathogène ne satisfait pas tous des critères suivants: <ul style="list-style-type: none"> • Gram négatif • Résistant à l'IMI • Sensible à l'IMI / REL • Sensible à la colistine; <u>OU</u> f) Pour le groupe de traitement 3 uniquement, le pathogène ne satisfait pas à tous les critères suivants: <ul style="list-style-type: none"> • Gram négatif • Résistant à l'IMI • Résistant à la colistine • Sensible à l'IMI / REL

^a La catégorie de réponse microbiologique est déterminé séparément pour chaque pathogène isolé à l'inclusion.

^b Si un nouveau pathogène était identifié après la fin du traitement alors qu'il n'avait pas été identifié à l'inclusion, quel que soit son profil de sensibilité, la catégorie de réponse microbiologique attribué pour le nouveau pathogène était « nouvelle infection ».

^c une réponse microbiologique globale favorable lors de la visite EFU correspond à une éradication maintenue de l'ensemble des pathogènes identifiés à l'inclusion.

^d La réponse microbiologique était considérée comme une « éradication maintenue » si une éradication était indiquée lors de la visite EOT.

Annexe 5. Définition des catégories de réponse clinique (RESTORE-IMI-2)

Réponse clinique	Définition
Guérison maintenue	<ul style="list-style-type: none"> • Résolution complète de l'ensemble des signes cliniques et symptômes* de l'infection présente à l'inclusion avant le traitement, sans preuve de résurgence, <u>ET</u> • Aucun traitement antibiotique additionnel n'est nécessaire pour l'infection présente à l'inclusion
Guérison	<ul style="list-style-type: none"> • Résolution complète de l'ensemble des signes cliniques et symptômes* de l'infection présente à l'inclusion avant le traitement, <u>ET</u> • Aucun traitement antibiotique additionnel n'est nécessaire pour l'infection présente à l'inclusion
Amélioration	<ul style="list-style-type: none"> • La majorité des signes et symptômes de l'infection présents avant le traitement s'est améliorée ou résolue <u>ET</u> • Aucun traitement antibiotique additionnel n'est nécessaire
Persistance	<ul style="list-style-type: none"> • Réponse apparente faible : persistance de la majorité de l'ensemble des signes et symptômes* présents avant le traitement
Progression	<ul style="list-style-type: none"> • Aggravation de la réponse lors du traitement par voie IV : progression de la majorité ou de l'ensemble des signes et symptômes* présents avant le traitement
Echec	<ul style="list-style-type: none"> • Persistance, progression, ou amélioration (sans une résolution complète) de l'ensemble des signes et symptômes* présents avant le traitement
Rechute	<ul style="list-style-type: none"> • Patients avec une réponse clinique favorable (guéris ou améliorés) lors de la visite de fin de traitement (EOT) mais qui présentent une aggravation des signes et symptômes* de l'infection présente à l'inclusion lors de la visite de contrôle (EFU) ou de la visite à 28 jours.
Indéterminé	<ul style="list-style-type: none"> • Données non disponibles pour l'évaluation de l'efficacité pour une des raisons suivantes : <ul style="list-style-type: none"> a) Complications liées à la maladie sous-jacente, <u>OU</u> b) Patient ayant arrêté l'étude (quelle que soit la raison) avant que des données suffisantes ne soient collectées pour permettre l'évaluation de la réponse clinique, <u>OU</u> c) Circonstances atténuantes (par ex, déviation majeure au protocole) ne permettant pas la classification de la réponse, <u>OU</u> d) Décès au cours de la période de l'étude pour lequel il était possible d'affirmer que l'infection à l'inclusion n'y avait pas contribué.

* Signes et symptômes d'une PAH/ PAVM : Toux, dyspnée, fréquence respiratoire > 25 respirations par minutes, production d'expectorations, recours à une ventilation mécanique, apparition de sécrétions respiratoires, frissons, douleurs ou sensibilité thoracique, fièvre, hypothermie.