

41^e

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14
DÉCEMBRE 2021

Palais des Congrès
Paris

www.ricai.fr



R I C A I

Les données PK/PD des inhibiteurs et du céfidérocol

Place de l'imipénème/relebactam, du méropénème/vaborbactam
et du céfidérocol contre les bacilles à Gram négatif MDR

Pr. Sylvain Goutelle, Hospices Civils de Lyon & Université Lyon 1



Hospices Civils de Lyon

cnrs



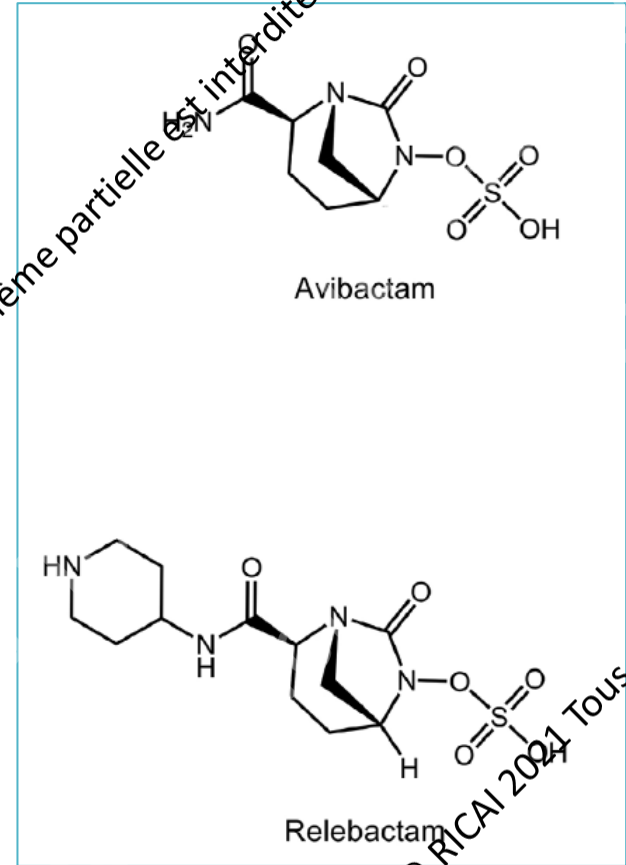
Déclaration de liens d'intérêt

Conférencier : Sylvain GOUTELLE, Lection même partielle est interdite.

- ✓ Participation à des symposiums: MSD, CSL-Behring, Pfizer, Correvio, Menarini

Imipénème-relebactam

- Imipénème/cilastatine + nouvel inhibiteur de bêta-lactamase = relebactam
- Relebactam apparenté à l'avibactam
- Relebactam actif sur les bêta-lactamases classe A et C
- Spécialité Recarbrio® 500/500/250 mg
- Indications AMM
 - *Pneumonies nosocomiales dont PAVM*
 - *Bactériémies associées à PNI ou PAVM*
 - *Infections causées par des aérobie GN quand les options thérapeutiques sont limitées*

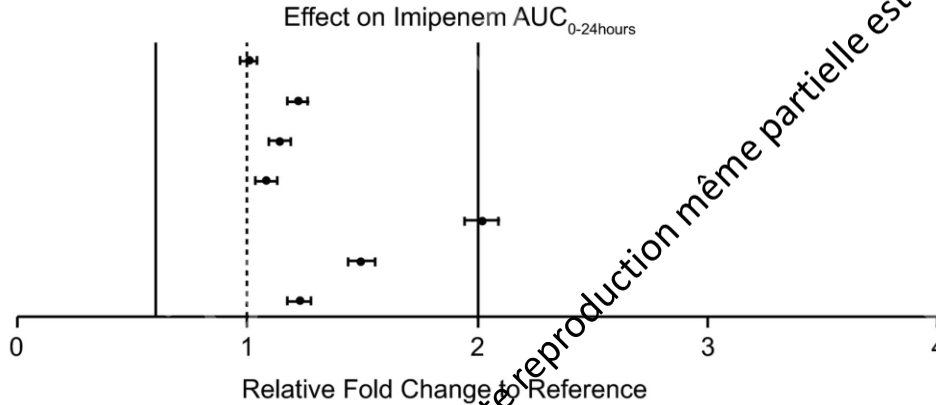


Impipénème-relebactam : données PK

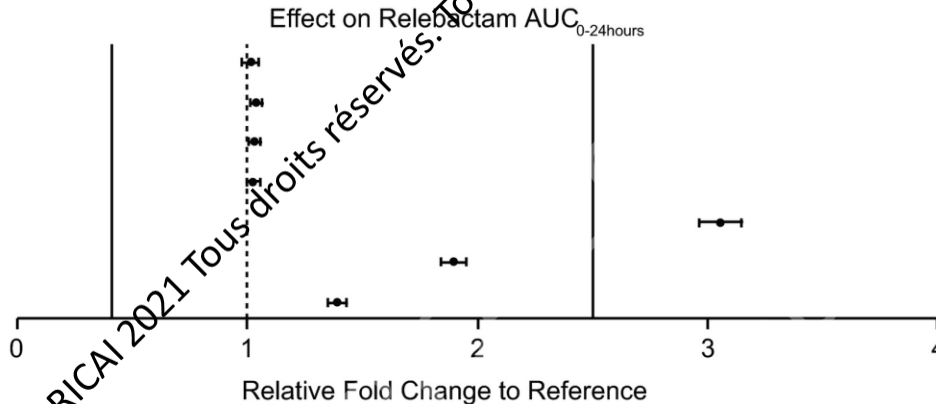
Paramètres	Impipénème 500 mg Valeur (CV%)	Relebactam 250 mg Valeur (CV%)	Commentaires relebactam
Cmax (mg/L)	31.7 (27)	16.8 (25)	
Cmin (mg/L)	0.60 (34)	0.87 (31)	
AUC ₀₋₂₄	41.3 (18)	8.4 (18)	
Fraction libre	80%	78%	
Clairance totale (L/h)	12.0 (18)	8.8 (18)	Excrétion urine > 90% CL corrélée à CL _{CR} ↓ si pneumonie (-43%)
Volume de distribution (L)	18.9 (17)	20.8 (13%)	Vd faiblement corrélé au poids ↓ si pneumonie (-29%) ↑ si ventilation (+36%)
Demi-vie (h)	1.1 (12)	1.7 (14)	↑ Si IR

Imipénème-relebactam : données PK

- Healthy volunteers^a
- 40 to 50 kg^a
- 50 to 60 kg^a
- 60 to 70 kg^a
- Severe RI^b
- Moderate RI^c
- Mild RI^d



- Healthy volunteers^a
- 40 to 50 kg^a
- 50 to 60 kg^a
- 60 to 70 kg^a
- Severe RI^b
- Moderate RI^c
- Mild RI^d



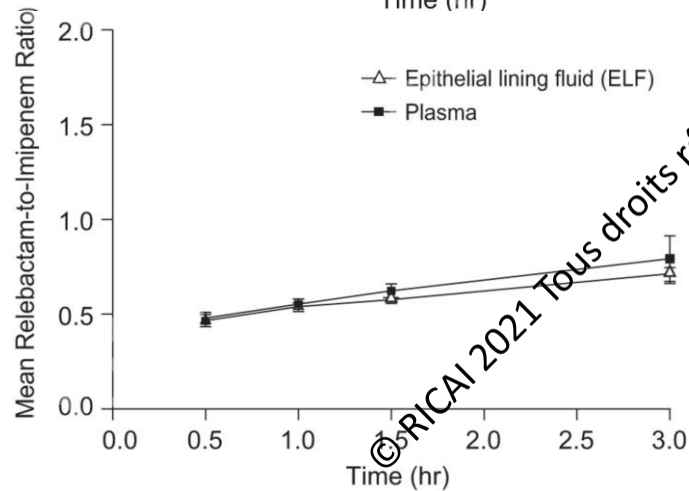
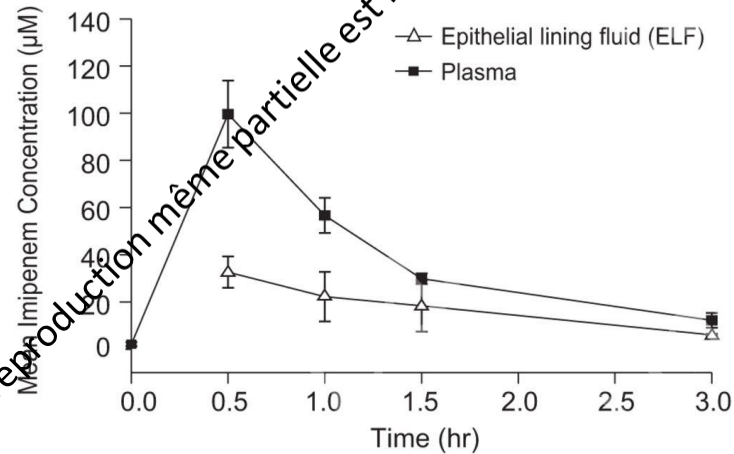
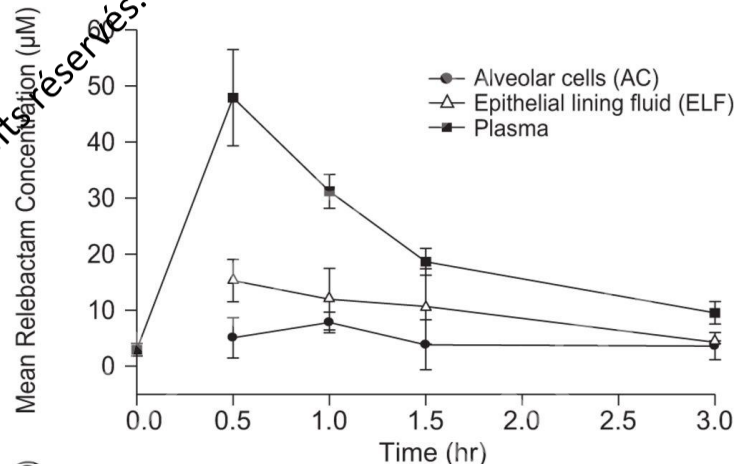
Imipénème-relebactam: schémas posologiques

Fonction rénale (formule CG)	Posologie AMM IMI/REL (perfusion de 30 min, q6h)
Fonction rénale normale ou augmentée (CrCL \geq 90 mL/min)	500/250 mg
IR faible (CrCL 60 à 89 mL/min)	400/200 mg
IR modérée (CrCL 30 à 59 mL/min)	300/150 mg
IR sévère (CrCL 15 à 29 mL/min)	200/100 mg
IR terminale (CrCL <15 mL/min) ou hémodialyse	200/100 mg

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

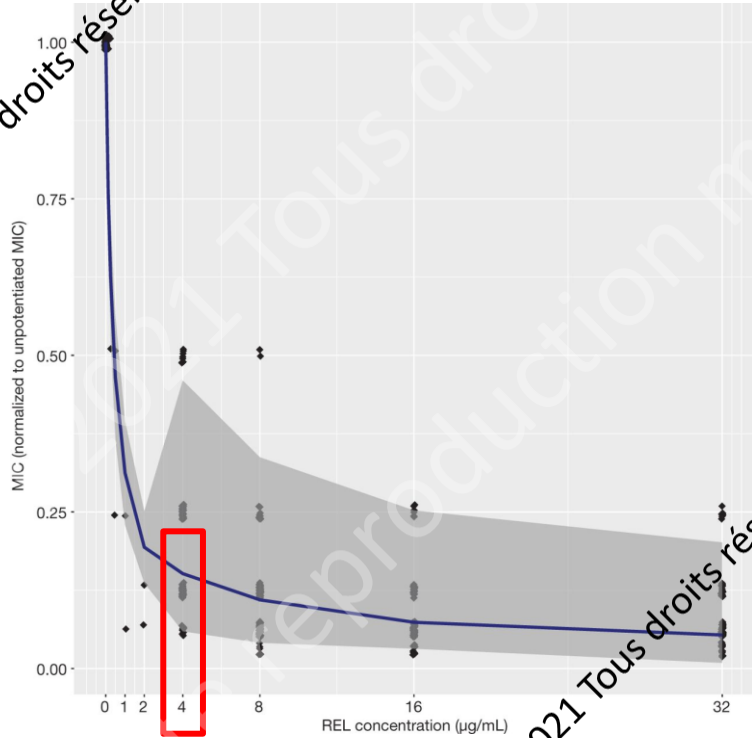
© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Imipenem-relebactam : diffusion pulmonaire

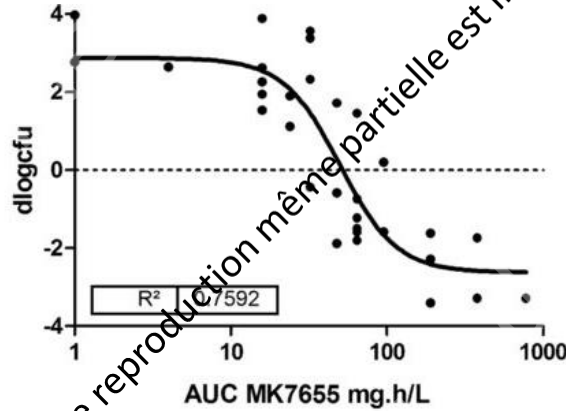


	IMI	RL
Ratio AUC ELF/Plasma total	0.44	0.43
Ratio AUC ELF/plasma libre	0.55	0.54

Impipéreme-relebactam: pharmacodynamie

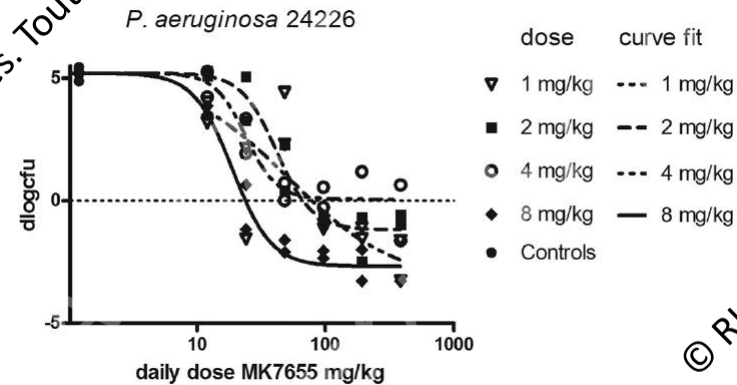


Effet de la concentration de REL sur la CMI de IMI (checkerboard, n = 8 souches PA)



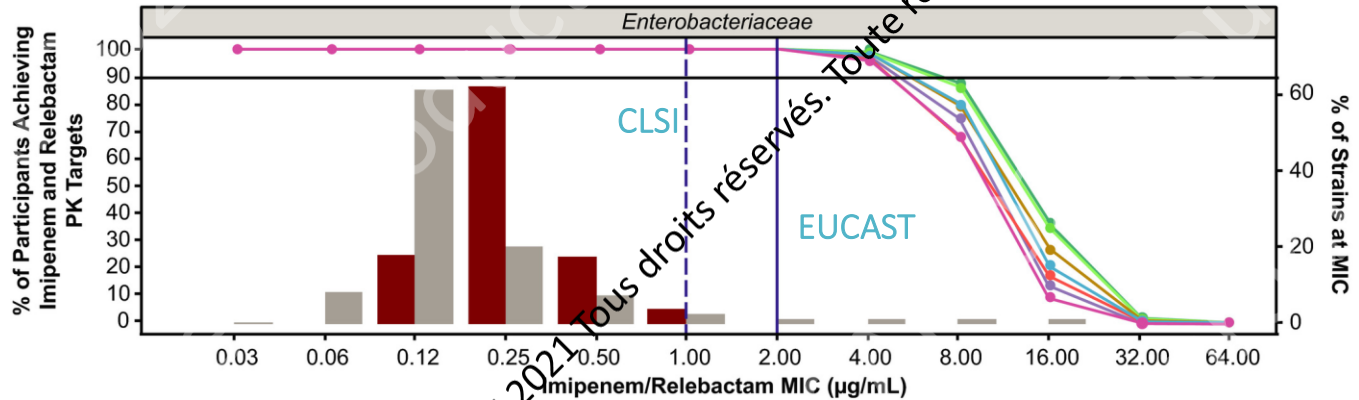
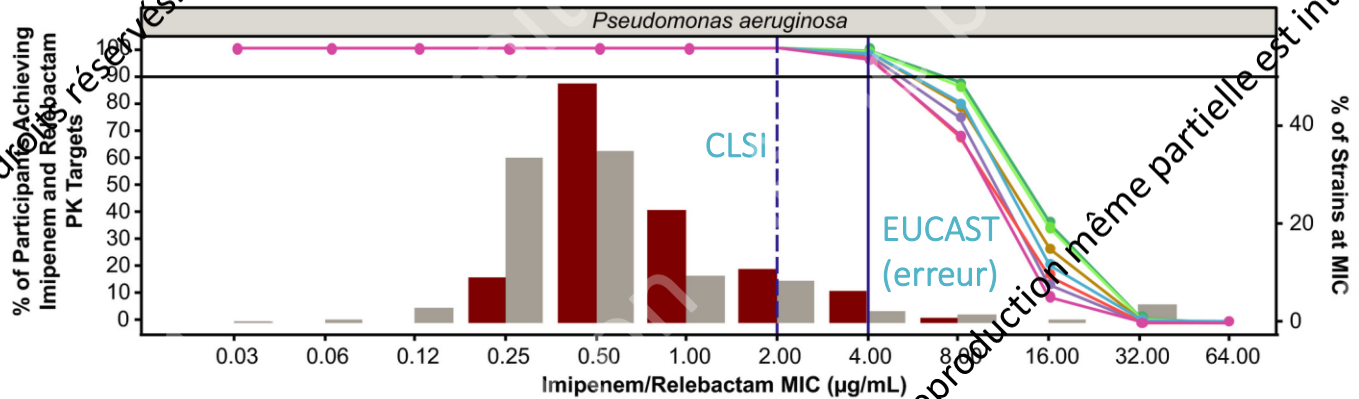
Relation PK/PD, modèle murin, *P. aeruginosa* (cuisse)

Effet corrélé à l'AUC
Effet dépend de l'exposition à IMI et de la CMI



© RICAI 2021 Tous droits réservés

Imipénem-relebactam : PTA / IU et I. intra-abdominales



Cible PK/PD

IMI: 6.5% $fT > MIC$

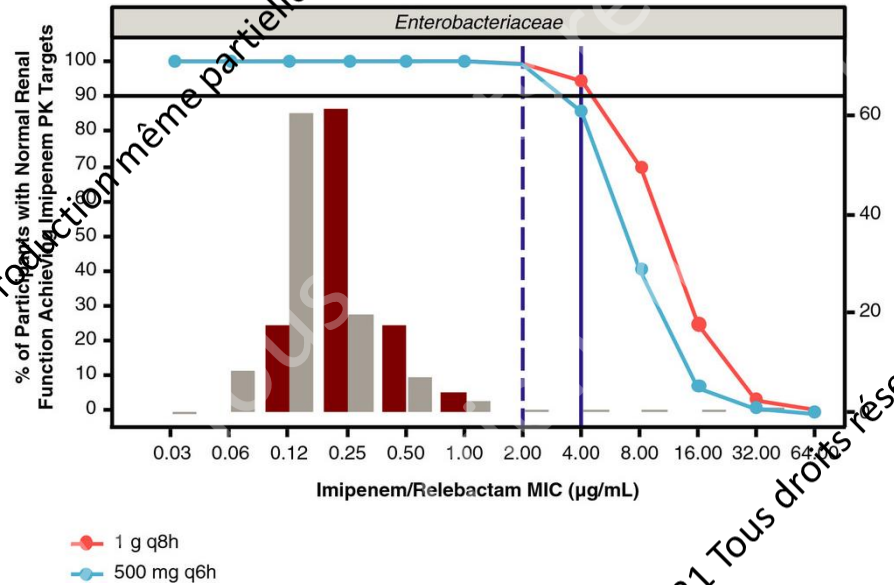
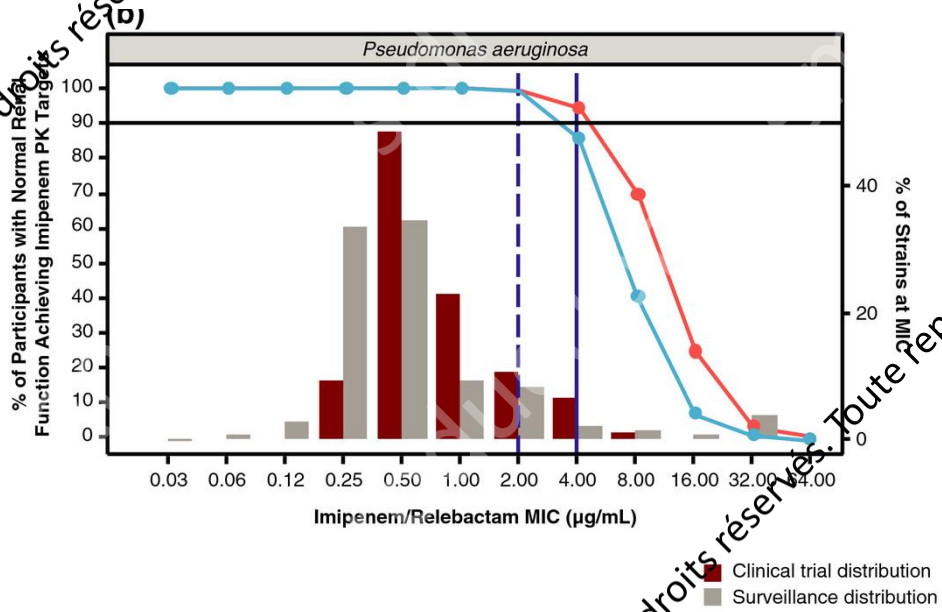
REL:
 $fAUC_{0-24} / MIC_{IMI} = 5.2$
 Avec MIC_{IMI} en présence
 de 4 mg/L de REL

- Clinical trial distribution
- CrCL15-30 mL/min
- CrCL60-90 mL/min
- CrCL150-180 mL/min
- CrCL210-250 mL/min
- Surveillance distribution
- CrCL30-60 mL/min
- CrCL90-150 mL/min
- CrCL180-210 mL/min

© RICAI 2021 Tous droits réservés

Bhagunde,
 CPT-PSP 2019

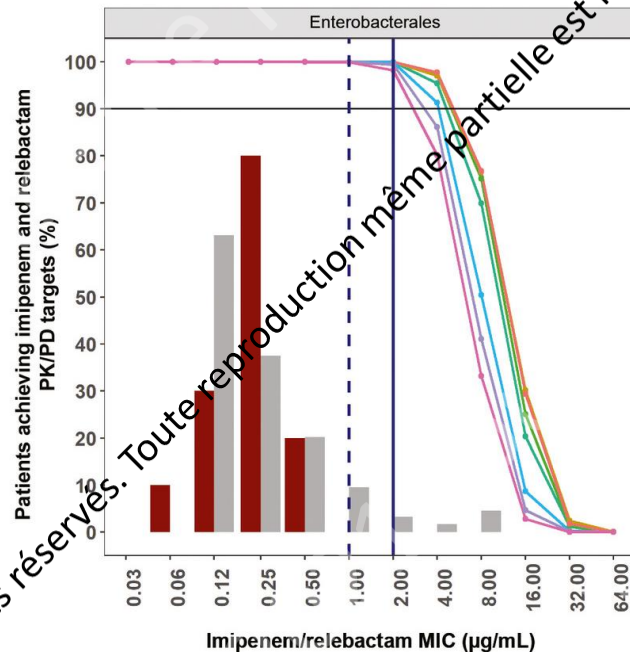
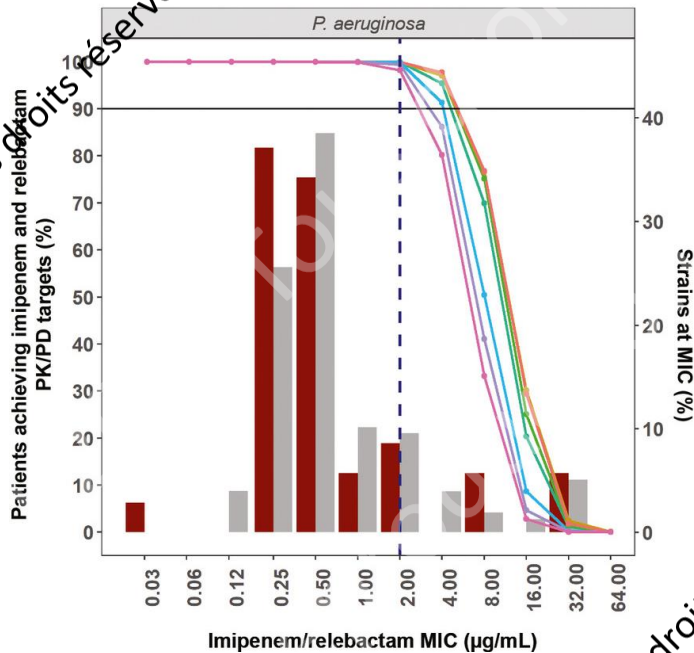
Imipénème-relebactam : PTA / IU et I. intra-abdominales



Le schéma posologique à 1g/8h (hors-AMM) semble aussi efficace que 500 mg/6h

© RICA1 2021 Tous droits réservés

Imipénème-relebactam : PTA dans la pneumonie



- Clinical trial distribution
- Surveillance distribution
- CrCl 15 to <30 mL/min
- CrCl 30 to <60 mL/min
- CrCl 60 to <90 mL/min
- CrCl 90 to <150 mL/min
- CrCl 150 to <180 mL/min
- CrCl 180 to <210 mL/min
- CrCl 210 to 250 mL/min

Cible: 40% $fT > MIC$
 pour imipénème et
 $fAUC_{0-24} / MIC \geq 8$ pour
 relebactam

Breakpoint PK/PD: S ≤ 2 mg/L R > 2 mg/L
 Clinical breakpoint : S ≤ 1 mg/L R > 2 mg/L (Enterobactéries, PA, Acinetobacter, Anaérobies)

Patel, Clin
 Transl Sci 2021

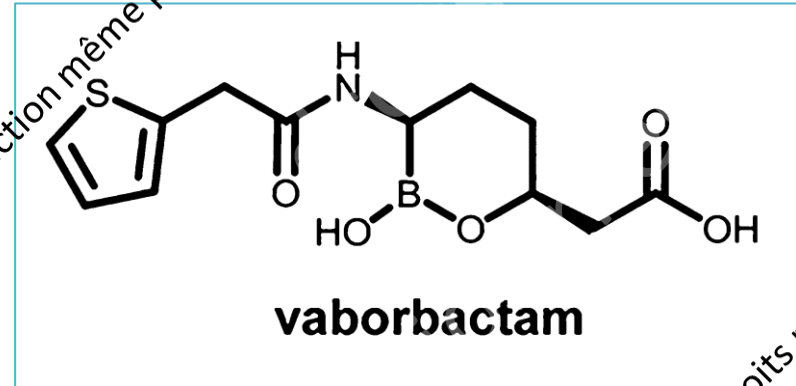
Imipénème-relebactam : CMI, PTA et breakpoints

Bacteria	FDA Breakpoints						CLSI Breakpoints ^a						EUCAST Breakpoints ^b			
	MIC (µg/mL)			DD (mm) ^c			MIC (µg/mL)			DD (mm) ^c			MIC (µg/mL)		DD (mm) ^c	
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	R	S	R
Enterobacterales	≤1/4	2/4	≥4/4	≥25	21-24	≤20	≤1/4	2/4	≥4/4	≥25	21-24	≤20	≤2	>2	≥22	<22
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤2/4	4/4	≥8/4	≥23	20-22	≤19	≤2/4	4/4	≥8/4	≥23	20-22	≤19	≤2	>2	≥22	<22
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤2/4	4/4	≥8/4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≤2	>2	≥24	<24
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤4/4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IE	IE	-	-
Anaerobes	≤4/4	8/4	≥16/4	-	-	-	≤4/4	8/4	≥16/4	-	-	-	≤2	>2	-	-

© RICA1 2021. Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Méropénème-vaborbactam

- Méropénème + nouvel inhibiteur de bêta-lactamase = vaborbactam
- Nouvelle classe chimique (acide boronique)
- Designé comme anti-KPC
- Actif sur les bêta-lactamases classe A et C
- Spécialité Vaborem® 1g/1g
- Indications AMM
 - IU compliquées et pyélonéphrites
 - IIA compliquées
 - Pneumonies nosocomiales et PAVM
 - + bactériémies associées

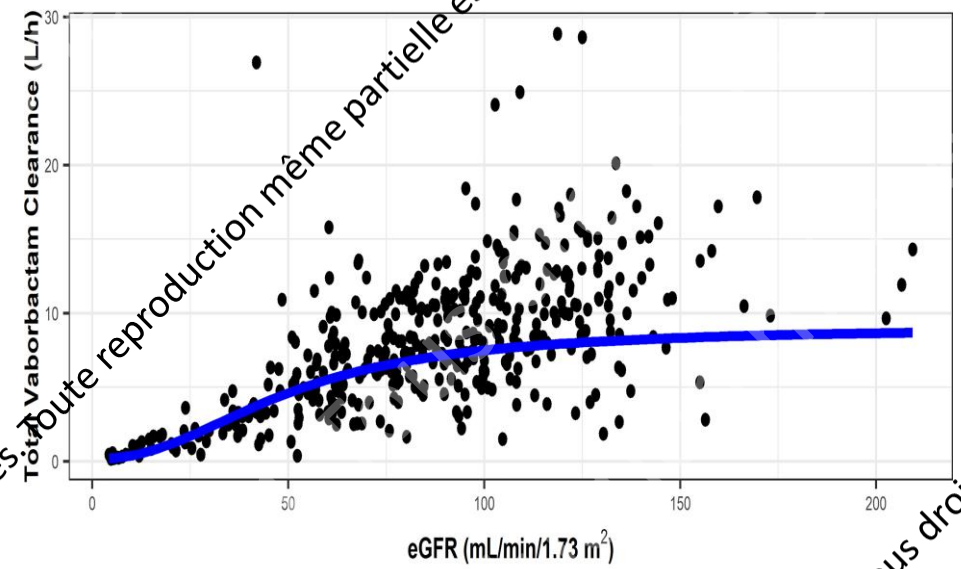
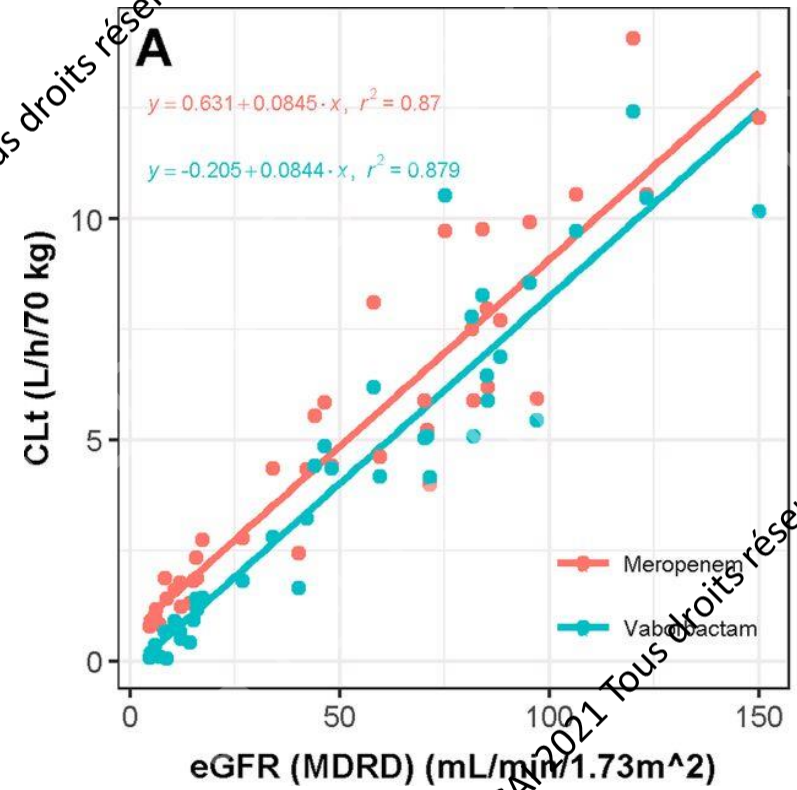


Méropénème-vaborbactam : données PK

Paramètres	Méropénème 2 g sur 3h Valeur (CV%)	Vaborbactam 2 g sur 3h Valeur (CV%)	Commentaires vaborbactam
Cmax (mg/L)	46.0 (5.7)	50.7 (9.4)	
Cmin (mg/L)	ND	ND	
AUC _{0-8h} (doses répétées)	186 (18.0)	204 (17)	
Fraction libre	98%	67%	
Clairance totale (L/h)	14.6 (2.7)	12.3 (2.2)	Excrétion urine: 75- 95% CL corrélée au DFG ↓ si infection (-34%) ↑ Avec taille
Volume de distribution (L)	21.7 (38.2)	22.0 (41.0)	↑ si infection (+27%) ↑ Avec SC
Demi-vie (h)	1.50 (1.0)	1.99 (0.8)	↑ Si IR

Meropénème-vaborbactam : données PK

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



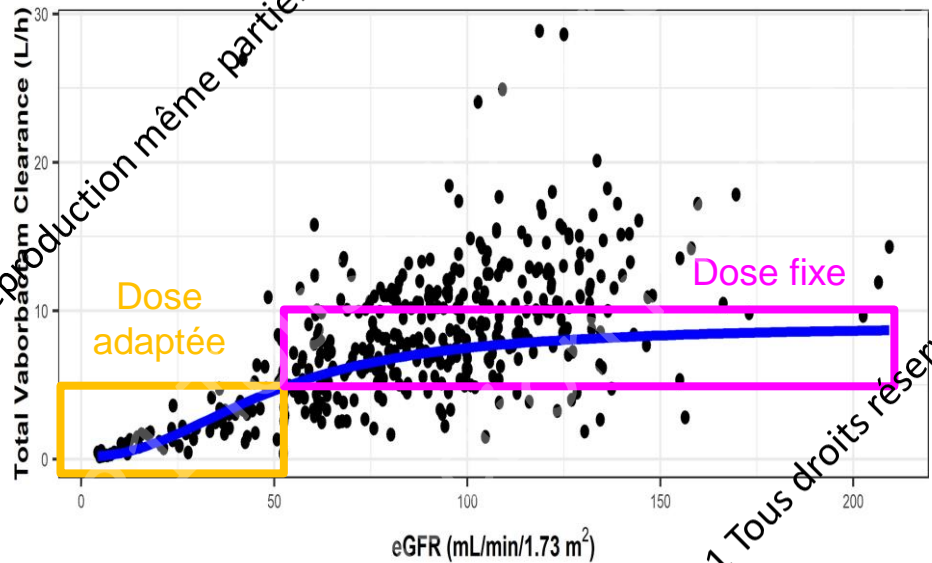
Clairance du vaborbactam: saturable ?

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Meropénème-vaborbactam : posologies

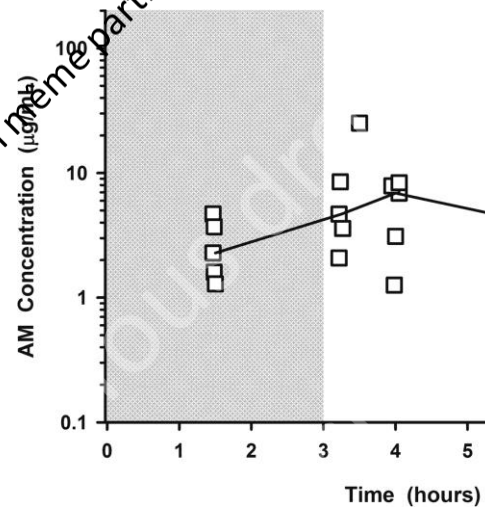
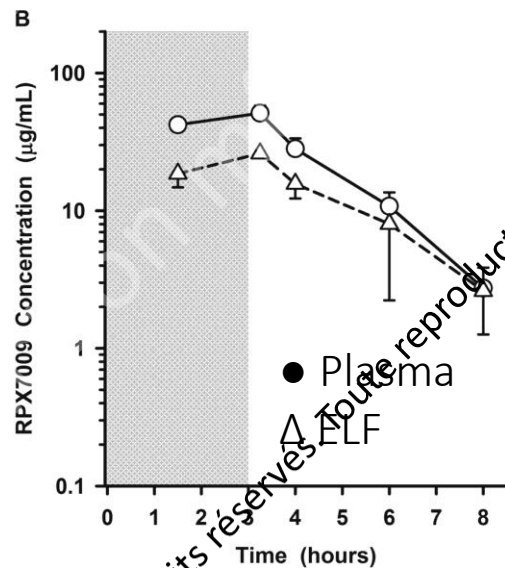
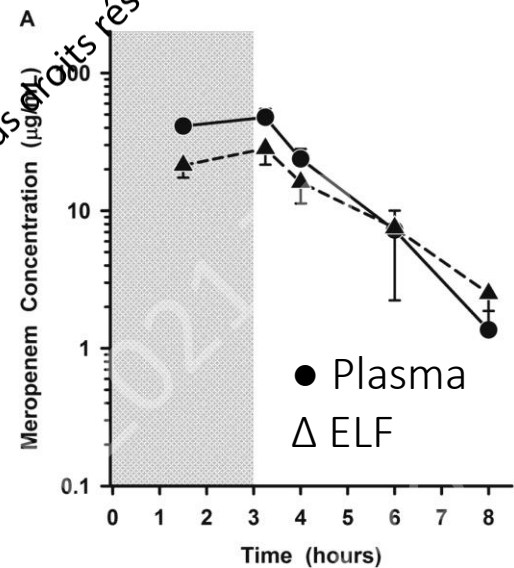
Fonction rénale (MDRD, ml/min/1.73m ²)	Posologie AMM MERO/VABOR (perfusion de 3h)
≥ 50 ml/min	2g/2g q8h
30 à 49 ml/min	1g/1g q8h
15 à 29 ml/min	1g/1g q12h
< 15 ml/min / hémodialyse	0.5g/0.5g q12h



© RICAI 2021 Tous droits réservés.

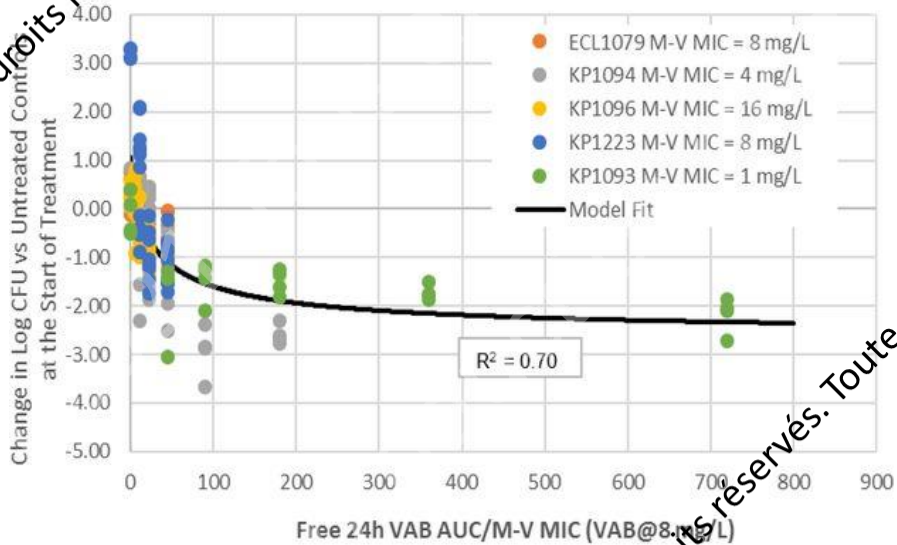
© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Meropénème-vaborbactam : diffusion pulmonaire



	MERO	VABOR
Ratio AUC ELF/Plasma total	0.63	0.53
Ratio AUC ELF/plasma libre	0.65	0.79

Méropénème-vaborbactam : PK/PD animale



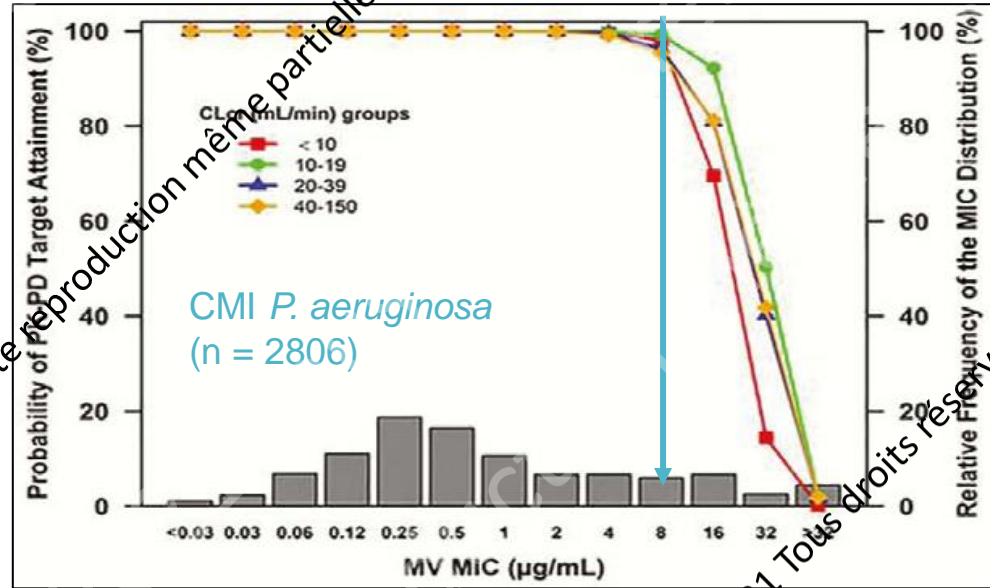
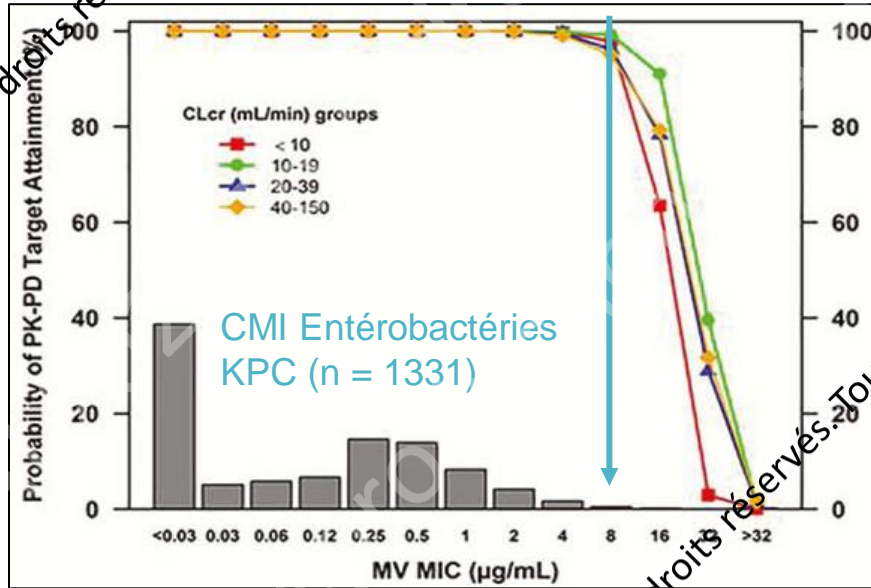
	MERO	VABOR
Indice PK/PD	fT>CMI	fAUC/CMI _{MERO}
Bactériostase	30	9
Bactéricidie 1 log ₁₀	35	38
Bactéricidie 2 log ₁₀	45	220

CMI_{MERO} en présence de 8 mg/L de vaborbactam

PK/PD vaborbactam murin

Meropénème-vaborbactam : CMI, PTA, breakpoint

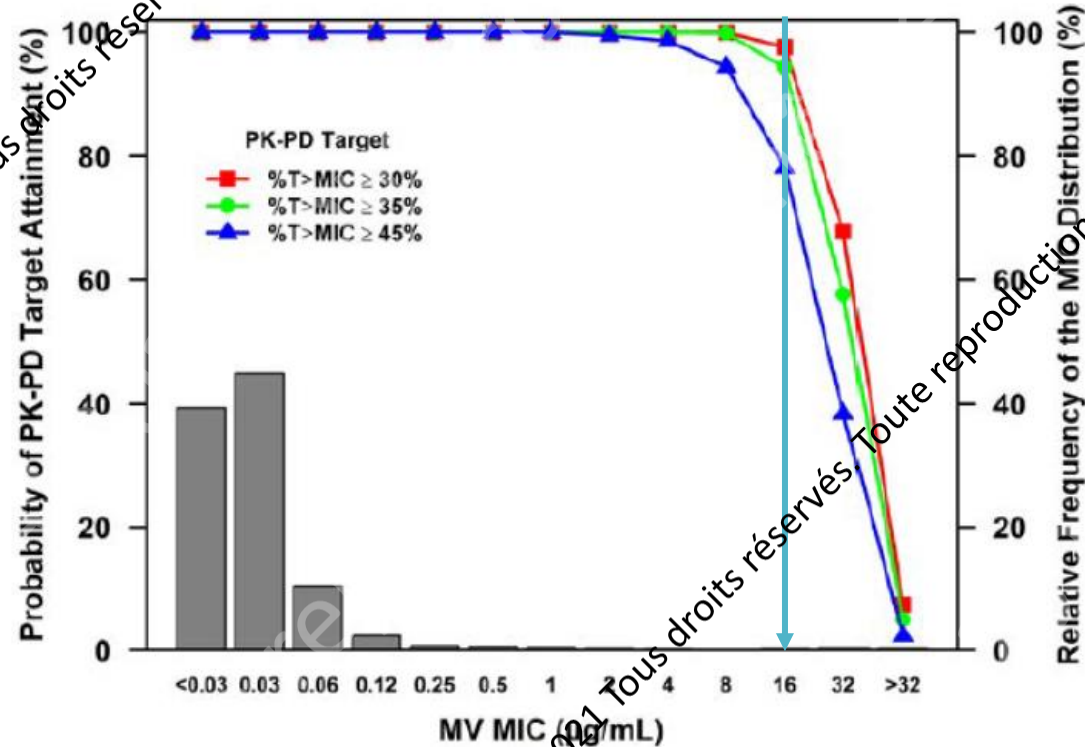
Cible méropénème fT>MIC ≥ 45%



Breakpoint PK/PD: S ≤8 mg/L R >8 mg/L

Clinical breakpoint : S ≤8 mg/L R >8 mg/L (Enterobactéries, *P. aeruginosa*)

Méropénème-vaborbactam : CMI, PTA, breakpoint



Variation cible méropénème
17559 souches Entérobactéries

MIC Breakpoint Enterobacterales

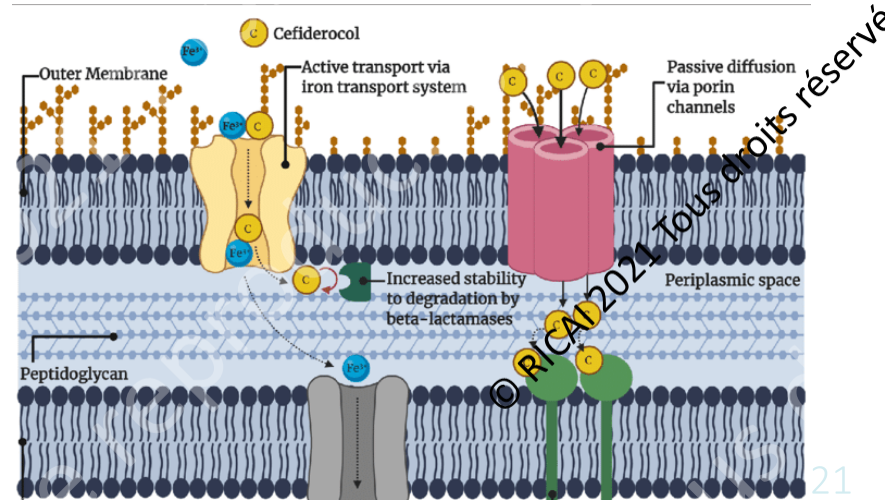
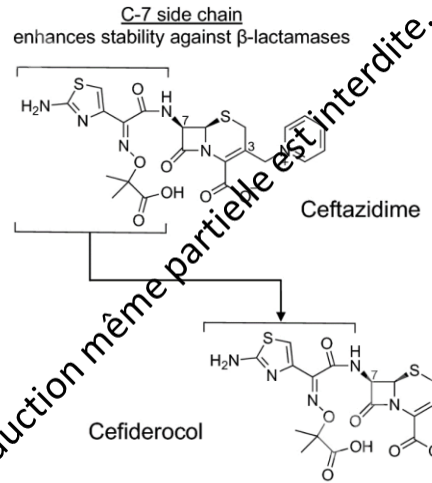
	S	R
CLSI/FDA	≤ 4	≥ 8
USCAST	≤ 8	≥ 16

Céfidérocol

Céphalosporine sidérophore injectable

- Site catéchol de liaison du fer
- Pénétration par porines + transporteurs du fer
- Bonne résistance à l'hydrolyse par bêta-lactamase des 4 classes A, B, C, D
- Spécialité Fetcroja® 1g
- Indication AMM
- Infections causées par des aérobies GN quand les options thérapeutiques sont limitées

Zhanel, Drugs 2019; El-Labidi, Ann Pharmacother 2020

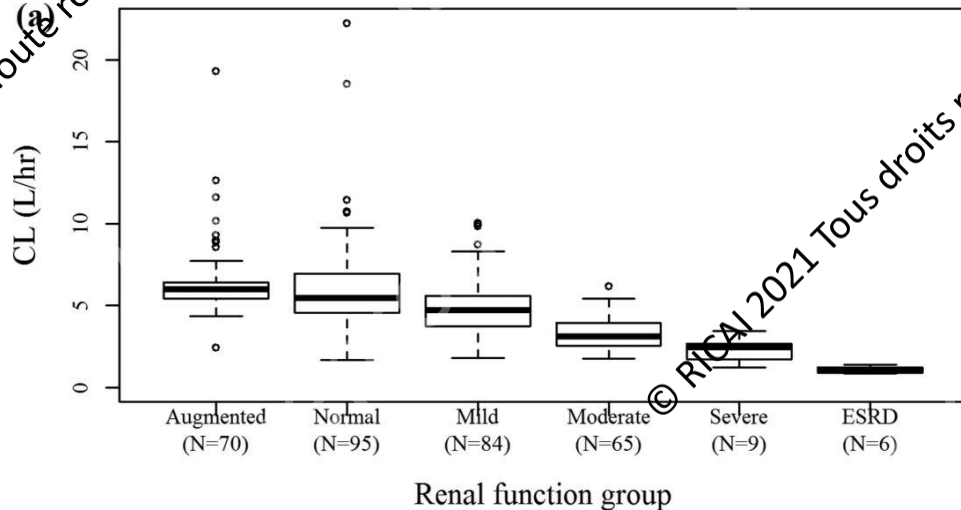
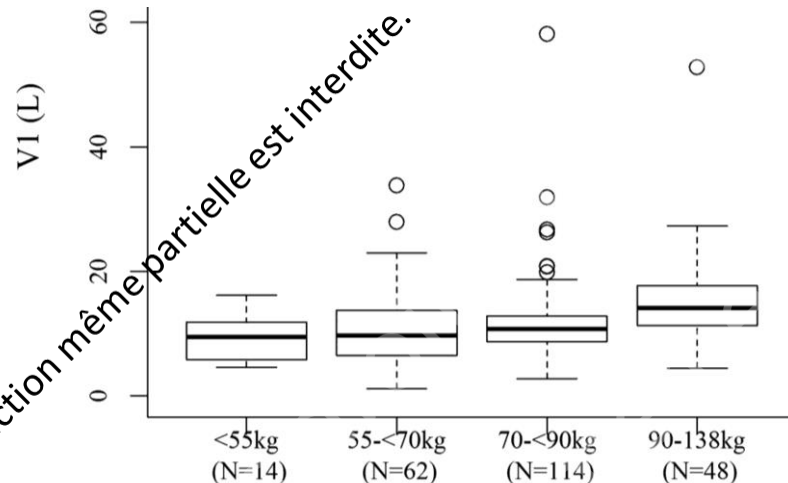
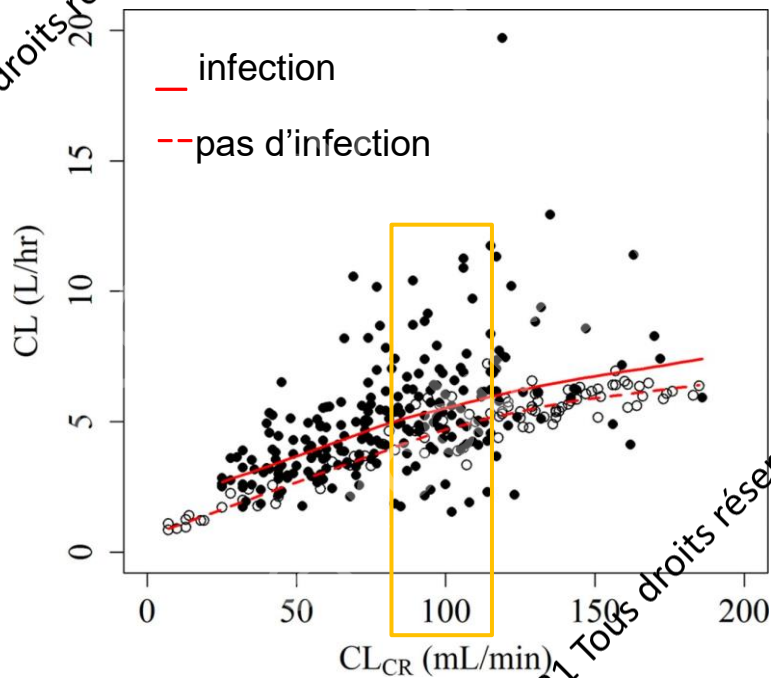


Céfidérocol: données PK

Paramètres	Valeur (CV%) ^a	Commentaires
C _{max} (mg/L)	89.7 (20.5)	
C _{min} (mg/L)	11.5 (30)	
AUC _{0-inf} (mg.h/L)	386 (172)	
Fraction libre	42%	
Clairance totale (L/h)	5.18 (17.2)	Excrétion urine = 90% CL corrélée à CL _{CR} ↑ si infection (+26%)
Volume de distribution (L)	18.0 (18)	Vd faiblement corrélé au poids ↑ si infection (+36%)
Demi-vie (h)	2.41 (14)	↑ Si IR

^a Dose unique 2g, perfusion de 3h, n = 43 sujets sains.

Céfiderocol: données PK

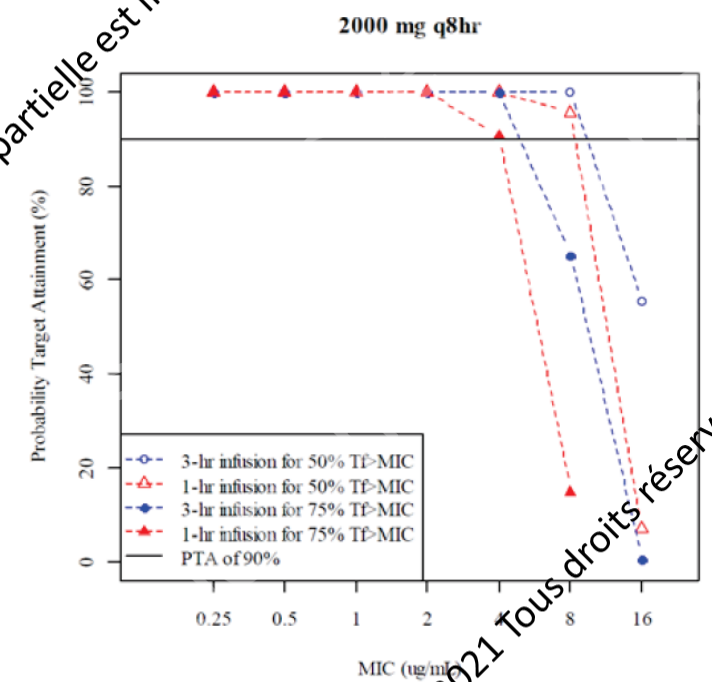
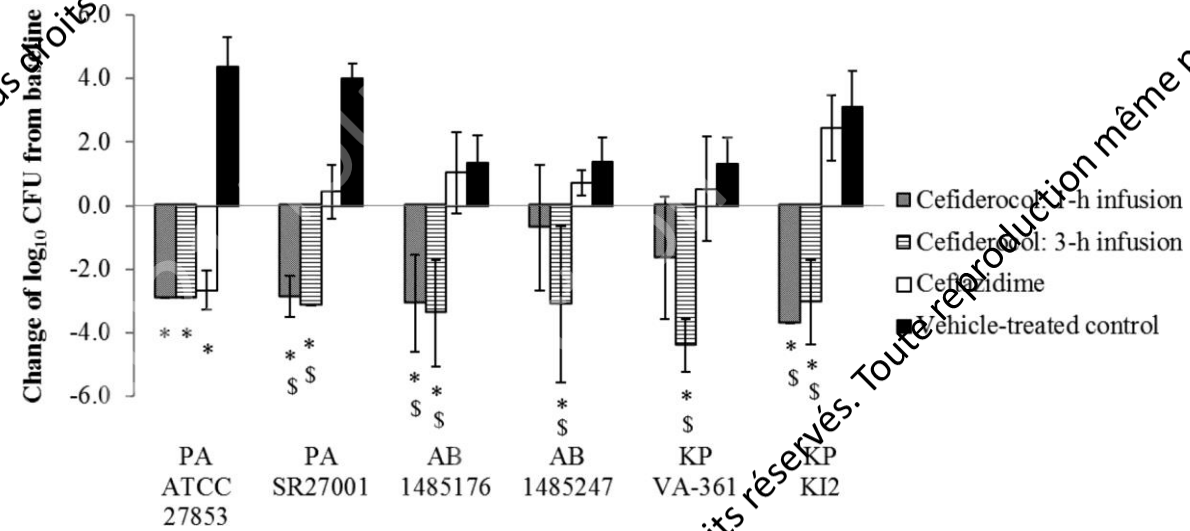


Céfidérol: schémas posologiques

Fonction rénale (formule CG)	Posologie AMM (perfusion de 3h)
Fonction rénale augmentée (CrCL \geq 120 mL/min)	2 g /6h
Fonction rénale normale (CrCL 90 à < 120 mL/min)	2 g /8 h
IR faible (CrCL 60 à < 90 mL/min)	2 g /8 h
IR modérée (CrCL 30 à < 60 mL/min)	1.5 g /8 h
IR sévère (CrCL 15 à < 30 mL/min)	1 g /8 h
IR terminale (CrCL <15 mL/min)	0.75 g /12 h
Patient hémodialysé	0.75 g /12 h
Patient sous CVVH	1 g /12 h
Patient sous CVVHD ou CVVHDF	1.5 g /12 h

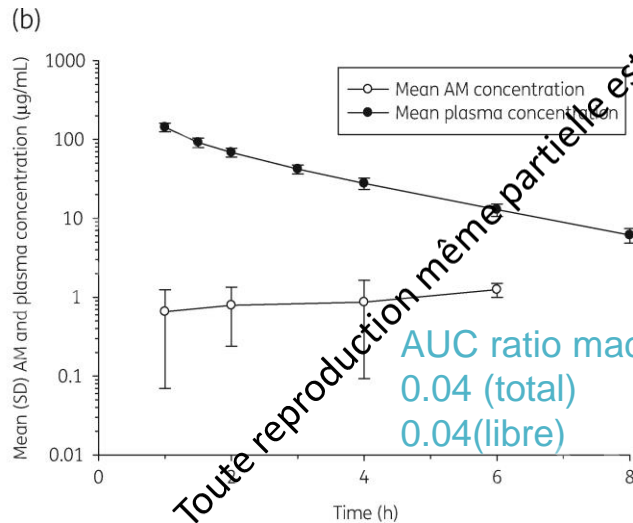
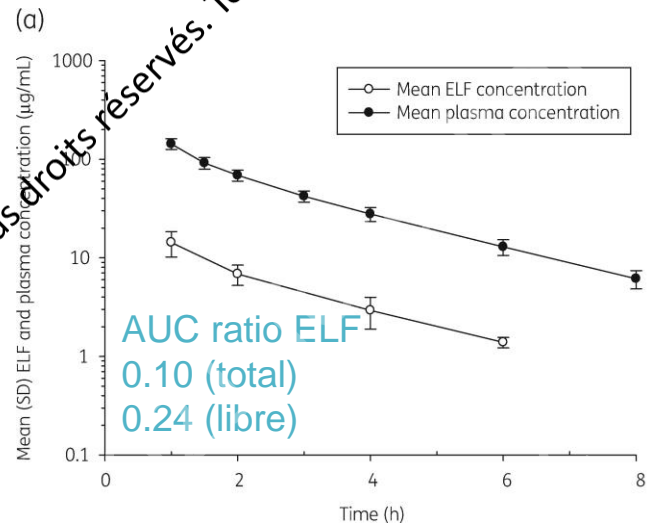
Schémas posologiques : the longer, the better

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

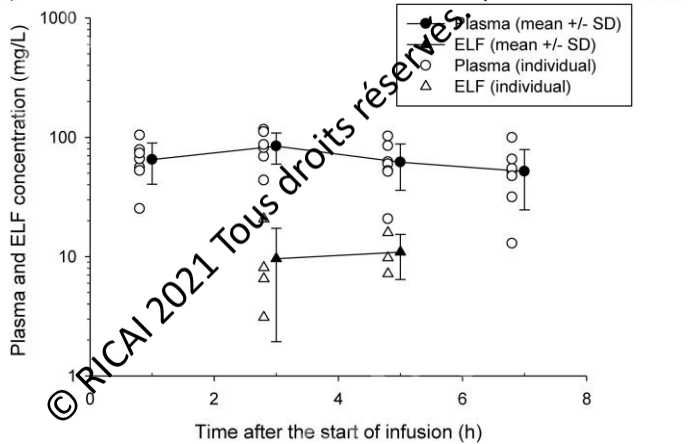


Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Céfidérocil: diffusion pulmonaire



Katsube, JAC 2019
20 volontaires sains
Dose unique 2g sur 1h

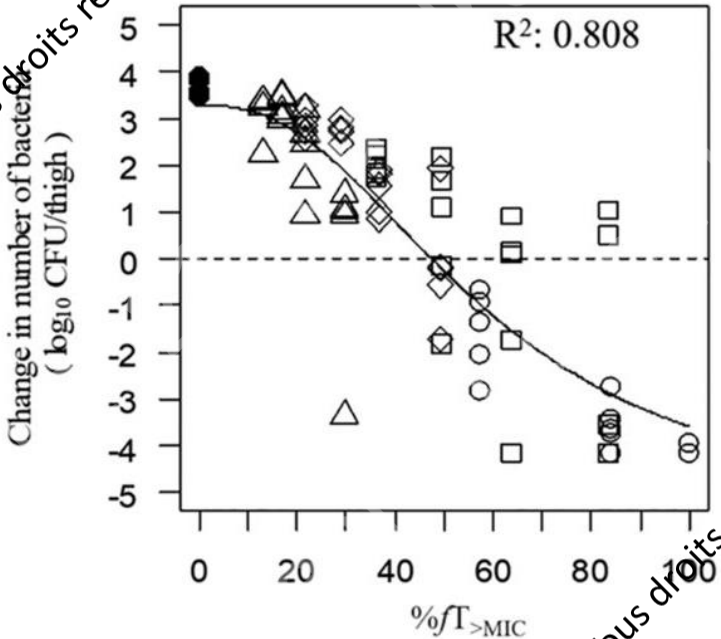


Katsube, JAC 2021
7 patients ventilés
Posologie AMM, doses multiples

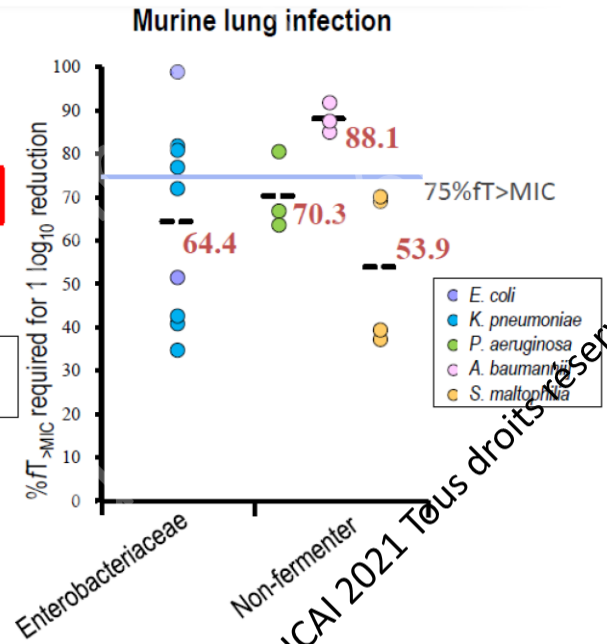
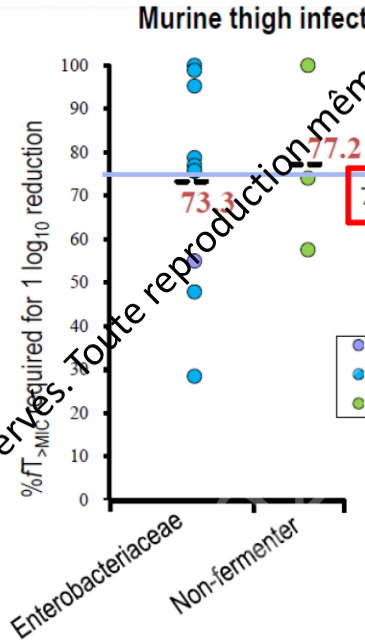
Ratio plasma libre/ELF
0.2 – 0.5

Céfidérol: PK/PD chez l'animal

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



○ q3h, □ q6h, ◇ q12h, △ q24h, ● Non-treated (24h)



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Céfiderocol: probabilité d'atteinte de la cible PK/PD

Cible	Indication	Fonction rénale	Posologie	CMI (mg/L)						
				0.25	0.5	1	2	4	8	16
Plasma fT>CMI > 75%	Pneumonie nosocomiale / PAVM	Augmentée	2g q6h	100	100	100	99.9	99.8	97.7	75.7
		Normale	2g q8h	100	100	100	99.9	99.7	96.3	71.9
		IR faible	2g q8h	100	100	100	100	100	99	88.4
		IR modérée	1.5g q8h	100	100	100	100	100	99.8	94.1
		IR sévère	1g q8h	100	100	100	100	100	99.7	97.1
		IR terminale	750mg q12h	100	100	100	100	100	99.8	94.5
Plasma fT>CMI > 75%	Bactériémie/sepsis	Augmentée	2g q6h	100	100	99.9	99.8	99.3	92.9	56.6
		Normale	2g q8h	100	100	100	99.9	98.6	90.7	49.3
		IR faible	2g q8h	100	100	100	100	99.6	97.1	74.9
		IR modérée	1.5g q8h	100	100	100	100	100	99.2	84
		IR sévère	1g q8h	100	100	100	100	100	99.4	92
		IR terminale	750mg q12h	100	100	100	100	99.9	99.6	87.2
Plasma fT>CMI > 75%	IU compliquée / Pyélonéphrite non- compliquée	Augmentée	2g q6h	100	100	99.9	99.8	98.9	89.7	53.6
		Normale	2g q8h	100	100	100	99.7	97.4	88.9	45.2
		IR faible	2g q8h	100	100	100	100	99.4	95.6	71.7
		IR modérée	1.5g q8h	100	100	100	100	100	98.9	80
		IR sévère	1g q8h	100	100	100	100	100	99.2	90.7
		IR terminale	750mg q12h	100	100	100	100	99.9	99.3	85.7
ELF fT>CMI > 75%	Pneumonie nosocomiale / PAVM	Augmentée	2g q6h	100	100	99.8	97.3	72.6	40	0.3
		Normale	2g q8h	100	99.9	99.7	95.8	68.8	43.1	0.1
		IR faible	2g q8h	100	100	100	98.9	87.8	33.4	1.8
		IR modérée	1.5g q8h	100	100	100	99.8	92.7	42.9	2.4
		IR sévère	1g q8h	100	100	100	100	96.5	56.7	4.9
		IR terminale	750mg q12h	100	100	100	100	92.9	44.2	4.4

Céfiderocol: breakpoints comparés

TABLE 1 Cefiderocol susceptibility interpretative criteria, as of February 2021^a

Organism	CLSI		FDA		EUCAST		USCAST	
	MIC (mg/liter)	Zone diam (mm)	MIC (mg/liter)	Zone diam (mm)	MIC (mg/liter)	Zone diam (mm)	MIC (mg/liter)	Zone diam (mm)
<i>Enterobacterales</i> spp.								
Pneumonia	≤4	≥16	≤4	≥16	≤2	≥22	≤2	—
Nonpneumonia	≤4	≥16	≤4	≥16	≤2	≥22	≤4	—
<i>P. aeruginosa</i>								
Pneumonia	≤4	≥18	≤1	≥22	≤2	≥22	≤2	—
Nonpneumonia	≤4	≥18	≤1	≥22	≤2	≥22	≤4	—
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤4	≥15	≤1	≥19	IE	—	IE	—
<i>S. maltophilia</i>								
Pneumonia	≤1	≥15	—	—	IE	—	IE, ≤2	—
Nonpneumonia	≤1	≥15	—	—	IE	—	IE, ≤4	—

EUCAST

Breakpoint PK/PD: S ≤2 mg/L R >2 mg/L

Clinical breakpoint – *Enterobacterales* et *P. aeruginosa* : S ≤2 mg/L R >2 mg/L

McCreary AAC 2021

© RICA 2021 Tous droits réservés

Céfiderocol: PK/PD et réponse clinique en réanimation

Table. Clinical cure and survival rates in patients with 100% fT_{>MIC} or %fT_{>MIC,ELF} in CREDIBLE-CR and APEKS-NP studies

Study and outcome	%fT _{>MIC}		%fT _{>MIC,ELF}	
	<100%	100%	<100%	100%
CREDIBLE-CR, % (n/N)				
Clinical cure rate	0 (0/2)	62.1 (36/58)	0 (0/3)	64.0 (16/25)
Eradication rate	0 (0/2)	33.3 (9/27)	0 (0/3)	20.5 (8/39)
Survival rate	0 (0/2)	81.0 (47/58)	0 (0/3)	84.0 (21/25)
APEKS-NP, % (n/N)				
Clinical cure rate	100 (2/2)	65.3 (62/95)	100 (2/2)	65.3 (62/95)
Eradication rate	100 (2/2)	44.2 (53/120)	100 (2/2)	44.2 (53/120)
Survival rate	100 (2/2)	82.1 (78/95)	100 (2/2)	82.1 (78/95)

PK/PD des nouveaux inhibiteurs et du céfidérocol

Points communs

- ❑ Clairance et posologies selon fonction rénale
- ❑ Diffusion pulmonaire < fraction libre
- ❑ Inhibiteurs concentration-dépendants (cible = AUC/CMI)
- ❑ Posologies optimisées et breakpoint conservateurs

Spécificités PK/PD et perspectives

IMI-REL

- ❑ Posologies alternatives en cas d'IR?
- ❑ PTA pneumonie à affiner avec diffusion locale

MERO-VABOR

- ❑ Posologie en cas d'hyperclairance ?

CEFIDEROCOL

- ❑ Posologie déjà très optimisée pour la réanimation (hyperclairance, PTA pour IR)
- ❑ Activité/posologie ciblées pour certains germes ?
Achromobacter, Steno., Burkholderia... © RICA 2021