

1	Promoteur : ASSISTANCE PUBLIQUE – HOPITAUX DE PARIS Et par délégation, Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) Carré Historique de l'Hôpital Saint-Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 PARIS
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Negaban® , spécialité commerciale témocilline, poudre pour solution injectable ou pour perfusion, dosée à 2g
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Deux bras de traitement : ❖ Negaban® - témocilline : 2 g toutes les 8h en perfusion intraveineuse de 30 à 40 min ou 6 g en perfusion intraveineuse continue de 24 h ❖ Imipénème/cilastine ou méropénème : 1 g toutes les 8h par voie intraveineuse NB : Ajustement de la posologie des médicaments expérimentaux à la fonction rénale.
4	Titre complet de la recherche : Titre original : « Temocillin versus a carbapenem as initial intravenous treatment for extended-spectrum beta-lactamase related urinary tract infections, a non-inferiority study ». - TEMO-CARB Titre français : « Témocilline versus carbapénèmes dans le traitement des infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu, étude de non-infériorité ». - TEMO-CARB
5	Investigateur(s) ¹ : Dr PILMIS Benoît, Investigateur coordonnateur Pr LORTHOLARY Olivier, Responsable scientifique (+ <u>16 autres investigateurs principaux</u> et centres participants)
6	Lieux de recherche et centres ² : 17 centres déclarés et ouverts aux inclusions : 1. Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), PARIS 2. Equipe Mobile de Microbiologie Clinique, Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph (GHPSJ), PARIS 3. Unité Mobile de Microbiologie Clinique, Service de Microbiologie, Hôpital Européen Georges Pompidou (AP-HP), PARIS 4. Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), PARIS 5. Service de Médecine Interne, Hôpital Beaujon (AP-HP), CLICHY 6. Equipe mobile d'infectiologie, Hôpital Cochin (AP-HP), PARIS 7. Service des Maladies infectieuses et Tropicales, Médecine polyvalente, CHU de Martinique, Université des Antilles, FORT-DE-FRANCE 8. Service des Maladies infectieuses et Tropicales, Hôpital NORD, CHU Grenoble, La TRONCHE - GRENOBLE 9. Service de Médecine interne et Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Poitiers, POITIERS 10. Service de Médecine interne et Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier de Pau, PAU 11. Service de Médecine interne, Groupe Hospitalier Diaconesses - Croix Saint Simon, PARIS 12. Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Tenon (AP-HP), PARIS 13. Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Bichat Claude Bernard (AP-HP), PARIS 14. Service des Maladies Infectieuses, Groupe Hospitalier Sud Ile-de-France, Hôpital de Melun, MELUN 15. Service des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, CHU Pontchaillou, RENNES 16. Service de maladies infectieuses et tropicales, CHRU de la Cavale Blanche, BREST

¹ Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

² Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

	17. Service de Transplantation rénale adulte, Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), PARIS	
7	Publications ³ : non	
8	Durée de la recherche : 26 mois	9. Phase d'expérimentation clinique : Phase III
8.1	- date de la première inclusion : 04/01/2019	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 14/12/2020	
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p>Objectif principal : Démontrer la non infériorité de la témocilline comparativement aux carbapénèmes dans le traitement initial des infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu, 5-7 jours après la fin du traitement.</p> <p>Objectifs secondaires : Les objectifs secondaires sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La guérison microbiologique et clinique prises séparément (5-7 jours après la fin de l'antibiothérapie) - L'éradication microbiologique précoce (3-4 jours après la randomisation) - La fréquence de la modification de l'antibiothérapie - La durée de l'hospitalisation - La persistance d'une guérison clinique (60 après la randomisation) - La survenue d'une rechute/récidive - La mortalité - L'étude de la pharmacocinétique de la témocilline dans le cadre du traitement des infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu - L'évaluation de l'impact écologique sur le microbiote fécal - L'évaluation de la survenue d'effets secondaires 	
11	<p>Méthodologie de la recherche⁴ :</p> <p>Essai randomisé de phase III, prospectif, multicentrique, en ouvert, prospectif, comparant deux stratégies thérapeutiques : un traitement par témocilline et un traitement par carbapénèmes (meropénème ou imipénème/cilastine) pour la prise en charge des infections urinaires</p>	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche : 29	
12.1	- nombre de personnes prévues : 350	
12.2	- nombre de personnes analysées : 29	
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion :</p> <p>Pathologie étudiée : Patients hospitalisés avec une infection des voies urinaires (hors cystites) à entérobactéries multirésistantes productrices de bêta-lactamase à spectre étendu</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Adulte (≥ 18 ans) 2) Hospitalisé avec une infection monobactérienne cliniquement significative des voies urinaires 3) Ayant une infection des voies urinaires compliquée due à une entérobactérie productrice de BLSE (pyélonéphrite, prostatite ou abcès rénal) nécessitant une antibiothérapie intra-veineuse 4) EBLSE sensible à la témocilline et aux carbapénèmes prouvés microbiologiquement 5) Les femmes en âge de procréer doivent : <ul style="list-style-type: none"> - avoir un test sanguin (ou urinaire) de grossesse négatif - accepter d'utiliser une méthode contraceptive fiable à partir de la visite 1 et ce, jusqu'à la fin de la recherche (contraceptif oral, dispositif intra-utérin, diaphragme avec spermicide et/ou préservatifs) 6) Signature du consentement par le patient lui-même (patient capable ou sous curatelle) ou par son représentant légal (patient incapable ou sous tutelle) 7) Patient bénéficiant de la sécurité sociale <p>Critères de non inclusion :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Patient présentant une infection à l'entérobactérie non productrice de BLSE 2) Patient avec une infection polymicrobienne 	

³ Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.


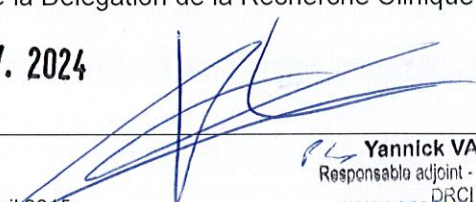
⁴ Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.


	<p>3) Hypersensibilité à la témocilline et aux carbapénèmes (meropénème / imipénème cilastine), aux pénicillines ou à toutes autres bêta-lactamine</p> <p>4) Patient présentant une contre-indication à l'un des médicaments utilisés dans la recherche.</p> <p>5) Patient présentant une infection sur un autre site qu'urinaire (excepté les bactériémies d'origine urinaire dues à une bactérie Gram négative)</p> <p>6) Pour les femmes : Grossesse, allaitement ou souhaitant concevoir pendant la période de l'étude (<i>un test de grossesse sera fait pour toutes les femmes non ménopausées</i>)</p> <p>7) Soins palliatifs avec une espérance de vie < 90 jours</p> <p>8) Traitement empirique par carbapénèmes ou témocilline pour l'épisode d'infection des voies urinaires actuellement en cours > 24 heures</p> <p>9) Délai randomisation > 48 heures après identification de l'entérobactérie produisant des BLSE dans les urines ou en hémoculture</p> <p>10) Participation à une autre étude portant sur cette infection</p>
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p>Negaban® – témocilline Negaban®, spécialité commerciale témocilline, poudre pour solution injectable ou pour perfusion, dosée à 2g Origine : Laboratoire EUMEDICA. Posologie et schéma thérapeutique : 2 g en perfusion intraveineuse de 30 à 40 min toutes les 8 heures ou 6 g en perfusion intraveineuse continue de 24 h</p> <p>NB : Dans cette étude, le Negaban® est prescrit dans son indication AMM.</p>
15	<p>Durée du traitement⁶ : 21 jours maximum</p>
16	<p>Médicament(s) expérimental(aux) de référence⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant :</p> <p>Imipénème-cilastine ou méropénème : ces deux médicaments sont des antibiotiques de la classe des Carbapénèmes.</p> <p>Meropénème 1g/8h en 15-30 min ou Imipénème-cilastine 1g/8h en 20-30 min ajusté à la fonction rénale</p> <p>Un relai <u>par voie orale</u> est autorisé au troisième jour du traitement et repose sur l'une des options suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciprofloxacine 500mg/12h ou adaptée à la fonction rénale - Ofloxacine 200mg/12 h ou adaptée à la fonction rénale - Levofloxacine 500mg/24h ou adaptée à la fonction rénale - Triméthoprim / Sulfaméthoxazole 160/800mg/12 h ou adaptée à la fonction rénale <p>Le passage au traitement intraveineux par Ertapénème est autorisé uniquement dans le bras Carbapénèmes si les mêmes conditions sont remplies, mais si seulement si la souche n'est pas sensible aux antibiotiques proposés pour le relai oral :</p> <p>Ertapénème 1g/intraveineux/24h ou adaptée à la fonction rénale</p>
17	<p>Critère(s) d'évaluation :</p>
17.1	<p>- d'efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le critère de guérison est un critère composite défini comme la guérison clinique et l'éradication microbiologique 5-7 jours après la fin de l'antibiothérapie. <p><u>Guérison clinique</u> : la guérison clinique est définie comme la disparition complète ou l'amélioration substantielle des symptômes infectieux ou un retour à l'état clinique précédent l'infection, sans avoir eu recours à une modification du traitement antibiotique.</p> <p><u>Efficacité microbiologique</u> : L'efficacité microbiologique (éradication) est définie comme l'existence d'un examen cyto-bactériologique négatif (défini par une culture négative ou < 103 UFC/mL)</p> <ul style="list-style-type: none"> - La guérison microbiologique et clinique prises séparément (5-7 jours après la fin de

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

⁶ Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

	l'antibiothérapie) - L'éradication microbiologique précoce évaluée sur la négativation de l'ECBU (3-4 jours après la randomisation) - L'évaluation de la durée d'hospitalisation sur le délai entre la randomisation et la sortie d'hospitalisation. - La guérison clinique persistante évaluée par l'absence d'apparition de nouveaux symptômes d'infection urinaire (60 après la fin de l'antibiothérapie). - La mortalité quelque que soit la cause (infectieuse ou non 60 jours après la randomisation) - La survenue ou non d'une rechute/récidive
17.2	- de sécurité : - L'apparition des effets secondaires entre la première prise du traitement et jusqu'à 60 jours après la randomisation
17.3	- autre(s) : - La fréquence de la modification de l'antibiothérapie - L'étude de la pharmacocinétique sur l'analyse des dosages plasmatiques de la témocilline - L'évaluation de l'impact sur la flore digestive par l'évaluation de l'apparition sur les écouvillonnages rectaux de dépistage d'entérobactéries résistantes à la témocilline ou aux carbapénèmes.
18	Analyses statistiques : Compte tenu du très faible effectif ayant pu être inclus dans cette étude, aucune analyse statistique n'a été réalisée.
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant : 29 patients ont été inclus et randomisés, 17 dans le bras témocilline et 12 dans le bras contrôle Compte tenu du très faible effectif ayant pu être inclus dans cette étude, aucune analyse statistique n'a été réalisée : seulement 16 patients analysables pour le critère de jugement principal (8 patient dans chaque bras de la population PP).
19.2	- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant : 3 EIG ont été déclarés chez 3 patients : 2 dans le bras témocilline (hospitalisation pour sepsis sévère en rapport avec une bactériémie à BGN et hospitalisation pour hypertrophie bénigne de la prostate), 1 dans le bras contrôle (décès). 9 EI ont été observés dans le bras témocilline et 6 dans le bras contrôle
19.3	- Conclusion : le nombre de sujets inclus et analysable n'a pas permis d'évaluer la non-infériorité de la témocilline comparativement aux carbapénèmes dans le traitement initial des infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu.
20	Date du rapport : 12/01/2024
21	Numéro EudraCT : 2017-001257-14
22	Date de transmission du rapport : 18/01/2024 Signature : Nom / qualité : Dr PILMIS Benoit Investigateur coordonnateur  Monsieur LAZAREVIC Milan Directeur de la Délégation de la Recherche Clinique et à l'innovation de l'AP-HP (DRCI) 12 FEV. 2024 

 **Yannick VACHER**
 Responsable adjoint - Pôle Promotion
 DRCI
www.ansm.sante.fr