

Place des nouveaux antibiotiques : qu'y-a-t-il dans le pipeline ?

David Bouteille – Pierre Tattevin

Cours d'automne en chimiothérapie infectieuse et vaccinologie

Quels sont les besoins ?

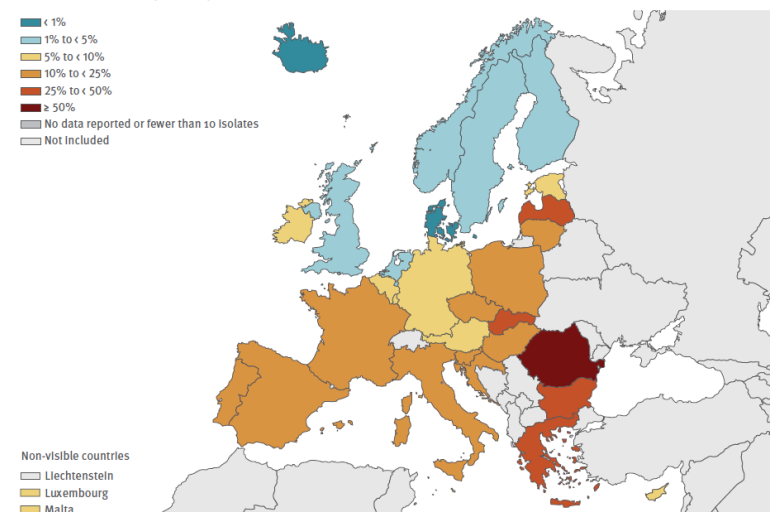
- *P. aeruginosa* MDR et XDR
- *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*
- Entérobactéries productrices de carbapénémases
- Antibiotiques oraux actifs sur les BMR

Résistance de *P. aeruginosa* aux carbapénèmes : Données EARSS 2018

Données françaises

Souches sauvages	69,2 %
Résistance Pipéracilline-tazobactam (PIP/TAZ)	21,5 %
Résistance Ceftazidime (CAZ)	13 %
Résistance Carbapénèmes (CARBA)	16 %
Résistance Fluoroquinolones (FQ)	15,1 %
Résistance Aminosides (AMG)	9,3 %
Résistance PIP/TAZ + CAZ + FQ + AMG + CARBA	11 %

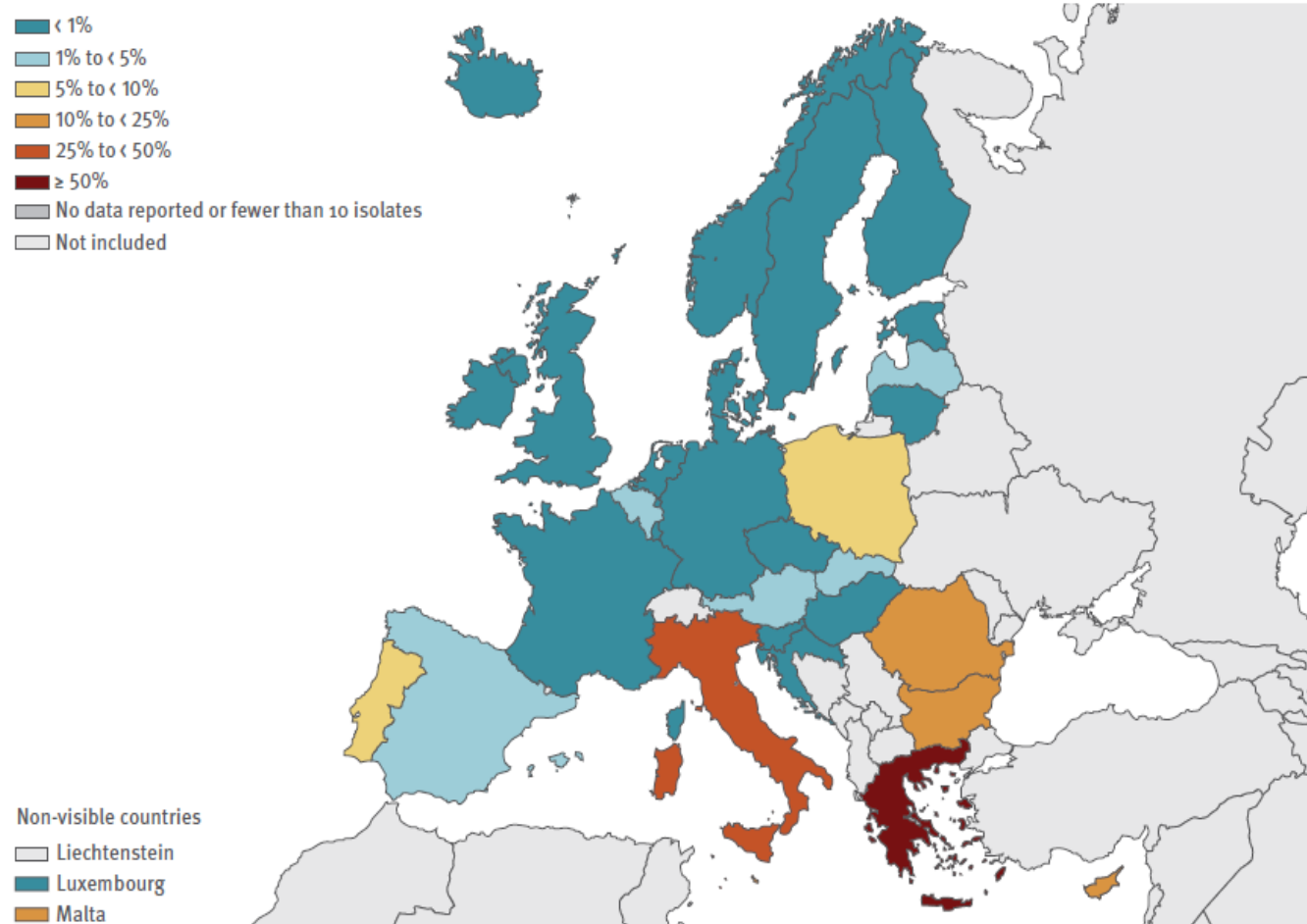
Figure 3.18. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance (resistance to three or more antimicrobial groups among piperacillin ± tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems), by country, EU/EEA countries, 2017



Résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa* :

- Seulement 11 % médiée par des carbapénémases
- Associations complexes de différents mécanismes :
 - mutations d'OprD
 - hyperproduction d'AmpC
 - Efflux
 - Mutations des PBP

Entérobactéries productrices de carbapénémases

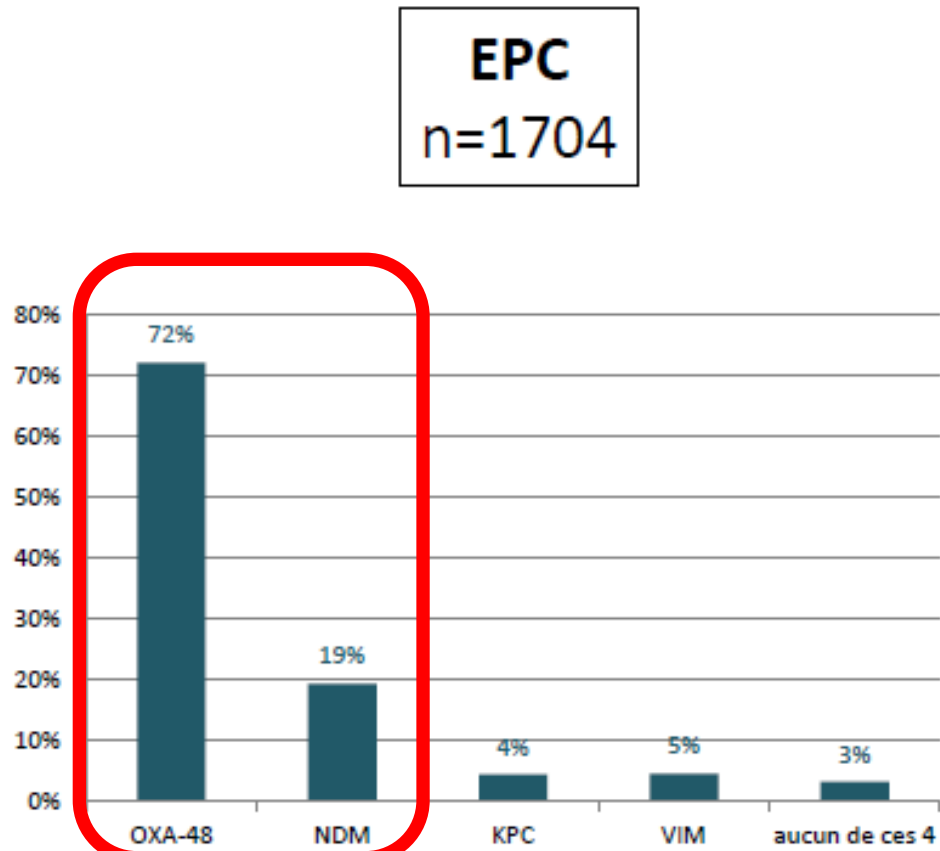


Répartition géographique de la prévalence des EPC (*Source eCDC : bilan 2017*)

Bêta-lactamases : classification d'Ambler

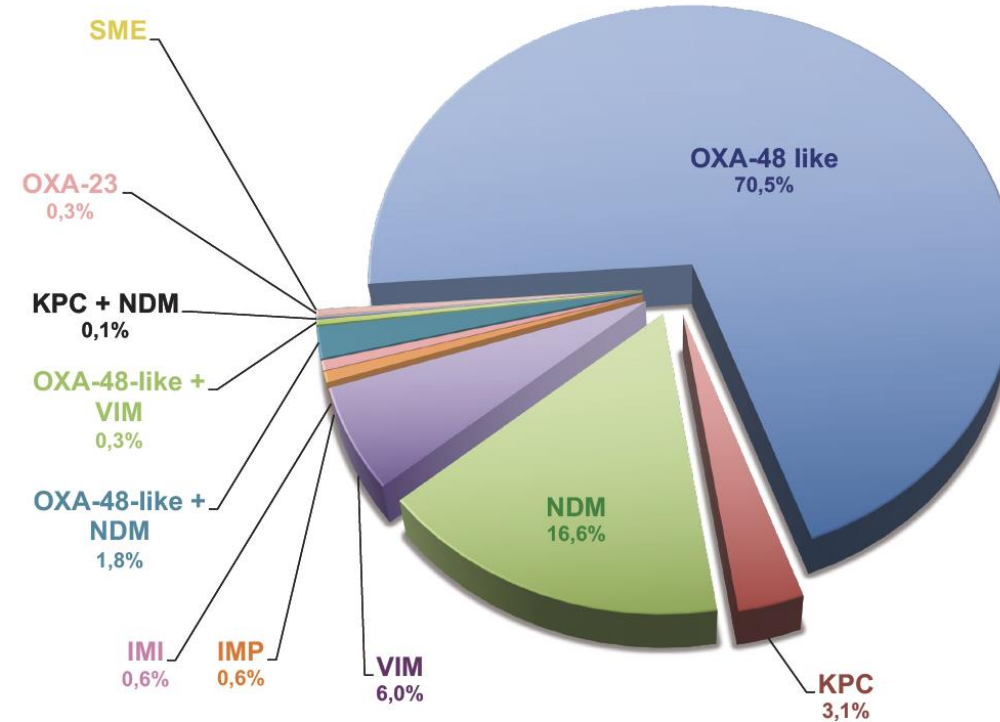
	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Metallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)			
			AmpC non inductible (<i>E. coli</i>) AmpC inductible AmpC dérégulée	
Plasmidiques	TEM, SHV BLSE TEM, SHV, CTX-M	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

EPC : répartition en France



NB : un même SIN peut rapporter plusieurs mécanismes

Distribution des EPC par types des carbapénémases en 2019



Type de carbapenemase	n	%
OXA-48-like	2138	70,5
KPC	94	3,1
NDM	502	16,6
VIM	183	6,0
IMP	19	0,6
IMI	17	0,6
NMC-A	0	0,0
OXA-48-like + NDM	55	1,8
OXA-48-like + VIM	9	0,3
KPC + NDM	2	0,1
KPC + OXA-48-like	1	0,0
NDM + IMP	1	0,0
SFH	1	0,0
OXA-23	10	0,3
SME	1	0,0
Total	3033	100

- Incitations financières pour la recherche sur nouveaux antibiotiques :
 - Combacte
 - ND4BB
- **En 2019 : 42 antibiotiques étaient en développement clinique ou préclinique, contre 6 en 2004.**
- Le nombre d'antibiotiques approuvés chaque année par la FDA a triplé ces 6 dernières années.

Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis

Evelina Tacconelli, Elena Carrara*, Alessia Savoldi*, Stephan Harbarth, Marc Mendelson, Dominique L. Monnet, Céline Pulcini, Gunnar Kahlmeter, Jan Kluytmans, Yehuda Carmeli, Marc Ouellette, Kevin Outterson, Jean Patel, Marco Cavaleri, Edward M Cox, Chris R Houchens, M Lindsay Grayson, Paul Hansen, Nalini Singh, Ursula Theuretzbacher, Nicola Magrini, and the WHO Pathogens Priority List Working Group†

Lancet Infect Dis 2018

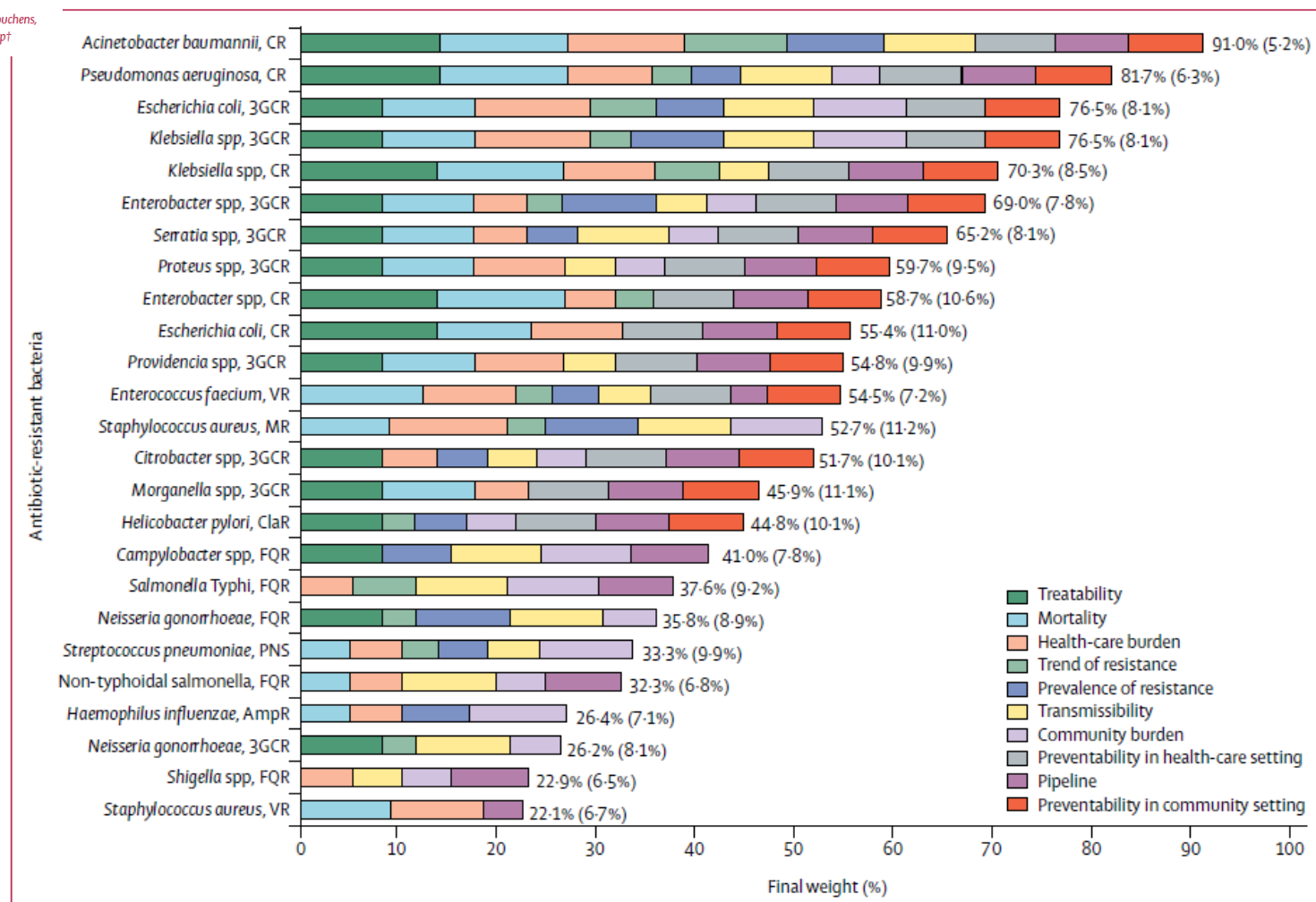


Figure 2: Final ranking of antibiotic-resistant bacteria

Mean (SD) pathogen weights were derived by the software from the survey participants' preferences. The segments represent the contribution of each criterion to each pathogen's final weight. CR=carbapenem resistant. 3GCR=third-generation cephalosporin resistant. VR=vancomycin resistant. MR=meticillin resistant. ClaR=clarithromycin resistant. FQR=fluoroquinolone resistant. PNS=penicillin non-susceptible. AmpR=ampicillin resistant.

Antibiotiques actuellement en phase 3

Produit	Classe	Spectre
Céfépime + Emmetazobactam	B-lactamine + inhibiteur	BLSE, Entérobactéries productrices de carbapénèmase (CRE)
Céfépime + Taniborbactam	B-lactamine + inhibiteur	CRE, <i>P. aeruginosa</i> carbapénème-R
Sulbactam + Durlobactam	B-lactamine + inhibiteur	<i>A. baumannii</i>
Sulopénème	Carbapénème	BLSE, Gonocoques résistants
Tébipénème	Carbapénème	BLSE, PA, <i>A. baumannii</i>
Cefilavancine	Hétérodimère céphalosporine-glycopeptide	<i>S. aureus</i>
Contezolide	Oxazolidinone	<i>S. aureus</i> , <i>E. faecium</i>
Iclaprim	Analogue du trimethoprim	<i>S. aureus</i>
Gepotidacine	Inhibiteur de topo-isomérase (triazacénaphthylène)	<i>S. aureus</i> , BLSE, Gonocoque
Zolidoflacine	Spiropyrimidinetrione	<i>S. aureus</i> , gonocoque
Solithromycine	Macrolide	Gonocoque
Ridinilazole	Azolé	<i>C. difficile</i>

Nouvelles classes

Molécule	Classe/mécanisme	Spectre	Développement
Lefamuline	Pleuromutiline	<i>S. aureus</i> , gonocoque	Phase 2
Afabicine	Inhibiteur de Fab I (enzyme impliquée dans la synthèse des acides gras)	<i>S. aureus</i>	Phase 2
Brilacidine	Peptide antibactérien	<i>S. aureus</i>	Phase 2
Murepavadine	Inhibiteur de LptD (protéine impliquée dans le transport du LPS)	<i>P. aeruginosa</i>	Phase 2

Anti-Gram -

Antibiotiques récemment commercialisés en France (ou en l'instance de l'être)

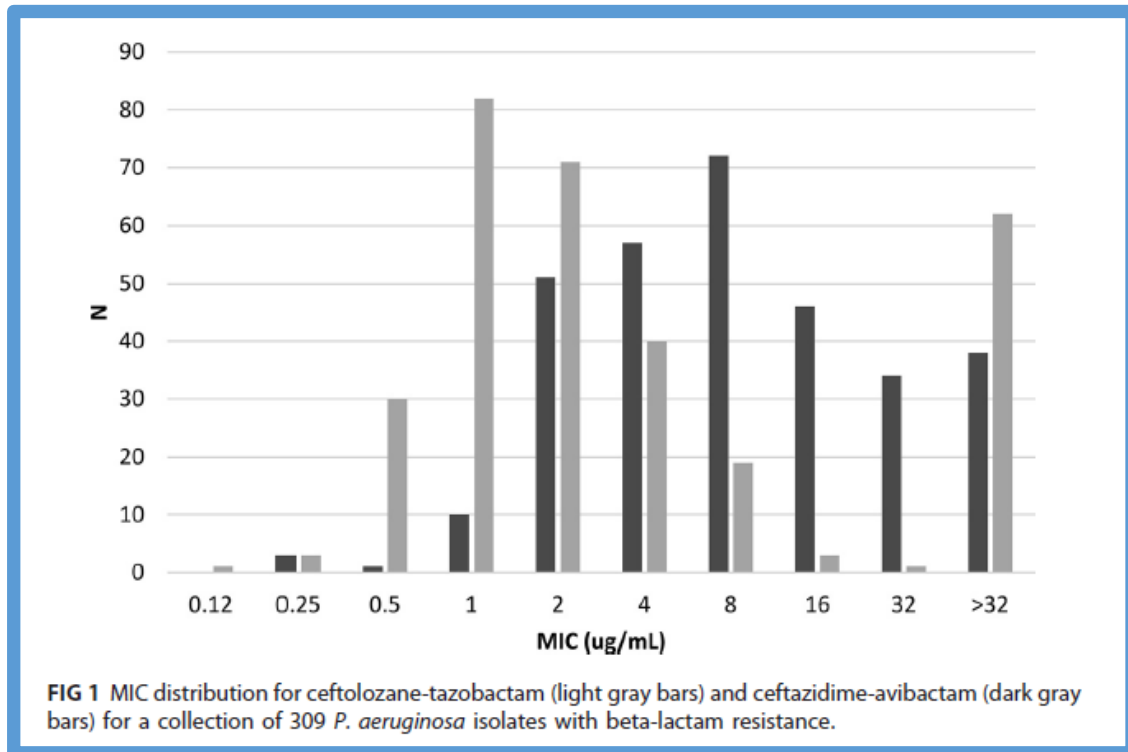
Ceftolozane-tazobactam : spectre

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Métallo- 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 VIM, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48

Ceftazidime/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	
		Carbapénémases VIM, IMP, NDM-1		
Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC			Carbapénémases Ex. OXA-48

Collection de 309 souches de *P. aeruginosa* multi-résistantes (USA)



Taux de sensibilité	
Imipénème	12 %
Méropénème	15,9 %
Pipéracilline/Tazobactam	20,7 %
Ceftazidime	24,6 %
Céfépime	25,9 %
Ceftolozane/Tazobactam	72,5 %
Ceftazidime/Avibactam	61,8 %

RM Humphries *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2017

Emergence de résistances

Ceftolozane – Tazobactam :

- Emergence de résistances par mutations sur *ampC*
- Facteurs de risque : foyers mal drainés, faibles posologies.

Haidar G *et al.* Clin Infect dis 2017

Ceftazidime – Avibactam :

- Jusqu'à 10 % d'émergence de résistance par mutation D179Y dans la boucle ω de KPC (site de fixation de l'enzyme)
- Facteurs de risque : hémodialyse, posologies insuffisantes

Shields RK *et al.* Clin Infect Dis 2016

Shields RK *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2017

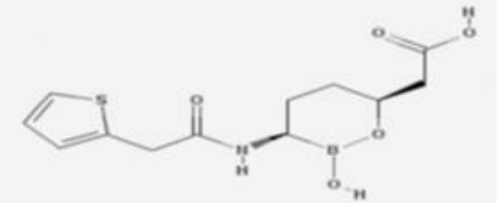
Associations carbapénème / inhibiteur de β -lactamase

- **Méropénème/Vaborbactam : Vaborem* (Menarini)**
 - Avis favorable HAS février 2020
- **Imipénème/Cilastatine/Relebactam : Recarbrio (MSD)**
 - Disponibilité 2021

Meropenem + Vaborbactam (Vaborem*, Menarini)

- Vaborbactam = inhibiteur de la famille de l'acide boronique
- Action sur enzymes de classes A et C : très actif sur les KPC
- Inactif sur les enzymes de classes B et D
- Résiste à la mutation D179Y de KPC : seulement 20 % de résistance croisée avec Ceftazidime/Avibactam (par mutation de la porine ompK36)
- N'augmente pas l'efficacité du méropénème sur les souches de *P. aeruginosa* méropénème-R

Vaborbactam



A novel cyclic boronic acid inhibitor of many classe A, class C and some class D beta-lactamases

Vaborem* : AMM

- Infections urinaires
- Infections intra-abdominales
- Pneumopathies, y compris PAVM
- Traitement de recours réservé aux patients atteints d'infections à **entérobactéries sensibles à Méropénème/Vaborbactam et pour lesquels le recours aux carbapénèmes n'est pas envisageable**, notamment avec un mécanisme de résistance de type KPC.
- **Vaborem* ne doit pas être utilisé comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des entérobactéries résistantes aux C3G, et pour le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa*.**

Vaborem* : essais cliniques

TANGO I :

- Phase III vs Pipéracilline-Tazobactam dans les infections urinaires
- Supériorité clinique
- Non infériorité microbiologique

TANGO II :

Kaye JKS *et al.* JAMA 2018

- Entérobactérie Carbapénème-I ou R, quel que soit le site d'infection

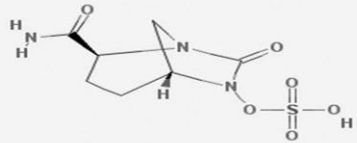
Essai arrêté à 77 patients du fait de la supériorité de Meropenem-Vaborbactam vs Best Available Therapy.

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

Wunderink RG *et al.* Infect Dis Ther 2018

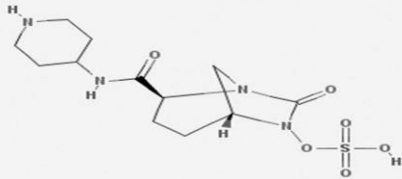
Inhibiteurs de la famille des diazabicyclooctanes (DBO)

Avibactam



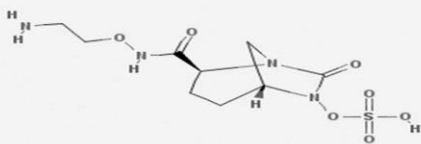
A bridged diazabicyclo[3.2.1]octanone (DBO) non-β-lactam 6-lactamase inhibitor

Relebactam



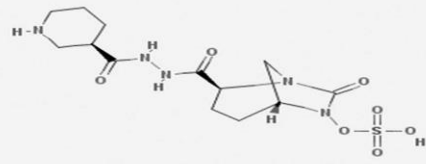
A DBO, 6-lactamase inhibitor that is structurally related to avibactam, differing by the addition of a piperidine ring to the 2-position carbonyl group

Nacubactam



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

- 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

Imipénème-Relebactam (Recarbrio*, MSD)

- Relebactam = molécule proche de l'avibactam, mais avec une affinité plus faible pour OXA-48
- Relebactam **baisse les CMI de l'imipénème de 64 X** sur les *K. pneumoniae* productrices de KPC
- Possibilité de récupération de la sensibilité à l'imipénème sur *P. aeruginosa* (**baisse la CMI d'un facteur 8**) si imperméabilité + AmpC dérégulée.

Lob SH *et al.* J Antimicrob Chemother

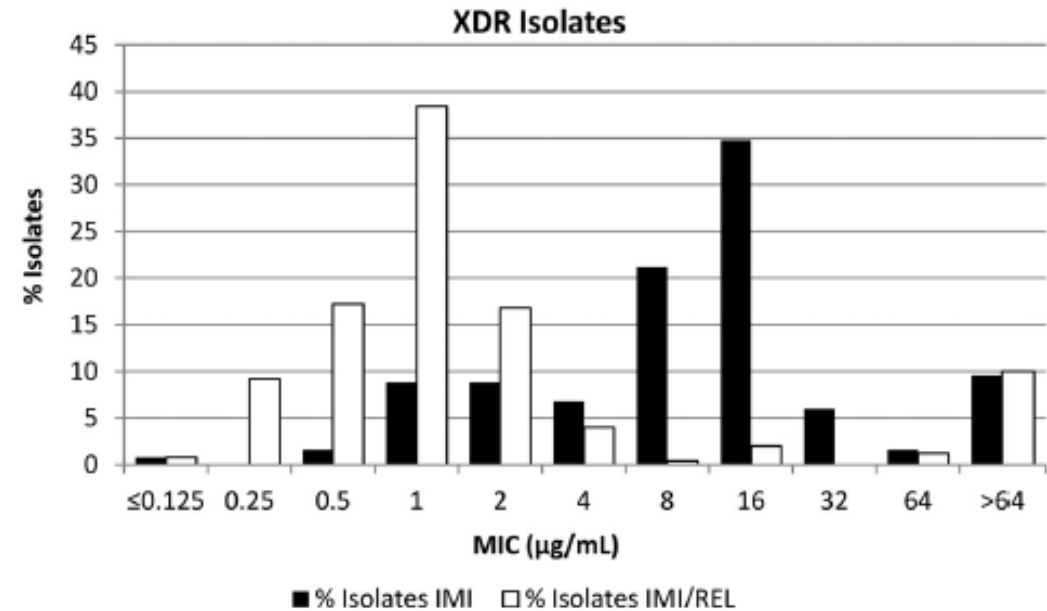
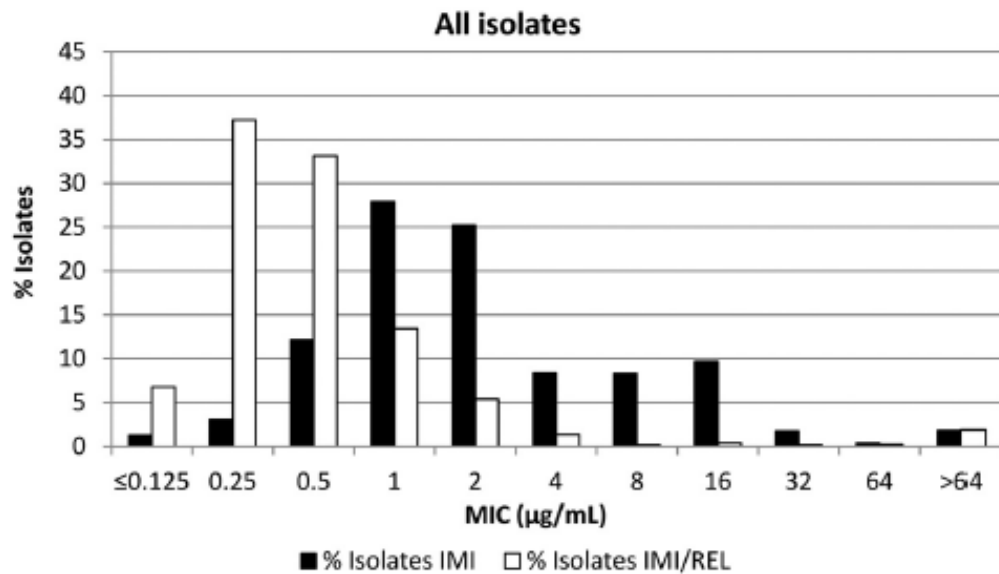


FIG 1 Distribution of imipenem (IMI) and imipenem-relebactam (IMI/REL) MICs for complete collection of clinical isolates and those showing an XDR phenotype.

CMi90 16 fois inférieure à celle de l'imipénème seul.

L'Imipénème – Relebactam reste actif sur 80,5 % des souches résistantes à l'Imipénème.

Association testée sur 1460 souches espagnoles de *P. aeruginosa*

Fraile-Ribot PA *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2020

Recarbrio* : activité sur *Pseudomonas aeruginosa*

Table 3. In Vitro Susceptibility of All, Difficult-to-Treat Resistance, and Multidrug-resistant Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to Imipenem/Relebactam, Ceftolozane/Tazobactam, and Comparator Antimicrobial Agents

Antimicrobial Agent	% Susceptible		
	All Isolates	DTR Isolates	MDR Isolates
Imipenem/relebactam	93.9	62.2	82.2
Imipenem	72.0	0	38.9
Meropenem ^a	77.0	0	42.7
Ceftolozane/tazobactam ^a	94.7	67.5	84.0
Cefepime	75.6	0	29.6
Ceftazidime	76.9	0	32.4
Piperacillin/tazobactam	70.2	0	15.8
Aztreonam	63.1	0	8.1
Ciprofloxacin	65.7	0	34.2
Levofloxacin	56.8	0	20.1
Amikacin	96.0	84.8	89.8
Colistin	99.6	98.7	99.0

- Sur les souches mutées sur OprD, le relebactam réduit les CMI en inhibant la céphalosporinase AmpC.

Smith JR *et al.* Pharmacotherapy 2020

Recarbrio* : activité sur les KPC

Gram-negative Bacilli (n, All Isolates/n, DTR Isolates/n, MDR Isolates) Antimicrobial Agent	% Susceptible		
	All Isolates	DTR ^{a,b} Isolates	MDR ^c Isolates
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (2083/62/264)			
Imipenem/relebactam	99.4	85.5	96.2
Imipenem	96.6	0	74.6
Meropenem ^d (1394/35/189)	97.2	0	79.4
Ertapenem	95.3	0	64.0
Ceftolozane/tazobactam ^d (1394/35/189)	94.5	0	60.8
Cefepime	89.3	0	21.6
Ceftazidime	88.7	0	16.3
Ceftriaxone	86.0	0	8.3
Cefotaxime	86.7	0	7.6
Piperacillin/tazobactam	90.2	0	42.4
Aztreonam	88.6	0	14.0
Ciprofloxacin	82.3	0	9.8
Amikacin	98.9	72.6	92.0
Colistin	98.9	90.3	95.5

Excellente activité sur les entérobactéries productrices de KPC-2 et KPC-3

Canver MC *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2019,

Lomovskaya O *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2017)

Recarbrio* : essais cliniques

- **Phases 2** dans les infections urinaires et infections intra-abdominales.

Sims M *et al.* J Antimicrob Chemother 2017

Lucasti C *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2016

- **Phase 3 (RESTORE-IMI 1)** vs Colistine-Imipénème dans les infections à EPC

Motsch J *et al.* Clin Infect Dis 2019

- **Phase 3 (RESTORE-IMI 2)** vs Pipéracilline/Tazobactam dans les pneumonies acquises à l'hôpital ou sous ventilation mécanique

Titov I *et al.* Clin Infect Dis 2020

Recarbrio* : étude RESTORE – IMI 1

- Etude randomisée 2:1, internationale (33 hôpitaux, 17 pays), en double-aveugle
 - IMI/REL 500/250 toutes les 6 h
 - Colistine + Imipénème
- **Critère principal** : Réponse globale à J28
 - _ Pneumonies : mortalité J28
 - _ Infections intra-abdominales : réponse clinique à J28
 - _ Infections urinaires : réponse clinique + bactériologique en fin de traitement

J Motsch *et al.* Clin Infect Dis 2020

Recarbrio* : étude RESTORE – IMI 1

Baseline characteristic	IMI/REL (n = 21)	Colistin + IMI (n = 10)	Total (n = 31)
Primary diagnosis			
HAP, n (%)	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (6.5)
VAP, n (%)	7 (33.3)	2 (20.0)	9 (29.0)
cUTI (urinary tract abnormalities), n (%)	5 (23.8)	3 (30.0)	8 (25.8)
cUTI (acute pyelonephritis), n (%)	6 (28.6)	2 (20.0)	8 (25.8)
clAI, n (%)	2 (9.5) ^a	2 (20.0) ^b	4 (12.9)
Bacteremia ^c			
Yes, n (%)	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (6.5)
No, n (%)	5 (23.8)	2 (20.0)	7 (22.6)
Unknown, n (%) ^c	15 (71.4)	7 (70.0)	22 (71.0)
Qualifying causative pathogens			
<i>Citrobacter freundii</i> , n (%)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.2)
<i>Enterobacter cloacae</i> , n (%)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.2)
<i>Klebsiella oxytoca</i> , n (%)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (3.2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n (%)	3 (14.3)	1 (10.0)	4 (12.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	16 (76.2)	8 (80.0)	24 (77.4)

Enzymes :

- AmpC 84 %
- BLSE 35 %
- KPC 16 %
- OXA-48 48,3 %

Recarbrio* : étude RESTORE – IMI 1

	IMP-Relebactam	IMP + CS	
Réponse globale	71,4 % (n=15)	70 % (n=7)	
Réponse clinique J28	71,4 % (n=4)	40 % (n=4)	
Mortalité J28	9,5 % (n=2)	30 % (n=3)	
Néphrotoxicité	10 %	56 %	P=0,001

J Motsch *et al.* Clin Infect Dis 2020

A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial
Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/
Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults
With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial
Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study)

Ivan Titov,¹ Richard G. Wunderink,² Antoine Roquilly,³ Daniel Rodriguez Gonzalez,⁴ Aileen David-Wang,⁵ Helen W. Boucher,⁶ Keith S. Kaye,⁷
Maria C. Losada,⁸ Jiejun Du,⁹ Robert Tipping,¹⁰ Matthew L. Rizk,¹¹ Munjal Patel,¹² Michelle L. Brown,¹³ Katherine Young,¹⁴ Nicholas A. Kartsonis,¹⁵
Joan R. Butters,¹⁶ Amanda Paschke,¹⁷ and Luke F. Chen¹⁸

- Etude de phase 3, internationale, randomisée, double-aveugle, de non-infériorité
- Pneumopathies acquises à l'hôpital ou sous ventilation mécanique.
- Prélèvement respiratoire bas < 48h
- < 24h antibiothérapie efficace dans les 72h précédant l'inclusion

RESTORE-IMI 2 : design

- Randomisation 1:1 :
Imipénème/Cilastatine/Relebactam 500 mg/500 mg/ 250 mg toutes les 6h
Pipéracilline/Tazobactam 4g/500 mg toutes les 6h
- Durée 7-14 j
- Critère de jugement principal : Mortalité à J28

Caractéristiques des patients

Characteristic	IMI/REL (n = 264)	PIP/TAZ (n = 267)	Total (N = 531)
Geographic region			
Americas	59 (22.3)	71 (26.6)	130 (24.5)
United States	5 (1.9)	15 (5.6)	20 (3.8)
Europe	166 (62.9)	160 (59.9)	326 (61.4)
Asia and Australia	39 (14.8)	36 (13.5)	75 (14.1)
APACHE II score			
<15	139 (52.7)	140 (52.4)	279 (52.5)
≥15	125 (47.3)	127 (47.6)	252 (47.5)
Mean (SD)	14.6 (6.2)	14.8 (6.7)	14.7 (6.4)
Median (range)	14.0 (2–31)	14.0 (1–37)	14.0 (1–37)
Primary diagnosis			
Nonventilated HABP	142 (53.8)	131 (49.1)	273 (51.4)
Ventilated HABP/VABP	122 (46.2)	136 (50.9)	258 (48.6)
Ventilated HABP	31 (11.7)	35 (13.1)	66 (12.4)
VABP	91 (34.5)	101 (37.8)	192 (36.2)

Microbiologie

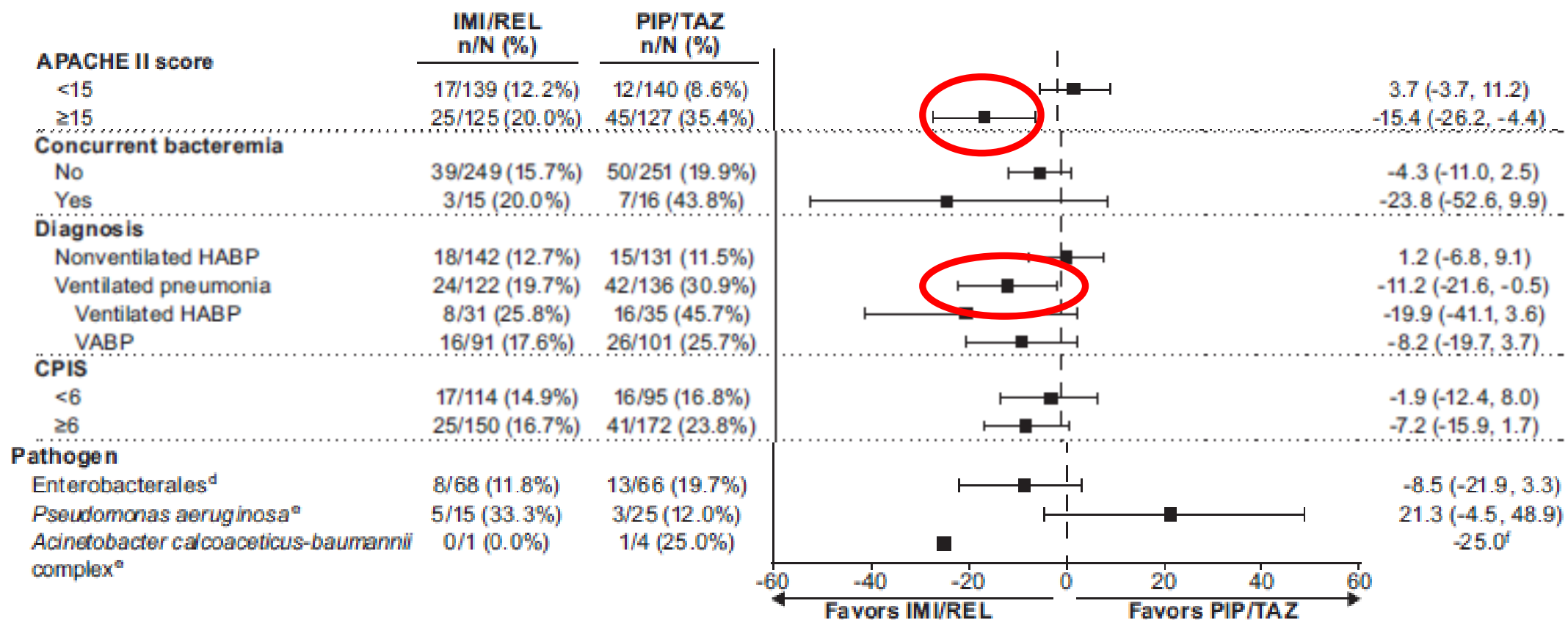
Characteristic	IMI/REL (n = 264)	PIP/TAZ (n = 267)	Total (N = 531)
No. of baseline LRT pathogens			
Monomicrobial	160 (60.6)	160 (59.9)	320 (60.3)
Polymicrobial	55 (20.8)	58 (21.7)	113 (21.3)
None	49 (18.6)	49 (18.4)	98 (18.5)
Baseline LRT pathogen ($\geq 10\%$ in either treatment arm) ^c	(n = 215)	(n = 218)	(N = 433)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	58 (27.0)	53 (24.3)	111 (25.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34 (15.8)	48 (22.0)	82 (18.9)
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex	32 (14.9)	36 (16.5)	68 (15.7)
<i>Escherichia coli</i>	30 (14.0)	37 (17.0)	67 (15.5)
MSSA	23 (10.7)	22 (10.1)	45 (10.4)

Résultats

Endpoint	IMI/REL, no./No. (%) ^a	PIP/TAZ, no./No. (%) ^a	Adjusted Difference ^b , % (95% CI)
Primary endpoint			
Day 28 all-cause mortality (MITT)	42/264 (15.9)	57/267 (21.3)	-5.3 (-11.9 to 1.2) ^c
Key secondary endpoint			
Favorable clinical response at EFU (MITT)	161/264 (61.0) ^d	149/267 (55.8) ^d	5.0 (-3.2 to 13.2) ^e
Other secondary endpoints			
Day 28 all-cause mortality (mMITT)	36/215 (16.7)	44/218 (20.2)	-3.5 (-10.9 to 3.6)
Favorable microbiologic response at EFU (mMITT)	146/215 (67.9) ^d	135/218 (61.9) ^d	6.2 (-2.7 to 15.0)
Favorable clinical response at EFU (CE)	101/136 (74.3)	100/126 (79.4)	-3.7 (-13.6 to 6.4)

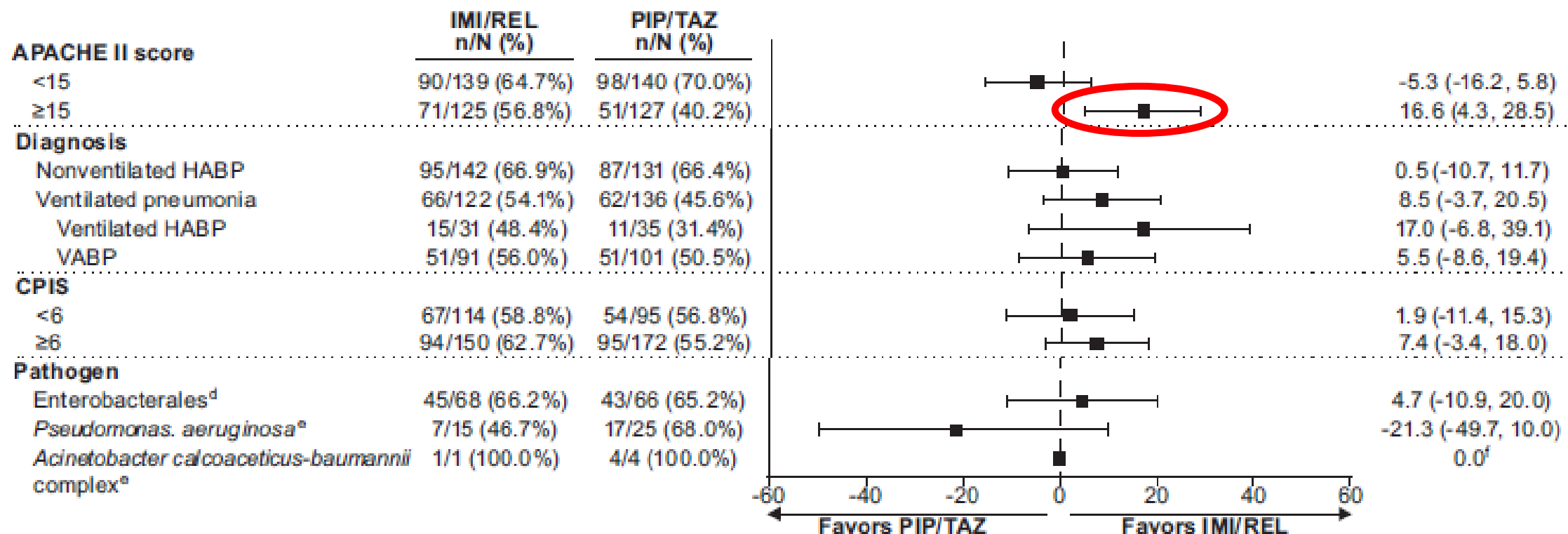
Non-infériorité pour le critère principal et les critères secondaires

Résultats : mortalité à J28



Supériorité dans le sous-groupe avec score APACHE ≥ 15, et le sous-groupe des patients ventilés

Résultats : réponse clinique favorable



Dans un avenir plus lointain

Aztreonam + inhibiteurs de bêta-lactamases

Etude de l'activité de Aztreonam + Ceftazidime-avibactam
Aztreonam + Ceftolozane-tazobactam
Aztreonam + Amoxicilline-acide clavulanique

Sur 50 souches d'entérobactéries productrices de métallobêta-lactamases
3 souches de *P. aeruginosa* productrices de métallobêta-lactamases
5 souches de *S. maltophilia*

Restauration de l'activité de l'Aztreonam dans :

- **86 % des cas avec Ceftazidime-avibactam**
- 20 % des cas avec Ceftolozane-Tazobactam
- 50 % des cas avec Amoxicilline-acide clavulanique

Sur le pyocyanique, association
CAZAVI+Aztreonam = la plus puissante mais gain
maximum de 2 dilutions de CMI

Sur *S. maltophilia*, 100 % activité aussi bien pour
Aztreonam-CAZAVI que pour Aztreonam + AMC

C. Emeraud *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2019

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 VIM, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48

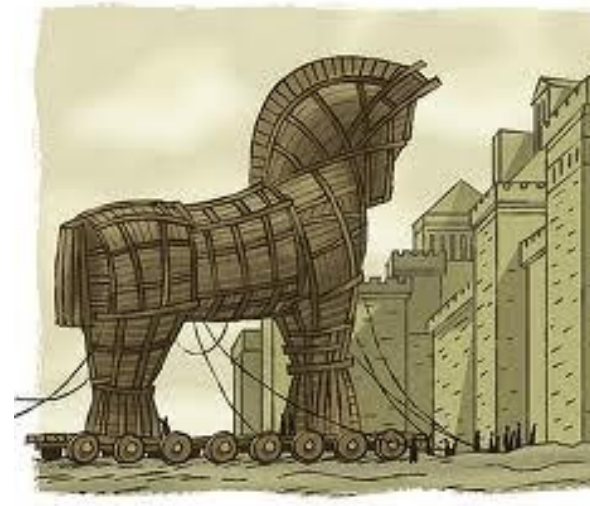
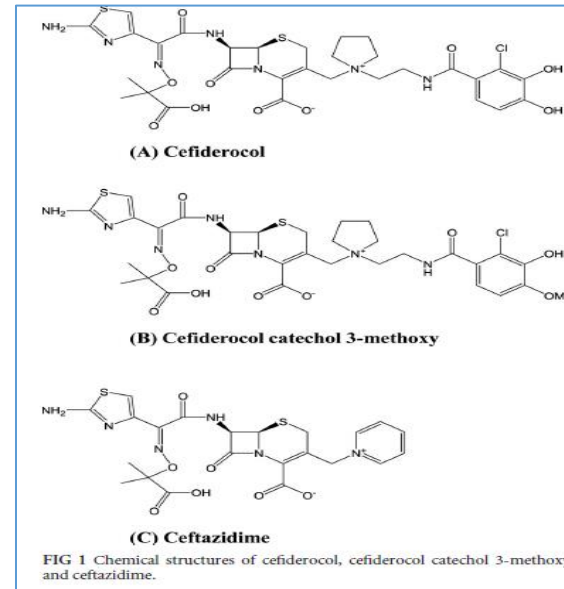
Association fixe Aztreonam-Avibactam (Pfizer)

- **Etudes de phase 3 en cours dans :**
 - Infections urinaires
 - 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 :
 - **Carbapénémases types A, B, D**



Ito A *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2016

Cefiderocol : développement

- **Phase 2 :**

- APEKS-cUTI vs Imipénème, dans les infections urinaires « compliquées »

Portsmouth S et al. Lancet Infect Dis 2018

- **2 études de phase 3 en attente de publication :**

- APEKS-NP :

- Pneumonies associées aux soins et/ou acquises sous ventilation, vs Meropénème

- CREDIBLE-CR

- Infections à BGN carbapénème-résistants (urines, bactériémies, pneumonies), vs BAT

Plazomicine

- Aminoglycoside dérivé de la sisomicine
- **Résistance à la dégradation enzymatique (sauf AAC(2')-I)**

Points forts :

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

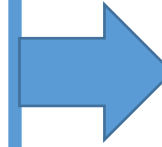
Martins A *et al.* Diagn Microbiol Infect Dis 2018
Castaneirha M *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2018

Points faibles :

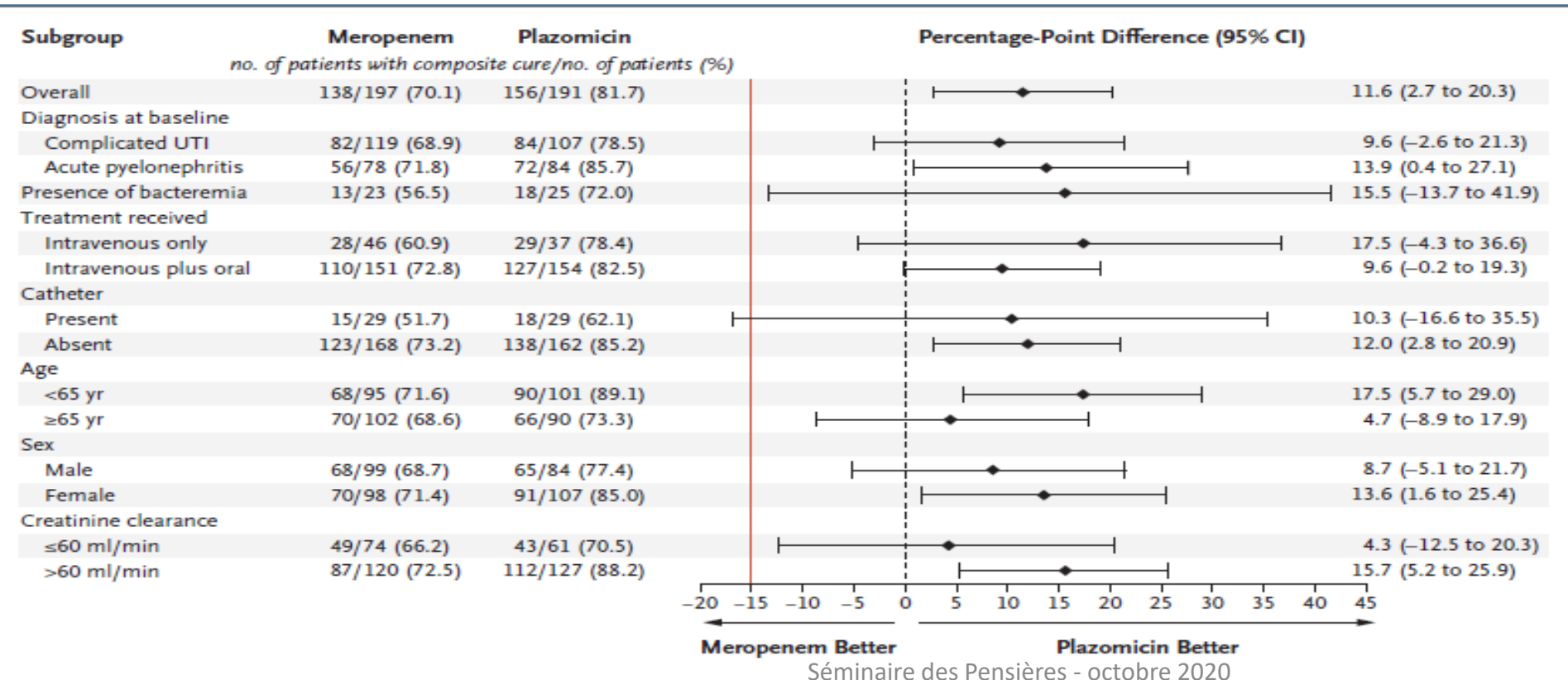
- Inactive sur *Proteeae* indole + :
 - *Proteus*
 - *Providencia*
 - *Morganella morganii*
- *Acinetobacter*
- Peu active sur entérocoques
- **Activité inférieure à amikacine et tobramycine sur *P. aeruginosa***
- **Faible pénétration pulmonaire (équivalente à l'amikacine)**

Etude EPIC

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



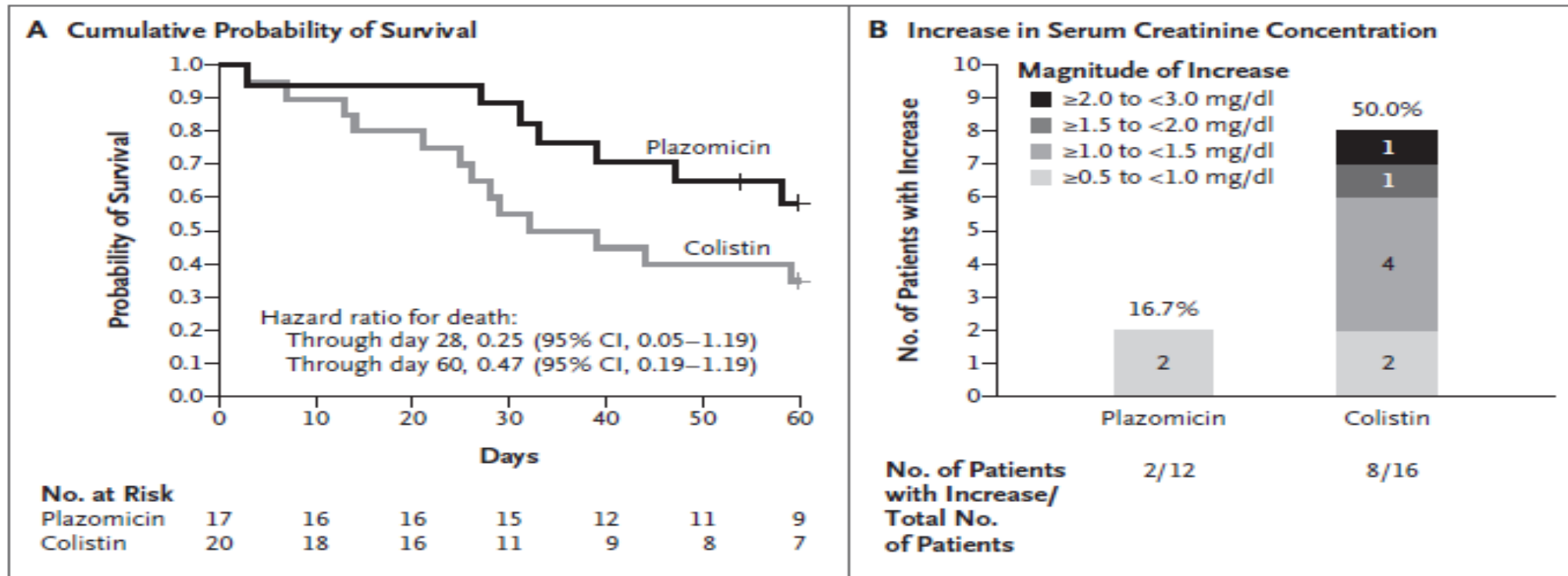
- Non-infériorité vs méropénème
- Eradication microbiologique supérieure avec plazomicine
- ↑ créatinine >50 µmol/L : 7 % pour Plazomicine, 4 % pour Méropénème



Wagenlehner FME *et al.*
NEJM 2019

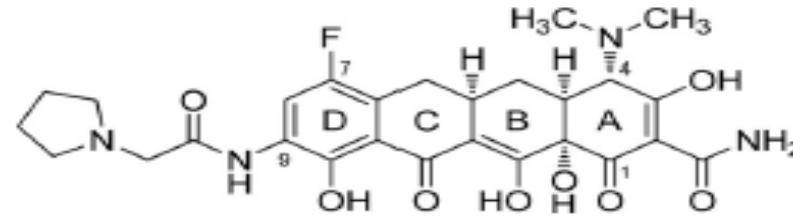
Plazomicine : étude CARE

- 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 (protéine TetM))
- Formes IV et **orale**

Active sur :

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

Inactive sur :

- *P. aeruginosa*
- *Burkholderia cenocepacia*

Sutcliffe JA *et al.* AAC 2013

Eravacycline

Infections urinaires :

- Essai IGNITE 2 : non-infériorité non atteinte vs Levofloxacin (non publié)
- Essai IGNITE 3 : non-infériorité non atteinte vs Ertapénème (non publié)

Infections intra-abdominales :

- Essai IGNITE 1 : Non-infériorité obtenue vs Ertapénème.
 - Plus de nausées (8,1 %) et de phlébites (3,0 %) dans le groupe eravacycline
- Essai IGNITE 4 : Non-infériorité vs méropénème

Solomkin JS *et al.* Clin Infect Dis 2018

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

Solithromycin versus ceftriaxone plus azithromycin for the treatment of uncomplicated genital gonorrhoea (SOLITAIRE-U): a randomised phase 3 non-inferiority trial

Lancet Infect Dis 2019;
19: 833-42

Marcus Y Chen, Anna McNulty, Ann Avery, David Whiley, Sepehr N Tabrizi, Dwight Hardy, Anita F Das, Ashley Nenninger, Christopher K Fairley, Jane S Hocking, Catriona S Bradshaw, Basil Donovan, Benjamin P Howden, David Oldach, on behalf of the Solitaire-U Team

- Etude ouverte
- Multicentrique (USA, Australie)
- Infection génitale par le gonocoque, homme ou femme
- **Solithromycine (Cempra Pharmaceuticals, USA)** : macrolide de 4ème génération, qui reste actif sur la plupart des souches résistantes à l'azithromycine.
 - 1000 mg PO dose unique
 - Vs Ceftriaxone 500 mg IM + Azithromycine 1 g PO
- Critère de jugement principal : éradication microbiologique à J7 ± 2

Résultats

Solithromycin versus ceftriaxone plus azithromycin for the treatment of uncomplicated genital gonorrhoea (SOLITAIRE-U): a randomised phase 3 non-inferiority trial

Marcus Y Chen, Anna McNulty, Ann Avery, David Whitley, Sepehr N Tabrizi, Dwight Hardy, Anita F Das, Ashley Nenninger, Christopher K Fairley, Jane S Hocking, Catriona S Bradshaw, Basil Donovan, Benjamin P Howden, David Oldach, on behalf of the Solitaire-U Team

	Solithromycin (n=131)	Ceftriaxone plus azithromycin (n=131)
Country		
Australia	98 (75%)	98 (75%)
USA	33 (25%)	33 (25%)
Age, years	30.1 (9.2)	29.4 (10.3)
Sex		
Women	9 (7%)	7 (5%)
Men	122 (93%)	124 (95%)
Sexual orientation		
Heterosexual men	27/122 (22%)	29/124 (23%)
Men who have sex with men	95/122 (78%)	95/124 (77%)
HIV positive	11 (8%)	4 (3%)

Critique : pas de notion du traitement antirétroviral : or, la solithromycine est sujette à l'induction enzymatique car fortement métabolisée via les cytochromes hépatiques.

	Solithromycin (n=123)	Ceftriaxone plus azithromycin (n=129)	Difference (95% CI)
Primary outcome			
Eradication	99 (80%)	109 (84%)	-4.0% (-13.6 to 5.5)*
Persistence	8 (7%)	0	..
Indeterminate	16 (13%)	20 (16%)	..
Secondary outcomes†			
Eradication of genital gonorrhea			
Overall	97/105 (92%)	107/107 (100%)	-7.6 (-14.3 to -3.9)
Women	5/5 (100%)	5/5 (100%)	..
Men	92/100 (92%)	102/102 (100%)	..
Eradication of pharyngeal gonorrhea			
Overall	15/16 (94%)	19/19 (100%)	-6.3 (-28.8 to 11.6)
Women	2/2 (100%)	1/1 (100%)	..
Men	13/14 (93%)	18/18 (100%)	..
Eradication of rectal gonorrhea			
Overall	5/6 (83%)	12/12 (100%)	-16.7 (-57.4 to 11.6)
Women	1/1 (100%)	1/1 (100%)	..
Men	4/5 (80%)	11/11 (100%)	..
Eradication of gonorrhea at all anatomical sites (by-patient analysis)‡			
Overall	95/104§ (91%)	107/107 (100%)	-8.7 (-15.7 to -4.6)
Women	5/5 (100%)	5/5 (100%)	..
Men	90/99 (91%)	102/102 (100%)	-9.1 (-16.4 to -4.8)
Heterosexual men	20/21 (95%)	24/24 (100%)	-4.8 (-23.0 to 9.7)
Men who have sex with men	70/78 (90%)	78/78 (100%)	-10.3 (-19.0 to -5.3)

Solithromycin versus ceftriaxone plus azithromycin for the treatment of uncomplicated genital gonorrhoea (SOLITAIRE-U): a randomised phase 3 non-inferiority trial

Marcus Y Chen, Anna McNulty, Ann Avery, David Whitley, Sepehr N Tabrizi, Dwight Hardy, Anita F Das, Ashley Nenninger, Christopher K Fairley, Jane S Hocking, Catriona S Bradshaw, Basil Donovan, Benjamin P Howden, David Oldach, on behalf of the Solitaire-U Team

Non-infériorité non atteinte

Le faible taux d'éradication dans les 2 groupes est lié au nombre de patients qui ne se sont pas présentés à la visite de J7.

Résultats

Solithromycin versus ceftriaxone plus azithromycin for the treatment of uncomplicated genital gonorrhoea (SOLITAIRE-U): a randomised phase 3 non-inferiority trial

Marcus Y Chen, Anna McNulty, Ann Avery, David Whitley, Sepehr N Tabrizi, Dwight Hardy, Anita F Das, Ashley Nenninger, Christopher K Fairley, Jane S Hocking, Catriona S Bradshaw, Basil Donovan, Benjamin P Howden, David Oldach, on behalf of the Solitaire-U Team

	Solithromycin (n=130)	Ceftriaxone plus azithromycin (n=131)
One or more adverse events	69 (53%)	45 (34%)
Adverse events related to study drug	56 (43%)	33 (25%)
Gastrointestinal disorders	57 (44%)	31 (24%)
Adverse events in >2% of patients*		
Diarrhoea	31 (24%)	20 (15%)
Nausea	27 (21%)	15 (11%)
Abdominal pain	4 (3%)	4 (3%)
Abdominal discomfort	3 (2%)	0
Abdominal distension	3 (2%)	0
Abdominal pain upper	3 (2%)	0
Vomiting	3 (2%)	0
Headache	8 (6%)	7 (5%)
Dizziness	1 (1%)	3 (2%)
Lethargy	0	3 (2%)
Trichomoniasis	3 (2%)	0

Single-Dose Zoliflodacin (ETX0914) for Treatment of Urogenital Gonorrhea

Stephanie N. Taylor, M.D., Jeanne Marrazzo, M.D., M.P.H.,
Byron E. Batteiger, M.D., Edward W. Hook, III, M.D., Arlene C. Seña, M.D., M.P.H.,
Jill Long, M.D., M.P.H., Michael R. Wierzbicki, Ph.D., Hannah Kwak, M.H.S.,
Shacondra M. Johnson, B.S.P.H., Kenneth Lawrence, Pharm.D.,
and John Mueller, Ph.D.

N Engl J Med 2018;379:1835-45.

DOI: 10.1056/NEJMoal706988

Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society.

Phase 2 : **Zolidoflacin** (spiropyrimidinetrione orale) vs
Ceftriaxone.

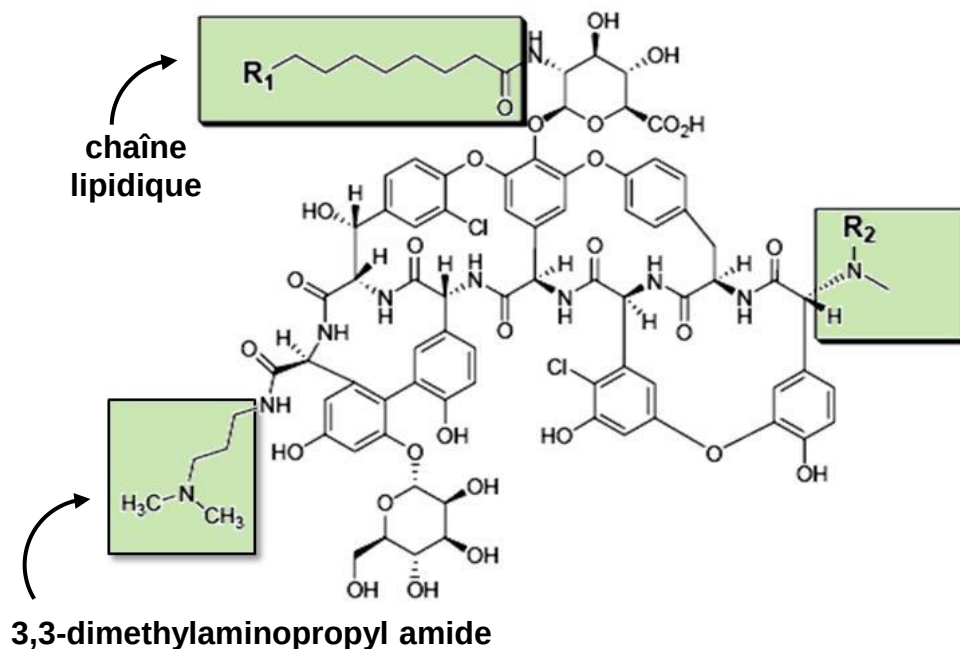
Aussi efficace sauf pour l'éradication de *N. gonorrhoeae*
de l'oropharynx

Population, Site, and Treatment	Confirmed Infections <i>number</i>	Cures	Microbiologic Cure <i>% (95% CI)</i>
Micro-ITT			
Urethra or cervix			
Zoliflodacin, 2 g	57	55	96 (88–100)
Zoliflodacin, 3 g	56	54	96 (88–100)
Ceftriaxone, 500 mg	28	28	100 (88–100)
Pharynx			
Zoliflodacin, 2 g	8	4	50 (16–84)
Zoliflodacin, 3 g	11	9	82 (48–98)
Ceftriaxone, 500 mg	4	4	100 (40–100)

Anti-Gram +

Antibiotiques récemment commercialisés en France (ou en l'instance de l'être)

DALBAVANCINE (Xydalba*, Cardiome-Correvio)



Lipoglycopeptide

La dalbavancine inhibe la transglycosylation en se liant au **substrat D-ala-D-ala** de *S. aureus* et d'autres bactéries sensibles cocci Gram positif.



Résistance croisée avec la vancomycine en cas de gène *VanA*

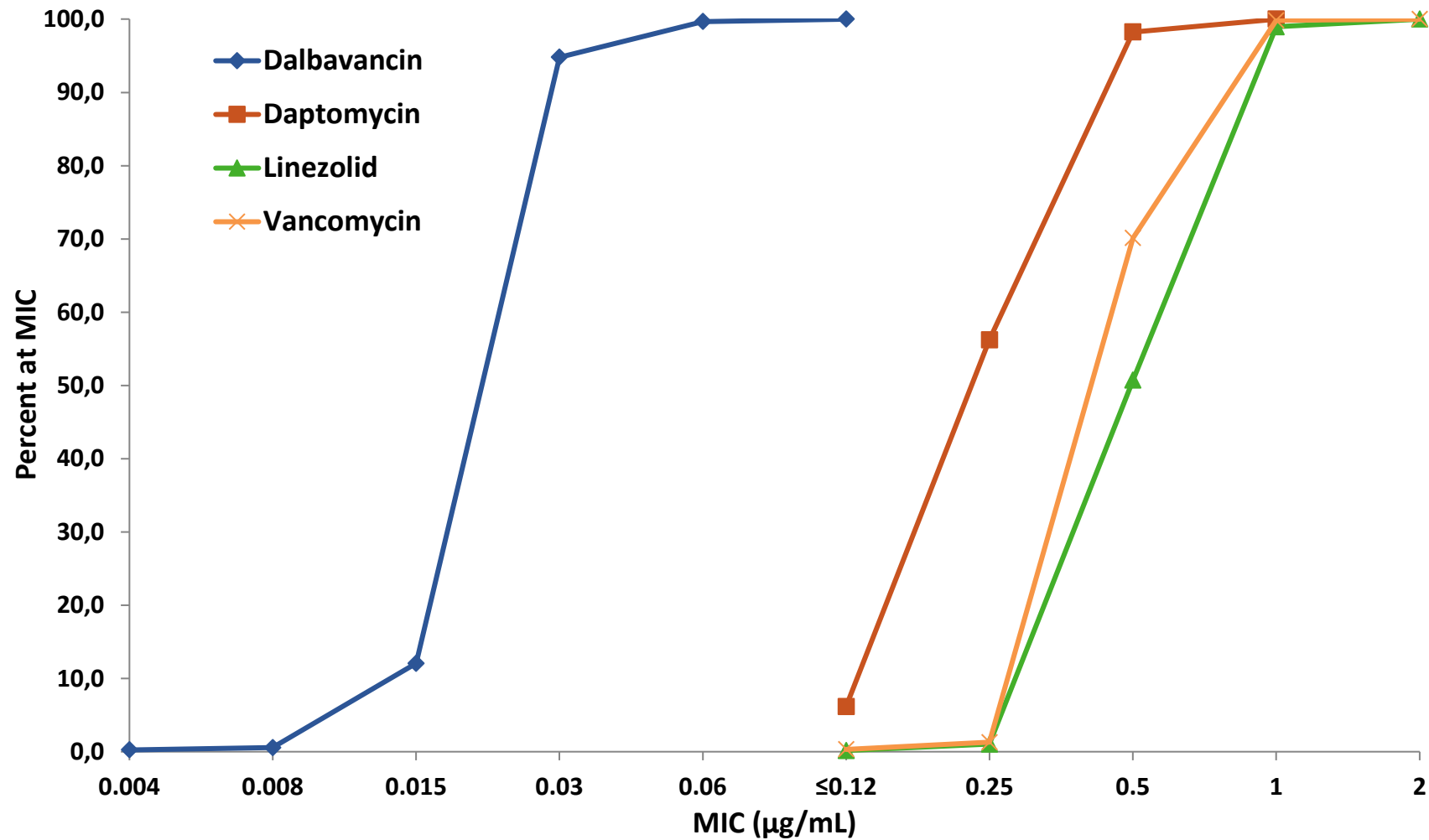
Spectre antibactérien

Summary of nine-year (2002-2010) surveillance of dalbavancin potency against 7 organism groups

Organism (No. tested)	MIC, µg/mL			% at MIC, µg/mL		
	50%	90%	Range	≤0.25	≤0.5	≤1
<i>S. aureus</i> (60,159)	0.06	0.06	≤0.03-0.5	>99.9	100.0	100.0
Methicillin resistant (MRSA)	0.06	0.06	≤0.03-0.5	>99.9	100.0	100.0
Methicillin susceptible (MSSA)	0.06	0.06	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
Coagulase negative staphylococci (14,963)	0.06	0.12	≤0.03-2	99.6	>99.9	>99.9
β-hemolytic streptococci (7,582)	≤0.03	≤0.03	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
Viridans Group Streptococci (3,836)	0.06	0.06	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
<i>S. pneumoniae</i> (17,340)	≤0.03	≤0.03	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
<i>E. faecalis</i> (13,109)	0.06	0.06	≤0.03->4	96.2	96.3	96.4
<i>E. faecium</i> (6,841)	4	>4	≤0.03->4	29.4	32.2	35.7

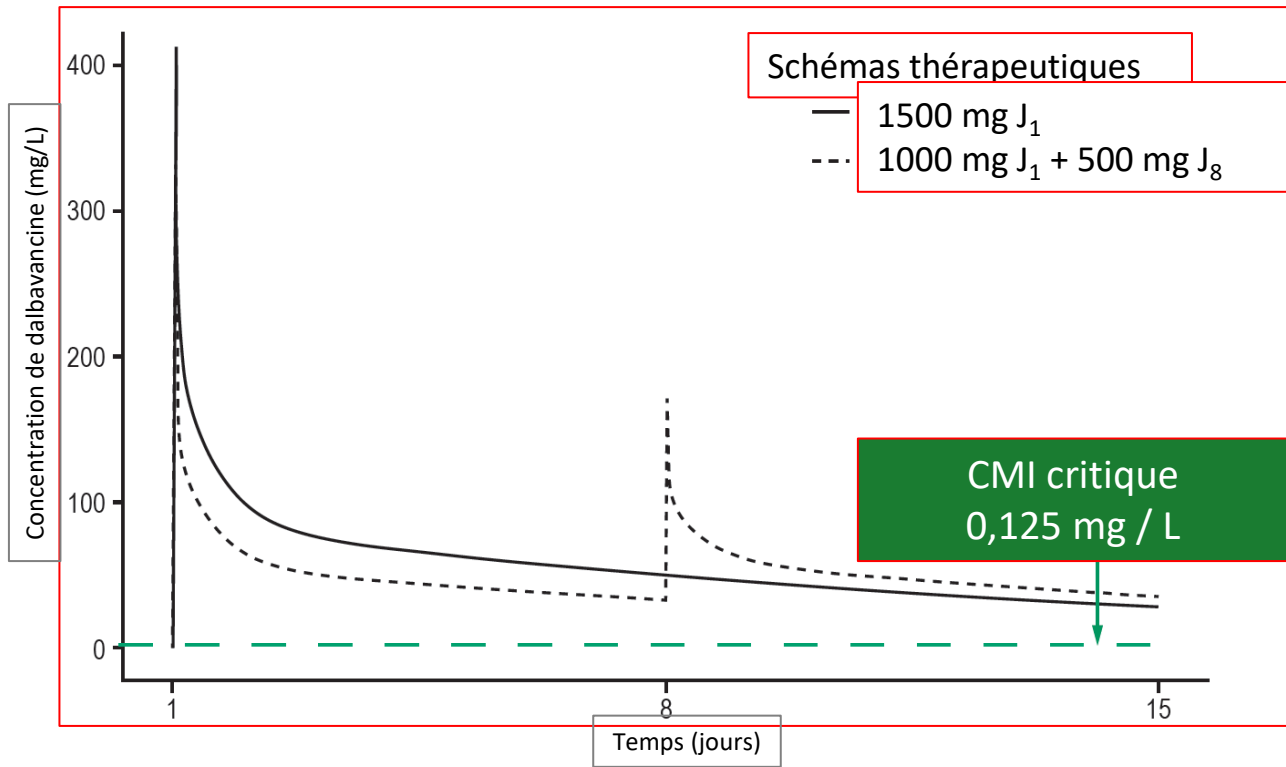
β-hemolytic streptococci are mainly *S. pyogenes* and *S. agalactiae*; Data from R. Jones, JMI Laboratories, SENTRY database.

MIC Distributions for Dalbavancin, Daptomycin, Linezolid and Vancomycin against 1252 MRSA (2015 US Surveillance)



Pharmacocinétique de la dalbavancine

- Concentrations plasmatiques dose-dépendantes, pharmacocinétique linéaire.
- **Demi-vie d'élimination plasmatique moyenne ($T_{1/2}$): 14 jours !**



Soit une seule injection de 1500 mg J₁

Soit 1000 mg J₁, puis 500 mg J₈

IV périphérique sur 30 min

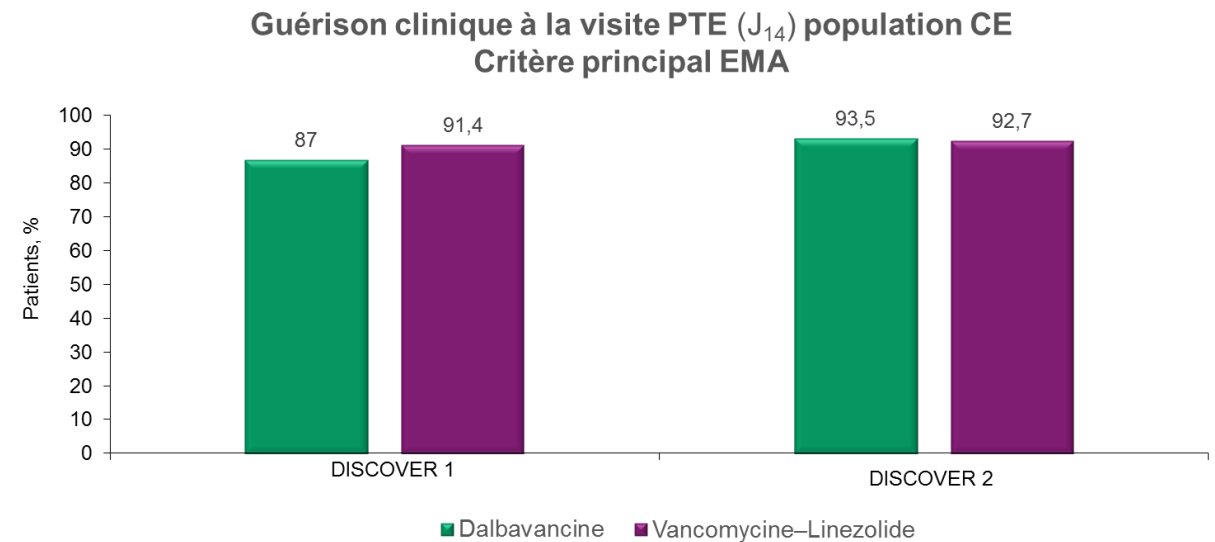
Infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous

Essais cliniques DISCOVER



Once-Weekly Dalbavancin versus Daily Conventional Therapy for Skin Infection

Helen W. Boucher, M.D., Mark Wilcox, M.D., George H. Talbot, M.D., Sailaja Puttagunta, M.D., Anita F. Das, Ph.D., and Michael W. Dunne, M.D.



Extended-Duration Dosing and Distribution of Dalbavancin into Bone and Articular Tissue

Michael W. Dunne,^a Sailaja Puttagunta,^a Craig R. Sprenger,^{c*} Chris Rubino,^b Scott Van Wart,^b James Baldassarre^a

Durata Therapeutics, Inc., Branford, Connecticut, USA^a; Institute for Clinical Pharmacodynamics, Latham, New York, USA^b; PRACS Institute, Ltd., Fargo, North Dakota, USA^c

Phase 1
30 sujets
Chirurgie réglée

Tissue	Dalbavancin concn (mean [SD]; no. of samples) at hours (days) postdose that samples were collected:					
	12 (0.5)	24 (1)	72 (3)	168 (7)	240 (10)	336 (14)
Plasma (µg/ml) ^a	85.3 (18.9); 31	ND ^b	ND	ND	ND	15.3 (4.1); 31
Synovium (µg/g) ^c	25.0 (0); 3	17.9 (7.8); 3	19.5 (4.9); 3	19.2 (8.9); 4	25.0 (0); 2	15.9 (7.9); 3
Synovial fluid (µg/ml) ^c	22.9; 1	27.4 (10.8); 4	19.2 (4.9); 3	11.6 (3.3); 2	13.9 (1.0); 3	6.2 (1.7); 2
Bone (µg/g)	6.3 (3.1); 5	5.0 (3.5); 5	4.6 (3.8); 5	3.8 (2.7); 5	3.7 (2.2); 5	4.1 (1.6); 5
Skin (µg/g) ^c	19.4 (7.9); 2	12.5 (6.5); 3	13.8 (1.4); 2	15.7 (1.0); 2	21.6; 1	13.8 (2.1); 2

^a Mean (SD) plasma concentrations in 31 subjects at 772 and 1,080 h were 6.2 (2.4) and 3.4 (1.7), respectively.
^b ND, not detected.
^c Concentrations above the upper limit of quantification are reported as 25 µg/unit.

Série de cas d'infections ostéo-articulaires (EBJIS 2017) :

1500 mg J1 et 1500 mg J8 = concentrations tissulaires efficaces pendant 2 mois.

Indications	Nombre de patients
Indications vasculaires (n=17)	
Endocardites	11 (dont une sur défibrillateur)
Infections sur cathéter	4
Infection de prothèse vasculaire	2
Infections ostéo-articulaires (n =10)	
Infections sur matériel	10
Autres (n= 5)	
Médiastinites	3
Bursite olécrânienne	1
Abcès pleural récidivant (greffe pulmonaire)	1
Pyélonéphrite obstructive	1



Cohorte nantaise. Données personnelles

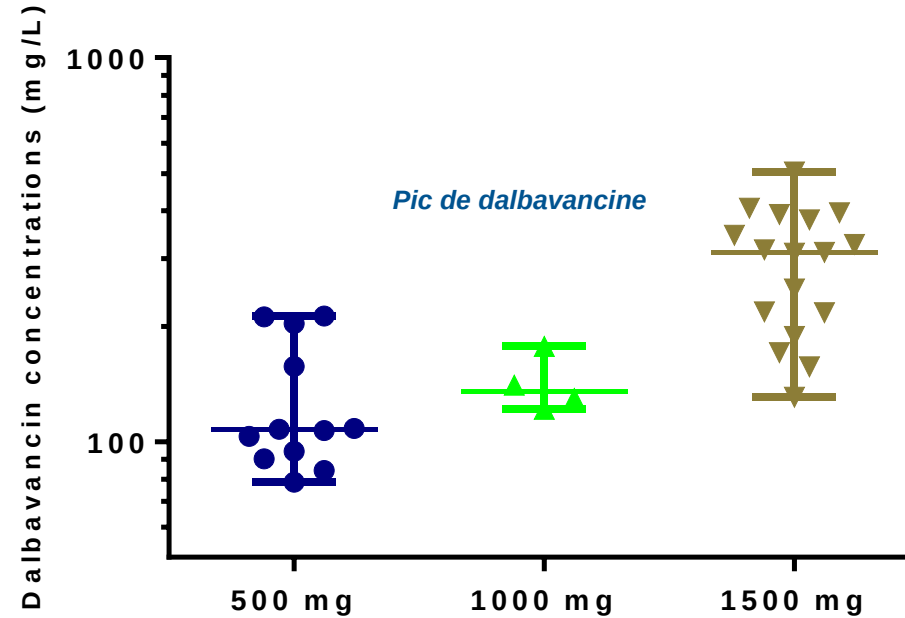
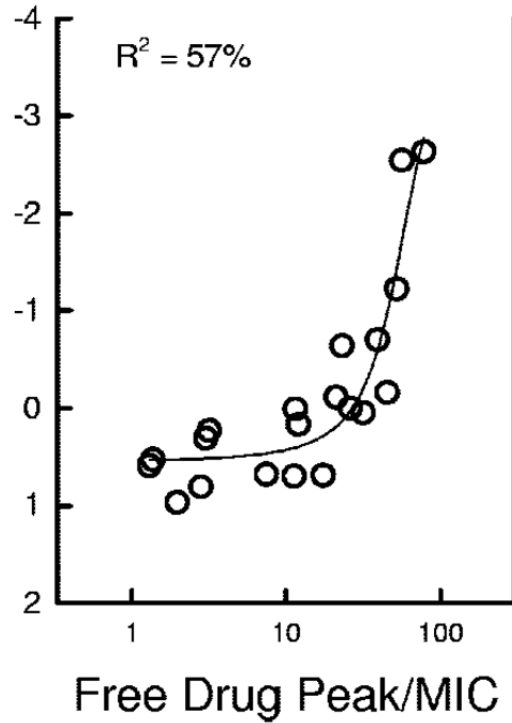
Indications du traitement par Dalbavancine

Indications	Nombre de patients
Bactériologiques	15
Pathologie psychiatrique/neurologique	13
Problème accès veineux	2
Toxicité des alternatives	2

Cohorte nantaise. Données personnelles

L'intérêt des pics

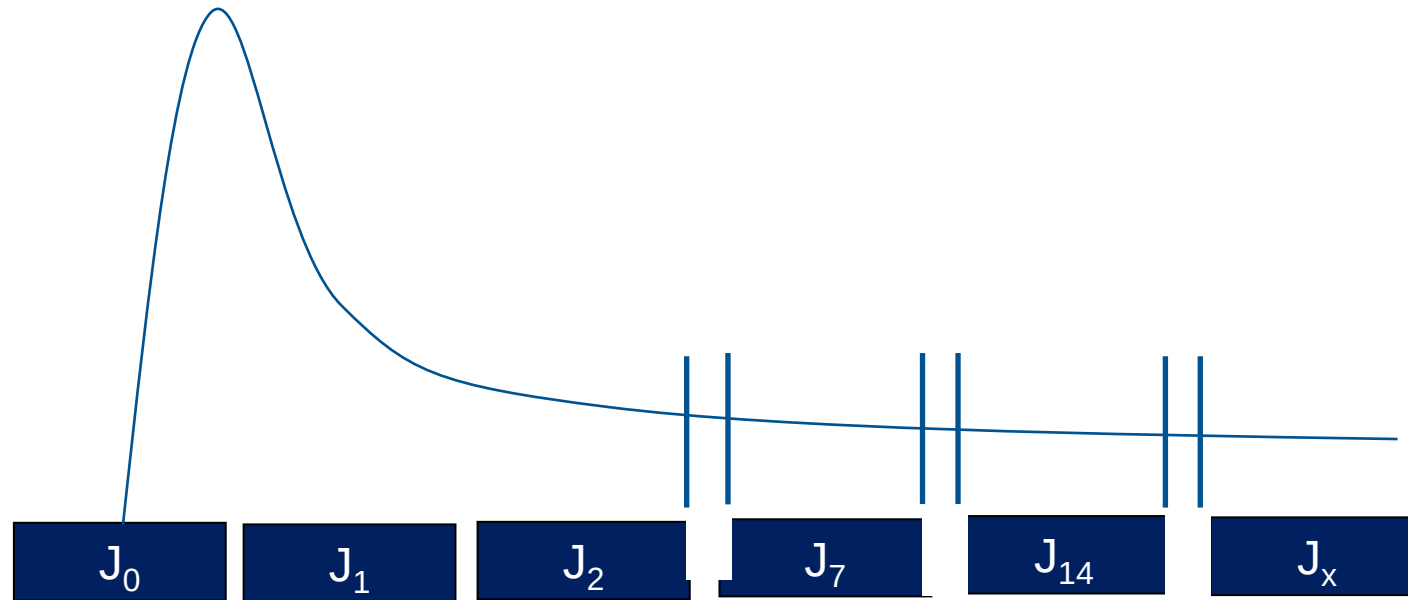
Andes and Craig. AAC 2007



Données CHU de Nantes

- **Efficacité en partie concentration-dépendante**
→ Intérêt d'avoir les pics les plus élevés possibles

L'intérêt des résiduelles



☐ Demi-vie terminale ≈ 15 jours

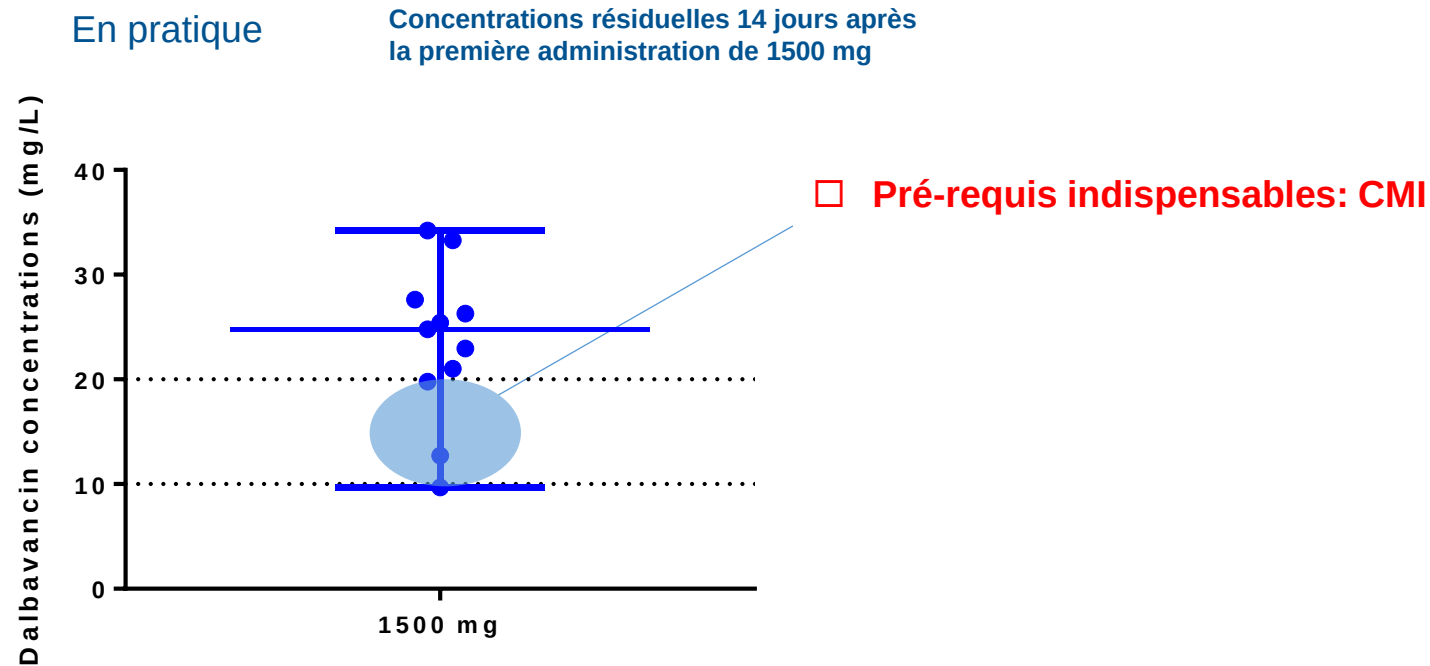
→ $fASC_{0-24h}$ extrapolable à partir de la concentration résiduelle

Dunne *et al.*, AAC, 2015
Données RCP

☐ Liaison aux protéines plasmatiques $\approx 93\%$

→ **cible PK-PD: concentration résiduelle ≥ 20 mg/L** ($\approx fASC/CMI_{0-24h} > 300$ pour un germe sensible et un seuil critique de CMI à 0,125 mg/L)

Cas des infections nécessitant plusieurs injections



- 2 injections de 1500 mg à 14 jours d'intervalle couvrent 6 semaines de traitement si la CMI $\leq 0,06$ mg/L
- si CMI: 0,125 mg/L et concentration résiduelle à J14 < 20 mg/L $\rightarrow$ réinjection à J28 nécessaire

Pipeline des nouveaux anti-Gram +

Antibiotique	Classe	Date d'approbation (FDA)
Telavancine	Lipoglycopeptide	Sept 2009
Oritavancine	Lipoglycopeptide	Août 2014 (EMA mars 2015)
Omadacycline	Cycline	Oct 2018
Delafloxacin	Fluoroquinolone	Juin 2017
Besifloxacin	Quinolone non fluorée (topique)	Déc 2014
Ozenoxacin	Quinolone non fluorée (topique)	Déc 2017

Oritavancine (Orbactiv*, Menarini)

- Lipoglycopeptide
- $\frac{1}{2}$ vie > 10 j
- Posologie : 1200 mg IV
- 2 essais de phase 3 dans les infections de la peau et des tissus mous : SOLO 1 et SOLO 2

Once-daily oral omadacycline versus twice-daily oral linezolid for acute bacterial skin and skin structure infections (OASIS-2): a phase 3, double-blind, multicentre, randomised, controlled, non-inferiority trial

Lancet Infect Dis 201;
19: 1080–90

*William O’Riordan, Carrie Cardenas, Elliot Shin, Alissa Sirbu, Lynne Garrity-Ryan, Anita F Das, Paul B Eckburg, Amy Manley, Judith N Steenbergen, Evan Tzanis, Paul C McGovern, Evan Loh, on behalf of the OASIS-2 Investigators**

Interpretation Once-daily oral omadacycline was non-inferior to twice-daily oral linezolid in adults with ABSSSI, and was safe and well tolerated. Oral-only omadacycline represents a new treatment option for ABSSSI, with potential for reduction in hospital admissions and cost savings.

Problématique de la recherche et du développement de nouveaux antibiotiques



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy®

CLINICAL THERAPEUTICS



December 2019 Volume 63 Issue 12 e01733-19

Estimating the Size of the U.S. Market for New Antibiotics with Activity against Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*

Cornelius J. Clancy,^a M. Hong Nguyen^a

Calcul d'un marché annuel aux USA de 289 M \$ pour les antibiotiques anti-CRE (169 – 439)

Ventes entre février 2018 et Janvier 2019 :

- Ceftazidime/Avibactam 92,4 M \$
- Meropenem/Vaborbactam 7,9 M \$
- Plazomicine 0,7 M \$

Allergan a vendu Ceftazidime/Avibactam et Medicines Company a vendu Meropenem/Vaborbactam du fait de retours sur investissement insuffisants.

Archaogen a fait faillite après avoir perdu > 450 M \$ pour le développement de la Plazomicine.



Published in final edited form as:

N Engl J Med. 2019 August 08; 381(6): 503–505. doi:10.1056/NEJMp1905589.

Sustainable Discovery and Development of Antibiotics — Is a Nonprofit Approach the Future?

Travis B. Nielsen, Ph.D., Eric P. Brass, M.D., Ph.D., David N. Gilbert, M.D., John G. Bartlett, M.D., Brad Spellberg, M.D.

- **Incitations financières pour la recherche sur nouveaux antibiotiques :**
 - Combacte
 - ND4BB
- **En 2019 : 42 antibiotiques étaient en développement clinique ou préclinique, contre 6 en 2004.**
- **Le nombre d'antibiotiques approuvés chaque année par la FDA a triplé ces 6 dernières années.**
- **Mais marché de niches, avec drogues concurrentielles, et des besoins qui ne sont toujours pas satisfaits**
Faillite d'Archaogen.
- **Plaidoyer pour la création d'organisations à but non lucratif qui assureraient recherche, développement et commercialisation des nouveaux antibiotiques, sur le modèle de :**
 - TB Alliance : pour la Bedaquiline
 - Medicines for Malaria Venture : artesunate

- **Merci pour votre attention**