

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

éravacycline

XERAVA 100 mg,

poudre pour solution à diluer pour perfusion

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 31 janvier 2024

- Tétracyclines
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées (IIAc) uniquement en cas d'infections à germes sensibles à l'éravacycline et lorsque les alternatives thérapeutiques sont jugées inappropriées.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

Place dans la stratégie thérapeutique	Dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées (IIAc), au vu de son activité <i>in vitro</i> mais des incertitudes cliniques dans les formes d'infections sévères et/ou dues à des bactéries résistantes (notamment en cas d'entérobactéries, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP]), à l'exception de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, XERAVA (éravacycline) doit être réservé, en cas d'infections à bactéries sensibles à l'éravacycline et lorsque les alternatives thérapeutiques sont jugées inappropriées. Il s'agit d'une alternative à la tigécycline. XERAVA (éravacycline) ne doit pas être utilisé comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération. XERAVA (éravacycline) ne doit pas être utilisé en traitement probabiliste mais uniquement sur documentation microbiologique, notamment avec l'aide d'un référent antibiotique.
Service médical rendu (SMR)	– IMPORTANT dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées (IIAc) uniquement en cas d'infections à germes sensibles à l'éravacycline et lorsque les alternatives thérapeutiques sont jugées inappropriées. – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service	Compte tenu :

médical rendu (ASMR)	– de son activité <i>in vitro</i> à large spectre contre les bactéries à Gram positif ou négatif et les bactéries anaérobies, dont certaines sont résistantes aux carbapénèmes et à d'autres antibiotiques ; – de la démonstration de la non-infériorité de l'éravacycline par rapport à l'ertapénem et le méropénem sur le pourcentage de guérison clinique, chez des patients atteints d'infections intra-abdominales compliquées peu sévères ; – du besoin médical partiellement couvert du fait de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité en cas d'infections à bactéries multirésistantes ; mais : – du manque de données chez les patients plus sévères ou ayant des infections dues à des bactéries multirésistantes, qui n'ont pas été inclus dans les études cliniques ; – de la difficile transposabilité des données expérimentales du fait que les patients inclus dans les essais ne soient pas représentatifs de ceux susceptibles de recevoir l'éravacycline en pratique clinique ; – de l'absence de donnée comparative versus la tigécycline chez les patients atteints d'une infection à bactéries multirésistantes, alors que cette comparaison était possible ; la Commission de la transparence considère que XERAVA (éravacycline) solution à diluer pour perfusion n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des infections intra-abdominales compliquées.
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 1 400 patients.
Demande de données	Compte-tenu de la difficile transposabilité des résultats des études cliniques de phase III chez les patients ayant une infection sévère et/ou due à des bactériémies multirésistantes et des incertitudes actuelles en termes d'efficacité, de tolérance et de résistance de l'éravacycline, la Commission souhaite disposer de données complémentaires permettant de décrire : ➔ les caractéristiques des patients traités par XERAVA (éravacycline) en France ainsi que les conditions d'utilisation (notamment la durée de traitement et les traitements concomitants) ; ➔ l'efficacité, la tolérance et le profil de résistances de XERAVA (éravacycline) comparativement à la tigécycline (autre tétracycline proche de l'éravacycline sur le plan moléculaire) et aux autres alternatives utilisées en dernière ligne dans la prise en charge des infections intra-abdominales compliquées. La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 5 ans à compter de la date de cet avis.
Recommandations particulières	Compte tenu des caractéristiques du produit et de la nécessité de restreindre exclusivement son utilisation lorsque les alternatives sont jugées inappropriées, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique, avec une réévaluation systématique au bout de 48 heures après le début du traitement.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie	5
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Étude TP-434-008 (IGNITE 1)	12
3.2.2 Étude TP-434-025 (IGNITE 4)	17
3.3 Profil de tolérance	21
3.4 Modification du parcours de soins	22
3.5 Programme d'études	22
4. Discussion	22
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	24
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	24
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	24
5.3 Service Médical Rendu	25
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	26
5.5 Population cible	26
5.6 Demande de données	27
5.7 Autres recommandations de la Commission	27
6. Annexes	28

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « XERAVA (éravacycline) est indiqué dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées (IIAc) chez l'adulte (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	Éravacycline (J01AA13) XERAVA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – 10 flacons en verre 10 mL (CIP : 34009 550 957 3 6)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	VIATRIS SANTE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 11/02/2021 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament en réserve hospitalière (RH)
Posologie dans l'indication évaluée	« La posologie recommandée est de 1 mg/kg d'éravacycline toutes les 12 heures pendant 4 à 14 jours. » Pour plus de précision, se référer au RCP en vigueur.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une tétracycline. XERAVA (éravacycline) est un nouvel antibiotique entièrement synthétique, à large spectre, administré par voie intraveineuse.
Mécanisme d'action	L'éravacycline est une fluorocycline dont la structure est proche de celle de la tigécycline. Le mécanisme d'action de l'éravacycline implique l'inhibition de la synthèse des protéines bactériennes en se fixant sur la sous-unité ribosomale 30S, empêchant ainsi l'incorporation des résidus d'acides aminés dans les chaînes peptidiques en formation. Les substitutions C-7 et C-9 de l'éravacycline ne sont pas présentes dans d'autres tétracyclines naturelles ou semi-synthétiques et c'est ce profil de substitution qui permet de maintenir l'activité antibiotique de l'éravacycline contre les souches à Gram positif et à Gram négatif exprimant des mécanismes de résistance spécifiques contre les tétracyclines.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : ➔ Prise en charge dans l'Union européenne – Prise en charge au Royaume-Uni, Allemagne, Pays-Bas dans l'indication de l'AMM. – En cours en Belgique, Espagne et Italie. ➔ AMM aux Etats-Unis

	La spécialité a une AMM dans l'indication suivante : « XERAVA (éravacycline) est un antibactérien de la classe des tétracyclines indiqué pour le traitement des infections intra-abdominales compliquées chez les patients âgés de 18 ans et plus ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 10 janvier 2024. • Date d'adoption : 31 janvier 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie^{1,2}

Description de la maladie

Les infections intra-abdominales compliquées (IIAc) comprennent les infections digestives (sigmoïdite, péritonite) ou biliaires (cholécystite, angiocholite). Elles sont une des urgences digestives les plus fréquentes et une des premières causes de choc septique. Elles sont graves et potentiellement mortelles. 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.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie³

Les IIAc s'étendent au-delà de l'organe source dans l'espace péritonéal à la suite d'une rupture de l'intégrité du tractus gastro-intestinal. Elles provoquent alors une inflammation péritonéale et sont associées à une péritonite localisée ou diffuse.

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.

Ces infections sont habituellement polymicrobiennes. Les espèces bactériennes les plus fréquemment responsables sont :

- les bacilles aérobies à Gram négatif en particulier les **entérobactéries** (principalement *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* et *Enterobacter spp.*),
- les **anaérobies** (notamment *Bacterioides fragilis*) ;
- et à moindre degré, les cocci à Gram positif aérobies (notamment les **entérocoques**).

La résistance des entérobactériacées aux antibiotiques actuellement disponibles augmente, ce qui limite leur efficacité.

Selon les recommandations de la SFAR 2015, les facteurs de risque d'IIAc à BMR à prendre en considération sont les suivants :

- traitement antérieur par C3G ou fluoroquinolones < 3 mois ;
- portage d'EBLSE ou de *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime, sur un prélèvement < 3 mois, quel que soit le site ;

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

² SFAR. Prise en charge des infections intraabdominales. [En ligne] Février 2015. https://sfar.org/wp-content/uploads/2015/09/2_AFAR_Prise-en-charge-des-infections-intra-abdominales.pdf.

³ Has, SPILF, SRLF. Recommandations de bonne pratique. Antibiothérapie des infections à entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives. Juin 2019. Actualisées en 2023.

- hospitalisation à l'étranger < 12 mois ;
- vie en institution et présence d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrostomie ;
- échec de traitement par C3G ou fluoroquinolones ou pipéracilline-tazobactam (TZP) ;
- récurrence précoce d'une infection traitée par TZP pendant au moins 3 jours.

Épidémiologie

Les données épidémiologiques des IIA sont difficilement déterminables car elles sont souvent d'origine polymicrobiennes et résultent d'infections par un spectre d'agents pathogènes large comprenant les aérobies et les anaérobies à Gram négatif et à Gram positif.

En France, l'appendicite aiguë est le premier motif d'intervention en chirurgie digestive. La probabilité de développer une appendicite aiguë au cours de la vie est estimée à 9 %. Les complications de l'appendicectomie comprennent les IIA dont le taux est de 3,5 % mais peut atteindre 9,5 % lorsque l'appendice est perforé⁴.

La mortalité des patients atteints d'appendicite se situe entre 5 et 9 %, tandis que la mortalité en cas de perforation d'un ulcère gastrique est de 21 % et varie de 45 à 50 % en cas de perforation du gros intestin ou de péritonite provenant des voies biliaires. En cas de péritonite persistante ou récurrente le taux de mortalité dépasse 50 %⁵.

Les résistances acquises aux carbapénèmes sont rares (< 1 % des entérobactéries), mais sont de plus en plus identifiées en France depuis 2009⁶. 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 antibiotiques⁷ cinq antibiotiques associés de dernier recours ciblant ces situations cliniques ont été mis à disposition (cf. Annexe 1) :

- RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) pour les infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes notamment par production de carbapénémases de type KPC⁸,
- VABOREM (méro-pénème/vaborbactam) pour les infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes notamment par production de carbapénémases de type KPC⁹,
- ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam), pour les infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes notamment par production de carbapénémases de type KPC ou OXA-48¹⁰,

⁴ Wind, Philippe. Appendicite aiguë antibiotiques ou chirurgie. [En ligne] 2017. https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2017/099_106_Wind.pdf.

⁵ Herzog, T. Traitement des infections intra-abdominales compliquées à l'ère des bactéries multirésistantes. [En ligne] Novembre 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3352101/>.

⁶ Centre National de Référence (CNR) de la Résistance aux Antibiotiques. Rapport d'activité 2017-2021. Disponible sur : <https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/bilans-dactivite.html> Consulté le [07/01/2024].

⁷ Mathieu R., Dubée V. Nouveaux antibiotiques. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/aru/nouveaux-antibiotiques>.

⁸ Cf. Avis de la Commission de la Transparence du 23 septembre 2020 relatif à la spécialité RECARBRIO. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3211570/fr/recarbrio.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

- ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) pour les infections à *P. aeruginosa* résistantes aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes¹¹,
- FETCROJA (céfidérol), pour le traitement des patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et *P. aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP]) et lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable¹².

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 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) ».

Parmi la liste des germes résistants établie par l'OMS, la résistance aux carbapénèmes est considérée comme une priorité critique (cf. tableau de l'OMS)¹³.

Tableau 1 : Liste prioritaire de l'OMS des bactéries résistantes aux antibiotiques

Priorité	Pathogènes	Résistance
1. Critique	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapénèmes
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapénèmes
	<i>Enterobacteriaceae</i> *	Carbapénèmes, céphalosporines de 3ème génération
2. Élevée	<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycine
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Méthicilline, vancomycine
	<i>Helicobacter pylori</i>	Clarithromycine
	<i>Campylobacter spp.</i>	Fluoroquinolones
	<i>Salmonella spp.</i>	Fluoroquinolones
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Céphalosporines de 3ème génération, fluoroquinolones
3. Moyenne	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pénicilline
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilline
	<i>Shigella spp.</i>	Fluoroquinolones

*Incluant *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.* et *Serratia spp.*

¹¹ 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_3152698/fr/zerbaxa.

¹² Cf. Avis de la Commission de la Transparence du 20 janvier 2021 relatif à la spécialité FETCROJA. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3234207/fr/fetcroja-cefiderocol

¹³ Communiqué OMS. L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques. 27 février 2017. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. [Consulté le 17/12/2023].

2.2 Prise en charge actuelle

Le traitement des IIAc inclut souvent la chirurgie et/ou le drainage. Elle réside, en plus, 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.

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 tous les cas, il s'avère nécessaire d'utiliser un antibiotique actif sur les anaérobies, car ces bactéries ne sont pas toujours mises en évidence (conditions de transport et de délais d'acheminement ou de culture).

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 IIA 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 IIA communautaire.

Les IIA nosocomiales nécessitent, du fait de la multirésistance possible des bactéries :

- **sans signes de gravité** des antibiotiques de type :
 - pipéracilline/tazobactam ou ;
 - carbapénème (imipénème ou méropénème) en cas de :
 - traitement récent (moins de 1 mois) par la pipéracilline-tazobactam ou par une céphalosporine active sur *P. aeruginosa* ou ;
 - si colonisation ou infection à EBLSE ou à *P. aeruginosa* résistant à la pipéracilline-tazobactam dans les 3 derniers mois ;
 - associé à une aminoside si signes de gravité.

Dans les infections intra-abdominales à EBLSE, il est recommandé :

- chez un patient **sans signes de gravité** et dont la source de l'infection est contrôlée : de poursuivre ou de faire un relais par la pipéracilline-tazobactam si la souche est sensible ;
- chez un patient en choc septique ou dont la source de l'infection n'est pas contrôlée : de poursuivre ou de faire un relais par un carbapénème (imipénème ou méropénème).

Dans les infections intra-abdominales à entérobactéries résistantes aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE, il est recommandé de traiter par le céfépime associé à un antibiotique actif sur les anaérobies (métronidazole ou ornidazole) (AE).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 2. Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Bêta-lactamines – céphalosporines de 3ème génération + inhibiteur de β-lactamase				
ZERBAXA (ceftolozane / tazobactam) MSD FRANCE	ZERBAXA est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes : – Infections intra-abdominales compliquées – Pyélonéphrite aiguë – Infections urinaires compliquées	EI : 22/01/2020 et 14/12/2022	Important	III
		Inscription 06/07/2016	Important	V
ZAVICEFTA (ceftazidime / avibactam) PFIZER PFE FRANCE	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.	EI : 22/01/2020	Important uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'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, notamment par production de carbapénémases de type KPC ou OXA-48.	III
Bêta-lactamines – Céphalosporine conjuguée à un sidérophore				
FETCROJA (céfidérol) SHIONOGI SAS	Traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.	Inscription 20/01/2021	Important uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacilline ou métallo- β -lactamases [NDM, VIM, IMP]) et lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable.	IV
Bêta-lactamines – Carbapénème - inhibiteur de β-lactamase				
RECARBRIO (imipenem / cilastatine / relebactam) MSD FRANCE	Traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.	Inscription 23/09/2020	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	III

			carbapénémases de type KPC. Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.	
VABOREM (méropénème / vaborbactam) MENARINI FRANCE	VABOREM est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections suivantes : – Infections des voies urinaires compliquées (IUc), y compris les pyélonéphrites ; – Infections intra-abdominales compliquées (IIAc) ; – Pneumonies nosocomiales (PN), y compris les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM). Traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections listées ci-dessus. VABOREM est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées	Inscription 22/01/2020	Important uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infection à entérobactéries sensibles à l'association méropénème/vaborbactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC. Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques	III

Bêta-lactamines - Carbapénèmes

MERONEM (meropenem) PFIZER PFE FRANCE + génériques	Chez l'adulte : – Infections respiratoires basses, – Infections abdominales, – Épisodes fébriles chez les patients neutropéniques, Chez l'enfant : – Épisodes fébriles chez les patients neutropéniques	Inscription 02/07/1997	Important	V
INVANZ (ertapénem) MSD FRANCE + génériques	Traitement des infections suivantes de l'adulte 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 : – infections intra-abdominales, – pneumonies communautaires, – infections gynécologiques aiguës.	Inscription 23/07/2003	Important	V
TIENAM (imipénème / cilastatine) MSD FRANCE + génériques	– 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. TIENAM peut être utilisé chez les patients neutropéniques présentant une fièvre dont l'origine bactérienne est suspectée. Traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections citées ci-dessus	RI 20/04/2016	Important	II

Bêta-lactamines – ureidopénicillines + inhibiteur de β -lactamase

TAZOCILLINE (pipéracilline/ tazobactam) Pfizer + génériques	– 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.	Inscription 01/02/2006	Important	II
---	--	---------------------------	-----------	----

Tétracyclines

TYGACIL (Tigecycline) PFIZER + Générique	TYGACIL est indiqué dans le traitement des infections suivantes : – Infections compliquées de la peau et des tissus mous – Infections intra-abdominales compliquées	RI 30/11/2011	Important	V
--	---	------------------	-----------	---

EI : extension d'indication

RI : Renouvellement d'inscription

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Pour les bactéries à Gram négatif aérobies (entérobactéries), le besoin thérapeutique est actuellement couvert, notamment par les antibiotiques de la classe des β -lactamines.

Cependant, l'émergence de résistances est un problème préoccupant. En effet, certaines entérobactéries (comme *E. coli*) 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.

En conclusion, bien qu'il existe des antibiotiques pour le traitement des infections suspectées ou documentées à EBLSE, 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 à disposer de nouveaux antibiotiques avec des profils d'efficacité, de tolérance et de résistance améliorés.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'éravacycline (XERAVA) repose sur deux études pré-cliniques *in vitro* et deux études cliniques de phase III de non-infériorité, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentriques, réalisées chez des patients adultes hospitalisés ayant des IIAC :

- comparant l'éravacycline IV à l'ertapénem IV (Étude TP-434-008 (IGNITE 1) ;
- comparant l'éravacycline IV au méropénem IV (Étude TP-434-025 (IGNITE 4).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Étude TP-434-008 (IGNITE 1)¹⁴

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité de l'éravacycline 1,0 mg/kg toutes les 12 heures pendant au moins quatre cycles de dosage de 24 heures par rapport à l'ertapénem 1,0 g d'ertapénem toutes les 24 heures pendant au moins quatre cycles de dosage de 24 heures, en termes d'efficacité et de tolérance chez les patients adultes hospitalisés ayant des IIAc. La durée du traitement était de 4 à 14 jours avec un suivi à J28 (jusqu'à J50) après la première administration du traitement.

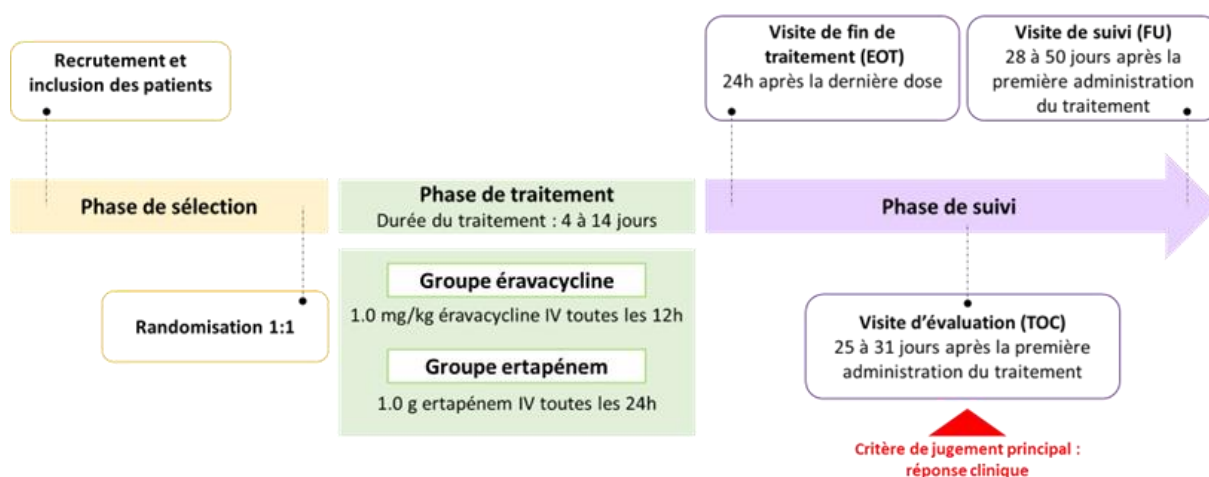
L'éravacycline devait être considéré comme non-inférieur au traitement comparateur si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 99 % de la différence entre les taux de succès clinique de l'éravacycline et du traitement comparateur était supérieure à -12,5 %.

L'étude a été conduite dans 66 centres dans 11 pays (8 pays européens dont la France).

La visite de fin de traitement (EOT) était fixée à 24 h après la dernière dose et la visite d'évaluation (TOC) était à J25 (jusqu'à J31) après la première administration du traitement.

L'étude a débuté le 28 août 2013 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principal a eu lieu en 2016.

Figure 1. Schéma de l'étude



Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe éravacycline :** 1,0 mg/kg toutes les 12 heures pendant au moins quatre cycles de dosage de 24 heures, pour un maximum de 14 jours, administré par voie IV ;
- **Groupe ertapénem :** 1,0 g toutes les 24 heures pendant au moins quatre cycles de dosage de 24 heures, pour un maximum de 14 jours, administré par voie IV.

Environ maximum 30 % des patients inclus devaient présenter une appendicite compliquée.

La randomisation a été stratifiée en fonction du site primaire de l'infection (appendicite compliquée versus tous les autres diagnostics).

¹⁴ Solomkin J, Evans D, Slepavicius A, Lee P, Marsh A, Tsai L, Sutcliffe JA, Horn P. Assessing the Efficacy and Safety of Eravacycline vs Ertapenem in Complicated Intra-abdominal Infections in the Investigating Gram-Negative Infections Treated With Eravacycline (IGNITE 1) Trial: A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 2017 Mar 1;152(3):224-232. doi: 10.1001/jamasurg.2016.4237. PMID: 27851857.

Les populations d'analyse étaient :

- La **population en intention de traiter (ITT)** qui comprend tous les patients randomisés, qu'ils aient ou non reçu le traitement à l'étude.
- La **population de tolérance** qui comprend tous les patients randomisés ayant reçu une quantité quelconque du traitement à l'étude.
- La **population en intention de traiter modifiée (ITTm)** qui comprend tous les patients randomisés ayant reçu une quantité quelconque du traitement à l'étude.
- La **population micro-ITT** qui comprend tous les patients de la population ITT ayant au moins un pathogène bactérien contre lequel l'éravacycline a démontré une activité antibactérienne *in vitro*.
- La **population cliniquement évaluable (CE)** qui comprend tous les patients de la population ITTm dont l'évaluation de la réponse clinique par l'investigateur a été complétée lors de la visite pertinente (EOT ou TOC).
- La **population microbiologiquement évaluable (ME)** qui comprend tous les patients de la population micro-ITT et CE dont l'évaluation de la réponse clinique par l'investigateur a été complétée lors de la visite pertinente (EOT ou TOC).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la réponse clinique lors de la visite d'évaluation TOC (25 à 31 jours après la 1^{ère} administration du traitement à l'étude) dans la population ITTm et la population CE.

Les réponses cliniques étaient classées comme guérison clinique, échec clinique, indéterminée ou absence de réponse clinique sur la base des résultats cliniques :

- **Guérison clinique** : définie comme la résolution complète ou significative des signes et symptômes de l'infection, de telle sorte qu'aucun traitement antibactérien, intervention chirurgicale ou radiologique n'était nécessaire. Les procédures d'imagerie de routine ne sont pas considérées comme des interventions radiologiques.
- **Échec clinique** : Les sujets ont été classés dans la catégorie des échecs cliniques sur la base des critères suivants : décès lié à l'IIAc, persistance des symptômes cliniques de l'IIAc, interventions chirurgicales non planifiées ou procédures de drainage percutané pour des complications ou une récurrence de l'IIAc, infections de plaies post-chirurgicales nécessitant des antibiotiques systémiques, initiation d'un traitement antibactérien de secours pour une IIAc.
- **Indéterminée/manquante** : si le résultat du sujet n'était ni une guérison clinique ni un échec clinique, si l'investigateur n'a pas effectué d'évaluation, si la visite de l'étude n'a pas eu lieu, ou si le sujet est décédé pour une cause non liée à l'IIAc.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires :

- Réponse clinique à la fin du traitement (EOT) lors de la visite d'évaluation (TOC) 25 à 31 jours après la 1^{ère} administration du traitement à l'étude ;
- Réponse clinique à la visite de suivi (FU) 38 à 50 jours après la 1^{ère} administration du traitement à l'étude ;
- Réponse microbiologique lors des visites EOT et TOC dans la population micro-ITT ;
- Paramètres pharmacocinétiques après administration d'éravacycline (population ME) :
 - Concentration plasmatique maximale observée (Cmax) ;
 - Temps écoulé jusqu'à la concentration maximale observée (Tmax) ;

- Aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps entre 0 et 12 heures (ASC0-12) estimée à partir d'échantillons sanguins prélevés après la perfusion d'éravacycline.

Population de l'étude

Pour être inclus, les patients devaient être, âgés d'au moins 18 ans :

- Hospitalisés pour une IIAc avec un diagnostic d'abcès intra-abdominal, de perforation gastrique ou intestinale associée à une péritonite diffuse, de péritonite due à une perforation des viscères ou à un autre foyer d'infection, d'appendicite, de cholécystite, d'abcès intra-abdominal, ou de péritonite ;
- Ayant un tableau clinique (douleur localisée), une réaction inflammatoire systémique clinique et biologique en corrélation ;
- Répondant aux critères d'inscription préopératoires, ou peropératoires/postopératoires.

Au total, 541 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT), 270 dans le groupe éravacycline et 271 dans le groupe ertapénem. Parmi ces patients, 3 du groupe ertapénem n'ont pas reçu le traitement prévu (2 ont retiré leur consentement avant l'administration du médicament et 1 a été randomisé par erreur).

La majorité des patients a terminé l'étude jusqu'à la dernière visite d'évaluation prévue au protocole : 73,3 % (198/270) dans le groupe éravacycline et 73,4 % (199/268) dans le groupe ertapénem. Les raisons les plus fréquentes conduisant à une sortie prématurée de l'étude étaient des perdus de vue (5,6 % dans le groupe éravacycline et 1,1 % dans le groupe ertapénem) et des effets indésirables (1,1 % dans le groupe éravacycline et 2,2 % dans le groupe ertapénem). Les raisons les plus fréquentes d'arrêt prématuré de traitement étaient dues aux effets indésirables (2,6 % dans le groupe éravacycline et 2,2 % dans le groupe ertapénem) et à une efficacité thérapeutique insuffisante (1,5 % dans le groupe éravacycline et 1,1 % dans le groupe ertapénem).

Au total, 477 patients ont été inclus dans la population CE (239 dans le groupe éravacycline et 238 dans le groupe ertapénem), 446 patients dans la population micro-ITT (220 dans le groupe éravacycline et 226 dans le groupe ertapénem) et 397 patients dans la population ME (198 dans le groupe éravacycline et 199 dans le groupe ertapénem).

La moitié des patients de la population micro-ITT avait reçu des antibiotiques (48,6 % et 48,7 % respectivement pour les groupes éravacycline et ertapénem). Les traitements concomitants les plus fréquents étaient des dérivés imidazolés, des pénicillines, des C2G et des C3G. Dans la population ITTm, à la visite TOC, 13 % dans le groupe éravacycline et 8,6 % dans le groupe ertapénem étaient traités par des antibiotiques concomitants (les plus fréquents étant des dérivés imidazolés, des C3G ou des fluoroquinolones).

La plupart des patients était d'origine caucasienne, 97,4 % dans le groupe éravacycline et 95,9 % dans le groupe ertapénem, et de sexe masculin 57,8 % et 60,1 % respectivement dans les groupes éravacycline et ertapénem. L'âge moyen dans les groupes éravacycline et ertapénem était de 54,8 ans dont un tiers de plus de 65 ans (88/270 [32,6 %] versus 76/271 [28,0 %]), et de plus de 75 ans dans près de 10 % des cas (26/270 [9,6 %] versus 32/271 [11,8 %]).

La majorité des patients avaient un score APACHE II¹⁵ compris entre 0-10 (87 % dans le groupe éravacycline et 81,1 % dans le groupe ertapénem), ce qui correspond à un faible niveau de gravité.

¹⁵ Le score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) était calculé dans les 24 heures suivant l'admission du patient, sur la base des mesures des 12 variables physiologiques qui constituent le Score Physiologique Aigu (SPA), auxquels s'ajoutent l'âge du patient, et un certain nombre de problèmes de santé chroniques. Chaque variable physiologique est affectée

Environ 27 % des patients dans les deux groupes étaient diagnostiqués avec une appendicite compliquée. La majorité (90,0 % dans le groupe éravacycline et 85,6 % dans le groupe ertapénem) des patients de la population en ITT était diagnostiquée en per- ou post-opératoire. Les diagnostics les plus fréquents étaient les abcès intra-abdominaux (39,9 % dans le groupe éravacycline et 38,8 % dans le groupe ertapénem), les péritonites (32,1 % dans le groupe éravacycline et 36,2 % dans le groupe ertapénem), les cholécystites compliquées (22,6 % dans le groupe éravacycline et 20,3 % dans le groupe ertapénem).

La durée de traitement moyenne était de 7,6 jours dans les deux groupes.

Au total, dans la population micro-ITT, 168 et 171 entérobactéries ont été isolées respectivement dans le groupe éravacycline et ertapénem.

Résultats sur le critère de jugement principal

Prenant en compte les limites inférieures des IC à 99 % et la marge de non-infériorité établie à -12,5 %, la non-infériorité de l'éravacycline versus l'ertapénem a été démontrée dans les populations ITTm et CE à la visite d'évaluation TOC de guérison clinique :

- dans la population ITTm : 87,0 % versus 88,8 %, soit une différence de -1,8 %, IC99 % = [-9,2 ; 5,6],
- dans la population CE : 92,9 % versus 94,5%, soit une différence de -1,7 %, IC99% = [-7,9 ; 4,4].

Tableau 3. Critère de jugement principal pour l'EMA dans l'étude TP-434-008 (IGNITE 1)

Population	Éravacycline n (%)	Ertapénem n (%)	Différence de taux de gué- rison clinique [IC 99%]
ITTm			
Total	270	268	-1,80 [-9,2 ; 5,6]
Guérison clinique	235 (87,0)	238 (88,8)	
Échec clinique	19 (7,0)	15 (5,6)	
Indéterminé/manquant	16 (5,9)	15 (5,6)	
CE			
Total	239	238	-1,70 [-7,9 ; 4,4]
Guérison clinique	222 (92,9)	225 (94,5)	
Échec clinique	17 (7,1)	13 (5,5)	

Les critères de jugement secondaires étant de nature exploratoires, ceux-ci sont présentés à titre indicatif :

Les résultats sur les critères secondaires et les analyses de sensibilité sur les facteurs de stratification, par type d'infection et par région ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale.

d'une valeur allant de 0 (zone de normalité) à 4 (valeur la plus anormale), l'âge de 0 (<44 ans) à 6 (≥75 ans), et l'état de santé chronique est pondéré via l'ajout de 2 points en cas d'immunodépression ou d'antécédents de graves déficiences viscérales et 5 points pour les patients n'ayant pas subi d'intervention chirurgicale ou pour les patients post-opératoires immunodéprimés ou qui présentent une insuffisance organique sévère. Ainsi, le score APACHE II est compris entre 0 et 71, les scores plus élevés correspondant à un état physiologique très sévèrement altéré et un risque accru de décès à l'hôpital.

➔ **Réponses cliniques à la visite de suivi (FU) et de fin de traitement (EOT) dans les populations ITT, ITTm micro-ITT, CE et ME**

Tableau 4. Réponse clinique lors des visites de suivi (FU) et de fin de traitement (EOT) dans les populations ITT, ITTm, micro-ITT, CE et ME de l'étude TP-434-008 (IGNITE 1)

Population	Éravacycline n guérison clinique / n total (%)	Ertapénem n guérison clinique / n total (%)	Différence de taux de guérison clinique [IC 95%]
Visite FU			
ITT	222/270 (82,2)	236/271 (87,1)	-4,9 [-11,0 ; 1,2]
ITTm	222/270 (82,2)	236/268 (88,1)	-5,8 [-11,9 ; 0,2]
Micro-ITT	181/220 (82,3)	196/226 (86,7)	-4,5 [-11,3 ; 2,3]
CE	212/239 (88,7)	223/238 (93,7)	-5,0 [-10,3 ; 0,1]
ME	173/198 (87,4)	187/199 (94,0)	-6,6 [-12,6 ; -0,9]
Visite EOT			
ITT	248/270	253/271	-1,5 [-6,1 ; 3,0]
ITTm	248/270	253/268	-2,6 [-7,1 ; 1,8]
Micro-ITT	201/220	211/226	-2,0 [-7,2 ; 3,0]
CE	238/252	250/255	-3,6 [-7,4 ; 0,3]
ME	194/208	208/212	-4,8 [-9,3 ; 1,1]

➔ **Réponses microbiologiques lors de la visite de contrôle TOC selon le pathogène de référence identifié (population micro-ITT) - exploratoires**

Tableau 5. Réponse clinique lors de la visite de contrôle (TOC) selon le pathogène de référence identifié (population micro-ITT) dans l'étude TP-434-008 (IGNITE 1)

Pathogène de référence	Éravacycline (N=220) n guérison clinique/ n total (%)	Ertapénem (N=226) n guérison clinique/ n total (%)
Aérobies à Gram négatif	155/182 (85,2)	162/186 (87,1)
Entérobactéries	142/168 (84,5)	147/171 (86,0)
R-CEPH*	18/20 (90,0)	18/22 (81,8)
BLSE confirmée*	19/21 (90,5)	15/18 (83,3)
R-CP*	1/1 (100,0)	4/5 (80,0)
Carbapénémase confirmée*	1/1 (100,0)	0/1 (0,0)
BMR*	14/16 (87,5)	11/12 (91,7)
<i>Escherichia coli</i>	109/127 (85,8)	112/132 (84,8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16/18 (88,9)	19/23 (82,6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	10/14 (71,4)	18/18 (100,0)
<i>Proteus mirabilis</i>	13/14 (92,9)	10/11 (90,9)
<i>Citrobacter freundii</i>	14/15 (93,3)	7/9 (77,8)
Aérobies à Gram négatif (autres)	37/44 (84,1)	32/34 (94,1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15/18 (83,3)	18/20 (90,0)

Espèces d' <i>Acinetobacter</i>	8/8 (100)	6/6 (100)
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	8/8 (100)	5/5 (100)
R-CEPH*	8/8 (100)	5/5 (100)
BLSE confirmée*	5/5 (100)	1/1 (100)
R-CP*	3/3 (100)	4/4 (100)
Carbapénémase confirmée*	2/2 (100)	4/4 (100)
BMR*	7/7 (100)	4/4 (100)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1/3 (33,3)	1/1 (100)
Aérobies à Gram positif	101/117 (86,3)	105/120 (87,5)
Espèces de streptocoques	58/65 (89,2)	54/64 (84,4)
<i>Streptococcus anginosus</i>	25/29 (86,2)	9/12 (75,0)
<i>Streptococcus constellatus</i>	13/15 (86,7)	10/14 (71,4)
<i>Streptococcus mitis</i>	6/7 (85,7)	16/17 (94,1)
<i>Enterococcus faecalis</i>	16/23 (69,6)	21/26 (80,8)
<i>Enterococcus faecium</i>	13/16 (81,3)	26/30 (86,7)
Anaérobies	88/106 (83,0)	94/107 (87,9)
<i>Bacteroides fragilis</i>	39/44 (88,6)	38/42 (90,5)
<i>Bacteroides ovatus</i>	13/19 (68,4)	15/17 (88,2)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	23/26 (88,5)	17/20 (85,0)
<i>Bacteroides vulgatus</i>	10/12 (83,3)	14/17 (82,4)

* Données disponibles dans la publication mais non retrouvées dans le rapport d'évaluation clinique.

BLSE, β -lactamases à spectre élargi ; BMR, bactéries multirésistantes ; R-CEPH, résistant aux céphalosporines ; R-CP, résistant aux carbapénèmes selon les breakpoints de 2015 du Clinical and Laboratory Standards Institut.

3.2.2 Étude TP-434-025 (IGNITE 4)¹⁶

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité d'éravacycline 1,0 mg/kg toutes les 12 heures pendant au moins quatre cycles de dosage de 24 heures, par rapport au méropénem 1,0 g de méropénem toutes les 8 heures pendant au moins quatre cycles de dosage de 24 heures, en termes d'efficacité et de tolérance chez les patients adultes hospitalisés ayant des IIAC.

L'éravacycline devait être considéré comme non-inférieur au traitement comparateur si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les taux de succès clinique de l'éravacycline et du traitement comparateur était supérieure à -12,5 %.

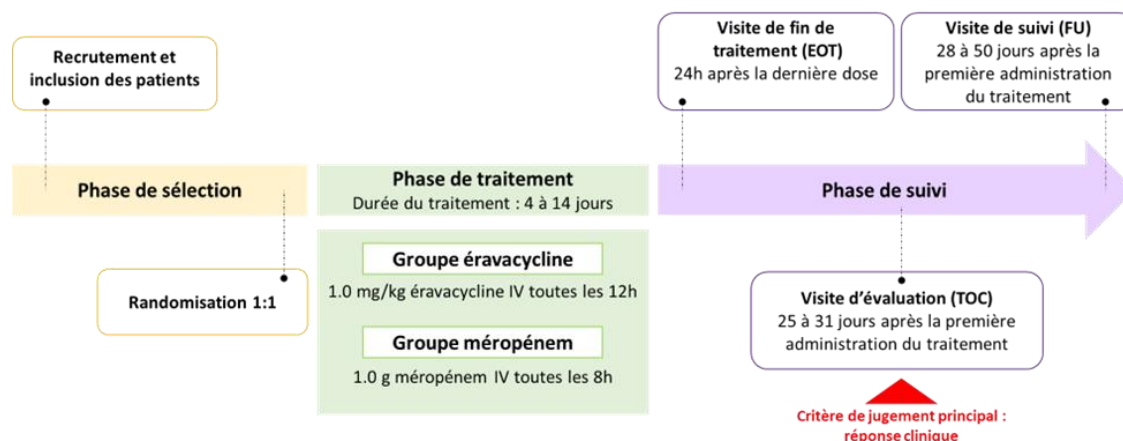
L'étude a été conduite dans 65 centres dans 11 pays (9 pays européens et non la France).

La visite de fin de traitement (EOT) était à 24 h après la dernière dose et la visite d'évaluation (TOC) était à J25 (jusqu'à J31) après la première administration du traitement.

¹⁶ Solomkin JS, Gardovskis J, Lawrence K, Montravers P, Sway A, Evans D, Tsai L. IGNITE4: Results of a Phase 3, Randomized, Multicenter, Prospective Trial of Eravacycline vs Meropenem in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections. Clin Infect Dis. 2019 Aug 30;69(6):921-929. doi: 10.1093/cid/ciy1029. PMID: 30561562; PMCID: PMC6735687.

L'étude a débuté le 16/09/2016 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a été réalisée en novembre 2017.

Figure 2. Schéma de l'étude



Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe éravacycline** : 1,0 mg/kg d'éravacycline toutes les 12 heures pendant au moins quatre cycles de dosage de 24 heures, pour un maximum de 14 jours, administré par voie IV ;
- **Groupe méropénem** : 1,0 g de méropénem toutes les 8 heures pendant au moins quatre cycles de dosage de 24 heures, pour un maximum de 14 jours, administré par voie IV

La randomisation a été stratifiée en fonction du site primaire de l'infection (appendicite compliquée versus tous les autres diagnostics).

Les populations d'analyse étaient les mêmes que l'étude IGNITE 1.

Critères de jugement

Les critères d'évaluation principales et secondaires étaient les mêmes que l'étude IGNITE 1.

Population de l'étude

Les critères d'inclusion étaient les mêmes que l'étude IGNITE 1.

Au total, 500 patients ont été randomisés dans l'étude (population en ITT) : 250 dans le groupe éravacycline et 250 dans le groupe méropénem. Parmi ces patients, 1 du groupe méropénem n'a pas reçu le traitement prévu (retrait du consentement du patient). La majorité des patients a terminé l'étude jusqu'à la dernière visite d'évaluation prévue au protocole : 69,6 % (174/250) dans le groupe éravacycline et 77,6 % (96/250) dans le groupe méropénem.

Au total, 456 patients ont été inclus dans la population CE-TOC (225 dans le groupe éravacycline et 231 dans le groupe méropénem), 400 patients dans la population micro-ITT (195 dans le groupe éravacycline et 205 dans le groupe méropénem) et 368 patients dans la population ME-TOC (174 dans le groupe éravacycline et 194 dans le groupe méropénem).

La quasi-totalité des patients étaient d'origine caucasienne, 99,6 % dans le groupe éravacycline et 100% dans le groupe méropénem, et majoritairement de sexe masculin, respectivement : 55,6% et 51,8 % dans les groupes éravacycline et méropénem. L'âge moyen dans les groupes éravacycline et

méropénem était respectivement de 52,1 et 52,8 ans, dont environ 20 % entre 65 et 75 ans (50/250 versus 48/249) et environ 10 % de plus de 75 ans (20/250 versus 27/249).

La majorité (96,4 % dans le groupe éravacycline et 94,6 % dans le groupe méropénem) des patients de la population en micro-ITT était diagnostiquée en per- ou post-opératoire. La majorité des patients avait un score APACHE compris entre 0-10 (88 % versus 84,3 %), ce qui correspond à un faible niveau de gravité.

Les infections le plus fréquemment traitées ont été les abcès intra-abdominaux (63,3 % versus 56,7 %) et les péritonites (50 % versus 49 %).

Résultats sur le critère de jugement principal

Prenant en compte les limites inférieures des IC à 95 % et la marge de non-infériorité établie à -12,5 %, la non-infériorité de l'éravacycline versus méropénem a été démontrée dans les populations ITTm et CE sur le pourcentage de guérison clinique à la visite d'évaluation TOC :

- population ITTm : 92,4 % versus 91,6 %, soit une différence de 0,8 %, IC95 % = [-4,1 ; 5,8]
- population CE : 96,9 % versus 96,1 %, soit une de 0,8 %, IC95 % = [-2,9 ; 4,5]

Tableau 6. Critère de jugement principal pour l'EMA dans l'étude TP-434-025 (IGNITE 4)

	Éravacycline n (%)	Méropénem n (%)	Différence de taux de gué- rison clinique [IC 95%]
ITTm			
Total	250	249	0,8 [-4,1 ; 5,8]
Guérison clinique	231 (92,4)	228 (91,6)	
Échec clinique	7 (2,8)	9 (3,6)	
Indéterminé/manquant	12 (4,8)	12 (4,8)	
CE			
Total	225	231	0,8 [-2,9 ; 4,5]
Guérison clinique	218 (96,9)	222 (96,1)	
Échec clinique	7 (3,1)	9 (3,9)	
Indéterminé/manquant	0	0	

Les critères de jugement secondaires étant de nature exploratoire, ceux-ci sont présentés à titre indicatif :

- ➔ Réponse clinique à la visite de suivi (FU) et de fin de traitement (EOT) dans les populations ITT, ITTm, micro-ITT, CE et ME

Tableau 7. Réponse clinique lors des visites de suivi (FU) et de fin de traitement (EOT) dans les populations ITT, ITTm, micro-ITT, CE et ME de l'étude TP-434-027 (IGNITE 4)

Population	Éravacycline n guérison clinique/ n total (%)	Méropénem n guérison clinique/ n total (%)	Différence de taux de guérison clinique [IC 95%]
Visite FU			
ITT	224/250 (89,6)	226/250 (90,4)	-0,8 [-6,2 ; 4,6]
ITTm	224/250 (89,6)	226/249 (90,8)	-1,2 [-6,5 ; 4,2]
Micro-ITT	170/195 (87,2)	185/205 (90,2)	-3,1 [-9,5 ; 3,2]

CE	220/229 (96,1)	221/231 (95,7)	0,4 [-3,5 ; 4,3]
ME	168/177 (94,9)	184/192 (95,8)	-0,9 [-5,7 ; 3,6]
Visite EOT			
ITT	235/250 (94,0)	234/250 (93,6)	0,4 [-4,0 ; 4,8]
ITTm	235/250 (94,0)	234/249 (94,0)	0,0 [-4,3 ; 4,4]
Micro-ITT	181/195 (92,8)	193/205 (94,1)	-1,3 [-6,5 ; 3,7]
CE	232/239 (97,1)	234/237 (98,7)	-1,7 [-4,8 ; 1,1]
ME	180/187 (96,3)	193/196 (98,5)	-2,2 [-6,2 ; 1,2]

➔ Réponse microbiologique lors de la visite de contrôle TOC selon le pathogène de référence identifié (population micro-ITT)

Tableau 8. Réponse clinique lors de la visite de contrôle (TOC) selon le pathogène de référence identifié (population micro-ITT, avec ≥10 patients/isolat) dans l'étude TP-434-025 (IGNITE 4)

Pathogène de référence	Éravacycline (N=195) n guérison clinique/ n total (%)	Méropénem (N=205) n guérison clinique/ n total (%)
Aérobies à Gram négatif	141/158 (89,2)	153/166 (92,2)
Entérobactéries	129/146 (88,4)	142/154 (92,2)
<i>Escherichia coli</i>	111/126 (88,1)	125/134 (93,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21/21 (100,0)	23/27 (85,2)
Non-entérobactéries	36/38 (94,7)	28/30 (93,3)
Complexe <i>Acinetobacter baumannii</i>	5/5 (100,0)	2/2 (100,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18/19 (94,7)	18/20 (90,0)
Aérobies à Gram positif	108/122 (88,5)	98/107 (91,6)
<i>Enterococcus avium</i>	10/11 (90,9)	9/10 (90,0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	29/31 (93,5)	26/28 (92,9)
<i>Enterococcus faecium</i>	25/29 (86,2)	22/23 (95,7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	16/16 (100,0)	7/8 (87,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méthicilline	15/15 (100,0)	7/8 (87,5)
Espèces de <i>Streptococcus</i>	52/60 (86,7)	46/50 (92,0)
<i>Streptococcus viridans</i>	50/57 (87,7)	40/44 (90,9)
Groupe <i>Streptococcus anginosus</i>	39/45 (86,7)	31/33 (93,9)
<i>Streptococcus anginosus</i>	25/29 (86,2)	21/22 (95,5)
<i>Streptococcus constellatus</i>	13/15 (86,7)	9/11 (81,8)
Groupe <i>Streptococcus mitis</i>	13/14 (92,9)	11/12 (91,7)
Anaérobies	99/110 (90,0)	104/111 (93,7)
Espèces de <i>Bacteroides</i> species	83/94 (88,3)	82/88 (93,2)
<i>Bacteroides caccae</i>	5/6 (83,3)	5/5 (100,0)
<i>Bacteroides fragilis</i>	33/40 (82,5)	35/38 (92,1)

<i>Bacteroides ovatus</i>	19/24 (79,2)	28/28 (100,0)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	27/30 (90,0)	30/33 (90,9)
<i>Bacteroides uniformis</i>	14/16 (87,5)	14/14 (100,0)
<i>Bacteroides vulgatus</i>	27/28 (96,4)	23/23 (100,0)
Espèces de Clostridium	9/9 (100,0)	26/26 (100,0)
<i>Clostridium perfringens</i>	7/7 (100,0)	12/12 (100,0)
Espèces de Fusobacterium	5/6 (83,3)	2/2 (100,0)

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études IGNITE-1 et IGNITE-4 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent avis.

3.3 Profil de tolérance

Données issues des études cliniques

Les données de sécurité clinique chez les patients adultes hospitalisés ayant des IIAc sont essentiellement basées sur les 2 études de phase III : IGNITE 1 et IGNITE 4.

Dans l'étude IGNITE 1, 41,9 % (113/ 270) événements indésirables sont apparus sous traitement (TEAE) dans le groupe traité par éravacycline et 28,0 % (75 /268) dans le groupe traité par l'ertapénem. Le nombre des TEAEs graves ou mettant en jeu le pronostic vital a été le même dans les deux groupes (n = 13).

Le pourcentage de survenue des TEAEs (vomissements, anémie, fièvre et diarrhée) a été comparable entre les deux groupes. Les nausées et phlébites ont été rapportées respectivement chez 8,1 % et 3,0 % des patients dans le groupe éravacycline et 0,7 % et 0,4 % dans le groupe ertapénem.

Le pourcentage des TEAEs sévères, y compris ceux mettant en jeu le pronostic vital a été de 5,6 % dans le groupe éravacycline contre 6 % dans groupe l'ertapénem.

Il y a eu 9 décès dans l'étude mais aucun lié aux traitements selon l'investigateur ; 3 dans le groupe éravacycline et 6 dans le groupe ertapénem.

Les causes spécifiques de décès ont été l'embolie pulmonaire (n = 2), insuffisance respiratoire (n = 3), défaillance multi-viscérale (n = 1), troubles du rythme cardiaque (n = 2) et accident cérébrovasculaire (n = 1).

Dans l'étude IGNITE 4, des TEAEs sont survenus chez 37,2 % (93/250) des patients du groupe éravacycline contre 30,9 % (77/249) du groupe méropénem. La majorité des TEAEs observés chez les patients ayant reçu de l'éravacycline ont été des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhée.

Les réactions locales au site de perfusion, y compris la phlébite et la thrombose au site de perfusion, ont été au nombre de 14 (5,6 %) chez les patients traités avec l'éravacycline et de 2 (0,8 %) chez les patients traités avec méropénem. Dans aucun cas, le médicament n'a été interrompu à la suite d'une réaction au site de perfusion.

Il y eu 5 décès, mais aucun n'est lié aux traitements de l'étude selon les investigateurs. Les causes de ces décès étaient l'embolie pulmonaire, l'insuffisance respiratoire, la bronchopneumopathie chronique obstructive, la pneumonie et l'arrêt cardiaque.

Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de XERAVA (éravacycline) (version 3.1, 12/04/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	– Coloration permanente des dents et retard dans le processus d'ossification (chez le fœtus exposé pendant les 2ème et 3ème trimestres de grossesse, nourrisson exposé pendant l'allaitement et enfants de moins de 8 ans). – Colite pseudomembraneuse – Émergence d'une résistance
Informations manquantes	Aucun

Données issues du RCP

Selon le RCP, lors des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents chez les patients présentant des IIAc traités par l'éravacycline (n = 576) étaient des nausées (3,0 %), des vomissements, une phlébite au site de perfusion (1,9 % chacun), une phlébite (1,4 %), une thrombose au site de perfusion (0,9 %), une diarrhée (0,7 %), un érythème au site de ponction vasculaire (0,5 %), une hyperhidrose, une thrombophlébite, une hypoesthésie au site de perfusion et des céphalées (0,3 % chacun), généralement de sévérité légère ou modérée.

Les effets indésirables de classe des tétracyclines peuvent être une photosensibilité, un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne et un effet anti-anabolique pouvant entraîner une augmentation de l'urée sanguine, une azotémie, une acidose et une hyperphosphatémie.

Les effets indésirables de classe des antibiotiques comprennent la colite pseudomembraneuse et la prolifération de microorganismes non sensibles, y compris de champignons (voir rubrique 4.4 du RCP). Lors des essais cliniques, une diarrhée liée au traitement est survenue chez 0,7 % des patients ; tous les cas étaient de sévérité légère.

Il est à noter que des cas de pancréatite parfois sévères chez certains patients ont été rapportés avec l'éravacycline. Selon le RCP, en cas de suspicion de pancréatite, l'administration d'éravacycline doit être arrêtée.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

La spécialité XERAVA (éravacycline) est une nouvelle tétracycline IV à large spectre contre les bactéries à Gram positifs, Gram négatifs et anaérobies, structurellement proche de la tigécycline. D'après le RCP, l'efficacité a été démontrée dans des essais cliniques vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes, listées dans les IIAc, celles-ci étant sensibles à l'éravacycline *in vitro* : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* et *Streptococcus viridans* sp. Les données *in vitro* indiquent que *P. aeruginosa* n'est pas sensible à

l'éravacycline. Il est à noter que XERAVA (éravacycline) n'est pas efficace pour traiter les infections urinaires compliquées et n'a donc pas l'AMM dans cette indication.

Deux essais cliniques de non-infériorité, de phase III, comparatifs, randomisés, en double aveugle, multicentriques, ont évalué l'efficacité clinique de l'éravacycline dans les IIAc versus ertapénem IV (étude IGNITE 1, n= 541 patients) ou versus méropénem IV (étude IGNITE 4, n= 500 patients).

La durée de traitement pouvait aller jusqu'à 14 jours. Les patients inclus étaient hospitalisés pour une IIAc avec un diagnostic d'abcès intra-abdominal, de perforation gastrique ou intestinale associée à une péritonite diffuse, de péritonite due à une perforation des viscères ou à un autre foyer d'infection, d'appendicite, de cholécystite, d'abcès intra-abdominal, ou de péritonite. Il est à noter que les traitements antibactériens contre les IIAc pendant plus de 24 heures dans les 72 heures précédant la randomisation étaient un critère d'exclusion. À l'inclusion, l'âge moyen était environ 54 ans, la moitié de ces patients avaient reçu des antibiotiques et la majorité avaient un score APACHE compris entre 0-10, ce qui correspond à un faible niveau de gravité. Dans l'étude IGNITE 1, environ 27 % des patients dans les deux groupes étaient diagnostiqués avec une appendicite compliquée. Les diagnostics les plus fréquents étaient les abcès intra-abdominaux (39,9 % dans le groupe éravacycline et 38,8 % dans le groupe ertapénem), les péritonites (32,1 % dans le groupe éravacycline et 36,2 % dans le groupe ertapénem), les cholécystites compliquées (22,6 % dans le groupe éravacycline et 20,3 % dans le groupe ertapénem). Dans l'étude IGNITE 4, les infections le plus fréquemment traitées ont été les abcès intra-abdominaux (63,3 % dans le groupe éravacycline et 56,7 % dans le groupe méropénem) et les péritonites (50 % dans le groupe éravacycline et 49 % dans le groupe méropénem).

Les deux études ont démontré la non-infériorité de l'efficacité clinique de l'éravacycline à celle des comparateurs, avec les pourcentages de guérison clinique dans la population ITTm, dans l'étude IGNITE 1, de 87,0 % dans le groupe éravacycline versus 88,8 % dans le groupe ertapénem ($IC_{99\%} = -9,2 ; 5,6$) et dans l'étude IGNITE 4, de 92,4 % dans le groupe éravacycline versus 91,6 % dans le groupe méropénem ($IC_{95\%} = -4,1 ; 5,8$).

Dans ces essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents chez les patients ayant des IIAc traités par l'éravacycline (n = 576) ont été des nausées (3,0 %), des vomissements, une phlébite au site de perfusion (1,9 % chacun), une phlébite (1,4 %), une thrombose au site de perfusion (0,9 %), une diarrhée (0,7 %), un érythème au site de ponction vasculaire (0,5 %), une hyperhidrose, une thrombophlébite, une hypoesthésie au site de perfusion et des céphalées (0,3 % chacun), généralement de sévérité légère ou modérée.

L'éravacycline est active *in vitro* contre certains pathogènes résistants aux carbapénèmes et à d'autres antibiotiques. Cependant, son efficacité dans le traitement des infections documentées à germes multirésistants reste à démontrer. Malgré la non-inférieure à l'ertapénem et au méropénem démontrée pour le traitement des IIAc, les données disponibles ne permettent pas de situer de façon adéquate cette spécialité dans la prise en charge thérapeutique des infections sévères et/ou dues à des bactéries résistantes (telles que des infections à MBL), prenant en compte :

- les patients inclus dans les études cliniques qui étaient peu sévères à l'inclusion (une majorité des patients avait un score APACHE II < 10; peu de patients (5,4 %) avait une bactériémie concomitante, seul environ 30 % des patients avait une appendicite compliquée et les patients ayant une pathologie sous-jacente sévère notamment les patients immunodéprimés ou ayant une insuffisance rénale sévère, étaient exclus selon les critères des études ;
- les infections des patients inclus qui étaient majoritairement poly microbiennes ;
- le nombre de perdus de vue dans le groupe éravacycline (5,6 %) par rapport au groupe ertapénem (1,1 %) de l'étude IGNITE 1 ;
- le manque de données cliniques versus la tigécycline qui est un antibiotique disponible dans les IIAc, lorsque les alternatives thérapeutiques sont jugées inappropriées ;

- les divergences entre les prédictions des données PK/PD et les données cliniques ;
- le profil de tolérance favorable avec cependant des cas de pancréatites à surveiller.

Compte tenu des caractéristiques du produit, des données d'efficacité et de tolérance limitées disponibles, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré en cas d'infection sévères et/ou dues à des bactéries résistantes. Dans la population des patients à niveau de gravité faible ou modéré correspondant à celle des études, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la réduction de la morbi-mortalité par rapport aux thérapeutiques utilisées en pratique actuelle.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

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

→ Dans le périmètre du remboursement :

Dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées (IIAc), au vu de son activité in vitro mais des incertitudes cliniques dans les formes d'infections sévères et/ou dues à des bactéries résistantes (notamment en cas d'entérobactéries, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinaïase ou métallo- β -lactamases [NDM, VIM, IMP]), à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa*, XERAVA (éravacycline) doit être réservé, en cas d'infections à bactéries sensibles à l'éravacycline et lorsque les alternatives thérapeutiques sont jugées inappropriées. Il s'agit d'une alternative à la tigécycline.

XERAVA (éravacycline) ne doit pas être utilisé comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération.

XERAVA (éravacycline) ne doit pas être utilisé en traitement probabiliste mais uniquement sur documentation microbiologique, notamment avec l'aide d'un référent antibiotique.

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

Au regard des alternatives disponibles, XERAVA (éravacycline) n'a pas de place dans les autres situations cliniques de l'AMM, notamment en première intention en cas d'infections sévères et/ou dues à des bactéries résistantes.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont : la tigécycline ou la colistine dans le traitement des infections sévères dues à des bactéries aérobies à Gram négatif.

5.3 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 médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans les formes de gravité faible ou modérée. Dans les infections sévères et/ou dues à des bactéries résistantes, le rapport efficacité/effets indésirables reste à préciser faute de données.
- Il existe des alternatives, y compris pour les germes multi-résistants.
- Il s'agit d'une option de traitement lorsque les alternatives thérapeutiques sont jugées inappropriées.

→ 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 partielle au besoin identifié, mais compte tenu de :
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la réduction de la morbi-mortalité par rapport aux thérapeutiques utilisées en pratique actuelle, en cas d'infection sévères et/ou dues à des bactéries résistantes,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur le parcours de soins et de vie et l'organisation des soins,

XERAVA (éravacycline) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XERAVA (éravacycline) est :

- important dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées uniquement en cas d'infections à germes sensibles à l'éravacycline et lorsque les alternatives thérapeutiques sont jugées inappropriées,
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de XERAVA (éravacycline) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées uniquement en cas d'infections à germes sensibles à l'éravacycline et lorsque les alternatives thérapeutiques sont jugées inappropriées.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de XERAVA (éravacycline) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de son activité *in vitro* à large spectre contre les bactéries à Gram positif ou négatif et les bactéries anaérobies, dont certaines sont résistantes aux carbapénèmes et à d'autres antibiotiques ;
- de la démonstration de la non-infériorité de l'éravacycline par rapport à l'ertapénem et le méropénem sur le pourcentage de guérison clinique, chez des patients atteints d'infections intra-abdominales compliquées peu sévères ;
- du besoin médical partiellement couvert du fait de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité en cas d'infections à bactéries multirésistantes,

mais :

- du manque de données chez les patients plus sévères ou ayant des infections dues à des bactéries multirésistantes, qui n'ont pas été inclus dans les études cliniques ;
- de la difficile transposabilité des données expérimentales du fait que les patients inclus dans les essais ne soient pas représentatifs de ceux susceptibles de recevoir l'éravacycline en pratique clinique ;
- de l'absence de donnée comparative versus la tigécycline chez les patients atteints d'une infection à bactéries multirésistantes, alors que cette comparaison était possible ;

la Commission de la transparence considère que XERAVA (éravacycline) solution à diluer pour perfusion n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des infections intra-abdominales compliquées.

5.5 Population cible

La population cible de XERAVA (éravacycline) correspond à l'ensemble des patients adultes atteints d'infections dues à bactéries, anaérobies ou aérobies à Gram négatif (excepté *P. aeruginosa*) et positif, multirésistantes, sensibles à l'éravacycline et lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable.

La population cible de XERAVA (éravacycline) est à ce jour difficile à préciser compte tenu de la documentation insuffisante de son efficacité clinique.

La taille de la population cible peut toutefois être amenée à évoluer en fonction de la prévalence des infections dues à des bactéries multirésistantes.

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 ;
- des infections nosocomiales et communautaires dans les infections intra-abdominales estimé respectivement à 21 % et 79 %, le nombre total d'infections intra-abdominales est d'environ 11 022 cas par an¹⁷ ;

¹⁷ Sartelli M et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study. World J Emerg Surg. 2012 Nov 29;7(1):36. doi: 10.1186/1749-7922-7-36. PMID: 23190741; PMCID: PMC3539964.

- la prévalence de l'antibiorésistance dans des infections abdominales compliquées est estimée à 12,9 %¹⁸.

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir XERAVA (éravacycline) sera restreint compte tenu du pourcentage assez faible de patients qui seraient plus particulièrement éligibles pour ce traitement (formes cliniques compliquées à germes multi-résistants sensibles à l'éravacycline et lorsque les alternatives sont jugées inappropriées).

En conclusion, la population cible de XERAVA (éravacycline) ne peut pas être déterminée avec précision, mais elle peut être estimée au maximum à 1 400 patients par an.

La population cible est estimée au maximum à 1 400 patients.

5.6 Demande de données

Compte-tenu de la difficile transposabilité des résultats des études cliniques de phase III chez les patients ayant une infection sévère et/ou due à des bactériémies multirésistantes et des incertitudes actuelles en termes d'efficacité, de tolérance et de résistance de l'éravacycline, la Commission souhaite disposer de données complémentaires permettant de décrire :

- les caractéristiques des patients traités par XERAVA (éravacycline) en France ainsi que les conditions d'utilisation (notamment la durée de traitement et les traitements concomitants) ;
- l'efficacité, la tolérance et le profil de résistances de XERAVA (éravacycline) comparativement à la tigécycline (autre tétracycline proche de l'éravacycline sur le plan moléculaire) et aux autres alternatives utilisées en dernière ligne dans la prise en charge des infections intra-abdominales compliquées.

La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 5 ans à compter de la date de cet avis.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

Compte tenu des caractéristiques du produit et de la nécessité de restreindre exclusivement son utilisation lorsque les alternatives sont jugées inappropriées, **la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique**, avec une réévaluation systématique au bout de 48 heures après le début du traitement.

¹⁸ Opatowski M et al. Hospitalisations with infections related to antimicrobial-resistant bacteria from the French nationwide hospital discharge database, 2016. Epidemiol Infect. 2019 Jan;147:e144. doi: 10.1017/S0950268819000402. PMID: 30869047; PMCID: PMC6518510.

6. Annexes

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

Figure 3. Activité des nouveaux agents contre les bactéries à Gram négatif résistant aux carbapénèmes (Doi Y. 2019)¹⁹

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

Agent	Activity						Indications (Including Expected)	Pathogen- directed Trial (Including Expected)
	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	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	No
Ceftolozane- tazobactam	No	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, NP	No
Meropenem- vaborbactam	Yes	No	No	No ^a	No	No	cUTI/AP	Yes
Imipenem- cilastatin- relebactam	Yes	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	Yes
Cefiderocol	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	cUTI/AP, HABP/ VABP	Yes

Annexe 2 : Concentrations minimales inhibitrices

Selon le RCP en vigueur, les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) pour l'eravacycline sont les suivantes :

Pathogène	Valeurs critiques des CMI (µg/mL)	
	Sensible (S ≤)	Résistant (R >)
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus</i> sp.	0,125	0,125
<i>Streptococcus viridans</i> sp.	0,125	0,125

¹⁹ 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.