

# Histoire de patients, partage d'expérience en France

Aurélien Dinh

Service des Maladies Infectieuses

Hôpitaux Raymond-Poincaré et Ambroise Paré, APHP

Université Paris Saclay

# Déclaration d'intérêts de 2014 à 2021

- **Intérêts financiers : Aucun**
- **Liens durables ou permanents : Aucun**
- **Interventions ponctuelles : Conseil / Formation**
  - Menarini
  - Shionogi
  - Sanofi Aventis
  - MSD
  - Pfizer
  - Correvio/advanz
  - Astellas
- **Intérêts indirects : Aucun**

# Quelles données pour traiter nos patients ?

- **Microbiologie**
- **RCT**
- **Données de « vraie vie »**

# Microbiologie

Pathogen/ $\beta$ -lactamase genotypes (no. of isolates)	MIC <sub>90</sub> (mg/L) [% susceptible <sup>a</sup> ]						
	FDC	FEP	CZA	C/T	CIP	CST	MEM
<b>Enterobacterales</b>							
KPC (644) [18, 45]	2–4 [98.1]	> 64 [0]	4 [96]	> 64 [0]	> 8 [5.3]	> 8	> 64 [0]
NDM (162) [44, 45]	8 [84–87.2]	> 64	> 64	> 64	> 8	1 to > 8	> 64
VIM (174) [44, 45]	4 [98.0]	> 64	> 64	> 64	> 8	2 to > 8	≥ 64
OXA-48 (168) [18, 45]	4 [100]	> 64 [12.5]	4 to > 64 [90.6]	> 64 [3.1]	> 8 [3.1]	> 8 [78.1]	≥ 64 [0]
VIM (174) [44, 45]	4 [98.0]	> 64	> 64	> 64	> 8	2 to > 8	≥ 64
<b><i>P. aeruginosa</i></b>							
VIM (256) [44, 45]	0.5–1 [100]	> 64	> 64	> 64	> 8 to > 64	1–2	> 8 to > 64
IMP (16) [44]	1	> 64	> 64	> 64	> 64	2	> 8
<b><i>A. baumannii</i></b>							
OXA-23 (775) [18, 45]	1–2 [92.2]	> 64.7 [1.7]	> 64	> 64	> 8 [0]	1 to > 8 [79.6]	> 64 [0]
OXA-24 (237) [18, 45]	1–8 [89.4]	> 64.7 [11.3]	> 64	> 64	> 8 [0]	1 [96.8]	> 64 [0]
OXA-58 (14) [18]	1	> 64 [0]	> 64	> 64	> 8 [0]	1 [92.9]	16 [0]

C/T ceftolozane-tazobactam, CIP ciprofloxacin, CST colistin, CZA ceftazidime-avibactam, FDC cefiderocol, FEP cefepime, MEM meropenem, MIC<sub>90</sub> minimum inhibitory concentration required to inhibit 90% of isolates

# RCT

Trials	APEKS-cUTI	APEKS-NP	CREDIBLE-CR
Design	Double-blind, noninferiority, phase 2, US FDA-approved design	Double-blind, noninferiority, phase 3, US FDA-approved design	Open-label, pathogen-focused, descriptive, phase 3, EMA-approved design
Treatment	Cefiderocol 2 g q8h 1-h infusion or imipenem/cilastatin 1 g q8h infusion	Cefiderocol 2 g q8h 3-h infusion or meropenem 2 g q8h 3-h infusion	Cefiderocol 2 g q8h 3-h infusion or best available therapy

# Etudes de vraie-vie

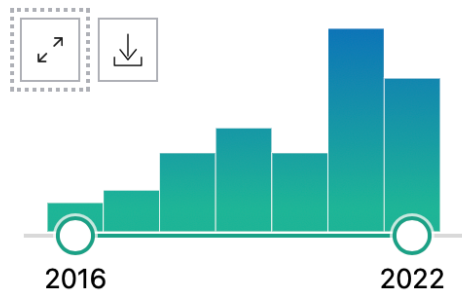
PubMed.gov

cefiderocol clinical studies

Advanced Create alert Create RSS

MY NCBI FILTERS 

RESULTS BY YEAR



## FDA definition

"Real-world **evidence** is the clinical evidence regarding the usage and potential benefits or risks of a medical product derived from analysis of RWD. RWE can be generated by different study designs or analyses, including but not limited to, randomized trials, including large simple trials, pragmatic trials, and observational studies (prospective and/or retrospective)."

# Etudes de vraie-vie

## Intérêts

- Rapidité (pas d'échantillon prédéfini, réglementaire, logistique)
- Population d'intérêt (population à haut risque)
- Détection des EIG rapides dans population fragile
- Résultats rapidement disponibles

## Inconvénients

- Pas d'évaluation rigoureuse de l'efficacité
- Quantité de données parfois massive
- Difficulté d'analyse/interprétation (hétérogénéité)
- Idéalement protocole préalable (limiter les biais)
- Données évolutives !

***céfidérol***

**FETCROJA 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

Avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo- $\beta$ -lactamases [NDM, VIM, IMP]) et lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable.

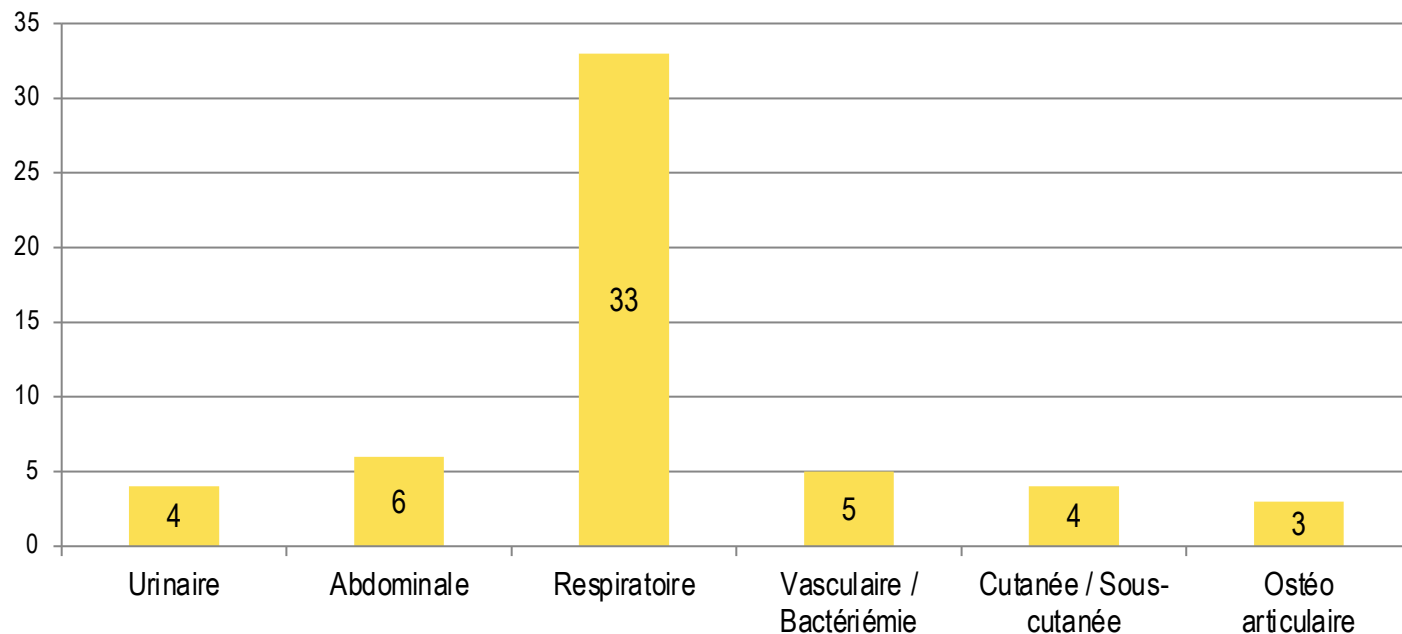


# Enquête de vraie vie

- **Méthodologie :**
  - Étude rétrospective
  - Multicentrique (19 centres)
  - Toute prescription de Cefiderocol (au moins une)
  - Questionnaire standardisé (ATCD, indication, analyses biologiques et microbiologiques, imagerie, EI, évolution)
- **Date de prescription du 1<sup>er</sup> patient : 02/11/2018**
- **Date de prescription du dernier patient : 31/10/2021**

# Patients

- **Au total depuis Novembre 2018 : 51 prescriptions recueillies (/70)**



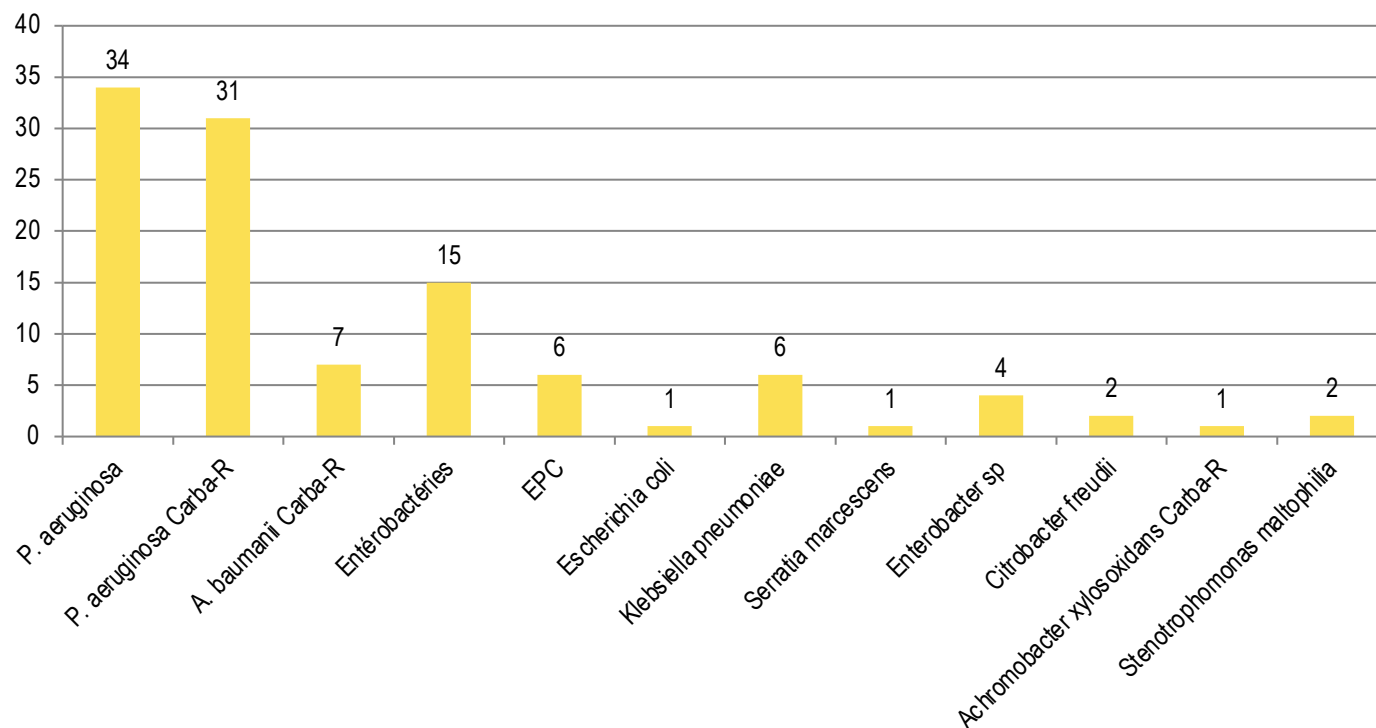
	N = 51	
Age (moy ± SD)	54,1	± 16,0
Sex ratio (H/F)	2,19	
Durée Hospitalisation (j, moy ± SD)	65,6	± 50,9
Antécédents médicaux (n, %)		
Insuffisance respiratoire	5	(9,8)
Cardiopathie	15	(29,4)
Insuffisance rénale chronique	10	(19,6)
Hépatopathie	5	(9,8)
Maladie neurologique	6	(11,8)
Immunodépression	30	(58,8)
VIH	1	(2,0)
Hémopathie	8	(15,7)
Neutropénie < 500 PN/μL	6	(11,8)
Chimiothérapie anticancéreuse	7	(13,7)
Immunosuppresseurs	18	(35,3)
Corticothérapie > 20 mg/L	14	(27,5)
Diabète	14	(27,5)
Grefe d'organe solide	8	(15,7)
Clairance rénale (mL/min) (moy ± SD)	91,8	± 76,2
Avant hospitalisation, le patient était :		
Au domicile	34	(66,7)
Autre hôpital	15	(29,4)
En SSR	2	(3,9)
À première dose, le patient était en :		%
<b>Réanimation</b>	<b>36</b>	<b>(70,6)</b>
Médecine	12	(23,5)
Chirurgie	2	(3,9)
Critère de gravité		
<b>Choc septique</b>	<b>23</b>	<b>(45,1)</b>
SOFA score (moy ± SD)	7,3	± 4,9
Antibiothérapie préalable (n, %)	43	(84,3)
Nombre de lignes d'ATB (moy, SD)	2,6	± 2,4

# Antibiothérapie préalable

	N = 43
Nombre de lignes d'ATB (Moy, SD)	2,6 ± 2,4
<b>Molécules</b>	
Amoxicilline	3 (7,0)
Pénicilline M	3 (7,0)
Pipéracilline-Tazobactam	12 (27,9)
C3G	11 (25,6)
Céfazoline	2 (4,7)
Zerbaxa / Zavicefta	11 (25,6)
Carbapénèmes	22 (51,2)
Glycopeptides	9 (20,9)
Aminosides	12 (27,9)
Linézolide	1 (2,3)
Fluoroquinolones	10 (23,3)
Cyclines	8 (18,6)
Colistine	21 (48,8)
Fosfomycine	4 (9,3)
Bactrim	3 (7,0)

# Microbiologie

- Polymicrobien : 22 (43,1%)



	N souches
Carba-R	45
Dont Carbapénémase	24
OXA 48	7
VIM	10
NDM	4
IMP	1

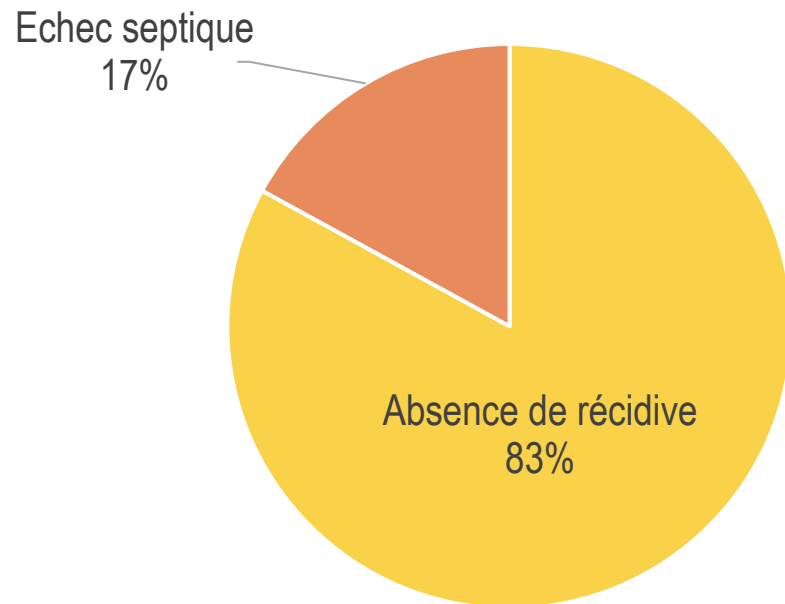
# Microbiologie par type d'infection

	Total N = 51	Urinaire N = 4	Abdominale N = 6	Respiratoire N = 33	Vasculaire N = 5	Cutanée / Sous- cutanée N = 4	Ostéoarticulaire N = 3
Polymicrobien	22 (43,1%)	3 (75,0%)	4 (66,7%)	14 (42,4%)	2 (40,0%)	1 (25,0%)	1 (33,3%)
<i>P. aeruginosa</i>	34 (66,7%)	2 (50,0%)	4 (66,7%)	21 (63,6%)	3 (60,0%)	3 (75,0%)	2 (66,7%)
<i>P. aeruginosa</i> Carba-R	31 (60,8%)	2 (50,0%)	4 (66,7%)	19 (57,6%)	2 (40,0%)	3 (75,0%)	2 (66,7%)
<i>A. baumannii</i> Carba-R	7 (13,7%)	0	1 (16,7%)	5 (15,2%)	3 (60,0%)	0	0
Entérobactéries	15 (29,1%)	4 (100%)	1 (16,7%)	9 (27,3%)	0	2 (50,0%)	2 (66,7%)
EPC	6 (11,8%)	2 (50,0%)	1 (16,7%)	3 (9,1%)	0	0	0
<i>Escherichia coli</i>	1 (2,0%)	0	0	1 (3,0%)	0	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (11,8%)	2 (50,0%)	0	5 (15,2%)	0	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	1 (2,0%)	0	0	0	0	1 (25,0%)	1 (33,3%)
<i>Enterobacter</i> sp	4 (7,8%)	1 (25,0%)	0	2 (6,1%)	0	1 (25,0%)	1 (33,3%)
<i>Citrobacter freundii</i>	2 (3,9%)	2 (50,0%)	0	0	0	0	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (3,9%)	0	1 (16,7%)	2 (6,1%)	0	0	0

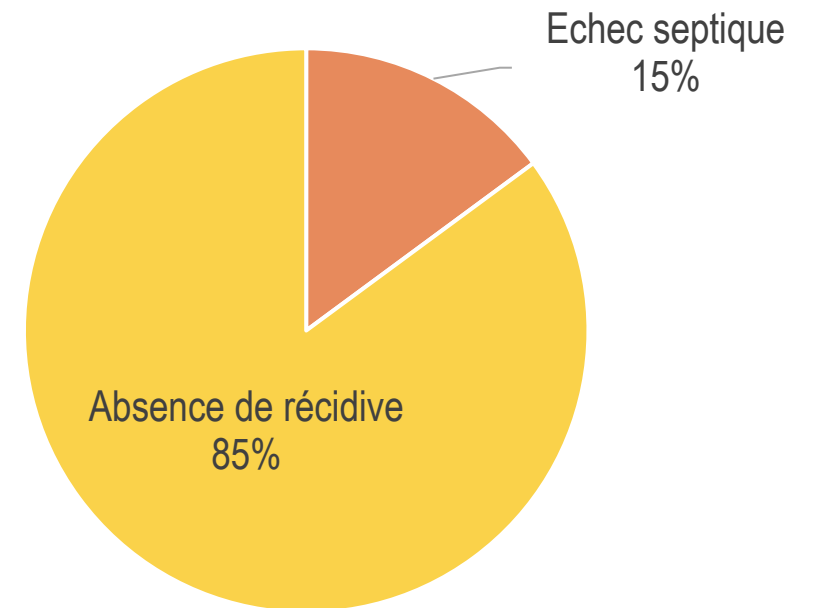
# Evolution

- Délai dernière dose cefiderocol (moyenne  $\pm$  SD) : 66,8  $\pm$  78,2 jours

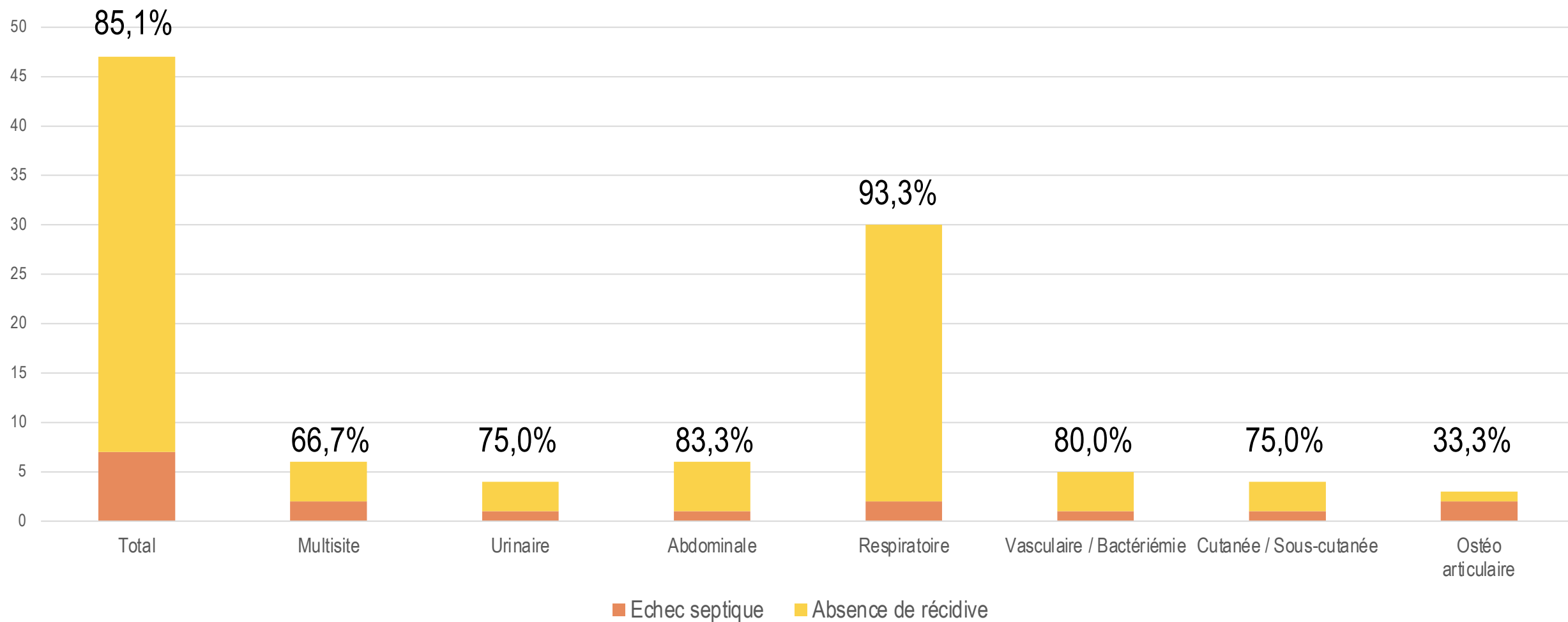
À J28 :



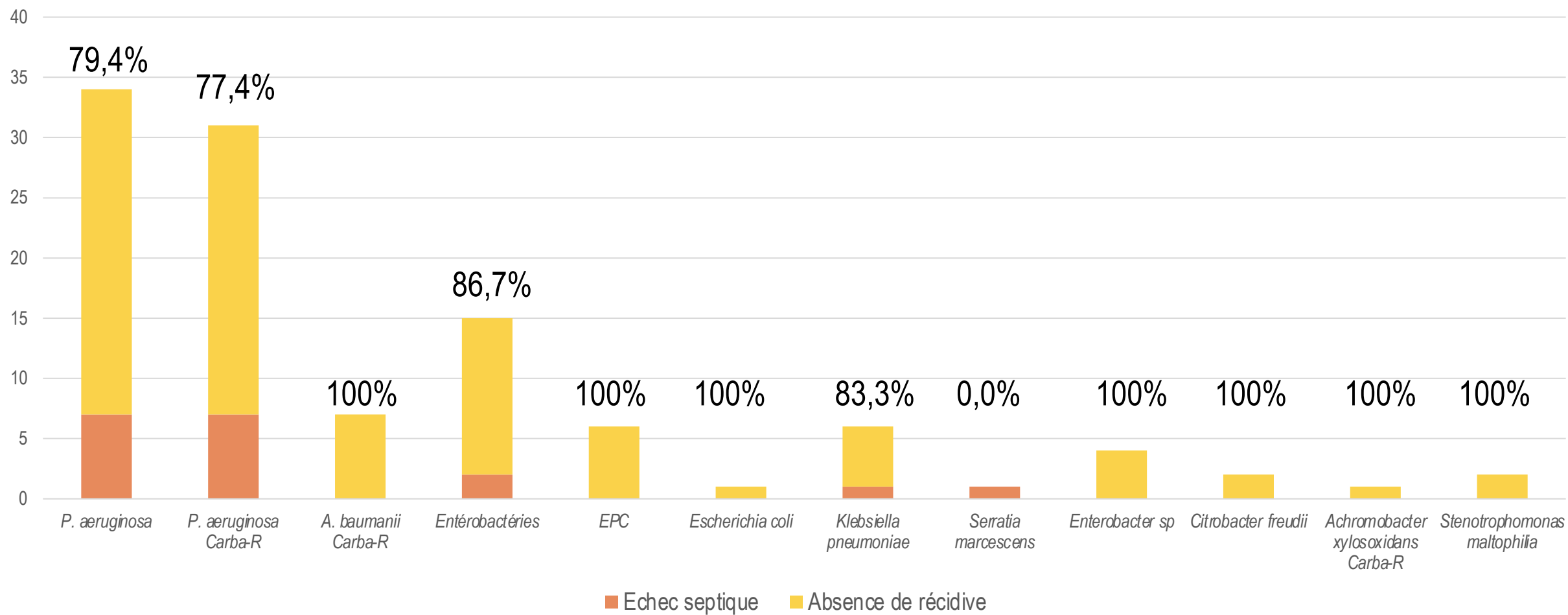
Aux dernières nouvelles :



# Evolution selon le type d'infection



# Evolution selon la bactérie





# Réa vs non-réa

	Réanimation	Non-réanimation
N patients	36	15
Age (moyenne $\pm$ SD)	51,2 $\pm$ 14,7	61,1 $\pm$ 17,4
Sexe ratio (M/F)	1,77	4,00
Immunodépression	19 (52,8%)	11 (73,3%)
<b>Type d'infection</b>		
Multisite	6 (16,7%)	0 (0%)
Respiratoire	29 (80,6%)	4 (26,7%)
Urinaire	1 (2,8%)	3 (20,0%)
Abdominale	4 (11,1%)	2 (13,3%)
Vasculaire / Bactériémie	3 (8,3%)	2 (13,3%)
Cutanée / Sous-cutanée	2 (5,6%)	2 (13,3%)
Ostéo-articulaire	1 (2,8%)	2 (13,3%)
<b>Absence de récurrence</b>	28 (77,8%)	12 (80,0%)

# FDR d'échec

	Absence de récurrence N = 40	Echec septique N = 7	P-value
Age (moyenne $\pm$ SD)	55,6 $\pm$ 16,7	47,9 $\pm$ 15,5	0,260
Hommes	26 (65,0%)	7 (100%)	0,086
Immunodépression	25 (62,5%)	4 (57,1%)	1,000
Infection respiratoire	28 (70,0%)	2 (28,6%)	0,081
Infection ostéo-articulaire	1 (2,5%)	2 (28,6%)	0,054
Choc septique	19 (47,5%)	2 (28,6%)	0,436
<b><i>P. aeruginosa</i> Carba R</b>	<b>23</b>	<b>7 (100%)</b>	<b>0,039</b>

# Conclusion

- **En vraie vie**
  - Profil d'efficacité et de tolérance satisfaisant
  - Utilisée en dernière ligne
  - Infections graves
- **To be continued...**
  - Association ATB
  - Modalités d'administration
  - Testing