

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

Aztréonam/avibactam

EMBLAVEO 1,5 g/0,5 g,

poudre pour solution à diluer pour perfusion

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 10 juillet 2024

- Bêta-lactamines et inhibiteur non bêta-lactame de bêta-lactamase
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication suivante : « Infections intra-abdominales compliquées, pneumonies nosocomiales/ pneumonies acquises sous ventilation mécanique, infections des voies urinaires compliquées dont les pyélonéphrites et infection due à une bactérie aérobie à Gram négatif chez un patient adulte pour qui les options thérapeutiques sont limitées, uniquement en dernier recours, pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries avec un mécanisme de résistance de type métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP]) ou à *Stenotrophomonas maltophilia*, sensibles à l'association aztréonam/avibactam, et pour lesquels le recours aux autres antibiotiques disponibles n'est pas approprié en cas de résistance ».

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

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) est un antibiotique de dernier recours réservé en cas d'infections intra-abdominales compliquées, pneumonies nosocomiales/ pneumonies acquises sous ventilation mécanique, infections des voies urinaires compliquées dont les pyélonéphrites et infection due à une bactérie aérobie à Gram négatif, pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries uniquement avec un mécanisme de résistance de type métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP]) ou à *Stenotrophomonas maltophilia*, sensibles à l'association aztréonam/avibactam, et pour lesquels le recours aux autres antibiotiques disponibles n'est pas approprié en cas de résistance.

EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) ne doit pas être utilisé comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération. L'utilisation de cet antibiotique ne doit être envisagée qu'en recours, c'est-à-dire lorsque les options disponibles ne sont pas envisageables.

Au regard des alternatives disponibles, EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) n'a pas de place dans les autres situations cliniques de l'AMM.

Service médical rendu (SMR)	– IMPORTANT dans les infections intra-abdominales compliquées, pneumonies nosocomiales/ pneumonies acquises sous ventilation mécanique, infections des voies urinaires compliquées dont les pyélonéphrites et infection due à une bactérie aérobie à Gram négatif chez un patient adulte pour qui les options thérapeutiques sont limitées, uniquement en dernier recours, pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries avec un mécanisme de résistance de type métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP] ou à <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, sensibles à l'association aztréonam/avibactam, et pour lesquels le recours aux autres antibiotiques disponibles n'est pas approprié en cas de résistance. – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu : – de son activité in vitro sur une large variété de bactéries à Gram négatif, telles que les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, avec un mécanisme de résistance de type métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP] ou de bactéries non fermentaires telles que <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ; – de l'efficacité suggérée dans les études de phases III, descriptives, comparatives (C3601009 et C3601002) ; – de l'expérience acquise avec l'aztréonam déjà largement utilisé dans le traitement des infections sévères dues à des bactéries aérobies à Gram négatif ; – du fait que l'association ceftazidime/avibactam et aztréonam est déjà utilisée comme traitement de référence des entérobactéries productrices de carbapénémases de type MBL. À noter que l'intérêt microbiologique de cette association repose uniquement sur l'association de l'aztréonam et de l'avibactam (la ceftazidime n'ayant aucune activité sur ce type de mécanisme de résistance). L'utilisation de deux antibiotiques expose de fait le patient à une iatrogénie inutile et peut présenter un impact écologique délétère ; – du profil de tolérance connu et acceptable de l'aztréonam seul représentant de la classe des monobactames, et de l'avibactam (au titre de son association avec la ceftazidime dans ZAVICEFTA) déjà utilisée, sans nouveau signal de sécurité avec l'association aztréonam/avibactam ; mais : – des données cliniques limitées, en particulier dans les formes sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes du fait : • du caractère descriptif des 2 études de phases III, comparatives (C3601009 et C3601002) suggérant une efficacité dans les infections urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites), les infections intra-abdominales compliquées, ainsi que les pneumonies nosocomiales et pneumonies acquises sous ventilation mécaniques et septicémie à BGN, • du faible effectif de patients inclus dans ces études, en particulier des patients atteints d'infections sévères à BGN productrices de MBL, la Commission considère que EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des infections intra-abdominales compliquées, pneumonies nosocomiales/ pneumonies acquises sous ventilation mécanique, infections des voies urinaires compliquées dont les pyélonéphrites et infection due à une bactérie aérobie à Gram négatif chez un patient adulte pour qui les options thérapeutiques sont limitées, uniquement en dernier recours, pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries avec un mécanisme de résistance de type métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP] ou à <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, sensibles à

	l'association aztréonam/avibactam, et pour lesquels le recours aux autres antibiotiques disponibles n'est pas approprié en cas de résistance.
Population cible	La population cible est estimée entre 1 100 et 1 600 patients par an .
Demande de données	Sans objet.
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 d'instauration du traitement par EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un référent antibiotique, avec réévaluation systématique 48h après le début du traitement.

Sommaire

1.	Contexte	5
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie	6
2.1.1	Description des maladies	6
2.1.2	Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie	7
2.1.3	Épidémiologie	9
2.2	Prise en charge actuelle	10
2.3	Couverture du besoin médical	21
3.	Synthèse des données	23
3.1	Données disponibles	23
3.2	Synthèse des données d'efficacité	23
3.2.1	Étude C3601002	23
3.2.2	Étude C3601009	30
3.3	Profil de tolérance	35
3.3.1	Données issues des études cliniques	35
3.3.2	Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	36
3.3.3	Données issues du RCP	36
3.4	Données d'utilisation	37
3.5	Modification du parcours de soins	37
3.6	Programme d'études	37
4.	Discussion	37
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	39
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	39
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	40
5.3	Service Médical Rendu	41
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	42
5.5	Population cible	43
5.6	Autres recommandations de la Commission	44
6.	Annexes	45

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 – Juillet 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « EMBLAVEO est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) : – Infections intra-abdominales compliquées (IIAc), – Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), – Infections des voies urinaires compliquées (IVUc), dont les pyélonéphrites, – EMBLAVEO est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens ». Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire : « Traitement en dernier recours des patients atteints d'infections à entérobactéries uniquement avec un mécanisme de résistance de type métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP]) ou à <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, sensibles à l'association aztréonam/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. »
DCI (code ATC)	Aztréonam/avibactam (J01DF51)
Présentation concernée	EMBLAVEO 1,5 g/0,5 g poudre pour solution à diluer pour perfusion – 10 flacon(s) en verre de 30 ml (CIP : 34009 302 934 3 0)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	PFIZER
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 22/04/2024
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH)
Posologie dans l'indication évaluée	Une dose de charge unique est suivie de doses d'entretien débutant à l'intervalle d'administration. En cas d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine estimée ≤ 50 mL/min, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une association entre une β -lactamine et un inhibiteur non bêta-lactame de bêta-lactamase.
Mécanisme d'action	L'aztréonam inhibe la synthèse du peptidoglycane, un composant de la paroi cellulaire bactérienne, en se liant aux protéines de liaison aux pénicillines (PBP), ce qui provoque la lyse et la mort de la bactérie. L'aztréonam est généralement stable vis-à-vis de l'hydrolyse par les β -lactamases de classe B (métallo- β -lactamases).

	L'avibactam est un inhibiteur non β -lactame de β -lactamases qui agit en formant un complexe covalent avec l'enzyme, qui est stable vis-à-vis de l'hydrolyse. L'avibactam inhibe les β -lactamases de classe A et de classe C selon la classification d'Ambler et certaines β -lactamases de classe D, dont les β -lactamases à spectre étendu (BLSE), la carbapénémase de <i>Klebsiella pneumoniae</i> (KPC) et les 11 carbapénémases OXA-48, ainsi que les β -lactamases AmpC. L'avibactam n'inhibe pas les β -lactamases de classe B et n'est pas capable d'inhiber de nombreuses β -lactamases de classe D.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : commercialisé dans aucun pays. Il est uniquement disponible auprès des patients allemands depuis mai 2024 suite à l'octroi d'un accès précoce par l'autorité BfArM en février 2024.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 10 juillet 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie^{1,2,3}

2.1.1 Description des maladies

Infections intra-abdominales compliquées

Les infections intra-abdominales (IIA) sont une des urgences digestives les plus fréquentes et une des premières causes de choc septique. Elles constituent un mélange d'infections de conditions de survenue et de pronostic très différents, et sont avant tout des péritonites ainsi que des abcès localisés secondaires à la perforation d'un organe creux.

Le pronostic est très dépendant de la rapidité de la mise en route d'un traitement médico-chirurgical efficace mais dépend aussi du terrain sur lequel ce type d'infection se développe. Les espèces bactériennes les plus fréquemment responsables sont les bacilles aérobies à Gram(-) (en particulier les entérobactéries, notamment *Escherichia coli*), les anaérobies (notamment *Bacterioides fragilis*) et à moindre degré les cocci à Gram (+) aérobies (notamment les entérocoques).

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.

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 :

¹ 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.

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

- 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 IU 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 IU 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'IU 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*.

Pneumopathies nosocomiales

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

Une pneumonie associée à la ventilation mécanique (PAVM) correspond à « toute pneumonie survenant chez un malade dont la respiration est assistée par une machine soit de manière invasive par l'intermédiaire d'un tube endotrachéal ou d'une trachéotomie soit de manière non invasive par l'intermédiaire d'un masque facial ou d'un autre procédé dans les 48 heures précédant la survenue de l'infection »^{4,5,6}.

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

- PN 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*) ;
- PN tardives survenant au-delà du 5^{ème} jour, dues à des micro-organismes d'origine hospitalière : flore exogène (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Staphylocoques méti-R*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*).

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

L'émergence de la résistance aux antibiotiques pose problème de nos jours. 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

⁴ SFAR. Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique. Mis en ligne le 03 mars 2009 et modifié le 14 janvier 2010. Disponible en ligne : <http://www.sfar.org/article/84/pneumopathie-acquise-sous-ventilation-mecanique>

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

⁶ CTINILS – Définition des infections associées aux soins Mai 2007

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 avec une augmentation moyenne d'environ 45 % par an entre 2012 et 2018. 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. 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.

La résistance aux carbapénèmes peut être due à :

- des modifications de la perméabilité membranaire de la bactérie : déficits quantitatifs ou qualitatifs de porines (exemple : expression déficiente de la porine OprD associée à la résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa*) ou augmentation de la pompe à efflux ;
- à la production d'enzymes hydrolysant les carbapénèmes : les carbapénémases ;
- ou l'association de plusieurs mécanismes de résistances (exemple : β -lactamase à spectre étendu [BLSE] associée à une perte de la perméabilité membranaire chez les entérobactéries).

Pour rappel, il existe 4 groupes de carbapénémases selon la classification d'Amber⁷.

Tableau 1 : Classification des carbapénémases et bêta-lactamases selon la classification d'Ambler (tableau issu de la publication de Nordmann et Poirel

Classification	Exemple de variants	Type d'enzyme
Classe A	KPC, IMI, SME, CTX-M, GES, SHV,	Sérine- β - lactamases
Classe B	NDM, VIM, IMP	Métallo- β - lactamases (MBL)
Classe C	AmpC,CMY, FOX	Sérine- β - lactamases
Classe D	OXA-48, OXA-23, OXA-181, OXA-58	Sérine- β - lactamases

AmpC : ampicillin chromosomal cephalosporinase ; CMY : cephamycin-hydrolyzing β -lactamase ; CTX-M, cefotaxime-hydrolyzing β -lactamase–Munich ; FOX : plasmid-mediated class C β -lactamase; GES : Guiana extended-spectrum β -lactamase; IMI : imipenem-hydrolyzing β -lactamase; IMP : imipénémase metallo- β -lactamase; KPC : Klebsiella pneumoniae carbapenemase; NDM : New Delhi metallo- β -lactamase; OXA : oxacillin carbapenemase/oxacillinase; SHV : sulfhydryl variant of the TEM enzyme; VIM : Verona integron-encoded metallo- β -lactamase.

Les 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 (Tableau 2)⁸.

⁷ Nordmann, P. & Poirel, L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. Clin Infect Dis 69, S521-S528 (2019).
⁸ Communiqué OMS. L'OMS met à jour la liste des bactéries résistantes aux médicaments qui représentent la plus grande menace pour la santé humaine. Disponible sur : [L'OMS met à jour la liste des bactéries résistantes aux médicaments qui représentent la plus grande menace pour la santé humaine \(who.int\)](#) [Consulté le 02/08/2024].

Tableau 2 : Liste prioritaire de l'OMS des bactéries résistantes aux antibiotiques

Priorité	Pathogènes	Résistance
1. Critique	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapénèmes
	<i>Enterobacterales</i>	Céphalosporines de 3 ^{ème} génération, carbapénèmes
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Rifampicine
2. Élevée	<i>Salmonella typhi</i>	Fluoroquinolones
	<i>Shigella spp.</i>	Fluoroquinolones
	<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycine
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapénèmes
	<i>Salmonella</i> non typhoïdique	Fluoroquinolones
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Céphalosporines et/ou fluoroquinolones de 3 ^{ème} génération
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Méticilline
3. Moyenne	Streptocoques du groupe A	Macrolides
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Macrolides
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilline
	Streptocoques du groupe B	Pénicilline

2.1.3 Épidémiologie

En France, la résistance aux carbapénèmes est actuellement relativement rare (< 1% des entérobactéries), mais, depuis 2009, est de plus en plus fréquemment identifiée, avec une augmentation moyenne d'environ 45 % par an entre 2012 et 2018.

D'après les données du CNR⁹ disponible sur le site de Santé Publique France, la proportion d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC), en 2021, les carbapénémases de type OXA-48 représentent actuellement 63,3 % des EPC circulant en France, suivies des enzymes de type NDM (New Delhi métallob- β -lactamase, 20,1 %).

Le dernier rapport d'activité du CNR, rapporte qu'en 2022 :

- OXA-48 reste la principale carbapénémase identifiée en France. Cependant, on observe une diminution relative des carbapénémases de type OXA-48 (75,2 % en 2017 vs 60,6 % en 2022) au profit des métallobeta-lactamases de type NDM (14,5 % en 2017 vs 25,7 % en 2022) et VIM (5,3 % en 2017 vs 7,2 % en 2022) ;
- Au total les métallobeta-lactamases représentent 36,7 % des carbapénémases identifiées en 2022 vs 21,4 % en 2017.

D'après le registre français de la mucoviscidose datant de 2022¹⁰, les données ont montré que parmi un effectif de 7 572 patients atteints de mucoviscidose ayant eu au moins un examen microbiologique, 474 patients avaient le germe *Stenotrophomonas maltophilia*, soit 6,3 %.

⁹ Centre National de Référence (CNR) de la Résistance aux Antibiotiques. Rapport d'activité 2023. Année d'exercice 2022. Disponible sur : <https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/bilans-dactivite.html> [Consulté le 07/08/2024].

¹⁰ Vaincre la mucoviscidose. Registre français de la mucoviscidose. Bilan des données 2022. Disponible sur : [Registre français de la mucoviscidose](#) | [Vaincre la Mucoviscidose](#) [Consulté le 07/08/2024].

2.2 Prise en charge actuelle

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.

Infections intra-abdominales compliquées

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.

Selon les recommandations HAS de 2019 sur l'antibiothérapie des infections à entérobactéries et *P. aeruginosa* chez l'adulte et la place des carbapénèmes et de leurs alternatives :

- en cas d'IIA 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).
- en cas d'IIA 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).

Infections urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites)

L'antibiothérapie probabiliste doit tenir compte des 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*.

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 une 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.

Pneumopathies nosocomiales

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 *P. aeruginosa*) sont résumées ci-après :

Tableau 3 : Infections respiratoires acquises à l'hôpital associées ou non à la ventilation mécanique

Pneumonie nosocomiale hors réanimation (et donc sans signe de gravité)		Pneumonie nosocomiale en réanimation associée ou non à la ventilation mécanique (PAVM)			
En l'absence d'antibiothérapie préalable dans le mois précédent (amoxi-clav ou C3G ou FQ) et de facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † :	Si antibiothérapie préalable dans le mois précédent (amoxi-clav ou C3G ou FQ) ou si facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † :	Si infection précoce (< 5 jours) et en l'absence de facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † :	Si infection précoce avec facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † ou si infection tardive (> 5 jours) et sans colonisation à EBLSE	Pneumonie avec colonisation à EBLSE qu'elle soit rectale ou respiratoire	
				Si signe de gravité, ou d'immunodépression	En l'absence de signe de gravité ou d'immunodépression
amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence à la ceftriaxone)	céfépime ou pipéracilline-tazobactam	amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de	céfépime ou ceftazidime ou pipéracilline-tazobactam	carbapénème (imipénème ou méropénème)	Possible bi-thérapie sans carbapénème

Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en dehors de la réanimation y compris chez les patients colonisés à EBLSE	préférence ou ceftriaxone)	Les carbapénèmes sont à éviter pour un premier épisode	comprenant l'amikacine
--	----------------------------	--	------------------------

* : 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*

Infections dues à des Bacilles à Gram négatif multirésistants

Selon les recommandations en France de 2022¹¹, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et le Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT) ont élaboré des recommandations pour le traitement des infections dues à des Bacilles à Gram négatif multirésistants en septembre 2022, « cas d'infections graves à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes productrices de métallo-bêta-lactamases et/ou résistantes à tous les autres antibiotiques, y compris ceftazidime/avibactam et méropénème/vaborbactam : l'association aztréonam + ceftazidime/avibactam ou le céfidérol peuvent être proposés après avis spécialisé. Ces recommandations mentionnent le recours possible et en cas de sensibilité à la tigécycline en association. Il n'existe pas de recommandations françaises spécifiques au traitement des infections dues à *Stenotrophomonas maltophilia* ».

Selon les recommandations européennes ESCMID de 2022¹², pour le traitement des infections causées par une entérobactérie multirésistante productrice de MBL, il est recommandé d'utiliser l'association aztréonam et ceftazidime/avibactam avec un niveau de preuve modéré, ou le céfidérol avec un niveau de preuve faible. Il n'existe pas de recommandation forte en faveur d'un antibiotique. Ces recommandations ne traitent pas des infections causées par *S. maltophilia*.

Selon les recommandations américaines IDSA de 2023¹³, pour le traitement des infections causées par une entérobactérie multirésistante productrice de MBL, il est recommandé d'utiliser l'association aztréonam et ceftazidime/avibactam ou le céfidérol en monothérapie.

Pour le traitement des infections causées par *S. maltophilia*, l'association aztréonam et ceftazidime/avibactam peut être considérée comme un traitement alternatif dans les situations d'instabilité clinique importante, en cas d'échec clinique ou d'intolérance à d'autres antibiotiques.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation (indication de l'AMM)

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation, à savoir l'indication large de l'AMM :

¹¹ SPILF - CMIT - Recommandations pour le traitement des infections dues à des Bacilles à Gram négatif multirésistants - Septembre 2022.

¹² Paul, M. et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). Clin Microbiol Infect 28, 521-547 (2022).

¹³ Tamma, P. D. et al. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis (2023).

Tableau 4. 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 et pédiatriques : – Infections intra-abdominales compliquées ; – Pyélonéphrite aiguë ; – Infections urinaires compliquées. ZERBAXA est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes : – Pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique.	14/12/2022 (EI pédiatrique)	Important, comme chez l'adulte, dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des enfants (de la naissance¹ à moins de 18 ans) atteints d'infection à <i>P. aeruginosa</i> sensible au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance. Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.	III
		22/01/2020 (réévaluation et EI)	Important 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 (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance. Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.	III
		06/07/2016 (PI)	Important	V
ZAVICEFTA (ceftazidime/ avibactam) Pfizer France	ZAVICEFTA est indiqué chez les adultes, et pédiatriques âgés de 3 mois et plus, dans le traitement des infections suivantes : – Infections intra-abdominales compliquées, – Infections des voies urinaires compliquées, dont les pyélonéphrites, – Pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Traitement des patients adultes présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections listées ci-dessus. ZAVICEFTA est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes, et pédiatriques âgés de 3 mois et plus, pour qui les options thérapeutiques sont limitées.	07/07/2021 (EI pédiatrique)	Important dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des enfants âgés de 3 mois à moins de 18 ans atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association ceftazidime/avibactam 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 ou OXA-48. Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.	III
		22/01/2020 (réévaluation)	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 (méropénème ou	III

			impipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC ou OXA-48. Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.	
		30/11/2016 (PI)	Important	IV

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.	20/01/2021 (PI)	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, oxacillinase ou métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP]) et lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable. Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations, dont les infections à <i>Acinetobacter baumannii</i> ou <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, dans l'attente de données complémentaires.	IV
---	--	-----------------	---	-----------

Bêta-lactamines – Carbapénème - inhibiteur de β -lactamase

RECARBRIO (imipenem / cilastatine / relebactam) MSD France	RECARBRIO est indiqué dans : – Le traitement des pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) chez les adultes ; – Le traitement d'une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à une PN ou une PAVM chez les adultes ; Le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez les adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.	24/03/2021 (modification de l'AMM)	Non modifié	Non modifié
	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.	23/09/2020 (PI)	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.	III
VABOREM	VABOREM est indiqué chez l' adulte dans le traitement des infections suivantes :	22/01/2020 (PI)	Important uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infection à	III

(méropénème/ vaborbactam) <i>Menarini France</i>	– Infections des voies urinaires compliquées, y compris les pyélonéphrites ; – Infections intra abdominales compliquées ; – Pneumonies nosocomiales, y compris les pneumonies acquises sous ventilation mécanique. 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.	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
---	--	--

Bêta-lactamines - Carbapénèmes

MERONEM (méropénème) <i>Pfizer et ses génériques</i>	Chez l' adulte et l'enfant de plus de 3 mois dans le traitement des infections suivantes : – 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. MERONEM 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.	21/11/2018 (RI)	Important	NA
	– 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. MERONEM 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.	03/02/2016 (EI)	Important	V
	Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du méropénème. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections sévères, bactériémiques ou non, dues aux germes sensibles au méropénème dans les indications suivantes : *chez l'adulte : – infections respiratoires basses, – infections abdominales, – épisodes fébriles chez les patients neutropéniques, – traitement des infections broncho-pulmonaires dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et/ou à <i>Burkholderia cepacia</i> associées à la mucoviscidose.	15/10/2008 (EI)	Important	IV

	*chez l'enfant : – épisodes fébriles chez les patients neutropéniques, – traitement des infections broncho-pulmonaires dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et/ou à <i>Bulkholderia cepacia</i> associées à la mucoviscidose. Pour le traitement d'infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et/ou à <i>Bulkholderia cepacia</i>, une bithérapie est nécessaire ; le méropénème devra donc être associé à un autre antibiotique.			
	Chez l'adulte : – Infections respiratoires basses, – Infections abdominales, – Épisodes fébriles chez les patients neutropéniques, Chez l'enfant : – Épisodes fébriles chez les patients neutropéniques	08/10/1997 (PI)	Important	V
INVANZ (ertapénem) MSD France et ses 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.	23/07/2003 (PI)	Important	V
TIENAM (imipénème / cilastatine) MSD France et ses génériques	TIENAM est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant de 1 an et plus : – 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	20/04/2016 (RI)	Important	NA
		05/09/2012 (MCI)	Important	NA
	Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'imipénème. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament, et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections sévères dues aux germes sensibles à l'imipénème, notamment dans les manifestations : – abdominales, – bronchopulmonaires,	20/07/2011 (RI)	Important	NA

– gynécologiques, – septicémiques, – génito-urinaires, – ostéoarticulaires, – cutanées et des parties molles, – endocarditiques, à l'exclusion des méningites.			
Les indications des formes intraveineuses sont limitées aux infections sévères dues aux germes sensibles à l'imipénème (à l'exclusion des méningites) notamment dans les manifestations : – abdominales, – broncho-pulmonaires, – gynécologiques, – septicémiques, – génito-urinaires, – ostéo-articulaires, – cutanées et des parties molles, – endocarditiques, Les indications de la forme intramusculaire sont limitées aux infections urinaires peu graves documentées à germes multi-résistants.	01/02/2006 (PI)	Important	II

Bêta-lactamines – ureidopénicillines + inhibiteur de β -lactamase

TAZOCILLINE (pipéracilline/ tazobactam) <i>Pfizer et ses génériques</i>	TAZOCILLINE est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans : 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. TAZOCILLINE peut être utilisé dans la prise en charge des patients neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne. Enfants âgés de 2 à 12 ans – Infections intra-abdominales compliquées TAZOCILLINE peut être utilisé dans la prise en charge des enfants neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne.	02/03/2016 (RI et EI)	Important	NA
	Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du produit. Elles sont limitées aux infections dues aux germes reconnus sensibles, notamment dans leurs manifestations :	29/02/2012 (RI)	Important	NA
		01/02/2006 (PI)	Important	II

	– respiratoires basses, – urinaires à l'exclusion des prostatites, – intra-abdominales et biliaires, – cutanées, – épisodes fébriles chez les patients neutropéniques. Il n'existe pas de documentation d'efficacité de pipéracilline/tazobactam pour certaines infections, telles que les prostatites, méningites ou ostéo-arthrites posant des problèmes spécifiques de diffusion de l'antibiotique et de l'inhibiteur.			
NEGABAN (témocilline) <i>Eumedica SA</i>	Chez les adultes et chez les enfants, pour le traitement des infections suivantes – des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites); – des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies.	01/04/2015 (PI)	Important	V

Tétracyclines

TYGACIL (tigécycline) <i>Pfizer et ses génériques</i>	TYGACIL est indiqué chez l'adulte et l'enfant âgé de 8 ans et plus dans le traitement des infections suivantes : – infections compliquées de la peau et des tissus mous, à l'exclusion des infections du pied chez les patients diabétiques, – infections intra-abdominales compliquées. TYGACIL ne doit être utilisé qu'en l'absence d'antibiothérapie alternative appropriée.	20/07/2016 (EI pédiatrique)	Important	V
	TYGACIL est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections suivantes : – Infections compliquées de la peau et des tissus mous – Infections intra-abdominales compliquées. TYGACIL ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.	30/11/2011 (Réévaluation)	Important	NA
	TYGACIL est indiqué dans le traitement des infections suivantes : – Infections compliquées de la peau et des tissus mous, – Infections intra-abdominales compliquées.	18/10/2006 (PI)	Important	V
XERAVA (éravacycline) <i>Viartis Santé</i>	XERAVA (éravacycline) est indiqué dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées chez l'adulte.	31/01/2024 (PI)	Important dans le traitement des infections 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.	V

COLIMYCINE (colistine méthane sulfonate sodique) Sanofi-Aventis	COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour solution injectable (B/1) COLIMYCINE est indiqué chez les adultes et les enfants, 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. COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur (B/1, B/30) COLIMYCINE est indiqué chez adulte et l'enfant dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez les patients atteints de mucoviscidose.	06/12/2017 (RI)	Important	NA
	COLIMYCINE 1,5 MUI, comprimé (B/10) – En complément de la réhydratation, traitement de la diarrhée aiguë présumée d'origine bactérienne en l'absence de suspicion de phénomènes invasifs (altération de l'état général, fièvre, signes toxi-infectieux...). L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées...). – Décontamination intestinale sélective lors des aplasies médullaires. COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour solution injectable (B/1) Voie générale : Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la colistine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu Colimycine et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles, notamment dans leurs manifestations : – rénales, – urogénitales, – septicémiques, – méningées (en y adjoignant un traitement local). Voie locale (exceptionnelle) : – dermatologie : • ulcères de jambes : traitement momentané d'une surinfection patente limitée à l'ulcération ; la diffusion périulcéreuse relèverait d'une antibiothérapie générale ; • surinfections des brûlures superficielles et des plaies superficielles. COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur (B/1) Traitement des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la colistine	26/11/2008 (RI)	Important dans les indications : « Infections dues aux germes définis comme sensibles notamment dans leurs manifestations rénales, urogénitales, septicémiques et méningées (voie générale), et dermatologiques (voie locale (exceptionnelle)) » (forme injectable) et « Infections bactériennes dues aux germes sensibles à la colistine chez les patients atteints de mucoviscidose » (forme inhalée). Modéré dans l'indication : « Décontamination intestinale sélective lors des aplasies médullaires ». Insuffisant dans l'indication : « En complément de la réhydratation, traitement de la diarrhée aiguë présumée d'origine bactérienne en l'absence de suspicion de phénomènes invasifs (altération de l'état général, fièvre, signes toxi-infectieux...) ».	NA

chez les patients atteints de mucoviscidose, notamment : – traitement précoce de la primocolonisation à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en relais d'une cure d'antibiotiques administrés par voie intra-veineuse ; – traitement des infections pulmonaires chroniques dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.			
COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour solution injectable (B/1) Voie générale : Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la colistine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu Colimycine et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles, notamment dans leurs manifestations : – rénales, – urogénitales, – septicémiques, – méningées (en y adjoignant un traitement local). Voie locale (exceptionnelle) : – dermatologie : – ulcères de jambes : traitement momentané d'une surinfection patente limitée à l'ulcération ; la diffusion péri ulcéreuse relèverait d'une antibiothérapie générale ; – surinfections des brûlures superficielles et des plaies superficielles.	31/05/2006 (réévaluation)	Important	NA
COLIMYCINE 1,5 MUI, comprimé (B/10) – En complément de la réhydratation, traitement de la diarrhée aiguë présumée d'origine bactérienne en l'absence de suspicion de phénomènes invasifs (altération de l'état général, fièvre, signes toxi-infectieux...). L'importance de la réhydratation par solution de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées...). – Décontamination intestinale sélective lors des aplasies médullaires.	31/05/2006 (réévaluation)	Modéré dans l'indication « Décontamination intestinale sélective lors des aplasies médullaires ». Insuffisant dans l'indication « traitement de la diarrhée aiguë présumée d'origine bactérienne en l'absence de suspicion de phénomènes invasifs, en complément de la réhydratation ».	NA
Traitement des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la colistine chez les patients atteints de mucoviscidose, notamment : – traitement précoce de la primocolonisation à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en relais d'une cure d'antibiotiques administrés par voie intra-veineuse ; – traitement des infections pulmonaires chroniques dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.	19/10/2005	Important	II partagé avec la spécialité TOBI 300 mg/5 mL.

EI : extension d'indication ; MCI : Modification des conditions d'inscription ; PI : Primo-inscription ; RI : Renouvellement d'inscription.

Pour rappel, la spécialité AZACTAM (aztréonam) a été évaluée par la CT dans l'indication suivante : « Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'aztréonam. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées chez l'adulte :

- aux infections des voies urinaires hautes et basses compliquées ou non ; aux prostatites aiguës ; aux urétrites gonococciques,
- aux infections sévères à bactéries Gram (-) sensibles (à l'exclusion des méningites) :
 - infections broncho-pulmonaires,
 - septicémies,
 - infections de la peau et des parties molles,
 - infections intra-abdominales,
 - infections gynéco-obstétricales.

Au cours, d'une part, des infections abdominales et gynéco-obstétricales souvent à flore mixte, d'autre part, dans les traitements de première intention, notamment dans les infections broncho-pulmonaires et dans les infections de la peau et des parties molles, l'aztréonam, en raison de son spectre étroit, devrait être associé à un autre antibiotique. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

Dans son avis du 7 décembre 2016, la CT a maintenu un SMR important à la spécialité AZACTAM (aztréonam)¹⁴.

➔ 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.

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 ou la tigécycline restaient l'une des seules possibilités thérapeutiques, avec une efficacité clinique et microbiologique moindre et/ou une toxicité importante. Parmi les nouveaux antibiotiques, seuls FECTROJA (céfidérol) et XERAVA (éravacycline) sont actifs sur ces types de carbapénémases de classe B mais ne peuvent être considérés comme appropriés pour tous les patients en raison des incertitudes sur l'efficacité dans certaines situations cliniques et la variabilité de la sensibilité. L'association ceftazidime/avibactam et aztréonam est déjà recommandée par les sociétés savantes d'infectiologie européennes (ESCMID) et américaines (IDSA) comme traitement de référence des infections liées à une entérobactérie productrice de carbapénémases de type MBL. À noter que pour les MBL, l'intérêt microbiologique de l'association ceftazidime/avibactam et aztréonam repose

¹⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 7 décembre 2016 relatif à la spécialité AZACTAM. Disponible en ligne sur : [Haute Autorité de Santé - AZACTAM \(aztréonam\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis-de-la-commission-de-la-transparence/avis-de-la-commission-de-la-transparence-du-7-decembre-2016-relatif-a-la-specialite-azactam) [Consulté le 18/07/2024].

uniquement sur l'association de l'aztréonam et de l'avibactam (la ceftazidime n'ayant aucune activité sur ce type de mécanisme de résistance). L'utilisation de deux antibiotiques expose de fait le patient à une iatrogénie inutile et peut présenter un impact écologique délétère. Pour le traitement des infections causées par *Stenotrophomonas maltophilia*, l'association aztréonam et ceftazidime/avibactam est suggérée par les recommandations américaines comme un traitement alternatif dans les situations d'instabilité clinique importante, en cas d'échec clinique ou d'intolérance aux autres antibiotiques.

Les nouveaux antibiotiques de derniers recours disponibles, sont :

- RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) pour les infections à entérobactéries sensibles à l'association imipénème/cilastatine/relebactam 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 KPC¹⁵ ;
- VABOREM (méropénème/vaborbactam) pour les infections à entérobactéries sensibles à l'association méropénème/vaborbactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC¹⁶ ;
- ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam), pour les infections à entérobactéries sensibles à l'association ceftazidime/avibactam 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 ou OXA-48¹⁷ ;
- ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) pour les infections à *P. aeruginosa* sensibles au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance¹⁸ ;
- FETCROJA (céfidérol) pour les 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 envisageable¹⁹ ;
- XERAVA (éravacycline) pour les infections intra-abdominales compliquées (IIAc) uniquement en cas d'infections à germes sensibles à l'éravacycline et lorsque les alternatives thérapeutiques sont jugées inappropriées²⁰.

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.

¹⁵ HAS. 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 [Consulté le 18/07/2024].

¹⁶ HAS. 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 [Consulté le 18/07/2024].

¹⁷ HAS. 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 [Consulté le 18/07/2024].

¹⁸ HAS. 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 [Consulté le 18/07/2024].

¹⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 20 janvier 2021 relatif à la spécialité FETCROJA. Disponible en ligne sur : [Haute Autorité de Santé - FETCROJA \(céfidérol\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152699/fr/fetcroja) [Consulté le 18/07/2024].

²⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 31 janvier 2024 relatif à la spécialité XERAVA. Disponible en ligne sur : [Haute Autorité de Santé - XERAVA \(éravacycline\) - Tétracyclines \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152700/fr/xerava) [Consulté le 18/07/2024].

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'EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) repose sur des études pré-cliniques *in vitro* et deux études cliniques de phase III descriptives, randomisées, en ouvert, en groupes parallèles, multicentriques, comparatives :

- L'étude **C3601002** : versus méropénème à forte dose (comparateur le plus pertinent cliniquement) ± colistine dans le traitement des infections graves à BGN documentées, y compris MBL positives ;
- L'étude **C3601009** : versus la meilleure thérapie disponible dans le traitement des infections graves à BGN documentées et MBL positives.

Aucun test d'hypothèse formel et aucun calcul de puissance n'ont été prévus dans aucune des deux études de phase III. En cas de données d'efficacité manquantes, il ne devait pas y avoir d'imputation.

Étant donné l'absence de la gestion du risque alpha et le caractère descriptif des données de ces études, les résultats ne sont donnés qu'à titre indicatif.

Selon le RCP, les études *in vitro* ont suggéré que les bactéries pathogènes suivantes devraient être sensibles à l'aztréonam/avibactam en l'absence de mécanismes de résistance acquis : bactéries aérobies à Gram négatif, *Complexe Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Complexe Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Raoultella ornithinolytica*, *Serratia sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Des études *in vitro* ont montré que les espèces suivantes ne sont pas sensibles à l'aztréonam/avibactam : *Acinetobacter sp.*, bactéries aérobies à Gram positif, bactéries anaérobies.

Une synthèse de l'activité *in vitro* d'EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) sur la sensibilité des bactéries à Gram négatif et sur des isolats français sélectionnés comme multirésistants a été également versée au dossier (cf. Annexes).

Il est à noter qu'une étude de phase II (**C3601001**), prospective, en ouvert afin d'évaluer la pharmacocinétique et la tolérance de l'association aztréonam/avibactam, a été réalisée chez des patients avec une IIAC mais elle ne sera pas détaillée dans cet avis.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Étude C3601002

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, descriptive, comparative, randomisée, en ouvert, multicentrique, dont l'objectif était de décrire l'efficacité de l'association aztréonam/avibactam ± métronidazole (une dose de charge puis d'entretien avec un schéma posologique adapté à la clairance de la créatinine) par rapport au méropénème ± colistine lors de la visite de guérison dans le traitement des infections graves dues

à des bactéries Gram négatif, y compris celles dues à des bactéries multirésistantes productrices de métallo- β -lactamases chez des patients adultes.

La durée de la phase randomisée, en ouvert, de l'étude était de 45 jours.

L'étude a débuté le 5 avril 2018 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 30 juin 2023.

L'étude prévoyait de randomiser environ 375 sujets (environ 300 patients atteints d'une IIAC et 75 atteints d'une PN ou PAVM) sans justification dans le protocole de la puissance de l'étude. Il est à noter que 2 amendements au protocole (5 juillet 2018 et 18 mai 2022) ont été déposés en cours d'étude pour augmenter le nombre de patients à inclure.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Âge ≥ 18 ans ;
- Diagnostic confirmé de pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) ou pneumonie nosocomiale (PN), ou un diagnostic présumé d'infection intra-abdominale compliquée (IIAC) nécessitant l'administration d'un traitement antibactérien par voie intraveineuse ;
- Patient ayant une IIAC :
 - en per-opératoire ou en post-opératoire avec confirmation visuelle (présence de pus dans la cavité abdominale) d'une IIA associée à une péritonite,
 - OU en pré-opératoire (sur la base de critères cliniques avec confirmation de l'infection au moment de l'intervention chirurgicale dans les 24 heures [avant ou après] la randomisation ;
- Patient ayant une PAVM/PN avec :
 - Apparition des symptômes > 48 heures après l'admission ou < 7 jours après la sortie d'un établissement hospitalier (pour lequel la durée de l'admission était de > 3 jours),
 - Infiltrat nouveau ou en aggravation sur la radiographie thoracique (ou scanner) obtenue dans les 48 heures précédant la randomisation,
 - Au moins 1 des éléments suivants :
 - Fièvre documentée (température ≥ 38 °C) ou hypothermie (température ≤ 35 °C),
 - Globules blancs $\geq 10\,000$ cellules/mm³, leucopénie avec globules blancs $\leq 4\,500$ cellules/mm³ au total, ou > 15 % de neutrophiles immatures.

Traitements reçus

Au total, 461 patients ont été sélectionnés, 422 ont été randomisés (ratio 2:1) : 282 dans le groupe aztréonam/avibactam $\pm$ métronidazole (ATM/AVI $\pm$ MTZ) et 140 dans le groupe méropénème $\pm$ colistine (MER $\pm$ COL).

- **Groupe ATM/AVI $\pm$ MTZ** : Les patients avec CrCL > 50 mL/min recevaient une dose de charge (500 mg ATM + 167 mg AVI IV pendant 30 min), suivie immédiatement d'une perfusion de charge de 1 500 mg ATM + 500 mg AVI IV pendant 3 heures. Les patients recevaient ensuite des perfusions d'entretien de 3 heures de 1 500 mg ATM + 500 mg AVI, toutes les 6 heures.
- Les patients avec IIAC étaient tous co-traités par métronidazole (500 mg toutes les 8 heures par perfusion IV de 1 heure) ;
- **Groupe MER $\pm$ COL** : Les patients recevaient 1 000 mg de méropénème IV toutes les 8 heures (perfusion IV de 30 min). Si une bactérie résistante au carbapénème est fortement suspectée, la dose de méropénème peut être augmentée à 2 000 mg toutes les 8 heures (perfusion IV pendant 3 heures). La colistiméthate de sodium, à la dose de charge le 1^{er} jour de 9 millions UI suivie d'une dose de maintenance de 9 millions UI/jour en 2 à 3 prises (perfusion IV de 30 à 60 min) peut être également administrée, à la discrétion de l'investigateur.

La durée minimale de traitement recommandée était de 5 jours pour l'IIAc, et de 7 jours pour PAVM/PN et la durée maximale du traitement était de 14 jours.

Antibiotiques concomitants autorisés

- Aminoglycosides (amikacine, gentamycine ou tobramycine selon le choix de l'investigateur) : pour les patients ayant une PAVM/PN et une co-infection prouvée ou suspectée à *P. aeruginosa*. Si le patient recevait de la colistine, il était conseillé de l'arrêter avant d'instaurer le traitement par aminoglycoside. L'intérêt du traitement doit être réévalué une fois les résultats bactériologiques disponibles et arrêté si *P. aeruginosa* n'est pas isolé ou n'est plus suspecté. La nécessité d'un traitement continu doit être réexaminé au moins après 72 heures au regard du potentiel effet néphrotoxique.
- Antibiotique ciblant les bactéries à Gram positif (vancomycine ou linézolide ou daptomycine), au choix de l'investigateur. L'intérêt du traitement doit être réévalué une fois les résultats bactériologiques disponibles et arrêté si une bactérie à Gram positif n'est pas isolée ou n'est plus suspectée.

La majorité des patients des 2 groupes ont terminé la phase de traitement de l'étude (85,8 % dans le groupe ATM/AVI ± MTZ et 86,4 % dans le groupe MER ± COL). Au cours de la phase de traitement de l'étude, parmi les patients randomisés, 14,2 % des patients du groupe ATM/AVI ± MTZ et 13,6 % des patients du groupe MER ± COL ont interrompu le traitement de l'étude. Les raisons les plus courantes de l'arrêt du traitement dans l'un ou l'autre des groupes de traitement ont été le retrait du consentement, suivi de l'arrêt en raison d'un manque d'efficacité ou d'un EI.

Une déviation majeure au protocole a été rapportée pour 72,5 % (306/422) des patients (208 des patients du groupe ATM/AVI ± MTZ et 98 des patients du groupe MER ± COL) ; les déviations les plus fréquemment signalées ont concernés les catégories « Laboratoire²¹ » (40,3 % ; 170/422), « Procédures/Tests²² » (27,5 % ; 116/422), « Produit expérimental²³ » (25,8 % ; 109/422) et « Inclusion/Exclusion » (18,7 % ; 79/422).

Population de l'étude

A l'inclusion, l'âge médian était de 57,0 ans (min-max : 18,0-87,0 ans), et 67,1 % des patients avaient < 65 ans. La grande majorité des patients (73,0 %) avaient une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (CrCL > 50 à ≤ 150 mL/min).

Environ 40 % des patients de chaque groupe de traitement avaient un score APACHE II > 10 à l'inclusion : 70 (22,4 %) des patients atteints d'IIAc et de 97 (88,2 %) des patients atteints de PAVM/PN. Un total de 312 (73,9 %) patients avaient une IIAc. Un échec du traitement antérieur a été rapporté chez 11,2 % des patients IIAc (35/312) et 63,6 % (70/110) chez les patients atteints de PAVM/PN.

La durée moyenne du traitement a été similaire dans les 2 groupes (8,5 jours et 8,9 jours) avec une médiane à 8 jours. Au total, 202 patients ont reçu au moins 1 dose de MTZ pour une durée moyenne de traitement de 7,5 jours.

Un total de 26 patients du groupe MER ± COL a reçu de la colistine : 15 atteints d'IIAc et les 11 autres de PAVM/PN.

La famille de bactéries la plus fréquemment identifiée dans les prélèvements a été les entérobactéries (93 % ; 252/422), avec majoritairement le germe *E. coli* (65,3 % ; 177/252).

²¹ Il s'agit, par exemple, d'erreurs dans le suivi d'un résultat par le laboratoire central, d'un prélèvement non effectué

²² Il s'agit, par exemple, de non/mauvaise réalisation des prélèvements bactériologiques

²³ Il s'agit, par exemple, d'une mauvaise observance, de l'administration de dose erronée, de la prise d'un médicament périmé, la non administration de MTX chez les patients avec IIAc, ...

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes (Tableau 5).

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques des patients et de la maladie, population ITT

	ATM/AVI ± MTZ (N=282)	MER ± COL (N=140)	Total (N=422)
Âge (années), n (%)			
<65	186 (66,0)	97 (69,3)	283 (67,1)
65-74	53 (18,8)	32 (22,9)	85 (20,1)
75-84	37 (13,1)	9 (6,4)	46 (10,9)
≥ 85	6 (2,1)	2 (1,4)	8 (1,9)
Moyenne (ET)	55,2 (17,8)	54,0 (16,3)	54,8 (17,3)
Médiane	57,5	57,0	57,0
Sexe, n (%)			
Homme	186 (66,0)	101 (72,1)	287 (68,0)
Femme	96 (34,0)	39 (27,9)	135 (32,0)
Type d'infection, n (%)			
IIAc	208 (73,8)	104 (74,3)	312 (73,9)
Perforations gastriques ou duodénales aiguës	16 (5,7)	10 (7,1)	26 (6,2)
Perforation de l'appendice ou abcès péri appendiculaire	106 (37,6)	49 (35,0)	155 (36,7)
Cholécystite - rupture/perforation/progression au-delà de la paroi de la vésicule biliaire	30 (10,6)	19 (13,6)	49 (11,6)
Maladie diverticulaire avec perforation ou abcès	15 (5,3)	6 (4,3)	21 (5,0)
Abcès intra-abdominal	26 (9,2)	13 (9,3)	39 (9,2)
Autre péritonite secondaire	11 (3,9)	4 (2,9)	15 (3,6)
Perforation traumatique des intestins	4 (1,4)	3 (2,1)	7 (1,7)
PAVM/PN	74 (26,2)	36 (25,7)	110 (26,1)
PN	41 (14,5)	18 (12,9)	59 (14,0)
PAVM	33 (11,7)	18 (12,9)	51 (12,1)
Statut de la ventilation à l'inclusion, n (%)			
oui	38 (13,5)	19 (13,6)	57 (13,5)
non	36 (12,8)	17 (12,1)	53 (12,6)
Échec au traitement antérieur, n (%)			
oui	75 (26,6)	30 (21,4)	105 (24,9)
non	207 (73,4)	110 (78,6)	317 (75,1)
APACHE II Score			
n	282	139	421
Moyenne (ET)	9,8 (6,5)	10,1 (6,7)	9,9 (6,5)
Médiane	9,0	10,0	9,0
Catégorie de score APACHE II, n (%)			
≤ 10	170 (60,3)	84 (60,0)	254 (60,2)

> 10	112 (39,7)	55 (39,3)	167 (39,6)
Statut mono-microbien/polymicrobien, n (%)			
mono-microbien	123 (43,6)	71 (50,7)	194 (46,0)
polymicrobien	81 (28,7)	31 (22,1)	112 (26,5)
Bactéries identifiées (population micro ITT)			
– N (patients avec au moins une bactérie)	177 (100)	94 (100)	271 (100)
– Entérobactéries	165 (93,2)	87 (92,6)	252 (93,0)
• <i>Escherichia coli</i>	118 (66,7)	59 (62,8)	177 (65,3)
• <i>Klebsiella pneumoniae</i>	34 (19,2)	25 (26,6)	59 (21,8)
– BGN aérobie, autre qu'entérobactéries	28 (15,8)	11 (11,7)	39 (14,4)
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20 (11,3)	6 (6,4)	26 (9,6)
• <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0,6)	0	1 (0,4)
– BGP aérobie	34 (19,2)	14 (14,9)	48 (17,7)
• <i>Enterococcus faecium</i>	4 (2,3)	0	4 (1,5)
• <i>Streptococcus anginosus group</i>	17 (9,6)	6 (6,4)	23 (8,5)

BGN = bactérie à Gram négatif ; BGP = bactérie à Gram positif ; IIA = infection intra-abdominale ; PAVM = pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; PN = pneumonie nosocomiale.

Au total, 338 bactéries aérobies à Gram négatif ont été identifiées dans la population ITT : 291 étaient des entérobactéries et 47 étaient des bactéries aérobies à Gram négatif non-entérobactéries des tests de résistance aux antibiotiques ont été réalisés :

- 11,9 % (10/84) de bactéries productrices de MBL ont été identifiées dans la population ITT : 11,5 % (7/61) dans le groupe ATM/AVI ± MTZ et 13 % (3/23) dans le groupe MER ± COL ;
- 18,4 % (45/244) et 22,6 % (19/84) des bactéries testées ont été respectivement BLSE + et carbapénémases + ;
- 30,9 % (97/314) et 11,8 % (37/314) des bactéries testées ont été respectivement non sensibles à l'ATM et au méropénème selon l'EUCAST²⁴ ;
- 22,9 % (72/314) et 11,5 % (36/314) des bactéries testées ont été respectivement non sensibles à l'ATM et au méropénème selon le CLSI²⁵.

Tableau 6 : Caractéristiques de résistance des bactéries – population ITT

	ATM/AVI ± MTZ (N=282)	MER ± COL (N=140)	Total (N=422)
Nombre de bactéries à l'inclusion	360	169	529
Nombre de bactéries aérobies à Gram négatif	225	113	338
– Famille des entérobactéries	190	101	291
– Non entérobactéries	35	12	47
Résistance à l'ATM ou MER			
Nombre de bactéries/Nombre de personnes testées (N/N)	225/205	113/109	338/314
– ATM résistant (CLSI)	41(20,0)	31 (28,4)	72 (22,9)

²⁴ EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

²⁵ CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute.

– ATM résistant (EUCAST)	60 (29,3)	37 (33,9)	97 (30,9)
– MER résistant (CLSI)	23 (11,2)	13 (11,9)	36 (11,5)
– MER résistant (EUCAST)	25 (12,2)	12 (11,0)	37 (11,8)
β-lactamases à spectre étendu (BLSE)			
Nombre de bactéries/Nombre de personnes testées (N/N)	190/154	101/90	291/244
– Positif pour BLSE, n (%)	25 (16,2)	20 (22,2)	45 (18,4)
Carbapénémases			
Nombre de bactéries/Nombre de personnes testées	360/61	169/23	529/84
– Positif pour les carbapénémases, n (%)	13 (21,3)	6 (26,1)	19 (22,6)
Sérine carbapénémases			
Nombre de bactéries /Nombre de personnes testées	360/61	169/23	529/84
– Positif pour la sérine carbapénémases, n (%)	7 (11,5)	3 (13,0)	10 (11,9)
Métallo-β-Lactamases			
Nombre de bactéries /Nombre de personnes testées	225/61	113/23	338/84
– MBL-positif, n (%)	7 (11,5)	3 (13,0)	10 (11,9)

ATM = aztréonam ; BLSE= β-lactamases à spectre étendu ; MBL = Métallo-β-Lactamases ; MER = méropénème

Co-critères de jugement principaux

Le pourcentage de patients avec une guérison clinique²⁶ lors de l'évaluation de la réponse au traitement (TOC) par un comité indépendant dans les populations en intention de traiter [ITT]²⁷ et cliniquement évaluable [CE]²⁸.

²⁶ La guérison clinique était définie par une amélioration des signes et des symptômes de base et ne nécessitant aucun autre traitement antimicrobien pour l'infection index (IIAc ou PN/PAVM) n'est requis.

De plus, aucun des critères d'échec énumérés ci-dessous ne devait être rempli :

- décès du patient après avoir reçu au moins 48 heures de traitement à l'étude ;
- sortie d'étude prématurée suite à la survenue d'un EI nécessitant l'ajout d'antibiotique pour prendre en charge l'infection.

De plus, pour les patients ayant une IIAc avec :

- Infection persistante ou récurrente dans l'abdomen documentée ou nécessitant une réintervention (que ce soit par voie percutanée ou par voie opératoire), après un contrôle adéquat de la source d'infection au moment de la procédure chirurgicale initiale ;
- Infections de plaie post-chirurgicale (par exemple, signes d'infection locale tels que des exsudats purulents, érythème ou chaleur nécessitant des antibiotiques supplémentaires et/ou des soins de plaie non routiniers).

Enfin, aucun drainage ou intervention chirurgicale ne devait avoir été nécessaire depuis la procédure initiale.

²⁷ Population ITT : comprend tous les patients randomisés, que le traitement à l'étude ait été reçu ou non.

²⁸ Population CE : comprend tous les patients qui ont satisfait à la définition de la population ITT ; aux critères pour le diagnostic de IIAc, ou PAVM/PN ; ayant reçu au moins 48 heures de traitement à ou reçu <48 heures de traitement à l'étude avant d'arrêter le médicament à l'étude en raison d'un EI ; n'ayant pas reçu de traitement antibiotique concomitant avec une activité potentielle contre les bactéries initiales entre le moment de la première dose du traitement à l'étude et le moment de la visite TOC ; n'ayant pas reçu d'antibiotiques antérieurs autres que ceux décrits comme acceptables dans les critères d'exclusion ; n'ayant pas de déviation importante au protocole qui pourrait affecter l'évaluation de l'efficacité ; n'ayant pas eu de résultat clinique indéterminé à la visite TOC ; n'ayant pas eu d'infections mono-microbiennes dues à des bactéries non éligibles (*Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*) et n'ayant pas seulement des bactéries à Gram positif.

Critères de jugement secondaires sans contrôle du risque alpha (analyses descriptives)

- Le pourcentage de guérison clinique lors de l'évaluation de la réponse au traitement (TOC) chez les patients avec des bactéries productrices de MBL dans les populations micro-ITT²⁹ et microbiologiquement évaluable (ME)³⁰ ;
- Le pourcentage de réponse microbiologique favorable (définie par éradication ou éradication présumée) lors de l'évaluation de la réponse au traitement (TOC) dans les populations micro-ITT et ME ;
- La mortalité toutes causes confondues à J28 après la randomisation dans les populations ITT et micro-ITT.

Résultats descriptifs sur le co-critère de jugement principal

Le pourcentage de guérison clinique lors de la visite TOC a été évalué dans les populations d'analyse ITT et CE.

Dans la population ITT, le pourcentage de patients ayant une guérison clinique lors de la visite TOC a été de : 68,4 % (IC_{95%} [62,8 ; 73,7]) dans le groupe ATM/AVI ± MTZ (N=282) et 65,7 % (IC_{95%} [57,6 ; 73,2]) dans le groupe MER ± COL (N=140).

Dans la population CE, le pourcentage de patients ayant une guérison clinique lors de la visite TOC a été entre les 2 groupes : 77,0 % (IC_{95%} [71,0 ; 82,3]) dans le groupe ATM/AVI ± MTZ (N=282) et 74,3 % (IC_{95%} [65,3 ; 81,9]) dans le groupe MER ± COL (N=140).

Résultats descriptifs sur les critères de jugement secondaires

Le pourcentage de guérison clinique lors de la visite TOC chez les patients avec des bactéries productrices de MBL a été de :

- ➔ 28,6 % (2/7) patients du groupe ATM/AVI ± MTZ versus 66,7 % (2/3) patients du groupe MER ± COL dans la population micro-ITT ;
- ➔ 50,0 % (2/4) patients du groupe ATM/AVI ± MTZ versus 0 % (0/1) patients du groupe MER ± COL dans la population ME.

Le pourcentage de réponse microbiologique favorable lors de la visite TOC a été de :

- ➔ 75,7 % (128/169) des patients du groupe ATM/AVI ± MTZ versus 73,9 % (68/92) du groupe MER ± COL dans la population micro-ITT ;
- ➔ 77,2 % (115/149) des patients du groupe ATM/AVI ± MTZ versus 75,9 % (60/79) de ceux du groupe MER ± COL dans la population ME.

Le taux de mortalité totale à 28 jours post-randomisation a été de :

- ➔ 4,3 % (12/282) dans le groupe ATM/AVI ± MTZ versus de 7,1 % (10/140) dans le groupe MER ± COL dans la population ITT ;
- ➔ 2,8 % (5/177) dans le groupe ATM/AVI ± MTZ versus de 6,4 % (6/94) dans le groupe MER ± COL dans la population micro-ITT.

²⁹ Population micro-ITT : est un sous-ensemble de la population ITT et inclut tous les patients qui ont au moins 1 bactérie initiale à Gram négatif à partir d'un échantillon adéquat obtenu avant le début du traitement à l'étude. Les patients ayant des bactéries intrinsèquement résistants (par ex., infections mono-microbiennes dues à des *Acinetobacter spp.*), et les patients n'ayant que des bactéries à Gram positif seront exclus de la population micro-ITT.

³⁰ Population ME : comprend tous les patients inclus dans les populations CE et micro-ITT, et comprend des patients qui ont au moins 1 bactérie étiologique provenant d'une culture initiale adéquate, quelle que soit leur sensibilité aux traitements à l'étude.

3.2.2 Étude C3601009

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, descriptive, comparative, randomisée, en ouvert, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association aztréonam/avibactam (ATM/AVI) versus la meilleure thérapie disponible (MTD) dans le traitement des patients adultes hospitalisés pour infections intra-abdominales compliquées (IIAc), infection des voies urinaires compliquée (IVUc), pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM), pneumonies nosocomiales (PN), ou sepsis en raison de BGN productrices de métallo- β -lactamases (MBL).

La durée minimale de traitement recommandée était de 5 jours pour l'IIAc, l'IVU et septicémie et de 7 jours pour PAVM/PN et la durée maximale du traitement était de 14 jours.

La durée de la phase randomisée, en ouvert, de l'étude était de 45 jours.

L'étude a débuté le 25 décembre 2020 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 30 juin 2023.

L'étude prévoyait d'inclure 60 patients et il était prévu que le recrutement des patients atteints d'infections urinaires aiguës ne dépasserait pas environ 75 % de l'ensemble de la population étudiée, sans calcul de la puissance de l'étude prévu au protocole.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Âge ≥ 18 ans et patients hospitalisés ;
- Diagnostic confirmé d'infection bactérienne grave (IIAc, IVUc, PAVM, PN, ou sepsis) nécessitant l'administration d'un traitement antibactérien par voie intraveineuse ;
- Infection à BGN MBL (*Enterobacteriaceae* et/ou *Stenotrophomonas maltophilia* pour laquelle CMI imipénème ou méropénème est de ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$), isolée à partir d'un échantillon approprié obtenu dans les 7 jours précédant l'inclusion ;
- Patient ayant une PAVM/PN :
 - Apparition des symptômes > 48 heures après l'admission ou < 7 jours après la sortie d'un établissement hospitalier (pour lequel la durée de l'admission était de > 3 jours),
 - Infiltrat nouveau ou en aggravation sur la radiographie thoracique (ou scanner) obtenue dans les 48 heures précédant la randomisation,
 - Au moins 1 des éléments suivants :
 - Fièvre documentée (température ≥ 38 °C) ou hypothermie (température ≤ 35 °C),
 - Leucopénie avec $\geq 10\,000$ cellules/ mm^3 , leucopénie avec $\leq 4\,500$ cellules/ mm^3 au total, ou > 15 % de neutrophiles immatures (bandes) notés sur le frottis sanguin périphérique ;
- Patient ayant une IVUc :
 - Culture urinaire positive (contenant $\geq 10^5$ UFC/mL) d'au moins 1 bactérie à Gram négatif MBL positive non sensible au carbapénème, dans les 7 jours précédant l'inclusion,
 - avec une pyélonéphrite aiguë, soit une infection urinaire inférieure compliquée sans pyélonéphrite ;
- Patients avec sepsis (ou bactériémie sur cathéter) :
 - ayant un diagnostic confirmé de sepsis ou bactériémie sur cathéter
 - Signes et symptômes d'une infection systémique caractérisés par au moins l'un des éléments suivants :
 - Frissons ou fièvre (température de $\geq 38,0$ °C),
 - Augmentation du nombre de globules blancs ($\geq 1\,000/\text{mm}^3$) ou > 15 % de PNN immatures.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir pendant 5 jours (IIAc, IVUc et sepsis) ou 7 jours (PAVM/PN) à 14 jours :

- **Groupe de traitement ATM/AVI ± MTZ (ATM/AVI) :** selon une dose de charge puis d'entretien avec un schéma posologique adapté à la clairance de la créatinine (CrCL).

Les patients avec CrCL > 50 mL/min recevaient une dose de charge (500 mg ATM + 167 mg AVI IV pendant 30 min), immédiatement suivi d'une perfusion de charge prolongée de 1 500 mg ATM + 500 mg AVI IV pendant 3 heures. Les patients recevaient ensuite des perfusions d'entretien de 3 heures de 1 500 mg ATM + 500 mg AVI, toutes les 6 heures.

Les patients avec IIAc étaient tous co-traités par métronidazole (500 mg toutes les 8 heures par perfusion IV de 1 heure).

- **Groupe meilleure thérapie disponible ± MTZ (MTD) :**

Les patients étaient traités par 1, 2 ou 3 antibiotiques actifs contre les bactéries Gram négatif résistantes aux carbapénèmes, en fonction des recommandations et selon les préférences de chaque investigateur. Ces traitements pouvaient inclure entre autres, un aminoglycoside, la vancomycine, le linézolide ou la daptomycine en fonction de la sensibilité de la bactérie et de l'expérience des investigateurs.

La durée minimale de traitement recommandée était de 5 jours pour l'IIAc, l'IVU et septicémie et de 7 jours pour PAVM/PN et la durée maximale du traitement était de 14 jours.

Antibiotiques concomitants autorisés

- Aminoglycosides (amikacine, gentamycine ou tobramycine selon le choix de l'investigateur) : pour les patients ayant une PAVM/PN et une co-infection prouvée ou suspectée à *P. aeruginosa*. Si le patient recevait de la colistine, il était conseillé de l'arrêter avant d'instaurer le traitement par aminoglycoside. L'intérêt du traitement doit être réévalué une fois les résultats bactériologiques disponibles et arrêté si *P. aeruginosa* n'est pas isolé ou n'est plus suspecté. La nécessité d'un traitement continu doit être réexaminé au moins après 72 heures au regard du potentiel effet néphrotoxique.
- Antibiotique ciblant les bactéries à Gram positif (vancomycine ou linézolide ou daptomycine), au choix de l'investigateur. L'intérêt du traitement doit être réévalué une fois les résultats bactériologiques disponibles et arrêté si une bactérie à Gram positif n'est pas isolée ou n'est plus suspectée.

Population de l'étude

A l'inclusion, l'âge médian était de 62,0 ans (min-max : 31,0-83,0), et 66,7 % des patients avaient moins de 65 ans.

Environ 60 % (9/15) des patients avaient un score APACHE II >10 à l'inclusion. Deux patients avaient une IIAc. L'échec du traitement antérieur a été rapporté chez 66,7 %.

La durée moyenne du traitement a été de 9,5 jours ($\pm$ 5,1) dans le groupe ATM/AVI et de 4 jours ($\pm$ 1,4) dans le groupe MTD. Au total, 2 patients ont reçu au moins 1 dose de MTD et 12 patients ont reçu au moins 1 dose d'ATM/AVI.

La majorité des patients (60 %) avait une infection mono-microbienne (6/12 pour ATM/AVI et 3/3 pour MTD), et 6 avaient une infection polymicrobienne (6/12 pour ATM/AVI et 0/3 pour MTD).

La famille de BGN la plus fréquemment identifiée a été les entérobactéries (10/12 dans le groupe ATM/AVI et chez 3/3 dans le groupe MTD), avec majoritairement le germe *Klebsiella pneumoniae* chez 6/12 patients du groupe ATM/AVI et 2/3 dans le groupe MTD.

L'espèce *S. maltophilia* a été retrouvée chez 3 patients, tous dans le groupe ATM/AVI.

Tableau 7 : Caractéristiques démographiques des patients et de la maladie, population ITT

	ATM/AVI (N = 12)	MTD (N=3)	Total (N=15)
Âge (années), n (%)			
<65	8 (66,7)	2 (66,7)	10 (66,7)
65-74	3 (25,0)	1 (33,3)	4 (26,7)
75-84	1 (8,3)	0	1 (6,7)
Moyenne (ET)	56,6 (17,1)	65,7 (6,7)	58,4 (15,9)
Médiane (min-max)	61,0 (31,0-83,0)	64,0 (60,0-73,0)	62,0 (31,0-83,0)
Sexe, n (%)			
Homme	8 (66,7)	1 (33,3)	9 (60,0)
Femme	4 (33,3)	2 (66,7)	6 (40,0)
Type d'infection, n (%)			
IIAc	2(16,7)	0	2 (13,3)
– Cholécystite	– 1 (8,3)	– 0	– 1 (6,7)
– Autres péritonites secondaires	– 1 (8,3)	– 0	– 1 (6,7)
PAVM/PN	3 (25,0)	1 (33,3)	4 (26,7)
– PAVM	– 2 (16,7)	– 1 (33,3)	– 3 (20,0)
– PN	– 1 (8,3)	– 0	– 1 (6,7)
IVUc	3 (25,0)	1 (33,3)	4 (26,7)
– Pyélonéphrite aiguë	– 1 (8,3)	– 0	– 1 (6,7)
– Infection compliquée des voies urinaires inférieures	– 2 (16,7)	– 1 (33,3)	– 3 (20)
Sepsis	4 (33,3)	1 (33,3)	5 (33,3)
Echec à un traitement antérieur, n (%)			
Oui	8 (66,7)	2 (66,7)	10 (66,7)
Etat de la ventilation mécanique à l'inclusion, n (%)			
Oui	2 (16,7)	1 (33,3)	3 (20,0)
APACHE II Score			
n	12	3	15
Moyenne (ET)	12,8 (7,9)	12,0 (8,7)	12,6 (7,8)
Médiane	13,0	8,0	13,0
Catégorie de score APACHE II, n (%)			
<= 10	4 (33,3)	2 (66,7)	6 (40,0)
> 10	8 (66,7)	1 (33,3)	9 (60,0)
Statut mono-microbien/polymicrobien, n (%)			
mono-microbien	6 (50,0)	3 (100,0)	9 (60,0)
polymicrobien	6 (50,0)	0	6 (40,0)
Bactéries identifiés, n (%)			
Entérobactéries	10 (83,3)	3 (100,0)	13 (86,7)
– <i>Enterobacter cloacae</i>	1 (8,3)	0	1 (6,7)
– <i>Escherichia coli</i>	2 (16,7)	1 (33,3)	3 (20,0)

– <i>Klebsiella aerogenes</i>	1 (8,3)	0	1 (6,7)
– <i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (50,0)	2 (66,7)	8 (53,3)
– Complexe <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (16,7)	0	2 (13,3)
BGN aérobie, autre qu'entérobactéries	5 (41,7)	0	5 (33,3)
– <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (16,7)	0	2 (13,3)
– <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3 (25,0)	0	3 (20,0)
BGP aérobie	1 (8,3)	0	1 (6,7)
– <i>Enterococcus faecium</i>	1 (8,3)	0	1 (6,7)

BGN = bactérie à Gram négatif ; BGP = bactérie à Gram positif ; IIA = infection intra-abdominale ; IVUc = infection des voies urinaires compliquées ; PAVM = pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; PN = pneumonie nosocomiale.

S'agissant des caractéristiques microbiologiques, 21 bactéries ont été identifiées chez les 15 patients de la population micro-ITT. Parmi eux, 20/21 étaient des BGN, tous MBL positif.

Au total, 17/21 des BGN ont été testés tous étaient non sensibles au méropénème (17/17), et la majorité (14/17) étaient non sensibles à l'ATM.

Tableau 8 : Caractéristiques de résistance des bactéries– population micro-ITT

	ATM/AVI (N = 12)	MTD (N=3)	Total (N=15)
β-lactamases à spectre étendu (BLSE)			
Nombre de bactéries /Nombre de personnes testées (N/N)	12/12	3/3	15/15
– Positif pour BLSE, n (%)	10 (83,3)	3 (100,0)	13 (86,7)
Carbapénémase			
Nombre de bactéries/Nombre de personnes testées	18/17	3/3	21/20
– Positif pour les carbapénémases, n (%)	17 (100,0)	3 (100,0)	20 (100,0)
Sérine carbapénémases			
Nombre de bactéries/Nombre de personnes testées	18/17	3/3	21/20
– Positif pour la sérine carbapénémases, n (%)	3 (17,6)	0 (0,0)	3 (15,0)
Métallo-β-Lactamases			
Nombre de bactéries/Nombre de personnes testées	17/17	3/3	20/20
– MBL-positif, n (%)	15 (88,2)	3 (100,0)	18 (90,0)
– VIM	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (11,1)
– NDM	10 (66,7)	3 (100,0)	13 (72,2)
– L1	3 (20,0)	0 (0,0)	3 (16,7)

Les pourcentages sont basés sur les bactéries de la famille des entérobactéries.

Les pourcentages sont basés sur le nombre de bactéries aérobies à Gram négatif de base, à l'exclusion de *Stenotrophomonas maltophilia*. *S. maltophilia* est intrinsèquement MBL+ et, par conséquent, bien qu'elle n'ait pas été testée, elle est incluse. Les pourcentages de sous-groupes MBL positifs sont basés sur le nombre de bactéries MBL positifs.

S'agissant des traitements concomitants antibiotiques (définis comme tout médicament antibiotique qui a été commencé entre le début du traitement et la visite LFU ou qui a commencé avant le début du traitement et s'est poursuivi après le début du traitement à l'étude), 5/12 patients du groupe ATM/AVI et aucun du groupe MTD en ont reçu. Il s'agissait :

- de l'administration d'un antibiotique pour traiter une infection à BG positif (1 patient) ;

- de l'administration d' au moins une dose de traitement antibiotique entre le début du traitement et la visite EOT (4 patients).

Aucun aminoglycoside intraveineux concomitant n'a été administré.

Critère de jugement principal

Le pourcentage de guérisons cliniques²⁶ lors de l'évaluation de la réponse au traitement (TOC) évaluée par le comité indépendant (population « micro-ITT³¹ »).

Critères de jugement secondaires sans contrôle du risque alpha (analyses descriptives)

- Le pourcentage de guérison clinique lors de l'évaluation de la réponse au traitement (TOC) évaluée par le comité indépendant dans la population ME³² ;
- La mortalité toutes causes confondues à J28 après la randomisation dans la population ITT³³.

Résultats sur le critère de jugement principal descriptif

Dans la population micro-ITT, le nombre de patients ayant une guérison clinique lors de la visite TOC a été de 5/12 (41,7 %) dans le groupe de traitement ATM/AVI et de 0/3 (0 %) dans le groupe MTD.

Résultats sur les critères de jugement exploratoires

Dans la population ME, le nombre de patients ayant une guérison clinique lors de la visite TOC a été de 5/9 (55,6 %) dans le groupe ATM/AVI et de 0/1 (0 %) dans les groupes de traitement MTD.

Dans la population ITT, le taux de mortalité toutes causes confondues à 28 jours a été de 1/12 (8,3 %) patient dans le groupe ATM/AVI versus 1/3 (33,3 %) patient dans le groupe MTD.

Qualité de vie

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

³¹ Population micro-ITT : est un sous-ensemble de la population ITT et inclut tous les patients qui ont au moins une bactérie à Gram négatif MBL positive initiale à partir d'un échantillon adéquat au début du traitement à l'étude. Dans les scénarios suivants, les patients seront exclus de la population micro-ITT et inclus uniquement dans la population ITT : 1. Patients ayant des bactéries intrinsèquement résistants (par exemple, infections mono-microbiennes dues à *Acinetobacter spp.*) ; 2. Patients porteurs d'une bactérie productrice de MBL obtenu à partir d'un échantillon adéquat avant le dépistage qui n'était pas présent dans les échantillons obtenus de manière adéquate (le cas échéant) le plus proches (et avant) du début du traitement à l'étude.

³² Population ME : est définie comme tous les patients ayant satisfait à la définition de la population micro-ITT ; ayant reçu au moins 48 heures de traitement à l'étude ou ayant reçu <48 heures de traitement à l'étude avant d'arrêter le traitement à l'étude en raison d'un EI ; n'ayant pas reçu d'antibiothérapie concomitante avec une activité potentielle contre des bactéries MBL positives initiales entre le moment de la première dose de traitement à l'étude et le moment du TOC ; la ou les bactérie(s) initiale(s) de référence ont été génétiquement confirmés par des tests microbiologiques centraux ; n'ayant pas eu de résultat clinique indéterminé au TOC.

³³ Population ITT : comprend tous les patients randomisés, que le traitement à l'étude ait été reçu ou non.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

3.3.1.1 Résultats de l'étude C3601002

Au total, 781 événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 64,1 % (264/412) des patients inclus dans l'étude, dont 64,4 % (177/275) dans le groupe ATM/AVI ± MTZ et 63,5 % (87/137) dans le groupe MER ± COL.

Les types d'EI les plus fréquemment rapportés (≥ 10 %) ont été :

- Les affections gastro-intestinales : 25,1 % (69/275) dans le groupe ATM/AVI ± MTZ versus 19,0 % (26/137) dans le groupe MER ± COL ;
- Les infections et infestations : 19,3 % (53/275) dans le groupe ATM/AVI ± MTZ versus 19,0 % (26/137) dans le groupe MER ± COL ;
- Les investigations : 15,6 % (43/275) dans le groupe ATM/AVI ± MTZ et 14,6 % (20/137) dans le groupe MER ± COL ;
- Les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : 10,2 % (28/275) dans le groupe ATM/AVI ± MTZ versus 10,2 % (14/137) dans le groupe MER ± COL.

La majorité des EI ont été d'intensité légère à modérée.

Le pourcentage d'EI lié au traitement à l'étude a été de 14,9 % (41/275) dans le groupe ATM/AVI ± MTZ versus 10,9 % (15/137) dans le groupe MER ± COL.

Les pourcentages de patients ayant des événements indésirables graves (EIG) toutes causes confondues, des EI de grade ≥ 3 et des EI mortels ont été :

- EIG : 30,2 % (32/106) pour les patients atteints de PAVM/PN vs 15,0 % (46/306) pour les patients atteints d'IIAc ;
- EI de grade ≥ 3 : 30,2 % (32/106) pour les patients atteints de PAVM/PN vs 8,2 % (25/306) pour les patients atteints d'IIAc ;
- EI mortels : 19,8 % (21/106) pour les patients atteints de PAVM/PN vs 2,9 % (9/306) pour les patients atteints d'IIAc.

L'incidence des EIG a été de 19,3 % (53/275) dans le groupe ATM/AVI ± MTZ versus 18,2 % (25/137) dans le groupe MER ± COL.

Les EIG les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes de traitement (≥ 2 patients) ont été l'arrêt cardiaque, l'abcès abdominal, l'insuffisance respiratoire, la septicémie et le choc septique.

Aucun des EIG rapportés dans le groupe ATM/AVI ± MTZ n'a été considéré comme lié au traitement à l'étude par l'investigateur. Un patient (0,7 %) du groupe MER ± COL a rapporté un EIG lié au traitement (anomalie de la fonction hépatique).

L'incidence des sorties d'étude en raison d'EI a été de 6,9 % (19/275) dans le groupe ATM/AVI ± MTZ versus 8,8 % (12/137) dans le groupe MER ± COL.

Au total, 30 décès ont été rapportés au cours de l'étude : 6,9 % (19/275) dans le groupe ATM/AVI ± MTZ versus 8,0 % (11/137) dans le groupe MER ± COL (dont un avant la 1^{ère} dose) :

- parmi les patients atteints d'IIAc : 6 décès (3,0 %) dans le groupe ATM/AVI ± MTZ versus 3 décès (2,9 %) dans le groupe MER ± COL ;
- parmi les patients atteints de PAVM/PN : 13 décès (18,1 %) dans le groupe ATM/AVI ± MTZ versus 8 décès (23,5 %) dans le groupe MER ± COL ;

Trois décès supplémentaires ont été rapportés après la dernière visite de suivi : 1 décès de patient atteint d'IIAc et 2 décès de patients atteints de PAVM/PN.

3.3.1.2 Résultats de l'étude C3601009

Au total, 35 EI ont été rapportés chez 91,7 % (11/12) des patients du groupe ATM/AVI et 5 EI ont été rapportés chez 100 % (2/2) des patients du groupe MTD.

Les types d'EI les plus fréquemment rapportés (≥ 3 patients) ont été :

- les infections et infestations : 4 patients dans le groupe ATM/AVI versus 1 patient dans le groupe MTD ;
- les troubles généraux et réactions au site d'administration : 2 patients dans le groupe ATM/AVI versus 2 patients dans le groupe MTD ;
- les affections rénales et urinaires : 2 patients dans le groupe ATM/AVI versus 1 patient dans le groupe MTD ;
- les investigations : 3 patients dans le groupe ATM/AVI.

Le nombre de patients ayant rapporté un EI lié au traitement à l'étude a été de 2/12 (16,7 %) dans le groupe ATM/AVI et de 1/2 (50 %) dans le groupe MTD.

Les EIG ont été rapportés chez 50 % (7/14) des patients de l'étude : 5/12 patients dans le groupe ATM/AVI versus 2/2 patients dans le groupe MTD. Seulement 1 de ces EIG a été considéré comme lié au traitement : 1 cas d'insuffisance rénale aiguë chez un patient du groupe MTD.

Au total, 21,4 % (3/14) décès ont été rapportés au cours de l'étude : 2/12 dans le groupe ATM/AVI et 1/2 dans le groupe MTD. Aucun de ces EI fatales n'a été considéré comme lié au traitement. On note que :

- 2 des 3 décès concernaient des patients atteints de PAVM/PN : syndrome de dysfonctionnement multiviscéral et septicémie chez 1 patient du groupe ATM/AVI et syndrome de dysfonctionnement multiviscéral et arrêt cardiaque chez 1 patient du groupe MTD ;
- Le troisième décès concernait un patient atteint de septicémie dans le groupe ATM/AVI. Il est décédé à la suite de la progression d'un néoplasme après la visite TOC (J31).

En ce qui concerne les EI d'intérêt particulier :

- L'hypersensibilité et/ou l'anaphylaxie a été rapporté chez 1 patient du groupe ATM/AVI (inconfort thoracique de gravité modérée et considéré comme lié au traitement) et 1 patient du groupe MTD (arrêt cardiaque) ;
- Le trouble hépatique a été rapporté chez 2 patients du groupe ATM/AVI (EI qualifiés de non sévères) et aucun patient du groupe MTD.

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

Le plan de gestion des risques d'EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) version 1.0 en date du 12 mars 2024 n'a identifié aucun risque ou aucune information manquante.

3.3.3 Données issues du RCP

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents chez les patients traités par aztréonam/avibactam (ATM/AVI) ont été l'anémie (6,9 %), la diarrhée (6,2 %), l'alanine aminotransférase (ALT) augmentée (6,2 %) et l'aspartate aminotransférase (AST) augmentée (5,2 %).

Un syndrome coronarien aigu associé à une réaction allergique (syndrome de Kounis) a été rapporté avec d'autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

L'association ceftazidime/avibactam et aztreonam est déjà recommandée par les sociétés savantes d'infectiologie européennes (ESCMID) et américaines (IDSA) comme traitement de référence des infections liées à une entérobactérie productrice de carbapénémases de type MBL. L'intérêt microbiologique de l'association ceftazidime/avibactam et aztréonam repose uniquement sur l'association de l'aztréonam et de l'avibactam (le ceftazidime n'ayant aucune activité sur ce type de mécanisme de résistance). L'utilisation de deux antibiotiques expose de fait le patient à une iatrogénie inutile et peut présenter un impact écologique délétère. De ce fait la mise à disposition de cette spécialité permettra de restreindre le mésusage de la ceftazidime.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ Dans l'indication évaluée

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
C3601008	Une étude de phase IIA, randomisée, comparative, en aveugle, multicentrique dont l'objectif est d'évaluer la pharmacocinétique, la sécurité, la tolérance et l'efficacité de l'association aztréonam/avibactam ± métronidazole comparée au meilleur traitement disponible chez les patients pédiatriques âgés de 9 mois à < 18 ans ayant une infection grave à bactérie à Gram négatif incluant les infections intra-abdominales compliquées.	LSLV mars 2026 Rapport disponible en novembre 2026
C3601010	Une étude de phase IIA, non randomisée, en ouvert, multicentrique, à dose unique et multiple dont l'objectif est d'évaluer la pharmacocinétique, la sécurité et la tolérance de l'association aztréonam/avibactam ± métronidazole chez les nourrissons et les enfants de la naissance à < 9 mois ayant une infection suspectée ou confirmée causée par une bactérie à Gram négatif nécessitant une antibiothérapie par voie orale.	LSLV septembre 2027 Rapport disponible en février 2028

4. Discussion

Au total, le développement de la spécialité EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) est basé principalement sur des résultats d'efficacité et de tolérance de la molécule aztréonam seule et de la pharmacocinétique de l'avibactam lorsqu'elle est en association à la ceftazidime. Aussi, deux études cliniques de phase III, descriptives, randomisées, en ouvert, en groupes parallèles, multicentriques, comparatives ont été réalisées :

- L'étude C3601002 : versus méropénème à forte dose (comparateur le plus pertinent cliniquement) ± colistine dans le traitement des infections graves à BGN documentées, y compris MBL positives ;
- L'étude C3601009 : versus la meilleure thérapie disponible dans le traitement des infections graves à BGN documentées et MBL positives.

Il est à noter qu'aucun test d'hypothèse formel, ni de calcul de puissance n'a été prévu pour ces deux études de phase III. Étant donné l'absence de la gestion du risque alpha et le caractère descriptif des données de ces études, les résultats n'ont été donnés qu'à titre indicatif.

Dans l'étude C3601002, 461 patients ont été inclus. Au total, 74 % (312/422) des patients ont été atteints d'une IIAc, 46 % (194/422) ont eu une culture mono-microbienne. Parmi les patients ayant une culture positive, 57,8 % (177/306) des patients ont été atteints d'une infection mono-microbienne à bactérie Gram négatif et 36,6 % (112/306) des patients ont été atteints d'une infection polymicrobienne. Les bactéries les plus courantes ont été les entérobactéries (isolées dans 93 % [252/271] des cas). Dans la population ITT, le pourcentage de patients ayant une guérison clinique lors de la visite TOC a été de : 68,4 % (IC_{95%} [62,8 ; 73,7]) dans le groupe ATM/AVI ± MTZ (N=282) et 65,7 % (IC_{95%} [57,6 ; 73,2]) dans le groupe MER ± COL (N=140). Dans la population CE, le pourcentage de patients ayant une guérison clinique lors de la visite TOC a été : 77,0 % (IC_{95%} [71,0 ; 82,3]) dans le groupe ATM/AVI ± MTZ (N=282) et 74,3 % (IC_{95%} [65,3 ; 81,9]) dans le groupe MER ± COL (N=140).

Dans l'étude C3601009, 15 patients ont été inclus dont 12 patients traités par ATM/AVI et 3 patients traités par la meilleure thérapie disponible. Dans la population micro-ITT, 21 bactéries ont été identifiées chez les 15 patients, 20/21 ont été des BGN, tous MBL positif ; 17/21 ont été testés comme non sensibles au méropénème, et la majorité (14/17) ont été non sensibles à l'ATM. Le nombre de patients ayant eu une guérison clinique lors de la visite TOC a été de 5/12 (41,7 %) dans le groupe de traitement ATM/AVI et de 0/3 (0 %) dans le groupe MTD. Le taux de mortalité toutes causes confondues à 28 jours a été 1/12 (8,3 %) patients dans le groupe ATM/AVI et 1/3 (33,3 %) dans le groupe MTD.

Pour rappel, les études *in vitro* ont suggéré que les bactéries pathogènes suivantes devraient être sensibles à l'aztréonam/avibactam en l'absence de mécanismes de résistance acquis : bactéries aérobies à Gram négatif, *Complexe Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Complexe Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Raoultella ornithinolytica*, *Serratia sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Des études *in vitro* ont montré que les espèces suivantes ne sont pas sensibles à l'aztréonam/avibactam : *Acinetobacter sp.*, bactéries aérobies à Gram positif, bactéries anaérobies.

En ce qui concerne la tolérance, le profil de tolérance semble similaire à celui connu de l'aztréonam et de l'avibactam, avec notamment des effets indésirables hépatiques. Il est à noter que les patients atteints d'une insuffisance hépatique n'ont pas été inclus. Les données n'ont pas mis en évidence une toxicité rénale notable, cependant chez les patients ayant une insuffisance rénale, une surveillance étroite de la clairance estimée de la créatinine est conseillée. Il n'y a pas eu de nouveau signal concernant les événements indésirables d'intérêt.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- L'absence de test statistique permettant de conclure à une démonstration de non-infériorité ou de supériorité d'EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) par rapport aux comparateurs ;
- L'hétérogénéité des différents sites d'infection (états ou situations physiopathologiques) rendant difficile la réalisation d'une seule étude (nécessité d'adaptation posologique, association médicamenteuse en particulier dans les infections sévères ou polymicrobiennes...) et la généralisation des résultats d'une seule étude portant sur un nombre très limité de patients ;
- Les faibles effectifs de patients inclus dans les études ;
- La faible représentativité de la population des études par rapport à celle de la population cible qui devrait être les patients atteints des bactéries pathogènes pertinentes au regard des données *in vitro*, à savoir avec un mécanisme de résistance de type métallo-β-lactamase (NDM, VIM ou IMP) ;

- L'absence de comparaison avec l'alternative possible en cas de résistance de type métallo- β -lactamase (NDM, VIM ou IMP) qui est FEJCROJA (céfidérol) mais qui est justifié par un développement concomitant.

Aussi, l'aztréonam ayant un spectre d'activité étroit sur les bactéries aérobies à Gram négatif, il n'a aucune activité sur les bactéries anaérobies et les bactéries à Gram positif, ce qui limite son utilisation en clinique uniquement dans les infections sévères documentées à Gram négatif (à l'exclusion des méningites) sur antibiogramme.

L'adjonction de l'inhibiteur de bêta-lactamase (avibactam) ne permet de restaurer l'activité de l'aztréonam que sur les souches résistantes par production de bêta-lactamases. Elle ne permet pas d'élargir le spectre d'activité aux souches naturellement résistantes (anaérobies et les bactéries à Gram positif). Cette situation doit donc restreindre l'utilisation de la molécule que sur documentation microbiologique, ce qui constitue une limite majeure en l'absence de test de diagnostic.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et malgré les limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) sur la morbi-mortalité et sur le parcours de soins et vie des patients.

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.

La HAS a élaboré des recommandations pour préciser la place des carbapénèmes et de leurs alternatives dans le traitement des infections à entérobactéries et à *P. aeruginosa* chez l'adulte en 2019.

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.

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.

En cas de résistance aux carbapénèmes, notamment de type Métallo- β -lactamase (MBL) de classe B (NDM, VIM) les possibilités sont très restreintes en raison d'une résistance à quasiment tous les antibiotiques de la famille des β -lactamines. Le traitement de ces infections réside dans une

antibiothérapie adaptée aux bactéries identifiées, selon le contexte clinique et le niveau de résistance. Dans ces situations, des antibiotiques comme la colistine ou la tigécycline restaient l'une des seules possibilités thérapeutiques, avec une efficacité clinique et microbiologique moindre et/ou une toxicité importante. Parmi les nouveaux antibiotiques, seuls FECTROJA (céfidérol) et XERAVA (éravacycline) sont actifs sur ces types de carbapénémases de classe B mais des incertitudes persistent sur l'efficacité dans certaines situations cliniques et la variabilité de la sensibilité. L'association ceftazidime/avibactam et aztréonam est déjà recommandée par les sociétés savantes d'infectiologie européennes (ESCMID) et américaines (IDSA) comme traitement de référence des infections liées à une entérobactérie productrice de carbapénémases de type MBL. À noter que pour les MBL, l'intérêt microbiologique de l'association ceftazidime/avibactam et aztréonam repose uniquement sur l'association de l'aztréonam et de l'avibactam (le ceftazidime n'ayant aucune activité sur ce type de mécanisme de résistance). L'utilisation de deux antibiotiques expose de fait le patient à une iatrogénie inutile et peut présenter un impact écologique délétère. Pour le traitement des infections causées par *Stenotrophomonas maltophilia*, l'association aztréonam et ceftazidime/avibactam est suggérée par les recommandations américaines comme un traitement alternatif dans les situations d'instabilité clinique importante, en cas d'échec clinique ou d'intolérance aux autres antibiotiques.

→ Dans le périmètre du remboursement :

EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) est un antibiotique de dernier recours réservé en cas d'infections intra-abdominales compliquées, pneumonies nosocomiales/ pneumonies acquises sous ventilation mécanique, infections des voies urinaires compliquées dont les pyélonéphrites et infection due à une bactérie aérobie à Gram négatif, pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries uniquement avec un mécanisme de résistance de type métallo- β -lactamases [NDM, VIM, IMP] ou à *Stenotrophomonas maltophilia*, sensibles à l'association aztréonam/avibactam, et pour lesquels le recours aux autres antibiotiques disponibles n'est pas approprié en cas de résistance.

EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) ne doit pas être utilisé comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération. L'utilisation de cet antibiotique ne doit être envisagé qu'en recours, c'est-à-dire lorsque les options disponibles ne sont pas envisageables.

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

Au regard des alternatives disponibles, EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) n'a pas de place dans les autres situations cliniques de l'AMM.

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 limités à FECTROJA (céfidérol) et XERAVA (éravacycline) actifs sur ces types de carbapénémases de classe B mais dont l'efficacité dépend de certaines situations cliniques et de la variabilité de la sensibilité.

En cas d'infection à *Stenotrophomonas maltophilia*, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre retenu (en dernier recours).

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.
- Il s'agit d'un traitement de dernier recours dans les infections résistantes aux carbapénèmes.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- 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 en cas d'infections à entérobactéries avec un mécanisme de résistance de type métallo- β -lactamases [NDM, VIM, IMP]) ou à *Stenotrophomonas maltophilia*, sensibles à l'association aztréonam/avibactam,

EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) est 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 EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) est :

- **important dans les infections intra-abdominales compliquées, pneumonies nosocomiales/ pneumonies acquises sous ventilation mécanique, infections des voies urinaires compliquées dont les pyélonéphrites et infection due à une bactérie aérobie à Gram négatif chez un patient adulte pour qui les options thérapeutiques sont limitées, uniquement en dernier recours, pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries avec un mécanisme de résistance de type métallo- β -lactamases [NDM, VIM, IMP]) ou à *Stenotrophomonas maltophilia*, sensibles à l'association aztréonam/avibactam, et pour lesquels le recours aux autres antibiotiques disponibles n'est pas approprié en cas de résistance.**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.**

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription d'EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour le traitement des infections intra-abdominales compliquées, pneumonies nosocomiales/ pneumonies acquises sous ventilation mécanique, infections des voies urinaires compliquées dont les pyélonéphrites et infection due à une bactérie aérobie à Gram négatif chez un patient adulte pour qui les options thérapeutiques sont limitées, uniquement en dernier recours, pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries avec un mécanisme de résistance de type métallo- β -lactamases [NDM, VIM, IMP]) ou à *Stenotrophomonas maltophilia*, sensibles à l'association aztréonam/avibactam, et pour lesquels le recours aux autres antibiotiques disponibles n'est pas approprié en cas de résistance aux posologies de l'AMM.**

- défavorable à l'inscription de l'inscription d'EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de son activité in vitro sur une large variété de bactéries à Gram négatif, telles que les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, avec un mécanisme de résistance de type métallo- β -lactamases [NDM, VIM, IMP] ou de bactéries non fermentaires telles que *Stenotrophomonas maltophilia* ;
- de l'efficacité suggérée dans les études de phases III, descriptives, comparatives (C3601009 et C3601002) ;
- de l'expérience acquise avec l'aztréonam déjà largement utilisé dans le traitement des infections sévères dues à des bactéries aérobies à Gram négatif ;
- du fait que l'association ceftazidime/avibactam et aztréonam est déjà utilisée comme traitement de référence des entérobactéries productrices de carbapénémases de type MBL. À noter que l'intérêt microbiologique de cette association repose uniquement sur l'association de l'aztréonam et de l'avibactam (la ceftazidime n'ayant aucune activité sur ce type de mécanisme de résistance). L'utilisation de deux antibiotiques expose de fait le patient à une iatrogénie inutile et peut présenter un impact écologique délétère ;
- du profil de tolérance connu et acceptable de l'aztréonam seul représentant de la classe des monobactames, et de l'avibactam (au titre de son association avec la ceftazidime dans ZAVICEFTA) déjà utilisée, sans nouveau signal de sécurité avec l'association aztréonam/avibactam ;

mais :

- des données cliniques limitées, en particulier dans les formes sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes du fait :
 - du caractère descriptif des 2 études de phases III, comparatives (C3601009 et C3601002) suggérant une efficacité dans les infections urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites), les infections intra-abdominales compliquées, ainsi que les pneumonies nosocomiales et pneumonies acquises sous ventilation mécanique et septicémie à BGN,
 - du faible effectif de patients inclus dans ces études, en particulier des patients atteints d'infections sévères à BGN productrices de MBL,

la Commission considère que EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des infections intra-abdominales compliquées, pneumonies nosocomiales/ pneumonies acquises sous ventilation mécanique, infections des voies urinaires compliquées dont les pyélonéphrites et infection due à une bactérie aérobie à Gram négatif chez un patient adulte pour qui les options thérapeutiques sont limitées, uniquement en dernier recours, pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries avec un mécanisme de résistance de type métallo- β -lactamases [NDM, VIM, IMP]) ou à *Stenotrophomonas maltophilia*, sensibles à l'association aztréonam/avibactam, et pour lesquels le recours aux autres antibiotiques disponibles n'est pas approprié en cas de résistance.

5.5 Population cible

La population cible d'EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) correspond à l'ensemble des patients adultes atteints d'infections à entérobactéries avec un mécanisme de résistance de type métallo- β -lactamases [NDM, VIM, IMP]) ou à *Stenotrophomonas maltophilia*, sensibles à l'association aztréonam/avibactam, et pour lesquels le recours aux autres antibiotiques disponibles n'est pas approprié en cas de résistance.

Ces patients atteints d'infections sévères sont pris en charge dans le cadre d'une hospitalisation.

Population cible relative aux entérobactéries avec un mécanisme de résistance de type métallo- β -lactamases [NDM, VIM, IMP]

D'après le rapport annuel d'activité de 2023 du CNR⁹, 5 087 souches d'entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes ont été reçues en 2022. Parmi elles, 81,2% produisaient une carbapénémase, soit 4 131 souches. Au total, les MBL représentaient 36,7 % des carbapénémases identifiées en 2022 correspondant alors à 1 516 souches.

Aussi, il est possible d'estimer à 2/3 la proportion de colonisation et 1/3 la proportion d'infections parmi les souches récoltées³⁴. Etant donnée que seules les infections sont traitées par un traitement antibiotique, la population cible des entérobactéries type MBL peut-être estimée à 500 patients en 2022.

Par ailleurs, le nombre de souches reçues au CNR et la proportion d'EPC n'ont cessé d'augmenter chaque année. En France, la résistance aux carbapénèmes est actuellement relativement rare (< 1% des entérobactéries), mais, depuis 2009, est de plus en plus fréquemment identifiée, avec une augmentation moyenne d'environ 45 % par an entre 2012 et 2018³⁵.

En appliquant cette augmentation moyenne de l'incidence de 45 % par an à la population des entérobactéries type MBL de 500 patients en 2022, l'estimation de la population cible des entérobactéries type MBL peut être estimée à 730 patients en 2023, 1 050 patients en 2024 et environ 1 520 patients en 2025.

Néanmoins et d'après les experts, les données du CNR ne sont pas exhaustives et sous-estiment la vraie prévalence des cas. Aussi, l'estimation de cette population représente une borne basse de la population cible qui ne peut être estimée de façon plus précise.

Population cible relative à *Stenotrophomonas maltophilia*

La majorité des cas de *Stenotrophomonas maltophilia* se retrouvent chez les patients atteints de mucoviscidose.

D'après le registre français de la mucoviscidose de 2022, parmi les 7 572 patients atteints de mucoviscidose ayant eu au moins un examen microbiologique, 474 patients avaient le germe *Stenotrophomonas maltophilia*. Et 12,6 % des patients ont reçu au moins un traitement par antibiotique IV.

La population cible des *Stenotrophomonas maltophilia* peut être estimée à 55 patients en 2022.

Conclusion

En conclusion, la population cible de EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) qui correspond aux patients adultes atteints d'infections à entérobactéries avec un mécanisme de résistance de type métallo- β -lactamases [NDM, VIM, IMP]) ou à *Stenotrophomonas maltophilia*, sensibles à l'association

³⁴ Jousset AB. et al. Caractéristiques et évolution des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) isolées en France, 2012-2020. Antibiorésistance en France en 2021 : une menace sous surveillance. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 18-19. 16 novembre 2021. Disponible sur : [Caractéristiques et évolution des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases \(EPC\) isolées en France, 2012-2020 \(santepubliquefrance.fr\)](https://www.santepubliquefrance.fr/fr/Caractéristiques-et-évolution-des-souches-d-entérobactéries-productrices-de-carbapénémases-(EPC)-isolées-en-France-2012-2020) [Consulté le 07/08/2024].

³⁵ Centre National de Référence (CNR) de la Résistance aux Antibiotiques. Rapport d'activité 2018. Disponible sur : <https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/bilans-dactivite.html> [Consulté le 07/08/2024].

aztréonam/avibactam, ne peut pas être déterminée avec précision mais elle serait au minimum de 1 110 patients et d'après le taux d'augmentation moyenne pourrait atteindre en 2025, 1 600 patients par an.

La taille de la population cible pourrait toutefois être amenée à évoluer en fonction de la prévalence des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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 en dernier recours afin de le préserver, la décision d'instauration du traitement par EMBLAVEO (aztréonam/avibactam) devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un référent antibiotique, avec réévaluation systématique 48h après le début du traitement.

6. Annexes

Annexe 1 : Activité *in vitro* potentielle des antibiotiques contre les bactéries à Gram négatif cibles résistantes aux carbapénèmes (Paul et al. 2022)¹²

Table 2

Potential *in vitro* activity of antibiotics against target carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and approved indications

	CRAB	ESBLs	CRPA non-MBL	CRE non-CP	CRE-KPC	CRE-OXA-48	CRE-MBL	Current clinical indications/approval
New antibiotics								
Ceftolozane-tazobactam	No	Yes	Yes	No	No	No	No	FDA and EMA approved for cUTI, cIAI, HAP and VAP
Ceftazidime-avibactam	No	Yes	Yes	+/-	Yes	Yes	No	FDA and EMA approved for cIAI and cUTI, HAP and VAP, and (in EMA only) for the treatment Gram-negative infections in patients with limited treatment options
Meropenem-vaborbactam	No	Yes	No	+/-	Yes	No	No	FDA approved for cUTI, EMA approved for cUTI, HAP and VAP, and for the treatment Gram-negative infections in patients with limited treatment options
Imipenem-cilastatin/relebactam	No	Yes	Yes	+/-	Yes	No	No	FDA approved for cUTI and cIAI; EMA approved for HAP and VAP and for BSI with a suspected respiratory source, and for the treatment Gram-negative infections in patients with limited treatment options
Plazomicin	No	Yes	+/-	Yes	Yes	Yes	+/-	FDA approval cUTI, EMA application withdrawn
Eravacycline	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	FDA and EMA approved for cIAI
Cefiderocol	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	FDA cUTI, HAP and VAP; EMA for the treatment of infections due to aerobic Gram-negative organisms in adults with limited treatment options
Old antibiotics								
Polymyxins	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	FDA: serious infections caused by susceptible strains, when less potentially toxic drugs are ineffective or contraindicated. EMA: treatment of serious infections due to aerobic Gram-negative pathogens in patients with limited treatment options
Aminoglycosides	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	EMA and FDA: for the treatment of a variety of bacterial infections
Fosfomycin iv	No	Yes	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	EMA: to treat serious infections when other antibiotic treatments are not suitable. FDA: under review
Aztreonam	No	No	+/-	No	No	No	+/-	EMA and FDA: for the treatment of infections caused by susceptible Gram-negative microorganisms
Tigecycline	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	EMA and FDA: complicated SSTI and IAI (FDA also CAP)
Temocillin	No	Yes	No	No	+/-	No	No	EMA and FDA: orphan drug status for the treatment of infections caused by <i>Burkholderia cepacia</i> in patients with cystic fibrosis

The table presents the spectrum of potential *in vitro* activity of the listed antibiotics; resistance can develop and treatment should be directed by susceptibility testing. Abbreviations: BSI, bloodstream infection; CAP, community-acquired pneumonia; cIAI, complicated intra-abdominal infections; CRAB, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; CRE non-CP, non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacterales; CRPA non-MBL, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* non-metallo- β -lactamase-producing; cUTI, complicated urinary tract infections; EMA, European Medicines Agency; ESBLs, extended-spectrum β -lactamases; FDA, US Food and Drug Administration; HAP, hospital-acquired pneumonia; MBL, metallo- β -lactamase; SSTI, skin and soft-tissue infections; VAP, ventilator-associated pneumonia.

Annexe 2 : Spectre d'action de l'association aztréonam/avibactam

Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, notamment par production de MBL

Une étude³⁶ a testé l'activité *in vitro* de plusieurs antibiotiques dont l'ATM/AVI, selon la méthode de référence, sur 24 937 isolats d'entérobactéries, entre 2019 et 2021, au sein du programme mondial ATLAS Global Survival 2019–2021 incluant 27 pays.

L'étude a montré que la croissance de 99,8 % des isolats a été inhibée par l'ATM/AVI à une concentration minimale inhibitrice (CM) $\leq$ 8 mg/L. Seuls 61/24 937 (0,2 %) isolats testés ont présentés une CMI $>$ à 8 mg/L, dont 38 *E. coli*, 7 *K. pneumoniae*, 5 *P. mirabilis*, 3 *Providencia rettgeri*, et 8 autres espèces d'entérobactéries.

³⁶ Wise, M. G. et al. In vitro activity of aztreonam/avibactam against Enterobacterales isolates collected in Latin America, Africa/Middle East, Asia, and Eurasia for the ATLAS Global Surveillance Program in 2019-2021. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 42, 1135-1143 (2023).

Un total de 7 446 isolats ont eu un dépistage des bêta-lactamase, dont 1 610 porteurs d'une ou plusieurs MBL, dont 1 544 isolats portant la NDM, 27 portant la VIM, 28 portant la IMP, 6 portant à la fois la NDM et la VIM, et 5 portant à la fois la NDM et la IMP.

Une CMI ≤ 8 mg/mL, l'ATM/AVI a permis d'inhiber 98,8 % des MBL, y compris 100 % des porteurs de VIM et de IMP et 98,7 % des porteurs de NDM. À noter que tous les agents antimicrobiens testés ont été inactifs contre les producteurs de MBL, à l'exception de la tigécycline qui a inhibé 93,8 % des isolats.

L'étude a également montré une CMI ≤ 8 mg/mL, l'ATM/AVI inhibait 100 %, 99,6 % et 99,6 % des isolats porteurs de KPC, OXA-48 et ESBL.

Stenotrophomonas maltophilia

S'agissant spécifiquement de *Stenotrophomonas maltophilia*, Sader et al³⁷ a publié une étude sur 1 839 isolats collectés dans le monde entier et a montré une activité puissante contre les isolats de toutes les régions géographiques et de tous les types d'infection (CMI 50/90 globale, 4/4 mg/litre ; 97,8 % inhibé à ≤ 8 mg/litre). L'association aztréonam/avibactam a inhibé 84,7 % des isolats non sensibles au triméthoprim-sulfaméthoxazole à une CMI ≤ 8 mg/litre.

Pseudomonas aeruginosa

L'activité de l'aztréonam/avibactam contre *Pseudomonas aeruginosa* (80,4 % inhibés à ≤ 8 mg/L) a été comparable à l'association pipéracilline/tazobactam (78,5 % sensibles), la ceftazidime (sensible à 82,7 %) et le méropénème (sensible à 79,3 %).

L'activité de l'aztréonam/avibactam contre *P. aeruginosa* (80,4 % inhibés à ≤ 8 mg/L) a été comparable à l'association pipéracilline/tazobactam (78,5 % sensibles), la ceftazidime (sensible à 82,7 %) et le méropénème (sensible à 79,3 %). L'activité *in vitro* de l'association aztréonam/avibactam et de l'aztréonam seule étaient moins puissantes (CMI₉₀, 32 µg/mL) contre *Pseudomonas aeruginosa* que contre les entérobactéries.

Dans une revue systématique³⁸ des données *in vitro* portant sur 2 209 BGN, des valeurs de CMI ≤ 4 mg/L pour l'association aztréonam/avibactam ont été décrites dans 79,6 % des entérobactéries productrices de MBL, 85 % des *Stenotrophomonas maltophilia* et 6 % des *Pseudomonas aeruginosa* produisant des MBL.

Autres

L'aztréonam/avibactam a été également très actif contre *Aeromonas spp.* et *B. cepacia*. L'aztréonam/avibactam n'est pas actif contre les bactéries aérobies à Gram positif et les bactéries anaérobies.

³⁷ Sader, H. S. et al. Antimicrobial Activity of Aztreonam/Avibactam and Comparator Agents When Tested against a Large Collection of Contemporary *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates from Medical Centers Worldwide. Antimicrob Agents Chemother 64 (2020).

³⁸ Mauri, C et al. The Revival of Aztreonam in Combination with Avibactam against Metallo-beta-Lactamase-Producing Gram-Negatives: A Systematic Review of *In Vitro* Studies and Clinical Cases. Antibiotics (Basel) 10 (2021).

Tableau 9 : Étude *in vitro* de l'association aztréonam/avibactam contre les isolats d'entérobactéries collectés en Amérique latine, en Afrique/Moyen-Orient, en Asie et en Eurasie (adaptée de Wise et al., 2023)

Phénotype/génotype (n d'isolats)	CMi90	Pourcentage ≤ 8 mg/L
Toutes les entérobactéries (N=24 937)	0,25	99,8
MDR (n=12 192)	0,5	99,5
XDR (n=2 974)	1	98,7
CRE (n=3 289)	1	99,1
MBL positive (n=1 610)	2	98,8
KPC positive* (n=705)	0,5	100,0
OXA-48 positive** (n=831)	0,5	99,6
ESBL positive*** (n=3 605)	0,25	99,6

CRE: Carbapenem-resistant Enterobacterales; ESBL: Extended spectrum β -lactamase; KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBL: Metallo β -lactamase; MDR: Multi-drug resistant; CMi90: concentration moyenne inhibitrice nécessaire pour inhiber la croissance de 90 % des bactéries; OXA: Oxacillinase; XDR: Extensively drug-resistant.
* Les isolats positifs pour KPC excluaient ceux portant également des MBL ; ** Les isolats positifs pour KOXA-48 excluaient ceux portant également des MBL ; *** Les isolats ESBL+ excluaient ceux portant des carbapénémases.