

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION  
DE COHORTE  
RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N° 2  
Fetroja (Céfidéocol) 1 g poudre pour solution à diluer pour perfusion**

Période du 17 septembre 2020 au 18 décembre 2020

**I. Introduction**

Fetroja (Céfidéocol) 1 g poudre pour solution à diluer pour perfusion a bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte délivrée par l'ANSM le 31 mars 2020 encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) dans l'indication suivante : traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes en absence d'alternative thérapeutique.

L'ATU de cohorte (ATUc) a débuté le 17 juin 2020 et le premier patient a été inclus le même jour. L'ATU de cohorte s'est terminée le 18 décembre 2020.

Ce second et dernier rapport présente les données recueillies dans le cadre du PUT au cours de la période allant du 17 septembre 2020 au 18 décembre 2020, ainsi que les données cumulées entre le début de l'ATU de cohorte le 17 juin 2020 jusqu'à sa fin le 18 décembre 2020.

**II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte protocolisée**

**II.1. Données cliniques et démographiques recueillies**

**II.1.a/ Sur la période considérée (soit du 17 septembre 2020 au 18 décembre 2020)**

*Dans cette section, seuls les patients inclus au cours de la seconde période sont décrits. Les patients inclus durant la première période et pour lesquels un bon de commande et/ou une fiche de suivi ont été reçus durant la seconde période sont décrits dans la section II.1.b Données cumulées de ce rapport.*

Sur les 20 demandes validées selon les critères d'éligibilité du PUT, le traitement par céfidéocol a été fourni par le laboratoire et/ou une fiche de suivi a été reçue pour 18 patients. On ne peut pas confirmer que les 18 patients ont reçu le traitement puisque les données ne sont connues que pour 6 patients.

Les principales caractéristiques des 18 patients ayant pu être traités et qui étaient hospitalisés avec une infection due à des bactéries aérobies à Gram négatif, étaient les suivantes :

- 94,4 % étaient des hommes et 5,6% des femmes ;
- L'âge médian était de 63 ans [min 18,1 – max 77,6] ;
- L'indice de masse corporelle moyen montrait un léger surpoids : 25,8 kg/m<sup>2</sup> (écart-type de 6) ;
- Le délai médian entre le diagnostic initial d'infection et l'inclusion dans l'ATU était de 4 jours (min : 1 – max 15, 2 données manquantes) ;
- Les localisations d'infection étaient les suivantes : 12 infections pulmonaires, 4 infections de la circulation sanguine, 3 infections intra-abdominales, 1 infection des voies urinaires et 1 infection de greffe vasculaire ; un patient pouvait avoir plusieurs localisations d'infections.
- Le pathogène identifié le plus représenté était *Pseudomonas aeruginosa* (50% des pathogènes identifiés au cours de la période considérée (n=9/18)), suivi d'*Acinetobacter baumannii* (16,7 % des pathogènes identifiés au cours de la période considérée (n=3/18)) ;
- Des pathogènes résistants aux carbapénèmes ont été retrouvés chez 17 des 18 patients ayant pu être traités ;
- Une multi-résistance aux antibiotiques a été observée pour tous les germes identifiés ;
- Une sensibilité des germes au céfidérocol a été rapportée chez 9 patients (50%) et est non déterminée pour les 9 autres patients (50%);
- Deux des 18 patients étaient co-infectés par le Sars-CoV2 (maladie Covid-19) ;
- La dose unitaire médian prévue au moment de l'inclusion était de 1,5 grammes (min : 0,75 – max : 2,0) et la fréquence médiane de prise de la dose unitaire de 8 heures (min : 6 – max : 12). La posologie était adaptée à la fonction rénale. .

#### Données de suivi

Des informations ont été reçues pour les 6 patients exposés au traitement (réception d'une fiche de suivi).

Au moment du rapport, 1 patient était guéri et 2 patients étaient décédés d'une défaillance multiviscérale.

L'évolution n'était pas précisée pour les 3 autres patients. Toutefois si pour l'un d'entre eux l'analyse microbiologique n'a pas été réalisée, celle réalisée pour les deux autres montre la persistance du germe conduisant à considérer ces deux patients en échec thérapeutique.

### **II.1. b/ Données cumulées (entre le 17 juin 2020 et le 18 décembre 2020)**

Le rapport analyse les données cumulées recueillies depuis le début de l'ATUc le 17 juin 2020 jusqu'à sa fin le 18 décembre 2020.

Cette analyse n'est pas une somme des deux périodes.

Le rapport intègre le suivi des patients inclus lors du 1er rapport d'ATU dont l'analyse s'était arrêtée le 16 septembre ; les patients inclus durant la première période et pour lesquels un bon de commande et/ou une fiche de suivi ont été reçus durant la seconde période n'ont pas été décrits dans les données recueillies pendant la seconde période et sont décrits dans cette section.

Au total, 42 demandes ont été validées selon les critères d'éligibilité du PUT. Le traitement par céfidérocol a été fourni par le laboratoire et/ou une fiche de suivi a été reçue pour 34 patients, parmi lesquels, les données ne sont connues que pour 16 d'entre eux (réception de la fiche de suivi n°1).

Les principales caractéristiques des 34 patients ayant pu être traités et qui étaient tous hospitalisés avec une infection due à des bactéries aérobies à Gram négatif, étaient les suivantes :

- 88,2 % étaient des hommes et 11,8% des femmes ;
- L'âge médian était de 62,5 ans [min 18,1 – max 85,4] ;
- L'indice de masse corporelle moyen était de 27,3 kg/m<sup>2</sup> (écart-type de 6,3) (surpoids modéré) ;
- Le délai médian entre le diagnostic initial de l'infection et l'inclusion dans l'ATU était de 7 jours (min : 1 – max : 460, 2 données manquantes) ;
- Les localisations de l'infection étaient les suivantes : 18 infections pulmonaires ; 8 infections de la circulation sanguine, 6 infections des voies urinaires, 4 infections intra-abdominales, 2 infections osseuses et 1 infection de greffe vasculaire ; un patient pouvait avoir plusieurs localisations d'infections.
- Le pathogène identifié le plus représenté était *Pseudomonas aeruginosa* (47% des pathogènes identifiés (n=16/34), dont 44,1% dans des infections monomicrobiennes et 2,9% pour une infection plurimicrobienne), suivi d'*Acinetobacter baumannii* (17,6 % des pathogènes identifiés (n=6/34)) ;
- Des pathogènes résistants aux carbapénèmes ont été retrouvés chez 33 des 34 patients ayant pu être traités ;
- Une multi-résistance aux antibiotiques a été observée chez 33 patients ayant pu être traités (1 donnée manquante) ;
- Une sensibilité des germes au céfidérocol a été rapportée chez 18 patients (53% des cas) et est non déterminée pour les 16 autres patients (47% des cas) ;
- Quatre patients étaient co-infectés par le Sars-CoV2 (maladie COVID-19) ;
- La dose unitaire médian prévue au moment de l'inclusion était de 1,75 grammes (min : 0,75 – max : 2,0) et la fréquence médiane de prise de la dose unitaire de 8 heures (min : 4 – max : 12). La posologie était adaptée à la fonction rénale.

Données de suivi

Des informations ont été reçues pour les 16 patients exposés au traitement (réception d'une fiche de suivi).

Au moment du rapport, 3 patients étaient guéris, 2 patients ne l'étaient pas, 6 étaient décédés (un pour une bactériémie et 5 pour une défaillance multiviscérale) et l'évolution n'était pas précisée pour 5 patients (avec cependant une persistance du germe pour 4 d'entre eux, conduisant à considérer ces 4 patients en échec thérapeutique).

**II.2. Données de pharmacovigilance sur la période considérée et données cumulées****II.2.a/ Sur la période considérée (seconde période de l'ATUc, soit du 17 septembre au 18 décembre 2020)**Données nationales

Les données présentées ne portent que sur les effets indésirables reliés au céfidérol.

Deux cas non graves reliés au céfidérol ont été rapportés. Il s'agit d'une hyperéosinophilie survenue au cours du traitement par céfidérol chez 2 hommes âgés de 49 et 61 ans, l'évolution étant favorable pour seulement l'un de ces patients.

Aucun cas d'effet indésirable grave relié au céfidérol n'a été rapporté.

Données internationales

Au cours de la période considérée, 13 cas de pharmacovigilance ont été rapportés et entrés dans la base de données globale. Parmi ces 13 cas, 10 cas ont été évalués comme graves dont 7 cas d'évolution fatale. Aucun des cas fatals n'a été considéré comme lié au traitement par le laboratoire. Le nombre total d'effets indésirables rapportés sur cette période est au nombre de 16 indépendamment de la relation causale.

**II.2.b/ Données cumulées (entre le 17 juin 2020 et le 18 décembre 2020)**Données nationales

Au cours de l'ATUc, 3 cas de pharmacovigilance considérés comme reliés au céfidérol ont été rapportés (3 effets indésirables) : 1 cas grave de cholestase et 2 cas non graves d'hyperéosinophilie. Le cas grave relatif à la survenue d'une cholestase a été rapporté pendant la première période de cette ATUc (cf. Résumé du rapport de synthèse périodique n°1). Pour rappel la cholestase est apparue un jour après l'initiation du traitement par céfidérol pour une infection à *E. coli* chez un homme de 70 ans également traité par Lovenox et Venofer.

En raison de la présence des traitements concomitants considérés comme suspects et de la diminution des GGT et des phosphatases alcalines avant l'arrêt du céfidérol le laboratoire a considéré que la cholestase n'était probablement pas liée au céfidérol. Cependant, en l'absence

d'une évaluation de l'imputabilité par le médecin notificateur le cas a été considéré comme relié au céfidérol. Du fait du délai très court de survenue de la cholestase par rapport à l'introduction du céfidérol (J+1) et de l'amélioration de la cholestase avant l'arrêt du céfidérol, l'imputabilité est douteuse.

Les 2 cas non graves d'hyperéosinophilie ont été rapportés pendant la seconde période de cette ATUc, l'évolution étant favorable seulement pour l'un des patients (cf II.2.a).

Aucun cas d'évolution fatale n'a été rapporté.

### Données internationales

Au cours de l'ATU de cohorte, 18 cas de pharmacovigilance ont été rapportés et entrés dans la base de données globale. Parmi ces 18 cas, 13 cas ont été évalués comme graves dont 7 cas d'évolution fatale. Aucun des cas fatals n'a été considéré comme lié au traitement par le laboratoire. Le nombre total d'effets indésirables rapportés sur cette période est au nombre de 23 indépendamment de la relation causale.

### Conclusion

Au cours de l'ATU de cohorte, aucune nouvelle information pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du céfidérol n'a été collectée, et la revue des données de sécurité issues de l'ATUc en France est cohérente avec le profil de sécurité connu du céfidérol. Le rapport bénéfice / risque du céfidérol reste inchangé.