

AMOXICILLINE SODIQUE ET CLAVULANATE DE POTASSIUM POUR INJECTION^{MC}

Infections diverses

Avis transmis au ministre en janvier 2022

Marque de commerce : Amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection

Dénomination commune : Amoxicilline/clavulanate de potassium

Fabricant : Sandoz

Forme : Poudre pour injection intraveineuse

Teneurs : 500 mg – 100 mg, 1 000 mg – 200 mg et 2 000 mg – 200 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement d'infections diverses, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection^{MC} est une association de deux médicaments. L'amoxicilline, un antibiotique, est une aminopénicilline semi-synthétique bactéricide de la famille des bêta-lactamines qui inhibe la synthèse du peptidoglycane, une composante de la paroi cellulaire bactérienne. L'acide clavulanique, une bêta-lactamine, inactive les bêta-lactamases, enzymes responsables de la dégradation de l'amoxicilline et produites par certaines bactéries; il a donc une faible activité antimicrobienne intrinsèque. L'association amoxicilline/clavulanate exerce son activité contre un large spectre de bactéries à Gram positif (tels *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* et *Listeria spp.*) et à Gram négatif (tels *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Proteus spp.*), dont des anaérobies (tels *Bacteroides spp.*). Son activité est dépendante du temps pendant lequel sa concentration est supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI). Toutefois, elle n'a pas d'activité anti-pseudomonale ni contre le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, les organismes atypiques (tels *Mycoplasma legionella*, *Chlamydothila*), les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi ou

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

AmpC (tels *Citrobacter spp.* et *Acinetobacter spp.*). Elle s'administre par voie intraveineuse (I.V.) et est indiquée « pour le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants :

- Infections sévères de l'oreille, du nez et de la gorge (telles une mastoïdite, des infections péri-amygdaliennes, une épiglottite, et une sinusite lorsque celle-ci est accompagnée de signes et symptômes systémiques sévères)
- Exacerbations aiguës d'une bronchite chronique (correctement diagnostiquée)
- Pneumonie acquise en communauté
- Cystite
- Pyélonéphrite
- Infection de la peau et des tissus mous, en particulier une cellulite, des morsures d'animaux, un abcès dentaire grave avec cellulite se répandant
- Infections des os et des articulations, en particulier une ostéomyélite
- Infections intra-abdominales
- Infections des organes génitaux féminins.

Prophylaxie contre les infections associées aux procédures chirurgicales majeures chez les adultes, comme celles touchant les régions ou les systèmes/appareils suivants :

- Tractus gastro-intestinal
- Cavité pelvienne
- Tête et cou
- Voies biliaires ».

Après l'administration I.V., l'amoxicilline et l'acide clavulanique se retrouvent dans la vésicule biliaire, les tissus abdominaux, la peau, la graisse, les tissus musculaires, les liquides synoviaux et péritonéaux, la bile et le pus. Bien qu'ils ne se répartissent pas adéquatement dans le liquide céphalorachidien, ils peuvent traverser la barrière placentaire et sont détectés dans le lait maternel.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation d'Amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection^{MC} par l'INESSS. Toutefois, l'association d'amoxicilline/clavulanate en comprimé ou en suspension orale (Clavulin^{MC} et versions génériques) est inscrite sur les listes des médicaments sans restriction.

Le fabricant demande une indication reconnue pour le paiement qui cible une population plus restreinte que celle de Santé Canada, soit uniquement les personnes atteintes de pneumonie acquise en communauté et ceux ayant une infection de la peau et des tissus mous. Toutefois, à la suite d'une consultation avec des cliniciens, l'INESSS a pris l'initiative d'évaluer la demande pour toutes les indications homologuées. Mentionnons que l'association amoxicilline/clavulanate I.V. est commercialisée depuis plus de 30 ans dans différents pays, surtout en Europe, mais Augmentin^{MC}, le produit innovant, n'a jamais été commercialisé au Canada. Dans ce contexte, Santé Canada a autorisé la commercialisation de l'association amoxicilline/clavulanate I.V. selon la [Ligne directrice – Présentations de drogue fondées sur les données de tierces parties \(Source documentaire et expérience de commercialisation\)](#).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Besoin de santé

Les infections multibactériennes graves sont habituellement traitées par des antibiotiques à large spectre, administrés par voie I.V. L'une des options thérapeutiques remboursées sans restriction est l'association pipéracilline/tazobactam. Bien qu'elle offre une activité anti-pseudomonale, il y a un risque accru de résistance à cette bactérie. D'ailleurs, l'Organisation mondiale de la Santé (WHO 2019) préconise une utilisation limitée de cet antibiotique. Cette approche est globalement déjà implantée en pratique, selon certains guides de traitement locaux répertoriés. En effet, certaines pénicillines et céphalosporines sont maintenant préférées à l'association pipéracilline/tazobactam. Le besoin de nouvelles alternatives à l'association pipéracilline/tazobactam est majoritairement comblé. Toutefois, des options aux spectres d'activité et mécanismes d'action différents sont toujours souhaitables dans un contexte évolutif de résistance aux antibiotiques, telle la résistance des entérobactéries aux céphalosporines de troisième génération (WHO 2021). À cela s'ajoute le besoin d'options supplémentaires en cas d'intolérance, d'allergie ou d'interaction médicamenteuse. Notons que les options en pédiatrie sont limitées et qu'il serait intéressant de disposer d'options thérapeutiques dont l'état des connaissances est bien établi pour ce groupe d'âge.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études de Rosón (2001) et de Vick-Fragoso (2009) soumises par le fabricant ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. En outre, une revue du contexte actuel de prise en charge des conditions médicales visées, dont les algorithmes de traitement antibiotiques européens, a été réalisée par l'INESSS pour le volet clinique de la présente évaluation. Il importe de mentionner que [Santé Canada](#) considère que les études cliniques d'origine qui appuyaient l'autorisation du produit innovant, Augmentin^{MC}, en Europe sont obsolètes. Par conséquent, la présentation reposait essentiellement sur des sources documentaires et l'expérience de commercialisation.

Étude Rosón (2001)

Il s'agit d'un essai de phase III de non-infériorité, monocentrique, à répartition aléatoire et globalement sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association amoxicilline/clavulanate I.V. à celles de la ceftriaxone. Elle a été réalisée sur 378 patients ayant eu un diagnostic de pneumonie acquise en communauté d'intensité modérée à grave. Pour être admis, les patients devaient être âgés d'au moins 16 ans et être hospitalisés. Ils ont été répartis en deux groupes pour recevoir soit l'association amoxicilline/clavulanate à la dose de 2 000 mg – 200 mg I.V. toutes les 8 heures ou la ceftriaxone à la dose de 1 g I.V. toutes les 24 heures pendant au moins 72 heures, puis, en cas d'amélioration significative, l'amoxicilline/clavulanate ou la ceftriaxone intramusculaire, en relais oral. L'utilisation concomitante d'érythromycine était permise selon le jugement du clinicien. Les paramètres d'évaluation sont notamment le taux d'efficacité clinique après 48 heures de traitement, le taux de guérison clinique deux jours après la fin du traitement, le taux de guérison clinique 30 jours après le congé d'hôpital et la mortalité globale définie comme la mortalité de toutes causes dans les 30 jours suivant l'hospitalisation. La taille de l'échantillon a été déterminée pour pouvoir détecter une différence de 15 % sur le taux de guérison clinique. L'analyse est effectuée sur une population en intention de traiter (ITT) qui tient compte de tous les patients répartis aléatoirement et sur une population *per protocol*. Les principaux résultats, obtenus sur la population en ITT, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Rosón (2001)

Paramètre d'évaluation ^a	Amoxicilline/clavulanate I.V. (n = 184)	Ceftriaxone I.V. (n = 194)	Différence (IC95 %) valeur p
Amélioration après 48 heures de traitement ^b	85,3 %	87,1 %	-1,8 % (-8,8 à 5,2 %) p = 0,67 ^c
Guérison 24 à 48 heures après la fin du traitement ^d	79,3 %	80,9 %	-1,6 % (-9,6 à 6,4 %) p = 0,68 ^c
Guérison environ un mois après le congé d'hôpital ^e	73,9 %	74,2 %	-0,3 % (-8,7 à 8,1 %) p = 0,78 ^c
Mortalité globale ^f	10,3 %	8,8 %	nd

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; I.V. : Intraveineux; nd : Non disponible.

- a Ces paramètres d'évaluation portent sur la population en intention de traiter qui regroupe tous les patients répartis aléatoirement. Les résultats sont exprimés en proportion de patients.
- b L'efficacité clinique est évaluée par deux investigateurs à l'insu. Une amélioration est constatée lorsque les symptômes aigus ont clairement régressé.
- c Le résultat obtenu est non statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,05.
- d La guérison est définie par la résolution des signes et symptômes cliniques de pneumonie avec amélioration radiologique
- e La guérison est définie par la résolution des signes et symptômes cliniques et radiologiques de pneumonie.
- f La mortalité globale est définie comme la mortalité de toutes causes dans les 30 jours suivant l'hospitalisation.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude comporte un risque de biais dans tous les domaines évalués selon l'évaluation effectuée à l'aide de l'outil *Revised Cochrane risk-of-bias tool* (Sterne 2019), notamment en raison de l'absence d'insu pour la majorité des paramètres, du processus de répartition aléatoire et des données manquantes.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, sauf pour l'amélioration après 48 heures de traitement qui était à l'insu des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs tels que l'innocuité et certaines évaluations cliniques. Toutefois, compte tenu du caractère objectif de la guérison clinique et de la mortalité globale, le devis ouvert est jugé acceptable.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Les paramètres d'évaluation sont tous jugés adéquats pour cette maladie. Toutefois, le paramètre d'évaluation principal n'est pas clairement identifié dans la publication et on ignore également s'il y a eu des ajustements pour la multiplicité des analyses. Les critères diagnostics et la définition d'efficacité clinique utilisés dans l'étude sont acceptables, selon les cliniciens consultés.
- La marge de non-infériorité sélectionnée de 15 % est plus élevée que celle recommandée par la FDA (FDA 2020), qui est de 12,5 %, mais est tout de même jugée acceptable.
L'analyse est effectuée sur une population en ITT qui tient compte de tous les patients répartis aléatoirement et sur une population *per protocol* qui tient compte de 85 % de la population en ITT. Les 55 patients non considérés comme évaluables et donc exclus de la population *per protocol* avaient majoritairement des pathogènes atypiques ou des infiltrations pulmonaires non infectieuses. On ne connaît pas quelle est l'analyse principale parmi l'analyse ITT et *per protocol*.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient des sujets âgés de 67 ans en moyenne et environ 70 % étaient des hommes. Il y a 73 % des patients qui avaient une maladie sous-jacente, 19 % qui avaient eu recours à un antibiotique avant l'étude et 12 % qui présentaient une bactériémie. Parmi les 323 patients considérés comme évaluable, 36 % présentaient une infection par *Streptococcus pneumoniae*, 9 % *Haemophilus influenzae*, 5 % par un pathogène atypique; aucun pathogène n'a pu être identifié chez 52 % de ceux-ci. Finalement, environ 9 % des patients du groupe amoxicilline/clavulanate I.V. a eu recours à l'érythromycine, comparativement à environ 13 % du groupe ceftriaxone.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec.
- En ce qui a trait au traitement comparateur, il est approprié puisque la ceftriaxone I.V. est l'antibiotique préconisé en pratique, quoiqu'une couverture des pathogènes atypiques par un agent macrolide est recommandée empiriquement. Il importe de mentionner que la dose de 1 g de ceftriaxone utilisée dans cette étude est inférieure à celle de 2 g préconisée en pratique.

Les résultats obtenus montrent une non-infériorité de l'association amoxicilline/clavulanate I.V. par rapport à la ceftriaxone dans la population en ITT en ce qui concerne l'amélioration après 48 heures de traitement, le taux de guérison 24 à 48 heures suivant la fin du traitement et 30 jours après le congé d'hôpital. L'analyse *per protocol*, le taux de mortalité globale et l'analyse de sous-groupe de la population atteinte de pneumonie pneumococcale appuient les résultats sur l'efficacité clinique obtenus selon l'analyse dans la population en ITT.

Somme toute, la portée clinique des résultats est limitée, notamment par le devis ouvert et la dose sous-optimale du comparateur. Les résultats de l'étude corroborent toutefois ceux des données *in vitro* et l'expérience pratique de l'utilisation de l'association amoxicilline/clavulanate pour traiter les infections des voies respiratoires causées notamment par *Streptococcus pneumoniae*.

Étude Vick-Fragoso (2009)

Il s'agit d'un essai de phase III de non-infériorité, multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association amoxicilline/clavulanate I.V. à celles de la moxifloxacine. Elle a été réalisée sur 804 patients de 18 ans ou plus ayant eu un diagnostic d'infection de la peau ou de structure cutanée compliquée depuis moins de 21 jours. Les patients ont été répartis en deux groupes pour recevoir soit l'association amoxicilline/clavulanate à la dose de 1 000 mg – 200 mg I.V. toutes les 8 heures ou la moxifloxacine à la dose de 400 mg I.V. toutes les 24 heures pendant au moins 3 jours, puis l'amoxicilline/clavulanate ou la moxifloxacine en relais oral de 7 à 21 jours, respectivement, selon l'amélioration clinique. Le paramètre d'évaluation principal est la réponse clinique aux jours 14 à 28. Un succès clinique est constaté en cas de résolution complète ou d'amélioration marquée de tous les signes et symptômes sans recours à des antibiotiques additionnels ou alternatifs aux jours 14 à 28 de l'étude. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'IC95 % pour la différence entre les deux traitements est supérieure à -10 %. Les principaux résultats, obtenus sur la population *per protocol* et en ITT, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Vick-Fragoso (2009)

Paramètre d'évaluation ^a	Amoxicilline/clavulanate I.V.	Moxifloxacine I.V.	Différence (IC95 %)
Succès clinique <i>per protocol</i> ^{b,c}	n = 317 84,5 %	n = 315 80,6 %	-3,9 % (-9,41 à 2,18 %)
Succès clinique ITT ^{b,d}	n = 397 74,8 %	n = 406 72,7 %	-2,1 % (-7,56 à 4,31 %)
Succès bactériologique ^e	n = 172 81,4 %	n = 167 76,0 %	-5,4 % (-12,96 à 4,41 %)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; ITT : Intention de traitement; I.V. : Intraveineux.

- a Les résultats sont exprimés en proportion de patients.
- b Un succès clinique est constaté en cas de résolution complète ou d'amélioration marquée de tous les signes et symptômes sans recours à des antibiotiques additionnels ou alternatifs aux jours 14 à 28 de l'étude.
- c Ce paramètre d'évaluation porte sur la population *per protocol* qui regroupe tous les patients répartis aléatoirement ayant reçu au moins une dose de médicament, ayant des critères diagnostiques pleinement documentés d'infection de la peau et des tissus mous compliquée, une adhésion thérapeutique d'au moins 80 % sans déviation du protocole influençant les résultats et sans donnée manquante jugée essentielle. Les patients devaient également ne pas avoir reçu d'agent antimicrobien systémique de façon concomitante durant la phase de traitement et devaient avoir reçu le médicament d'investigation pendant au moins 5 jours (en cas de succès clinique).
- d Ce paramètre d'évaluation porte sur la population en intention de traitement qui regroupe tous les patients répartis aléatoirement ayant reçu au moins une dose de médicament.
- e Le succès bactériologique est défini par l'éradication ou l'éradication présumée des organismes causals dans les cultures de la plaie ou du sang sans superinfection. Ce paramètre d'évaluation porte sur la population microbiologiquement évaluable qui inclut tous les patients de la population *per protocol* ayant un organisme causal isolé initialement et une évaluation microbiologique aux jours 14 à 28 de l'étude.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs tels que l'innocuité, et certaines évaluations cliniques. Toutefois, compte tenu du caractère objectif du succès clinique, le devis ouvert est jugé acceptable.
- La répartition aléatoire ne semble pas avoir été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. Les caractéristiques initiales des patients sont toutefois généralement bien équilibrées entre les groupes, sauf pour la proportion d'hommes, la sévérité selon le score Wilson et la proportion de patients ayant une fasciite nécrosante ou un pied diabétique.
- Les paramètres d'évaluation sont tous jugés adéquats pour cette maladie, mais on ignore s'il y a eu ajustement pour la multiplicité des analyses. Les critères diagnostics et la définition d'efficacité clinique utilisés dans l'étude sont acceptables, selon les cliniciens consultés.
- La marge de non-infériorité sélectionnée de 10 % est appropriée et reflète celle recommandée par la FDA (FDA 2013).
- L'analyse principale est effectuée sur une population *per protocol* qui tient compte seulement de 79 % de la population en ITT. Toutefois, les auteurs ont effectué une analyse secondaire de la population en ITT qui tient compte de tous les patients répartis aléatoirement et ayant reçu au moins une dose de traitement.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient des sujets âgés de 52 ans en moyenne et environ 61 % étaient des hommes. Environ un tiers des patients est atteint d'érysipèle compliqué, un autre tiers d'abcès et près de 42 % sont atteints d'une infection de sévérité IV selon le score de Wilson. De plus, une chirurgie a été effectuée pendant l'étude,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

principalement un débridement local ou un drainage d'abcès chez la moitié des patients dans les deux groupes. Finalement, un organisme aérobic à Gram positif a été détecté chez les trois quarts des patients, principalement *Staphylococcus aureus*.

- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec.
- En ce qui a trait au traitement comparateur, il n'est pas approprié puisqu'en pratique, la moxifloxacine n'est pas considérée comme un traitement empirique de choix, mais plutôt comme une alternative aux céphalosporines et aux pénicillines en cas d'allergie.

Les résultats obtenus montrent une non-infériorité de l'association amoxicilline/clavulanate I.V. en comparaison de la moxifloxacine dans la population *per protocol* en ce qui concerne le succès clinique aux jours 14 à 28. L'analyse en ITT, le succès bactériologique et le succès clinique dans plusieurs sous-groupes appuient les résultats de l'efficacité clinique obtenus selon l'analyse principale. Il importe de mentionner que le succès clinique obtenu dans la population de patients atteints de fasciite nécrosante ou de pied diabétique était moindre que celui obtenu dans la population générale peu importe le traitement utilisé, bien que ces données soient de nature exploratoire.

Somme toute, la portée clinique des résultats est limitée, notamment par le devis ouvert, le choix du comparateur et la variabilité des entités cliniques. Les résultats de l'étude corroborent toutefois ceux des données *in vitro* et l'expérience pratique de l'utilisation de l'association amoxicilline/clavulanate pour traiter les infections de la peau et des tissus mous causées principalement par *Staphylococcus aureus*.

Synthèse des données cliniques recensées

L'efficacité de l'association amoxicilline/clavulanate I.V. n'est pas établie par des études de grande envergure. Par conséquent, une recension non systématique d'écrits scientifiques portant sur ce traitement a été réalisée afin d'apprécier sa capacité à procurer un bénéfice clinique. À cela s'ajoute la recherche d'algorithmes de traitement européens. En plus des deux essais détaillés précédemment et considérés comme pivots par Santé Canada, les publications relevées sont les suivantes :

- Neuf études sur le traitement de la pneumonie acquise en communauté (Chan 1995, Genne 1997, Rosón 2001, Finch 2002, Bansal 2006, Pareek 2008a, Ribeiro 2011, Batard 2018, Dinh 2021). Selon les experts consultés, l'association amoxicilline-clavulanate I.V. ne devrait pas être préconisée d'emblée pour le traitement des pneumonies acquises en communauté nécessitant un traitement hospitalier, vu qu'elle n'améliore pas la couverture du pneumocoque comparativement aux options actuelles (telle l'ampicilline) et ne procure pas de couverture contre les bactéries atypiques. Néanmoins, elle peut être considérée en présence d'*Haemophilus influenzae* ou *Moraxella catarrhalis*, chez les enfants ayant une vaccination incomplète contre *Haemophilus influenzae* de type B, et devrait être préconisée avant l'association pipéracilline/tazobactam pour le traitement d'une pneumonie d'aspiration où une couverture polymicrobienne, entre autres contre les anaérobies, est souhaitée, en l'absence de *Pseudomonas*. À titre informatif, selon les algorithmes internationaux recensés (NICE 2019a, Woodhead 2011, Andrés-Martin 2020, Wiersinga 2016), l'association amoxicilline/clavulanate I.V. est généralement recommandée en présence d'infection à haut risque de mortalité, en cas de pneumonie d'aspiration ou de vaccination incomplète à *Haemophilus influenzae* de type B.
- Quatre études sur le traitement des infections de la peau et des tissus mous (Nussinovitch 1997, Vick-Fragoso 2009, Boamah 2019, Adler 2021). Selon les experts consultés, l'association

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

amoxicilline/clavulanate injectable pourrait être préconisée avant l'association pipéracilline/tazobactam lorsqu'une couverture polymicrobienne, notamment contre les anaérobies, est souhaitée, comme en cas d'infection à la suite d'une morsure, d'une plaie chirurgicale, d'une plaie sacrée ou de pression, d'une cellulite périorbitaire ou d'un abcès dentaire avec cellulite. Cela est d'ailleurs recommandé en Europe (NICE 2019b, 2019c, 2020a, 2020b, Galli 2017, Gillet 2017, Sunderkötter 2019). Elle ne devrait pas remplacer d'emblée les pénicillines anti-staphylocoques ou les céphalosporines de première génération pour les cellulites modérées à sévères, vu son spectre d'activité plus large.

- Aucune étude sur le traitement de l'ostéomyélite. Toutefois, l'association amoxicilline/clavulanate I.V. figure en tant qu'option thérapeutique dans certaines recommandations européennes. Selon l'European Society For Paediatric Infectious Diseases (Saavedra-Lozano 2017), l'association amoxicilline/clavulanate peut être considérée comme traitement empirique I.V. des infections des os et articulations chez les enfants, mais cela est appuyé par peu de données cliniques. De plus, selon les auteurs, cet antibiotique aurait un taux d'effets indésirables rapporté plus élevé que celui des traitements de premier choix comme les céphalosporines de première génération ou les pénicillines anti-staphylocoques, telle la cloxacilline. Ainsi, l'association amoxicilline/clavulanate I.V. est généralement considérée comme une alternative à ces dernières. Toutefois, selon le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (Lorrot 2017), l'association amoxicilline/clavulanate à la dose de 150 mg/kg/jour I.V. est recommandée comme traitement empirique chez les enfants âgés d'au moins 3 mois atteints d'une infection ostéo-articulaire.
- Une seule étude observationnelle sur le traitement des infections sévères de l'oreille, du nez et de la gorge (Shaad 1987). De plus, aucune recommandation provenant d'une société savante internationale et appuyant l'utilisation de l'association amoxicilline/clavulanate I.V. dans ce contexte n'a pu être répertoriée.
- Trois études à répartition aléatoire pour le traitement des exacerbations aiguës d'une bronchite chronique (O'Donovan 1987, Mehta 1991, Pareek 2008b). À titre informatif, l'association amoxicilline/clavulanate I.V. à la dose de 1 000 mg – 200 mg 3 fois par jour figure parmi les antibiotiques de premier choix du National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018a) pour le traitement hospitalier des exacerbations aiguës des maladies pulmonaires obstructives chroniques.
- Trois études sur le traitement d'infections urinaires non compliquées et de pyélonéphrites (Büchi 1988, Fischbach 1989, Verzasconi 1995). L'association amoxicilline/clavulanate I.V., à la dose de 1 000 mg – 200 mg ou 30 mg/kg 3 fois par jour, figure parmi les antibiotiques de premier choix du NICE (NICE 2018b) (en combinaison avec un autre antibiotique) pour le traitement des infections urinaires chez les adultes et enfants âgés d'au moins 3 mois nécessitant un traitement I.V. L'association européenne d'urologie (Bonkat 2021), quant à elle, conclut que l'association amoxicilline/clavulanate I.V. ne devrait pas être donnée empiriquement en cas d'infection urinaire compliquée, vu son taux de résistance actuel. Toutefois, selon un autre auteur, elle pourrait être envisagée avec d'autres antibiotiques pour les infections urinaires causées par des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (Bader 2020).
- Six études sur le traitement des infections intra-abdominales (Yoshioka 1991, Schmitt 1993, Ribas 2010, Vons 2011, Gorter 2015, Daniels 2017). Selon le WSES (Sartelli 2021), l'association amoxicilline/clavulanate I.V. à la dose de 2 000 mg – 200 mg toutes les 6 à 8 heures, associée ou non à la gentamicine à la dose de 5 à 7 mg/kg toutes les 24 heures, est une des options de traitement empirique des appendicites aiguës. Les auteurs mentionnent que les taux élevés de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

résistance, soit plus de 20 %, des entérobactéries à l'association amoxicilline/clavulanate compromettent l'utilité clinique de cet agent comme traitement empirique d'infections graves à bactérie Gram négatif. Concernant la diverticulite compliquée, la perforation du petit intestin, l'ulcère gastroduodéal perforé, la perforation post-traumatique, la cholécystite et la cholangite aiguë, l'association amoxicilline/clavulanate I.V. à la dose de 2 000 mg – 200 mg toutes les 8 heures figure également parmi les traitements antibiotiques empiriques préconisés.

- Cinq études à répartition aléatoire sur le traitement des infections des organes génitaux féminins (Ciranu-Vigneron 1986, Tison 1988, Buisson 1989, Ciranu-Vigneron 1989, Giraud 1989). L'association amoxicilline/clavulanate ne figure pas dans les recommandations britanniques (BASHH 2019) ou européennes (Ross 2017) récentes pour le traitement I.V. de l'atteinte inflammatoire pelvienne. Il s'agit toutefois du traitement empirique de choix pour les endométrites du post-partum selon des recommandations françaises (Faure 2019) (3 à 6 g par jour), vu son spectre d'activité, le profil de tolérance et le passage possible à la voie orale, malgré le faible nombre d'essais publiés qui appuient cette utilisation.
- Neuf études à répartition aléatoire (Tehan 1989, Huam 1997, Yip 1997, Preclik 1999, Saadeddin 2005, Skitarelic 2007, Knight 2019, Ahmed 2020, Khanal 2020) et deux revues systématiques (Lafaurie 2019, Vander Poorten 2020) du traitement prophylactique contre les infections associées aux procédures chirurgicales majeures. En France (Launay 2020), l'utilisation prophylactique de l'association amoxicilline/clavulanate injectable (50 mg/kg) est préconisée pour certaines chirurgies chez les enfants, comme en cas de fracture ouverte de grade II ou III, de traumatisme des voies lacrymales, de chirurgie cervico-faciale avec ouverture buccopharyngée et de chirurgie nasopharyngienne avec méchage. Chez les adultes, la céfazoline demeure l'antibiotique de choix dans la majorité des chirurgies selon les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR 2018). Toutefois, l'association d'une aminopénicilline avec un inhibiteur bêta-lactamase peut être utilisée, notamment pour les plaies cranio-cérébrales, les plaies des voies lacrymales, l'amputation de membre, une exérèse pulmonaire, une chirurgie maxillo-faciale avec ouverture bucco-pharyngée, un prolapsus, une cystectomie, une gastrostomie endoscopique et des scléroses de varices œsophagiennes. En pratique, l'association amoxicilline/clavulanate I.V. remplacerait l'association pipéracilline/tazobactam en cas de chirurgies digestives.

Globalement, la majorité des études comporte des limites méthodologiques. Tout d'abord, plusieurs ont été effectuées avant 1990, soit à une époque où les standards de soins différaient considérablement de la pratique actuelle. Il y a très peu d'études avec des comparateurs appropriés et la majorité n'a pas de procédure d'insu. De plus, il existe une variabilité importante dans ces études en ce qui concerne les éléments suivants : la dose utilisée, la durée de traitement, la définition de réponse clinique et la population à l'étude. De façon générale, les résultats de ces études semblent indiquer que l'association amoxicilline/clavulanate I.V. exerce une activité microbiologique et clinique contre un large spectre de bactéries à Gram positif et à Gram négatif, notamment les microorganismes suivants : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Moraxella catarrhalis* et *Klebsiella pneumoniae*. Il est toutefois difficile de quantifier l'ampleur du bénéfice qui pourrait lui être attribuable. Somme toute, l'INESSS estime que l'ensemble des données et l'expérience clinique acquise mondialement de cette molécule en plusieurs décennies indiquent que cet antibiotique aurait un rôle à jouer dans l'amélioration clinique des patients atteints notamment d'une infection polymicrobienne

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

sans risque d'infection pseudomonale. L'utilisation de l'association amoxicilline/clavulanate I.V. dans ce contexte pourrait permettre de diminuer davantage le recours à l'association pipéracilline/tazobactam.

Innocuité

Dans l'étude de Rosón, le profil d'innocuité n'est pas présenté de façon détaillée. Les auteurs mentionnent que 22,3 % des effets indésirables dans le groupe amoxicilline/clavulanate I.V. sont considérés comme étant liés au traitement, comparativement à 17,5 % de ceux dans le groupe ceftriaxone. Les plus fréquents sont les phlébites (n = 30 contre n = 25, respectivement) et les inconforts gastro-intestinaux (n = 9 contre n = 2, respectivement). Finalement, seuls deux patients ont cessé le traitement en raison d'un effet indésirable.

Dans la publication de Vick-Fragoso, 52 % des patients traités par la moxifloxacine rapportent au moins un effet indésirable, comparativement à 47,9 % de ceux traités par l'association amoxicilline/clavulanate I.V. On rapporte plus d'effets indésirables lors de la phase I.V. comparativement à la prise des traitements par voie orale, et ce, dans les deux groupes. Environ 17 % de ceux-ci ont été considérés comme liés aux traitements. Parmi les plus fréquents, il y a la diarrhée (1,7 contre 2,5 %), les maux de tête (1,5 contre 1,3 %) et la nausée (2,2 contre 0,5 %) dans le groupe moxifloxacine et le groupe amoxicilline/clavulanate, respectivement. Six événements sérieux ont été considérés comme liés à la moxifloxacine et trois à l'association amoxicilline/clavulanate. Ces effets se sont tous résolus avant la fin du traitement. Finalement, il y a eu huit décès dans le groupe moxifloxacine pendant l'étude et trois dans le groupe amoxicilline/clavulanate. Aucun décès n'est considéré comme étant lié au traitement.

Selon la monographie, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'association amoxicilline/clavulanate I.V. sont la diarrhée, les nausées et les vomissements. À cela s'ajoute la candidose muco-cutanée. Un risque de dommage hépatique et de syndrome Stevens-Johnson a été toutefois signalé ainsi qu'un risque de leucopénie et de thrombocytopénie. Ces effets sont toutefois très rares. Mentionnons que les réelles allergies aux pénicillines sont peu fréquentes. Il est donc important de bien évaluer le statut allergique d'un patient rapportant un antécédent de réaction allergique aux pénicillines, avant d'envisager l'utilisation de l'association d'amoxicilline/clavulanate I.V., à l'aide, entre autres, de [l'outil d'aide à la décision en cas d'allergie aux pénicillines de l'INESSS](#).

Finalement, chaque fiole de l'association contient de 31,4 à 125,9 mg de sodium et de 19,6 à 39,3 mg de potassium, selon la concentration du médicament, ce qui devrait être pris en considération chez des patients dont l'état de santé nécessite une restriction sodique ou potassique. La formulation à la proportion de 10:1 permettrait de réduire la concentration de clavulanate et, possiblement, de diarrhée associée. La formulation à ratio 5:1 est toutefois recommandée en cas d'insuffisance rénale.

Somme toute, l'ensemble de ces données suggèrent que l'association amoxicilline/clavulanate I.V. est bien tolérée.

Perspective du patient

Au cours l'évaluation du médicament amoxicilline/clavulanate, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Selon les experts, l'association amoxicilline/clavulanate I.V. est déjà intégrée dans les protocoles de certains centres hospitaliers, notamment pour les infections causées par des organismes producteurs de bêta-lactamases ou polymicrobiennes comme les suivantes : pneumonie d'aspiration, pneumonie acquise en communauté, infections de la peau et des tissus mous, infections abdominales communautaires, infections des voies biliaires, infections articulaires, infections urinaires selon l'antibiogramme et en prophylaxie chirurgicale. La résistance intrinsèque à certains bâtonnets Gram négatif, telles les entérobactéries productrices de bêta-lactamases AmpC, est une contrainte d'utilisation de cet antibiotique en pratique. Les experts préconisent des doses de 2 g I.V. toutes les 8 heures et la formulation à ratio 10:1. Un expert mentionne que certaines infections sérieuses pourraient requérir des fréquences d'administration plus élevées, mais cela est basé sur des données pharmacocinétiques (Carlier 2013, Haeseker 2014). Ainsi, l'antibiotique n'est pas recommandé dans un contexte de choc ou de soins critiques.

En pédiatrie, les recommandations sont similaires à celles de la population adulte, mais l'association amoxicilline/clavulanate I.V. serait surtout préconisée pour les infections de la peau et des tissus mous (p.ex. infection suivant morsure, abcès dentaires graves) et les infections du système oto-rhino laryngologique. De plus, pour les pneumonies acquises en communauté, la conduite demeure de privilégier l'ampicilline ou les céphalosporines I.V. de troisième génération. L'utilisation de l'amoxicilline/clavulanate I.V. est également encadrée chez les prématurés pour certaines infections, comme les pneumonies acquises sous ventilateur, afin d'éviter le recours notamment à l'association pipéracilline/tazobactam.

En pratique, son utilisation pourra être faite vraisemblablement pour la majorité des 13 indications homologuées. Elle sera encadrée par les guides d'antibiogouvernance de chaque établissement, vu son large spectre.

En général, l'inscription de l'association amoxicilline/clavulanate I.V. permettrait de réduire l'utilisation de l'association pipéracilline/tazobactam pour les situations où cette dernière est donnée empiriquement sans suspicion de *Pseudomonas aeruginosa* (p. ex. certaines plaies polymicrobiennes, pneumonies d'aspiration).

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que la valeur thérapeutique de l'association amoxicilline/clavulanate I.V. est reconnue pour l'ensemble des infections ayant reçu l'homologation de Santé Canada. Il importe de mentionner que l'INESSS n'est pas en mesure de quantifier l'ampleur du bénéfice attribuable à ce traitement, vu l'absence de données comparatives de grande envergure, comparativement aux autres antibiotiques utilisés pour traiter ces infections, telles l'association pipéracilline-tazobactam et les céphalosporines de troisième génération.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

JUSTESSE DU PRIX

Les prix soumis des fioles de l'association amoxicilline/clavulanate I.V. et de son principal comparateur, l'association pipéracilline/tazobactam, pour le traitement d'infections diverses se trouvent dans le tableau suivant.

Coûts d'acquisition de l'association amoxicilline/clavulanate I.V. et de son principal comparateur

Médicaments	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition quotidien du traitement ^c
Amoxicilline/clavulanate, Amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection ^{MC}	<u>Adulte ou poids corporel ≥ 40 kg</u> 1 000 mg – 200 mg I.V. toutes les 8 heures jusqu'à 2 000 mg – 200 mg I.V. toutes les 8 à 12 heures	█ \$/fiole 500 mg – 100 mg ^d █ \$/fiole 1 000 mg – 200 mg ^d █ \$/fiole 2 000 mg – 200 mg ^d	<u>Adulte</u> █ à █ \$
	<u>Enfant ou poids corporel < 40 kg</u> <u>Âgé de 3 mois ou plus</u> 75 mg – 15 mg/kg/jour I.V. jusqu'à 150 mg – 15 mg/kg/jour I.V., divisé en 3 prises		<u>Enfant (20 kg)</u> █ à █ \$
	<u>Âgé de moins de 3 mois</u> 50 mg – 10 mg/kg/jour I.V. jusqu'à 100 mg – 10 mg/kg/jour I.V., divisé en 2 prises		<u>Enfant (5 kg)</u> █ à █ \$
COMPARATEUR			
Pipéracilline/tazobactam, Versions génériques	<u>Adulte ou poids corporel ≥ 40 kg</u> 3 g – 0,375 g I.V. toutes les 6 heures	█ \$/fiole 2 g – 0,25 g █ \$/fiole 3 g – 0,375 g █ \$/fiole 4 g – 0,5 g █ \$/fiole 12 g – 1,5 g █ \$/fiole 36 g – 4,5 g	<u>Adulte</u> █ à █ \$
	<u>Enfant ou poids corporel < 40 kg</u> 300 mg – 37,5 mg/kg/jour I.V., divisé en 4 prises		<u>Enfant (20 kg)</u> █ à █ \$
			<u>Enfant (5 kg)</u> █ à █ \$

I.V. : Intraveineux.

- Selon la posologie recommandée par les monographies de produit ou l'usage clinique courant.
- Ces prix proviennent des prix soumis par le fabricant et des contrats d'achat du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal (consulté en septembre 2021).
- Ce coût d'acquisition quotidien (24 heures) du traitement est calculé en incluant les pertes de médicament, selon les données de stabilité des différents produits et leurs teneurs.
- Les prix en vigueur des contrats d'achats du CAG pour les établissements de santé de la région de Montréal sont différents des prix soumis par le fabricant, soit : █ \$ (fiole de 500 mg – 100 mg), █ \$ (fiole de 1 000 mg – 200 mg) et █ \$ (fiole de 2 000 mg – 200 mg).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Le coût d'acquisition quotidien de l'association amoxicilline/clavulanate I.V. est toujours supérieur à celui de la combinaison pipéracilline/tazobactam, variant de 2 à 25 fois plus élevé, selon la dose et la population.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer l'association amoxicilline/clavulanate I.V. à l'association pipéracilline/tazobactam pour le traitement des patients hospitalisés ayant une pneumonie acquise en communauté ou une infection de la peau et des tissus mous et qui ne sont pas admissibles à la formulation orale d'amoxicilline/clavulanate. Cette analyse repose sur l'hypothèse selon laquelle l'efficacité et l'innocuité seraient similaires entre les deux traitements, du fait que ceux-ci font partie de la même classe thérapeutique et que les pathogènes susceptibles visés par ces traitements, pour les deux indications précitées, sont très similaires.

Selon l'INESSS, cette comparaison et les résultats qui en découlent ne peuvent pas être retenus. Cela s'explique par le fait qu'il n'existe pas de données comparatives fiables entre ces traitements pour les deux indications visées par la demande d'inscription du fabricant ni pour l'ensemble de celles ayant reçu l'homologation de Santé Canada qui font l'objet de cet avis. L'hypothèse essentielle à l'analyse de minimisation des coûts, à savoir la reconnaissance d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre les traitements, ne peut donc pas être validée. D'ailleurs, l'INESSS n'a pas été en mesure de produire une analyse permettant d'évaluer l'efficacité avec les données retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Il convient toutefois de noter que certains éléments peuvent favoriser la combinaison amoxicilline/clavulanate I.V. (telle la fréquence d'administration possiblement moins élevée) et d'autres l'association pipéracilline/tazobactam (telle la disponibilité de fioles multidoses).

En somme, l'INESSS n'est pas en mesure de déterminer si le coût d'acquisition quotidien supérieur de l'amoxicilline/clavulanate I.V. comparativement à celui de la pipéracilline/tazobactam, peu importe la dose utilisée et l'âge (ou le poids corporel) du patient, est accompagné de résultats cliniques inférieurs, supérieurs ou égaux par rapport aux modalités actuelles de traitement, y compris et principalement l'utilisation de l'association pipéracilline/tazobactam.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

La résistance aux antibiotiques est préoccupante, en raison de la morbidité, de la mortalité et des coûts qui y sont associés. Il s'agit d'une préoccupation universelle majeure de santé publique qui progresse à une vitesse plus grande que celle du développement de nouveaux antibiotiques. L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) en a d'ailleurs fait une priorité depuis plusieurs années en proposant, entre autres, d'encourager la recherche et de promouvoir l'utilisation judicieuse des antibiotiques.

L'association amoxicilline/clavulanate I.V., avec son activité à large spectre, est une nouvelle option disponible sur le marché canadien. L'INESSS estime que l'accès à cet antibiotique apporterait des bénéfices sur la santé de la population, en raison de sa capacité de limiter davantage l'utilisation de l'association pipéracilline/tazobactam et ainsi préserver son activité contre *Pseudomonas aeruginosa*, un organisme multi-résistant. Cependant, afin de limiter l'émergence de résistances en raison de son large spectre d'activité, l'INESSS est d'avis que l'utilisation de l'association amoxicilline/clavulanate I.V.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

devrait être encadrée par les programmes d'antibiogouvernance en place dans les établissements de santé.

Il importe de mentionner que cet antibiotique a une stabilité courte une fois la fiole reconstituée (60 minutes à la température de 25°C), et qu'il requière la préparation par le personnel infirmier. De plus, il ne peut être utilisé en contexte de soins ambulatoires. Toutefois, la disponibilité de l'association amoxicilline/clavulanate en formulation orale permettrait un relais facile pour les patients ayant notamment une amélioration clinique avec l'injection I.V. Il importe toutefois de mentionner que les différentes concentrations disponibles peuvent mener à des risques d'erreur; la vigilance est donc de mise.

La détermination de la CMI et l'interprétation des résultats des épreuves de diffusion sur disque doivent se faire selon les méthodes du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), comme recommandé dans la monographie du produit. Il est à noter que les points de rupture entre la formulation orale et I.V. de l'association amoxicilline/clavulanate peuvent différer pour certains microorganismes (EUCAST 2021) et de ceux rapportés par le CLSI. L'EUCAST utilise une concentration fixe d'acide clavulanique de 2 mg/l et le CLSI, un ratio fixe 2:1 d'amoxicilline/clavulanate. De surcroît, une épreuve par microdilution de l'EUCAST révèle plus d'isolats résistants qu'un test d'épsilomètre ou test de diffusion sur disque (Gordon 2017). Une incertitude demeure quant aux tests ayant la meilleure prédictivité de l'efficacité clinique (Gordon 2017). Selon les experts consultés, il ne s'agit pas toutefois d'une difficulté majeure pour l'interprétation des tests de sensibilité en pratique.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription sur la *Liste des médicaments – Établissements* de l'association amoxicilline/clavulanate I.V. pour le traitement de la pneumonie acquise en communauté et des infections de la peau et des tissus mous. Elle repose principalement sur les volumes d'achats de l'association pipéracilline/tazobactam par les établissements de santé québécois, à partir de la base de données *Canadian Drug & Hospitals* (CDH) d'IQVIA ainsi que des postulats découlant de l'avis d'experts.

Selon l'INESSS, la méthodologie de cette analyse soumise comporte une limite importante qui rend hasardeuse son interprétation. Cela concerne la manière d'utiliser les volumes d'achats, en termes de fioles, pour estimer la taille du marché. Il est présumé par le fabricant qu'une fiole de pipéracilline/tazobactam, peu importe sa teneur, serait remplacée par une fiole d'amoxicilline/clavulanate. Or, cela n'est pas jugé adéquat étant donné, notamment, que la fréquence d'administration des traitements est différente et que cela ne considère pas la disponibilité de fioles de pipéracilline/tazobactam contenant plusieurs doses.

L'analyse de l'INESSS transforme plutôt les volumes d'achats des fioles de l'association pipéracilline/tazobactam, tirés également de la base de données CDH d'IQVIA, en nombre estimé de jours de traitement. Les hypothèses suivantes ont ainsi été postulées, selon une approximation de l'utilisation de ce produit chez les adultes :

- 4 fioles par jour par patient, soit une administrée toutes les 6 heures, pour les fioles à usage unique de 2, 3 et 4 g;
- 12 g par jour par patient en moyenne pour les fioles multidoses de 12 et 36 g.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Ainsi, un jour de traitement peut être considéré comme équivalent et sert de dénominateur commun. Cela s'appuie sur les hypothèses qui intègrent les considérations de la fréquence d'administration, des doses moyennes estimées et des données de stabilité, qui sont différentes entre les traitements. D'ailleurs, une estimation basée sur des données épidémiologiques n'a pas été jugée réalisable, notamment puisque l'analyse de l'INESSS ne se restreint pas aux deux indications faisant l'objet de la demande du fabricant, mais tente d'inclure tous les usages potentiels prévus dans la monographie officielle. De plus, l'analyse réalisée inclut également les volumes actuels de l'association amoxicilline/clavulanate I.V., selon les données d'achats de la base de données CDH d'IQVIA pour les établissements de santé qui ont déjà introduit l'usage du produit. Les principales hypothèses retenues par le fabricant et l'INESSS sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs alternatives)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de fioles de pipéracilline/tazobactam achetées par les établissements de santé (Québec, 2020) ^a	■	869 087
Nombre de fioles d'amoxicilline/clavulanate I.V. achetées par les établissements de santé au cours des 12 derniers mois ^{a,b}	s. o.	9 415
Nombre moyen de fioles de pipéracilline/tazobactam par jour de traitement Teneurs de 2 g – 0,25 g, 3 g – 0,375 g ou 4 g – 0,5 g Teneur de 12 g – 1,5 g Teneur de 36 g – 4,5 g	s. o.	4 1 0,33
Nombre estimé de fioles de pipéracilline/tazobactam achetées annuellement par les établissements de santé (sur 3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Nombre annuel estimé de jours de traitement par pipéracilline/tazobactam (sur 3 ans)	s. o.	486 263, 499 797 et 513 331
Nombre annuel estimé de jours de traitement par amoxicilline/clavulanate I.V. (sur 3 ans) ^c	s. o.	8 815, 11 658 et 15 132
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché totales d'amoxicilline/clavulanate I.V., advenant son inscription (sur 3 ans) ^d	■, ■ et ■ %	10, 15 et 20 % (±25 %) ^e
Provenance de ses parts de marché	Pipéracilline/tazobactam	Pipéracilline/tazobactam
COÛTS DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CES COÛTS		
Répartition des teneurs d'amoxicilline/clavulanate I.V. Fiole 500 mg – 100 mg (3 fioles par jour) Fiole 1 000 mg – 200 mg (3 fioles par jour) Fiole 2 000 mg – 200 mg (2 ou 3 fioles par jour)	■ % ■ % ■ %	5 % 10 % 85 %
Répartition des posologies attendues pour la teneur de 2 000 mg – 200 mg d'amoxicilline/clavulanate I.V. Toutes les 12 heures (2 fioles par jour) Toutes les 8 heures (3 fioles par jour)	s. o.	25 % (50 %) 75 % (50 %)

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Coût moyen par fiole Amoxicilline/clavulanate I.V. Pipéracilline/tazobactam	█ \$ █ \$	s. o.
Coût moyen par jour de traitement Amoxicilline/clavulanate I.V. (actuel) ^f Amoxicilline/clavulanate I.V. (soumission) ^g Pipéracilline/tazobactam	s. o.	█ \$ █ \$ █ \$

I.V. : Intraveineux; s. o. : Sans objet.

- a Selon la somme des volumes des ventes des différentes teneurs dans la base de données *Canadian Drugstore & Hospital Purchases* (CDH) d'IQVIA.
- b Période comprise entre octobre 2020 et septembre 2021.
- c À partir des données analysées, il est estimé que l'association amoxicilline/clavulanate I.V. représente actuellement environ 1 % du marché et pourrait prendre jusqu'à 3 % à l'an 3 de l'analyse (15 132 jours de traitement comparativement à 513 331 jours de traitement par pipéracilline/tazobactam), dans la situation actuelle où elle n'est pas inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*.
- d Les parts de marché totales incluent celles actuelles de l'association amoxicilline/clavulanate I.V.
- e En analyse de sensibilité, les parts de marchés sont augmentées de 25 % (12,5, 18,8 et 25 %) ou diminuées de 25 % (7,5, 11,3 et 15 %).
- f Les prix en vigueur des contrats d'achats pour les établissements de la région de Montréal sont : █ \$ (fiole de 500 mg – 100 mg), █ \$ (fiole de 1 000 mg – 200 mg) et █ \$ (fiole de 2 000 mg – 200 mg).
- g Les prix soumis par le fabricant à l'INESSS pour l'inscription sur la *Liste des médicaments – Établissements* sont : █ \$ (fiole de 500 mg – 100 mg), █ \$ (fiole de 1 000 mg – 200 mg) et █ \$ (fiole de 2 000 mg – 200 mg).

Selon le fabricant, l'inscription des fioles d'amoxicilline/clavulanate I.V. engendrait des économies sur trois ans de █ \$ pour les établissements de santé.

Comme mentionné plus haut, l'INESSS a effectué sa propre analyse d'impact budgétaire, à partir des mêmes données et avec le même comparateur, mais en incluant des hypothèses différentes, ce qui change de manière importante la structure et les résultats. Les autres différences entre les deux analyses ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées ci-dessous.

- Parts de marché : Considérant que l'analyse d'impact budgétaire réalisée par l'INESSS porte sur l'ensemble des usages cliniques possibles de l'association amoxicilline/clavulanate et en prenant en compte l'avis des experts consultés, les parts de marché du fabricant ont été jugées faibles. L'INESSS a eu accès à des données d'un centre hospitalier universitaire qui utilise l'association amoxicilline/clavulanate I.V. de manière significative, et ce, sur une période de plus de 6 mois. Les parts de marchés attendues pour l'ensemble des établissements ont été estimées à partir de ces données en comparaison de l'usage de l'association pipéracilline/tazobactam dans la même période. Par ailleurs, il est estimé que l'association amoxicilline/clavulanate représente déjà environ 1 % du marché et qu'elle pourrait prendre jusqu'à 3 % à l'an 3 dans la situation actuelle où le produit n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Les parts de marché totales (10, 15 et 20 % sur 3 ans) incluent cet usage actuel de l'amoxicilline/clavulanate.
- Coût des traitements et facteurs influençant ces coûts :
 - Répartition des teneurs d'amoxicilline/clavulanate : Le fabricant prévoit que la majorité des fioles utilisées seront celles de la teneur de █ mg – █ mg. Toutefois, selon les données de CDH d'IQVIA disponibles au moment de l'évaluation, la teneur de 2 000 mg – 200 mg représente la quasi-totalité (environ 85 %) de l'usage. Cela concorde également avec l'avis des experts consultés, à savoir que la fiole au ratio 10:1 serait privilégiée. De plus, il est

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- considéré que pour les teneurs de 500 mg – 100 mg et de 1 000 mg – 200 mg, 3 fioles par jour sont nécessaires, à raison d'une administration toutes les 8 heures.
- Répartition des posologies attendues pour la teneur de 2 000 mg – 200 mg d'amoxicilline/clavulanate : Pour celle-ci, deux posologies sont disponibles, soit toutes les 8 heures (3 fioles par jour) ou toutes les 12 heures (2 fioles par jour). Cependant, à partir des données disponibles, il n'a pas été possible d'estimer la proportion de chacune. Selon l'avis des experts consultés, la posologie toutes les 8 heures serait privilégiée, mais une incertitude demeure puisque certains cliniciens n'ont pas encore l'expérience du produit. L'analyse postule ainsi une répartition 75 %/25 %. Considérant que cela fait varier de manière importante les résultats, une analyse de sensibilité est aussi présentée selon une répartition 50 %/50 %.
 - Coût moyen par jour de traitement : Le coût moyen de traitement par l'association amoxicilline/clavulanate I.V. se base sur les hypothèses discutées antérieurement ainsi que sur les prix des fioles. À cet égard, les prix actuels des fioles d'amoxicilline/clavulanate, basés sur les contrats d'achats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) de la région de Montréal, sont plus faibles que ceux soumis par le fabricant à l'INESSS. Aussi le coût moyen par jour de traitement est-il présenté en utilisant ces deux sources de prix.

De plus, d'autres limites ont été relevées dans les analyses du fabricant et de l'INESSS. Les deux qui nous apparaissent d'importance sont discutées ci-dessous.

- Usage en pédiatrie : Les hypothèses émises reposent sur un usage chez les adultes (ou les personnes ayant un poids corporel supérieur à 40 kg). Il est attendu que l'association amoxicilline/clavulanate soit également utilisée en pédiatrie et vienne remplacer l'association pipéracilline/tazobactam. Toutefois, les hypothèses nécessaires afin d'affiner ainsi l'analyse ont été jugées trop incertaines. Cette omission de considérer la proportion de traitement en pédiatrie pourrait tendre à sous-estimer les résultats de l'impact budgétaire net. En effet, les pertes importantes attendues de l'usage des fioles d'amoxicilline/clavulanate font que les coûts d'acquisition sont comparables entre les adultes et les enfants pour ce traitement. Toutefois, les coûts en pédiatrie concernant l'association pipéracilline/tazobactam sont inférieurs à ceux chez les adultes.
- Inclusion d'autres traitements comparateurs : Il est attendu, étant donné les multiples indications et différents contextes d'usage, que l'association amoxicilline/clavulanate remplace également d'autres antibiotiques, notamment des céphalosporines de troisième génération. À des fins de simplification, ils n'ont pas été considérés dans la présente analyse. L'impact sur les résultats n'est pas connu.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription d'Amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a				
Établissements	1 969 348 \$	3 070 755 \$	4 243 992 \$	9 284 095 \$
Nombre de jours de traitement	41 260	65 060	90 560	196 880
Nombre de fioles	115 064	181 436	252 550	549 050
IMPACT NET				
Établissements	1 493 536 \$	2 320 482 \$	3 199 646 \$	7 013 664 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^b			4 661 531 \$
	Scénario supérieur ^c			8 793 270 \$

- a L'impact brut présenté fait référence au volume et aux coûts de l'association amoxicilline/clavulanate advenant l'inscription du produit, abstraction faite du volume et des coûts associés dans le cas de l'usage actuel. Autrement dit, ce volume et ces coûts sont réputés s'ajouter aux ventes qui auront lieu même si le produit n'est pas inscrit.
- b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction relative des prises de parts de marché de 25 % sur 3 ans (7,5, 11,3 et 15 % au lieu de 10, 15 et 20 %) et d'une répartition alternative des posologies attendues de la teneur 2 000 mg – 200 mg (50 % toutes les 8 heures et 50 % toutes les 12 heures au lieu de 75 %/25 %).
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation relative des prises de parts de marché de 25 % sur 3 ans (12,5, 18,8 et 25 % au lieu de 10, 15 et 20 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 7 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'association amoxicilline/clavulanate I.V. Ces estimations se basent sur des hypothèses selon lesquelles près de 550 000 fioles seraient vendues.

Comme mentionné antérieurement, les fioles d'amoxicilline/clavulanate sont déjà utilisées dans certains établissements de santé et font l'objet de contrats d'achats. Dans la période de 12 mois comprise entre octobre 2020 et septembre 2021, 9 415 fioles ont été achetées. En retenant les prix des contrats du CAG de la région de Montréal au lieu des prix soumis par le fabricant, l'impact budgétaire net sur 3 ans serait plutôt de 589 721 \$ au lieu de 7 M\$.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire l'association amoxicilline/clavulanate I.V. sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- Les données cliniques appuient la reconnaissance de la valeur thérapeutique de l'association amoxicilline/clavulanate I.V. dans le contexte d'infections diverses, bien qu'il soit généralement impossible de quantifier l'ampleur du bénéfice qui pourrait y être attribuable comparativement aux autres antibiotiques.
- L'expérience internationale acquise par les cliniciens depuis plusieurs décennies indique que ce traitement pourrait jouer un rôle dans le traitement d'infections diverses polymicrobiennes.
- L'association amoxicilline/clavulanate I.V. présente un profil d'innocuité acceptable.
- La disponibilité de l'association amoxicilline/clavulanate en formulation I.V et orale permettrait un relais facile.
- En raison du nombre limité d'options thérapeutiques, l'association amoxicilline/clavulanate I.V. comblerait un besoin de santé dans le cas de diverses infections et permettrait de diminuer davantage l'utilisation de l'association pipéracilline/tazobactam et ainsi préserver son activité contre le *Pseudomonas aeruginosa*, organisme multi-résistant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Comparativement à l'association pipéracilline/tazobactam, le coût d'acquisition quotidien de l'association amoxicilline/clavulanate I.V. est toujours supérieur, peu importe la dose ou la population, d'au moins 2 fois et jusqu'à 25 fois.
- L'efficacité de l'association amoxicilline/clavulanate I.V. n'a pu être évaluée, principalement en raison du manque de données d'efficacité et d'innocuité comparatives fiables, par rapport à la pipéracilline/tazobactam ou tout autre antibiotique jugé pertinent.
- L'utilisation de l'association amoxicilline/clavulanate devrait être encadrée par les programmes d'antibiogouvernance en place dans les établissements afin de limiter l'émergence de résistances en raison de son large spectre.
- Une interprétation adéquate des tests de sensibilité est nécessaire afin d'utiliser cet antibiotique à bon escient.
- Des coûts additionnels de 7 M\$ sont attendus sur le budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'inscription de l'association amoxicilline/clavulanate I.V. En retenant les prix des contrats négociés du CAG pour les établissements de la région de Montréal au lieu des prix soumis par le fabricant à l'INESSS, l'impact budgétaire net sur 3 ans serait plutôt de 0,6 M\$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Adler A, Gadot de-Vries I, Amir J, et coll.** Comparative study of parenteral penicillin G vs. amoxicillin-clavulanate for the treatment of dentoalveolar abscess in hospitalized children. *Front Pediatr* 2021;9:700188.
- **Ahmed Z, Uwechue R, Chandak P, et coll.** Prophylaxis of wound infections-antibiotics in renal donation (POWAR): A UK multicentre double-blind placebo controlled randomised trial. *Ann Surg* 2020;272(1):65-71.
- **Andrés-Martín A, Escribano Montaner A, Figuerola Mulet J, et coll.** Consensus document on community-acquired pneumonia in children. *SENP-SEPAR-SEIP. Arch Bronconeumol* 2020;56(11):725-41.
- **Bader MS, Loeb M, Leto D, et coll.** Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med* 2020;132(3):234-50.
- **Bansal A, Singhi SC, Jayashree M.** Penicillin and gentamicin therapy vs amoxicillin/clavulanate in severe hypoxemic pneumonia. *Indian J Pediatr* 2006;73(4):305-9.
- **Batard E, Javaudin F, Kervagoret E, et coll.** Are third-generation cephalosporins associated with a better prognosis than amoxicilline-clavulanate in patients hospitalized in the medical ward for community-onset pneumonia? *Clin Microbiol Infect* 2018;24:1171.
- **Boamah MO, Saheeb BD, Parkins GE, et coll.** A comparative study of the efficacy of intravenous benzylpenicillin and intravenous augmentin in the empirical management of Ludwig's angina. *Ann Afr Med* 2019;18(2):65-9.
- **Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, et coll.** EAU guidelines on urological infections. *EAU Guidelines*. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan Italy 2021.
- **British Association for Sexual Health and HIV – BASHH.** United Kingdom National Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease (2019 Interim Update) [En ligne. Page consultée le 15 novembre 2021] Disponible à : <https://www.bashhguidelines.org/media/1217/pid-update-2019.pdf>.
- **Büchi W, Casey PA.** Experience with parenteral and sequential parenteral-oral amoxicillin/clavulanate (augmentin) in hospitalized patients. *Infection* 1988;16:306-12.
- **Buisson P, Mulard C, Baudet J, et coll.** Traitement des infections génitales hautes de la femme. Étude multicentrique de l'efficacité et de la tolérance comparées de l'association amoxicilline-acide clavulanique et d'une triple association antibiotique. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1989;84(10):699-703.
- **Bruyère F, Dihn A, Sotto A.** Intérêt de l'association amoxicilline-acide clavulanique en urologie : mise au point [Interest of amoxicillin-clavulanic acid combination in urology: An update]. *Prog Urol* 2016;26(8):437-41.
- **Carlier M, Noë M, De Waele JJ, et coll.** Population pharmacokinetics and dosing simulations of amoxicillin/clavulanic acid in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 68:2600.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Chan R, Hemeryck L, O'Regan M, et coll.** Oral versus intravenous antibiotics for community acquired lower respiratory tract infection in a general hospital: open, randomised controlled trial. *BMJ* 1995;310(6991):1360-2.
- **Ciraru-Vigneron N, Barrier J, Becue J, et coll.** Amoxicillin/clavulanic acid ('Augmentin') compared with a combination of aminopenicillin, aminoglycoside and metronidazole in the treatment of pelvic inflammatory disease. *Pharmatherapeutica* 1989;5(5):312-9.
- **Ciraru-Vigneron N, Bercau G, Sauvanet E, et coll.** The drug combination amoxicillin-clavulanic acid compared to the triple combination ampicillin-gentamicin-metronidazole in the treatment of severe adnexal infections. *Pathologie Biologie* 1986;34(5 Pt 2):665-8.
- **Daniels L, Ünlü Ç, de Korte N, et coll.** Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis. *Br J Surg* 2017;104(1):52-61.
- **Dinh A, Ropers J, Duran C, et coll.** Discontinuing β -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2021;397:1195.
- **European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.** Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters (2021). [En ligne. Page consultée le 15 novembre 2021] Disponible à : https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_11.0_Breakpoint_Tables.pdf
- **Faure K, Dessein R, Vanderstichele S, et coll.** Endométrites du post-partum. RPC infections génitales hautes CNGOF et SPILF [Postpartum endometritis: CNGOF and SPILF Pelvic Inflammatory Diseases Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2019;47(5):442-50.
- **Finch R, Schürmann D, Collins O, et coll.** Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(6):1746-54.
- **Fischbach M, Simeoni U, Mengus L, et coll.** Urinary tract infections with tissue penetration in children: cefotaxime compared with amoxicillin/clavulanate. *J Antimicrob Chemother* 1989;24(Suppl B):177-83.
- **Food and Drug Administration.** Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (2013). [En ligne. Page consultée le 15 novembre 2021] Disponible à : <https://www.fda.gov/media/71052/download>.
- **Food and Drug Administration.** Community-Acquired Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (2020). [En ligne. Page consultée le 15 novembre 2021] Disponible à : <https://www.fda.gov/media/75149/download>.
- **Galli L, Venturini E, Bassi A, et coll.** Common community-acquired bacterial skin and soft-tissue infections in children: an intersociety consensus on impetigo, abscess, and cellulitis treatment. *Clin Ther* 2019;41(3):532-51.e17.
- **Genné D, Siegrist HH, Humair L, et coll.** Clarithromycin versus amoxicillin-clavulanic acid in the treatment of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16(11):783-8.
- **Giraud JR, Chartier M, Ciraru Vigneron N, et coll.** A comparison of the efficacy of and tolerance to Augmentin used alone and as one of three drugs used to treat acute upper genital tract infections. Results of a multicentre trial 152 cases. *Contraception Fertilite Sexualite* 1989;17(10):941-8.
- **Gillet Y, Lorrota M, Cohen R, et coll.** Antibiothérapie des infections cutanées. *Archives de Pédiatrie* 2017;24:S30-5.
- **Gordon D.** Chapter 14. Amoxicillin-Clavulanic Acid. In: Grayson, ML, Cosgrove, SE, Crowe, SM, et coll (Eds.). *Kucers' The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs* (7th ed.). CRC Press. 2017:254-80.
- **Gorter RR, van der Lee JH, Cense HA, et coll.** APAC Study Group. Initial antibiotic treatment for acute simple appendicitis in children is safe: Short-term results from a multicenter, prospective cohort study. *Surgery* 2015;157(5):916-23.
- **Haeseker M, Hevenith T, Stolk L, et coll.** Is the standard dose of amoxicillin-clavulanic acid sufficient? *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:38.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Huam SH, Lim JM, Raman S.** Single-dose antibiotic prophylaxis in women undergoing elective caesarean section. *Med J Malaysia* 1997;52:3–7.
- **Khanal P, Guragain RP, Bhusal CL.** Comparison of postoperative infection and graft uptake rate using single dose of intravenous co-amoxiclav versus no antibiotic in children undergoing myringoplasty: A randomized controlled trial. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020;131:109893.
- **Knight M, Chiocchia V, Partlett C, et coll.** Prophylactic antibiotics in the prevention of infection after operative vaginal delivery (ANODE): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393(10189):2395-403.
- **Lafaurie GI, Noriega LA, Torres CC, et coll.** Impact of antibiotic prophylaxis on the incidence, nature, magnitude, and duration of bacteremia associated with dental procedures: A systematic review. *J Am Dent Assoc* 2019;150(11):948-59.e4.
- **Launay E, Haas H.** Antibioprophylaxie en pédiatrie. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2020;33:228-38.
- **Lorrot M, Gillet Y, Gras Le Guen C, et coll.** Antibiotic therapy of bone and joint infections in children: proposals of the French Pediatric Infectious Disease Group. *Arch Pediatr* 2017;24(12S):S36-41.
- **Mehta AP, Phutane L, Patel MH, et coll.** Comparative study of amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid in lower respiratory infections. *J Assoc Physicians India* 1991;39(3):251-3.
- **National Institute for Health and Care Excellence.** Cellulitis and erysipelas – antimicrobial prescribing NICE guideline [NG141] (2019b). [En ligne. Page consultée le 15 novembre 2021] Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng141/resources>.
- **National Institute for Health and Care Excellence.** Chronic obstructive pulmonary disease (acute exacerbation): antimicrobial prescribing NICE guideline [NG114] (2018a). [En ligne. Page consultée le 15 novembre 2021] Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/NG114>.
- **National Institute for Health and Care Excellence.** Diabetic foot problems: prevention and management NICE guideline [NG19] (2019c). [En ligne. Page consultée le 15 novembre 2021] Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng19/chapter/Recommendations#diabetic-foot-infection>
- **National Institute for Health and Care Excellence.** Human and animal bites: antimicrobial prescribing NICE guideline [NG184] (2020a). [En ligne. Page consultée le 15 novembre 2021] Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng184>
- **National Institute for Health and Care Excellence.** Leg ulcer infection: antimicrobial prescribing NICE guideline [NG152] (2020b). [En ligne. Page consultée le 15 novembre 2021] Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng152/chapter/recommendations#choice-of-antibiotic>
- **National Institute for Health and Care Excellence.** Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing NICE guideline [NG138] (2019a). [En ligne. Page consultée le 15 novembre 2021] Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng138/chapter/Recommendations>
- **National Institute for Health and Care Excellence.** Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing NICE guideline [NG111] (2018b). [En ligne. Page consultée le 15 novembre 2021] Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng111/resources/pyelonephritis-acute-antimicrobial-prescribing-pdf-66141593379781>
- **Nussinovitch M, Shalit I, Einhorn M, et coll.** Amoxicillin-clavulanate versus ceftriaxone for the treatment of periorbital cellulitis. *Pediatr Related Topics* 1997;36(1):83-90.
- **O'Donovan C, Rudd R, O'Neill S, et coll.** Augmentin (intravenous then oral) compared with cefuroxime followed by cephalexin for chest infections in hospitalised patients. *Br J Clin Pract* 1987;41(12):1044-52.
- **Pareek A, Kulkarni M, Daga S, et coll.** Comparative evaluation of efficacy and safety of cefotaxime-sulbactam with amoxicillin-clavulanic acid in children with lower respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(16):2751-7.
- **Pareek A, Pednekar S, Prasad H, et coll.** Randomized, multicentre, comparative clinical evaluation of cefuroxime–sulbactam versus amoxicillin–clavulanic acid therapy in the treatment of lower respiratory tract infections. *J Int Med Res* 2008;36(6):1293-304.
- **Preclik G, Grüne S, Leser HG, et coll.** Prospective, randomised, double blind trial of prophylaxis with single dose of co-amoxiclav before percutaneous endoscopic gastrostomy. *BMJ* 1999;319(7214):881-4.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Ribas Y, Bombardó J, Aguilar F, et coll.** Prospective randomized clinical trial assessing the efficacy of a short course of intravenously administered amoxicillin plus clavulanic acid followed by oral antibiotic in patients with uncomplicated acute diverticulitis. *Int J Colorectal Dis* 2010;25(11):1363-70.
- **Ribeiro CF, Ferrari GF, Fioretto JR.** Antibiotic treatment schemes for very severe community-acquired pneumonia in children: a randomized clinical study. *Rev Panam Salud Publica* 2011;29(6):444-50.
- **Rosón B, Carratalà J, Tubau F, et coll.** Usefulness of betalactam therapy for community-acquired pneumonia in the era of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a randomized study of amoxicillin-clavulanate and ceftriaxone. *Microb Drug Resist* 2001;7(1):85-96.
- **Ross J, Guaschino S, Cusini M, et coll.** 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS* 2018;29(2):108-14.
- **Saadeddin A, Freshwater DA, Fisher NC, et coll.** Antibiotic prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy for non-malignant conditions: a double-blind prospective randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(6):565-70.
- **Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, et coll.** Bone and joint infections. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(8):788-99.
- **Sandoz Canada Inc.** Monographie de produit, Amoxicilline sodique et clavulanate de potassium pour injection^{MC}, Boucherville, Canada. 24 mars 2021.
- **Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, et coll.** WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2021;16(1):49.
- **Schaad UB, Pfenninger J, Wedgewood-Krucko J.** Sequential intravenous-oral amoxycillin/clavulanate (Augmentin) therapy in paediatric hospital practice. *J Antimicrob Chemother* 1987;19(3):385-91.
- **Schmitt M, Bondonny JM, Delmas P, et coll.** Antibiothérapie de l'appendicite perforée chez l'enfant: comparaison de l'amoxicilline-acide clavulanique et de l'association benzylpénicilline-nétilmicine-métronidazole. *Pédiatrie* 1993;48(9):633-7.
- **Skitarelić N, Morović M, Manestar D.** Antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head and neck oncological surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 2007;35(1):15-20.
- **Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR).** Antibio prophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes) (2018). [En ligne. Page consultée le 15 novembre 2021] Disponible à : <https://sfar.org/wp-content/uploads/2018/07/Antibio prophylaxie-RFE-mise-a-jour-2018.pdf>
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et coll. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- **Sunderkötter C, Becker B, Eckmann C, et coll.** S2k guidelines for skin and soft tissue infections. Excerpts from the S2k guidelines for "calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults –update 2018. *JDDG* 2019;17(3):345-69.
- **Tehan S, Whittaker J.** A multi-centre double-blind prospective study comparing the efficacy and tolerance of Augmentin with the combination of cephadrine plus metronidazole as surgical prophylaxis. *Surg Res Comm* 1989;6(2):97-105.
- **Tison E, Marpeau L, Pigné A, et coll.** Treatment of acute non-chlamydial salpingitis. Study of the efficacy and tolerance of a single-therapy antibiotic: Augmentin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1988;17(4):513-9.
- **Vander Poorten V, Uyttebroek S, Robbins KT, et coll.** Perioperative antibiotics in clean-contaminated head and neck surgery: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2020;37(4):1360-80.
- **Verzasconi R, Rodoni P, Monotti R, et coll.** Amoxicillin and clavulanic acid versus amoxicillin plus gentamicin in the empirical initial treatment of urinary tract infections in hospitalized patients. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125:1533-9.
- **Vick-Fragoso R, Hernández-Oliva G, Cruz-Alcázar J, et coll.** Efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin vs intravenous/oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. *Infection* 2009;37(5):407-17.
- **Vons C, Barry C, Maitre S, et coll.** Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendicectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9777):1573-9.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, et coll.** Management of community-acquired pneumonia in adults: 2016 guideline update from the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT). *Neth J Med* 2018;76(1):4-13.
- **Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et coll;** Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(Suppl 6):E1-59.
- **World Health Organisation.** Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report (2021). [En ligne. Page consultée le 15 novembre 2021] Disponible à : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027336>.
- **World Health Organisation.** WHO AWaRe Classification Database of Antibiotics for evaluation and monitoring of use (2019). [En ligne. Page consultée le 15 novembre 2021] Disponible à : <https://www.who.int/publications/i/item/WHOEMPIAU2019.11>.
- **Yip SK, Lau TK, Rogers MS.** A study on prophylactic antibiotics in cesarean sections - is it worthwhile? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76(6):547-9.
- **Yoshioka K, Youngs DJ, Keighley MR.** A randomised prospective controlled study of ciprofloxacin with metronidazole versus amoxicillin/clavulanic acid with metronidazole in the treatment of intra-abdominal infection. *Infection* 1991;19(1):25-9.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).