

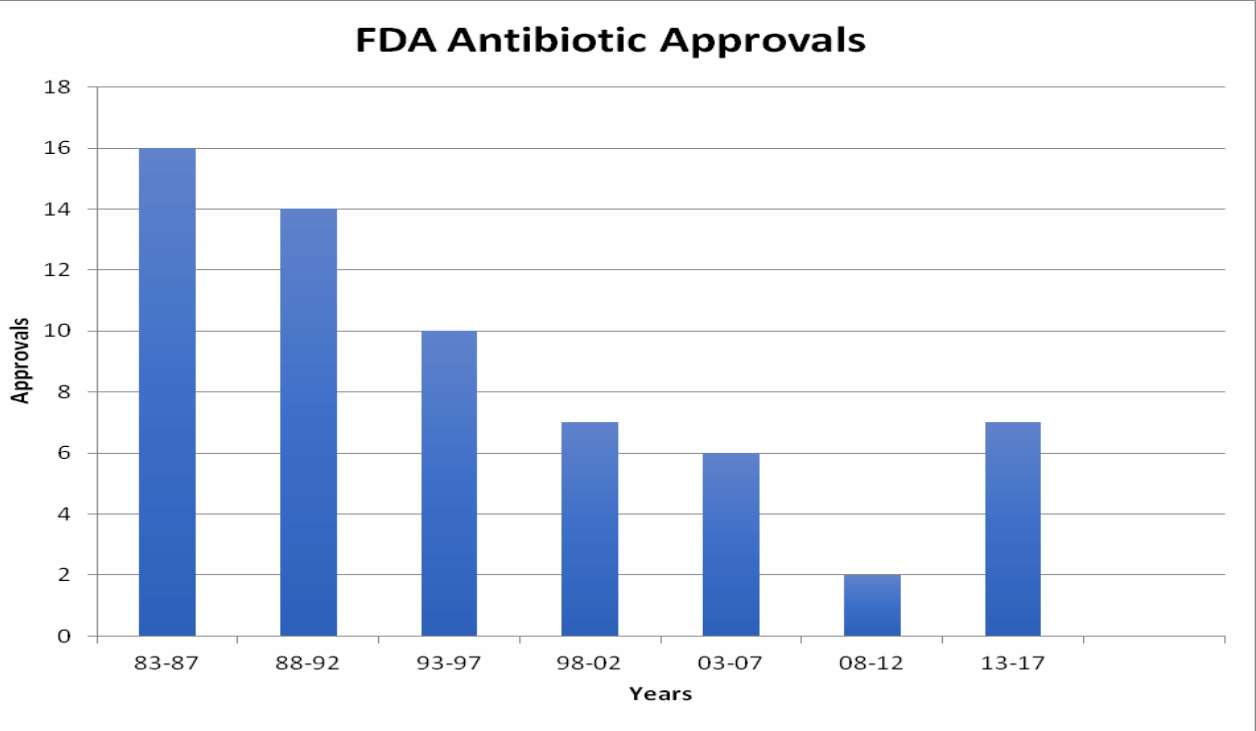
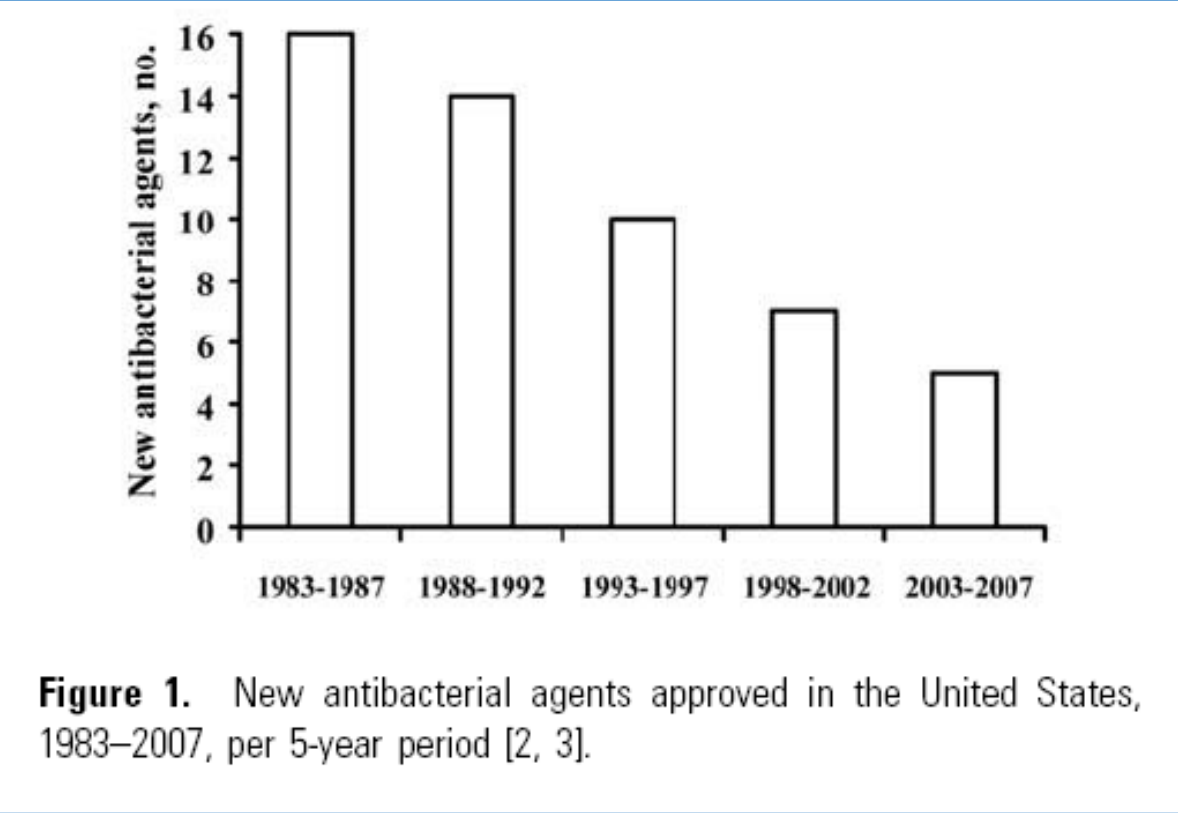
Pipeline des prochains antibiotiques

DESC/DES Maladies Infectieuses et Tropicales
Mardi 2 avril 2019

D. Bouteille

Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU Nantes

Nouveaux antibiotiques approuvés par la FDA depuis 1983



Futur proche

- **Nouveaux inhibiteurs de bêta-lactamases :**
 - (Avibactam)
 - Relebactam
 - Vaborbactam
- **Nouveau carbapénème : Sulopenem**
- **Couple céphalosporine-sidérophore : Cefiderocol**
- **Nouvel aminoside : Plazomicine**
- **Nouvelle cycline : Eravacycline**

Bêta-lactamases : classification d'Ambler

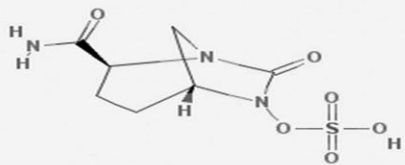
| | Classe A | Classe B | Classe C | Classe D |
|----------------|--|--|--|---|
| | Sérine β -lactamases | Metallo- β -lactamases | Céphalosporinases | Oxacillinases |
| Chromosomiques | Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>) | | AmpC non inductible (<i>E. coli</i>) AmpC inductible AmpC dérégulée | |
| Plasmidiques | TEM, SHV BLSE TEM, SHV, CTX-M Carbapénémases KPC | Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1 | AmpC plasmidique | OXA spectre étroit BLSE de type OXA Carbapénémases Ex. OXA-48 |

Inhibiteurs de la famille des diazabicyclooctanes (DBO)

- Avibactam
- Relebactam
- Zidebactam
- Nacubactam

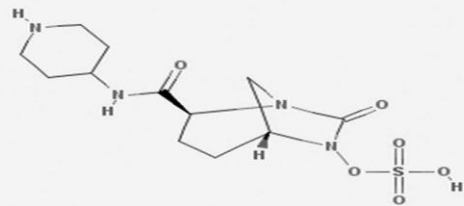
- Inhibiteurs de bêta-lactamases non bêta-lactamines
- Affinité élevée pour les enzymes de classes A et C
- **Ne sont pas des molécules suicides :** liaisons réversibles leur permettant d'aller se fixer sur d'autres cibles

Avibactam



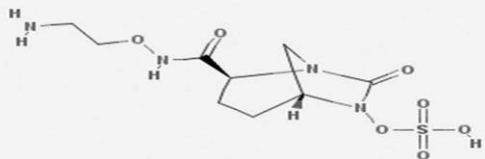
A bridged diazabicyclo[3.2.1]octanone (DBO) non- β -lactam β -lactamase inhibitor

Relebactam



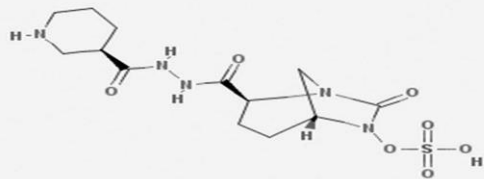
A DBO, β -lactamase inhibitor that is structurally related to avibactam, differing by the addition of a piperidine ring to the 2-position carbonyl group

Nacubactam



A dual action DBO β -lactamase and PBP inhibitor and β -lactam enhancer (BLE), differing from avibactam by the addition of a 2-aminoethoxy group on the carboxamide side chain

Zidebactam



A dual action (2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxy-2-[(R)-piperidin-3-carbonyl]-hydrazinocarbonyl-DBO β -lactamase and PBP inhibitor and β -lactam enhancer (BLE), differing from avibactam by the addition of a bulky substitute on the carboxamide side chain

Spectre des inhibiteurs de la famille des DBO

| | Classe A | Classe B | Classe C | Classe D |
|----------------|--|--|---|-------------------------------------|
| | Sérine β -lactamases | Metallo- β -lactamases | Céphalosporinases | Oxacillinases |
| Chromosomiques | Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>) | | AmpC non inductible (<i>E. coli</i>) | |
| | | | AmpC inductible | |
| | | | AmpC dérégulée | |
| Plasmidiques | TEM, SHV | Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1 | AmpC plasmidique | OXA spectre étroit |
| | BLSE TEM, SHV, CTX-M | | | BLSE de type OXA |
| | Carbapénémases KPC | | | Carbapénémases Ex. OXA-48 |

Affinité pour OXA-48 : Avibactam > Relebactam

Imipénème-Relebactam (MSD)

- **Points forts :**

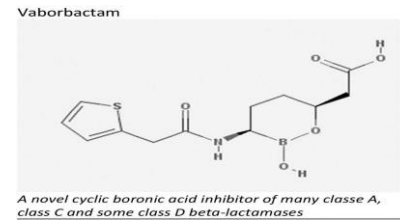
- **Relebactam baisse les CMI de 64 X sur les KPC-producing *K. pneumoniae***
- Possibilité de récupération de la sensibilité à l'imipénème sur *P. aeruginosa* (de ≥ 16 mg/L à 2 mg/L) si imperméabilité + AmpC déréprimée
- Intérêt pour Enterobacter

- **Points faibles :**

- Pas d'action sur metallo- β -lactamases
- **Pas d'action sur OXA-48**
- et sur les OXA-23 (*Acinetobacter*)

- **Phase 3** sur les pneumonies nosocomiales et pneumonies acquises sous ventilation terminée.
- **Phases 2** en cours dans les infections urinaires et infections intra-abdominales

Inhibiteurs de la famille de l'acide boronique



- Meropenem + RPX 7009 (vaborbactam) : Vabomere (ex. Carbavance)

| | Classe A | Classe B | Classe C | Classe D | |
|----------------|--|--|-------------------|---|--|
| | Sérine β -lactamases | Metallo- β -lactamases | Céphalosporinases | Oxacillinases | |
| Chromosomiques | | | | | |
| | Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>) | | | AmpC non inductible (<i>E. coli</i>) | |
| | | | | AmpC inductible | |
| | | | AmpC dérégulée | | |
| Plasmidiques | TEM, SHV | | | | |
| | BLSE TEM, SHV, CTX-M | | AmpC plasmidique | OXA spectre étroit BLSE de type OXA | |
| | Carbapénémases KPC | Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1 | | Carbapénémases Ex. OXA-48 | |

Meropenem + Vaborbactam

- Action sur enzymes de classe A : **très actif sur les KPC**
- Action sur les enzymes de classe C

- Inactif sur :
 - Carbapénémases de classe D (Acinetobacter)
 - *P. aeruginosa* résistant par mutation de porine et efflux

Effect of Meropenem-Vaborbactam vs Piperacillin-Tazobactam on Clinical Cure or Improvement and Microbial Eradication in Complicated Urinary Tract Infection The TANGO I Randomized Clinical Trial

JAMA 2018;319(8):788-799

Keith S. Kaye, MD, MPH; Tanaya Bhowmick, MD; Symeon Metallidis, MD; Susan C. Bleasdale, MD; Olexiy S. Sagan, MD; Viktor Stus, MD, PhD; Jose Vazquez, MD; Valerii Zaitsev, PhD; Mohamed Bidair, MD; Erik Chorvat, MD; Petru Octavian Dragoescu, MD; Elena Fedosiuk, MD; Juan P. Horcajada, MD, PhD; Claudia Murta, MD; Yaroslav Sarychev, MD; Ventsislav Stoev, MD; Elizabeth Morgan, BS; Karen Fusaro, BS; David Griffith, BS; Olga Lomovskaya, PhD; Elizabeth L. Alexander, MD; Jeffery Loutit, MBChB; Michael N. Dudley, PharmD; Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, MD, PhD

- **Phase 3**
- Infections urinaires « compliquées » et pyélonéphrites
- Supériorité vs Pipéracilline-tazobactam pour succès clinique
- Non-infériorité pour éradication microbiologique
- Pipéracilline-tazobactam en perfusions de 30 min (4,5 g toutes les 8h)
- Meropenem-Vaborbactam en perfusions de 3 h (2g/2g toutes les 8h)

Effect and Safety of Meropenem–Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial

Richard G. Wunderink · Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis · Galia Rahav · Amy J. Mathers · Matteo Bassetti · Jose Vazquez · Oliver A. Cornely · Joseph Solomkin · Tanaya Bhowmick · Jihad Bishara · George L. Daikos · Tim Felton · Maria Jose Lopez Furst · Eun Jeong Kwak · Francesco Menichetti · Ilana Oren · Elizabeth L. Alexander · David Griffith · Olga Lomovskaya · Jeffery Loutit · Shu Zhang · Michael N. Dudley · Keith S. Kaye

- TANGO II : phase III
- Critère d'inclusion : Entérobactérie Carbapénème-I ou R, quel que soit le site d'infection
- Petits effectifs : 77 patients
- Supériorité de Meropenem/Vaborbactam vs BAT (Best Available Therapy) : 65,6 % (21/32) vs 33,3 % (5/15), $p=0,03$

Meropenem-Vaborbactam

Phase III (TANGO III) en cours sur les pneumonies associées aux soins et/ou acquises sous ventilation

Aztreonam-Avibactam

- **Aztreonam : non hydrolysé par les métallo-β-lactamases (classe B)**
- + action de l'avibactam sur classe A et sur OXA-48
- **L'avibactam n'améliore pas l'activité de l'aztreonam sur *P. aeruginosa* (efflux...)**

TABLE 2 MIC cumulative frequency distribution for aztreonam-avibactam and aztreonam tested against clinical isolates of *Enterobacteriaceae* and *P. aeruginosa* collected worldwide from 2012 to 2015

| Organism (<i>n</i> ^d) and drug | % frequency distribution by MIC (μg/ml) ^a : | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|------|------|-------------|------|------|-------------|------|------|-------|-------|-------------|-------------|-------|------------|
| | ≤0.015 | 0.03 | 0.06 | 0.12 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | >128 |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | | | | | | | | | | | | | | | |
| All (51,352) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aztreonam-avibactam | 20.9 | 48.7 | 79.1 | 91.4 | 96.3 | 98.3 | 99.2 | 99.7 | 99.9 | >99.9 | >99.9 | >99.9 | >99.9 | >99.9 | 100 |
| Aztreonam | 9.1 | 16.0 | 41.2 | 62.6 | 69.8 | 72.1 | 73.4 | 74.4 | 76.0 | 77.8 | 80.7 | 86.0 | 92.0 | 96.1 | 100 |
| Meropenem nonsusceptible (1,498) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aztreonam-avibactam | 2.5 | 5.9 | 15.2 | 39.0 | 72.4 | 88.2 | 94.0 | 97.5 | 99.2 | 99.8 | 99.9 | 100 | | | |
| Aztreonam | 0.5 | 0.6 | 1.3 | 2.5 | 5.3 | 6.5 | 7.1 | 7.7 | 8.5 | 9.1 | 10.9 | 14.8 | 24.5 | 42.1 | 100 |
| Meropenem nonsusceptible, MBL negative ^b (1,248) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aztreonam-avibactam | 2.2 | 5.0 | 13.1 | 36.1 | 70.6 | 87.9 | 93.6 | 97.4 | 99.2 | 99.8 | 99.9 | 100 | | | |
| Aztreonam | 0.2 | 0.3 | 0.6 | 1.4 | 2.6 | 3.2 | 3.4 | 3.8 | 4.5 | 5.0 | 6.4 | 9.5 | 17.9 | 33.8 | 100 |
| Meropenem nonsusceptible, MBL positive ^c (250) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aztreonam-avibactam | 4.0 | 10.4 | 25.6 | 53.6 | 81.6 | 89.6 | 96.0 | 98.4 | 99.2 | 100 | | | | | |
| Aztreonam | 2.0 | 2.0 | 5.2 | 8.0 | 18.8 | 22.8 | 25.6 | 27.6 | 28.4 | 29.6 | 33.2 | 41.2 | 57.2 | 83.2 | 100 |
| All MBL-positive isolates (267) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aztreonam-avibactam | 4.9 | 12.0 | 27.7 | 54.7 | 82.0 | 89.5 | 95.9 | 98.1 | 99.3 | 100 | | | | | |
| Aztreonam | 2.2 | 2.6 | 6.0 | 9.0 | 19.5 | 23.2 | 26.2 | 28.5 | 29.2 | 30.3 | 33.7 | 42.3 | 59.6 | 84.3 | 100 |
| <i>P. aeruginosa</i> | | | | | | | | | | | | | | | |
| All (11,842) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aztreonam-avibactam | | | 0.6 | 0.7 | 2.2 | 3.7 | 4.7 | 8.7 | 42.0 | 73.4 | 86.9 | 96.3 | 99.2 | 99.7 | 100 |
| Aztreonam | | | 0.2 | 0.3 | 1.3 | 2.7 | 3.6 | 6.7 | 34.4 | 61.7 | 77.4 | 90.6 | 95.8 | 97.7 | 100 |
| MBL positive (452) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aztreonam-avibactam | | | | | 0.2 | 0.4 | 0.4 | 1.1 | 13.9 | 38.1 | 70.6 | 90.7 | 97.3 | 98.7 | 100 |
| Aztreonam | | | | | 0.2 | 0.4 | 0.4 | 0.9 | 10.4 | 24.8 | 59.7 | 83.8 | 90.5 | 92.9 | 100 |

Karlowski JA *et al.*
AAC 2017

Aztreonam-Avibactam : spectre

| | Classe A | Classe B | Classe C | Classe D |
|----------------|--|--|---|-------------------------------------|
| | Sérine β -lactamases | Metallo- β -lactamases | Céphalosporinases | Oxacillinases |
| Chromosomiques | | | | |
| | Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>) | | AmpC non inductible (<i>E. coli</i>) | |
| | | | AmpC inductible | |
| | | | AmpC dérégulée | |
| Plasmidiques | TEM, SHV | | AmpC plasmidique | OXA spectre étroit |
| | BLSE TEM, SHV, CTX-M | | | BLSE de type OXA |
| | Carbapénémases KPC | Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1 | | Carbapénémases Ex. OXA-48 |

Aztreonam-Avibactam

- Etudes de phase 3 en cours dans :
 - Infections urinaires
 - Infections intra-abdominales

Nouveau carbapénème per os: Sulopenem

- **Spectre identique à celui de l'ertapénème**
- Très actif sur BLSE
- Inactif sur :
 - *P. aeruginosa*
 - SARM
 - Entérocoques
- **Existe sous forme IV et orale**
- Essais en cours dans les infections urinaires et les infections intra-abdominales

Cefiderocol (Shionogi)

- Céphalosporine couplée à un sidérophore
- Chélation au fer et **transport actif** à travers la membrane externe
- Faible taux de résistance
- Absence de résistance croisée avec les autres céphalosporines

- Activité sur :
 - BLSE
 - **Carbapénémases types A, B, D**
 - *P. aeruginosa* meropenem-R
 - *Stenotrophomonas*
 - ***Acinetobacter***

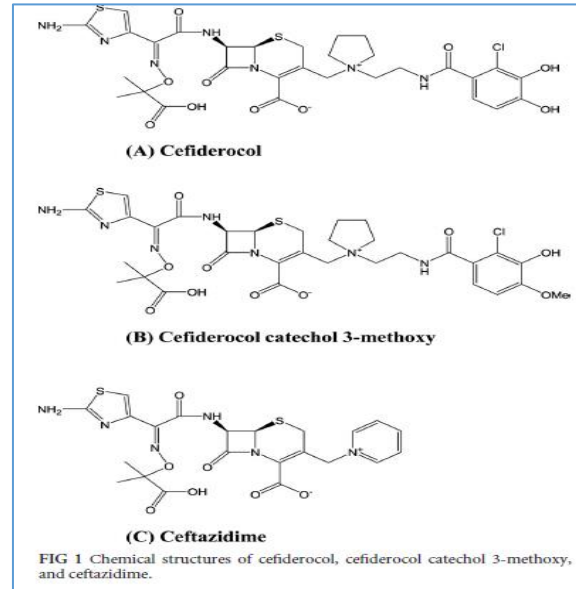
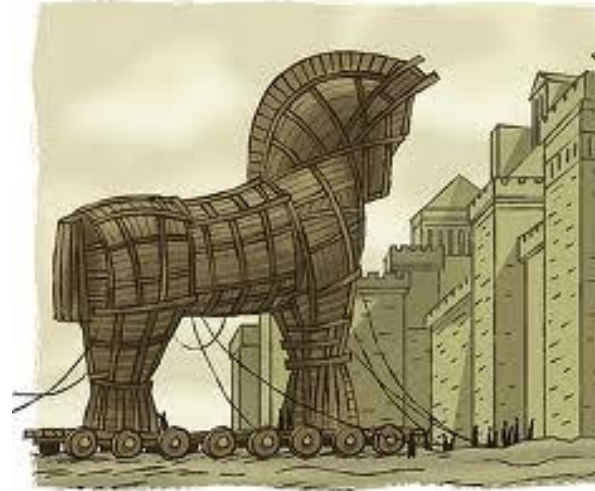


TABLE 2 Frequency of resistance of *P. aeruginosa* PAO1 to cefiderocol and ceftazidime

| Drug | Frequency of resistance ^a at: | |
|-------------|--|-----------------------|
| | 4× MIC | 10× MIC |
| Cefiderocol | 2.9×10^{-8} | $<7.1 \times 10^{-9}$ |
| Ceftazidime | 3.1×10^{-7} | 3.4×10^{-7} |

Ito A *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2016

Cefiderocol : spectre

| | Classe A | Classe B | Classe C | Classe D |
|----------------|--|--|---|-------------------------------------|
| | Sérine β -lactamases | Metallo- β -lactamases | Céphalosporinases | Oxacillinases |
| Chromosomiques | | | | |
| | Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>) | | AmpC non inductible (<i>E. coli</i>) | |
| | | | AmpC inductible | |
| | | | AmpC dérégulée | |
| Plasmidiques | TEM, SHV | | AmpC plasmidique | OXA spectre étroit |
| | BLSE TEM, SHV, CTX-M | | | BLSE de type OXA |
| | Carbapénémases KPC | Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1 | | Carbapénémases Ex. OXA-48 |

Falagas ME *et al.* J Antimicrob Chemother 2017

Cefiderocol : développement

- **2 études de phase III en cours :**
 - Pneumonies associées aux soins et/ou acquises sous ventilation
 - Infections à BGN carbapénème-résistants (urines, bactériémies, pneumonies)

Plazomicine

- Aminoside dérivé de la sisomicine
- **Résistance à la dégradation enzymatique**

Points forts :

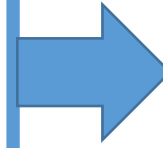
- BLSE
- Carbapénémases
- Céphalosporinase AmpC
- Staphylocoques dont SARM
- **Actif sur 90 % des entérobactéries AMK-R**

Points faibles :

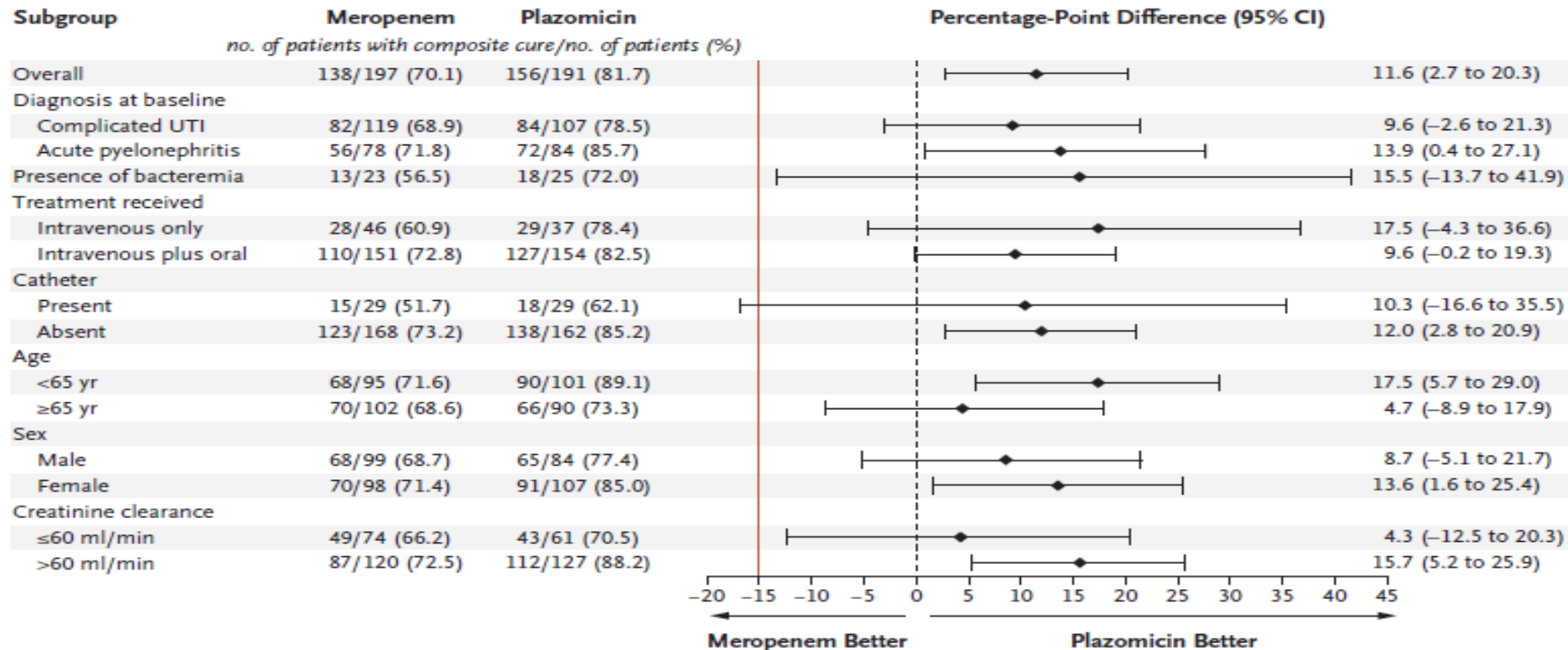
- Inactive sur *Proteeae* indole + :
 - *Proteus*
 - *Providencia*
 - *Morganella morganii*
- *Acinetobacter*
- Peu active sur entérocoques
- **Activité inférieure à amikacine et tobramycine sur *P. aeruginosa***
- **Faible pénétration pulmonaire (équivalente à l'amikacine)**

Etude EPIC

- Phase 3, internationale, multicentrique
- Infections urinaires « compliquées » (patients à risque de complications)
- 388 patients dont 162 pyélonéphrites aiguës



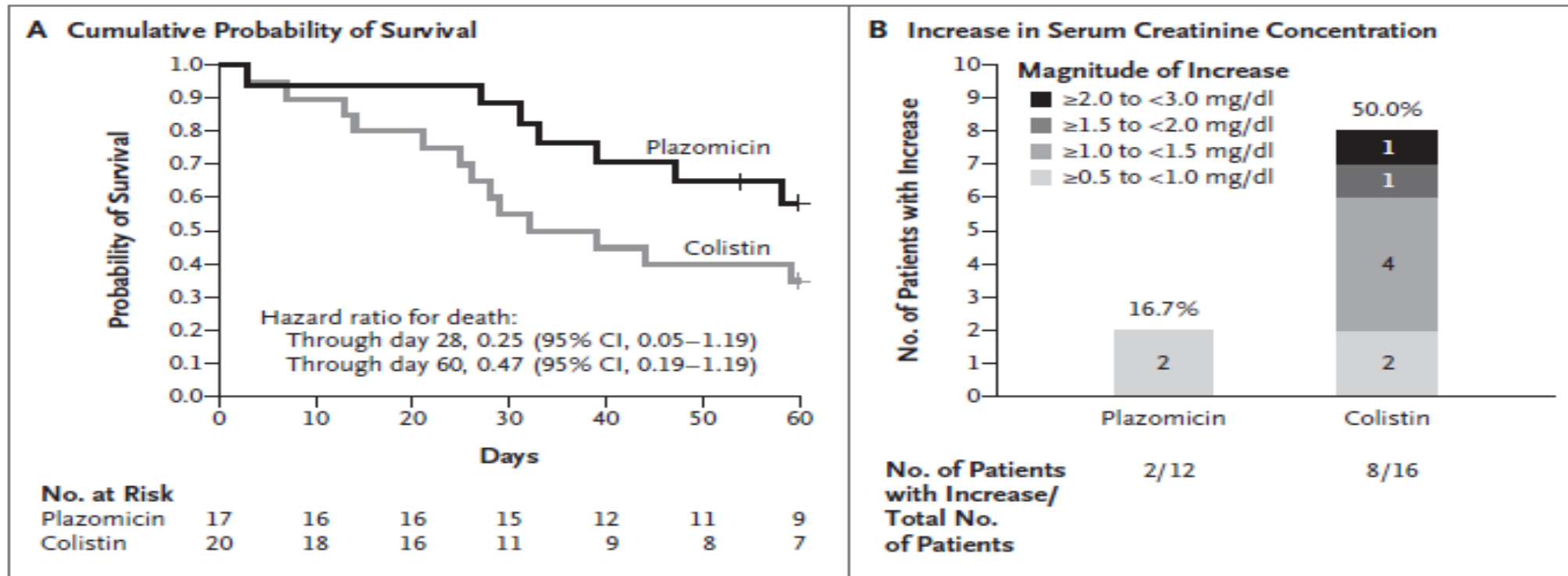
- Non-infériorité vs méropénème
- Eradication microbiologique supérieure avec plazomicine
- ↑ créatinine >50 µmol/L : 7 % pour Plazomicine, 4 % pour Méropénème



Wagenlehner FME *et al.*
NEJM 2019

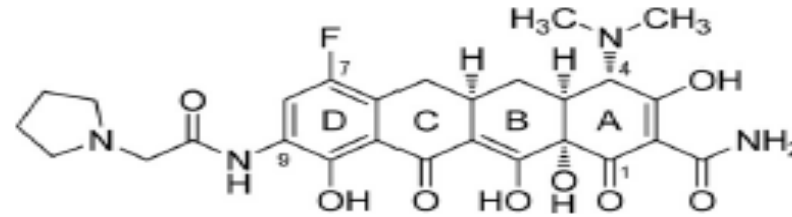
Plazomicine : étude CARE

- Etude randomisée, multicentrique, américaine, ouverte
- Pneumonies acquises sous ventilation ou bactériémies
- Plazomicine ou Colistine + méropénème ou tigécycline
- Arrêt prématuré faute d'inclusions



McKinnell JA *et al.*
NEJM 2019

Eravacycline



- Fluorocycline, dérivé synthétique de la Tigécycline
- Stable vis-à-vis des mécanismes de résistance habituels aux cyclines (efflux, mutations de cible)
- Formes IV et **orale**

Active sur :

- SARM
- ERV
- Carbapénémases KPC (classe A) et MBL (classe B)
- ***Acinetobacter* y compris carbapénèmes-R**

Inactive sur :

- *P. aeruginosa*
- *Burkholderia cenocepacia*

Sutcliffe JA *et al.* AAC 2013

Eravacycline

Echec d'un essai de non-infériorité vs Levofloxacin dans les infections urinaires : non publié

Non infériorité obtenue vs Méropénème dans un essai de phase 3 sur les péritonites communautaires.

Solomkin JS *et al.* Clin Infect Dis 2018

Murepavadine (Polyphor)

- **Peptide** ciblant la protéine de transport D du LPS (LptD) *chez P. aeruginosa*
- Phase III en cours dans les pneumonies à *P. aeruginosa* acquises sous ventilation.

En conclusion :

Des nouveautés, mais des trous dans le spectre...

- Peu ou pas de nouvelles familles
- Peu ou pas de nouveaux mécanismes d'action
 - excepté Cefiderocol et Murepavagine
- Infections à *Acinetobacter baumannii* = « maladie orpheline »
 - Excepté Cefiderocol et Eravacycline