

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

ceftolozane/tazobactam

ZERBAXA 1 g/0,5 g,

poudre pour solution à diluer pour perfusion

Nouvelle(s) indication(s)

Adopté par la Commission de la transparence le 14 décembre 2022

- **β-lactamines Inhibiteurs de β-lactamase**
- **Enfants et adultes**
- **Secteur : Hôpital**

L'essentiel

Avis favorable au remboursement comme chez l'adulte, dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des enfants (de la naissance¹ à moins de 18 ans) atteints d'infection à *P. aeruginosa* sensible au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques.

Quel progrès ?

Comme chez l'adulte, un progrès thérapeutique dans la prise en charge des infections à *P. aeruginosa* sensibles au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

Quelle place du médicament dans la stratégie thérapeutique ?

La HAS a élaboré en juin 2019 des recommandations pour préciser la place des carbapénèmes et de leurs alternatives dans le traitement des infections à entérobactéries et à *P. aeruginosa* chez l'adulte. Dans les indications de l'AMM, l'utilisation des antibiotiques chez l'enfant est largement extrapolée des résultats observés chez l'adulte. Le traitement repose sur des antibiotiques adaptés aux bactéries identifiées ou probables.

¹ Le terme de naissance est défini comme > 32 semaines d'âge gestationnel et ≥ 7 jours après la naissance (cf. RCP ZERBAXA).

Place du médicament

Comme chez l'adulte, il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftolozane/tazobactam comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des entérobactéries résistantes aux C3G.

ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) est un traitement de dernier recours réservé aux enfants dès la naissance et âgés de moins de 18 ans atteints d'infection à *P. aeruginosa* sensible à l'association ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

Synthèse des décisions

SMR	<p>IMPORTANT, comme chez l'adulte, dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des enfants (de la naissance¹ à moins de 18 ans) atteints d'infection à <i>P. aeruginosa</i> sensible au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.</p>
ASMR	<p>ASMR III, comme chez l'adulte, dans la prise en charge des enfants (de la naissance¹ à moins de 18 ans) atteints d'infection à <i>P. aeruginosa</i> sensible au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.</p>
ISP	<p>Oui</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Traitement de dernier recours réservé aux enfants dès la naissance et âgés de moins de 18 ans atteints d'infection à <i>P. aeruginosa</i> sensible à l'association ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.</p>
Population cible	<p>La population cible pédiatrique de ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) peut donc être estimée à environ 200 patients par an. Il s'agit de la limite supérieure de la population cible mais celle-ci pourrait toutefois être amenée à évoluer en fonction de l'épidémiologie de la résistance aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine).</p>

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée	8
2.2 Prise en charge actuelle et couverture du besoin médical	9
2.3 Comparateurs cliniquement pertinents	12
3. Synthèse des données cliniques	17
3.1 Introduction	17
3.2 Synthèse des données d'efficacité	17
3.3 Profil de tolérance	24
3.4 Données d'utilisation (issues de l'ATU ou de l'accès précoce)	25
3.5 Données relatives à la praticité ou commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins (impact organisationnel)	25
3.6 Programme d'études	25
4. Discussion	26
5. Conclusions de la Commission	27
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	27
5.2 Service Médical Rendu	29
5.3 Amélioration du Service Médical Rendu	30
5.4 Population cible	31
6. Autres Recommandations de la Commission	32
7. Annexe	33

1. Contexte

Nature de la demande	Extension d'indication pédiatrique													
Demandeur	MSD France													
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)													
DCI (code ATC)	ceftolozane / tazobactam (J01DI54)													
Présentation concernée*	ZERBAXA 1 g/0,5 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion – 10 flacons en verre de 20 ml (CIP : 34009 300 362 3 5)													
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18 septembre 2015 Date des rectificatifs et teneur : – 25/07/2022 : variation II/036 : Extension de son AMM aux patients pédiatriques dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées, des pyélonéphrites aiguës et des infections urinaires compliquées.													
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH)													
Indication de l'AMM concernée par la demande	<p>« ZERBAXA est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes et pédiatriques (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Infections intra-abdominales compliquées (voir rubrique 4.4 du RCP) ; – Pyélonéphrites aiguës ; – Infections urinaires compliquées (voir rubrique 4.4 du RCP). <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens. »</p> <p>Le laboratoire sollicite le remboursement de la spécialité ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) dans le périmètre restreint suivant : dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients adultes et enfants (de la naissance à 18 ans) atteints d'infection à <i>P. aeruginosa</i> sensible au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.</p>													
Posologie en pédiatrie (de la naissance* à moins de 18 ans)	<p>La dose recommandée en administration intraveineuse pour des patients pédiatriques présentant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) > 50 mL/min/1,73 m² est présentée par type d'infection dans le Tableau I.</p> <p>Tableau I. Dose pour administration intraveineuse de ZERBAXA en fonction du type d'infection chez les patients pédiatriques (de la naissance* à moins de 18 ans) ayant un DFGe** > 50 mL/min/1,73 m²</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Type d'infection</th> <th>Dose</th> <th>Fréquence d'administration</th> <th>Durée de perfusion</th> <th>Durée de traitement</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infection intra-abdominale compliquée***</td> <td>20 mg/kg ceftolozane/ 10 mg/kg tazobactam jusqu'à une dose maximale de 1 g</td> <td>Toutes les 8 heures</td> <td>1 heure</td> <td>5-14 jours *****</td> </tr> </tbody> </table>				Type d'infection	Dose	Fréquence d'administration	Durée de perfusion	Durée de traitement	Infection intra-abdominale compliquée***	20 mg/kg ceftolozane/ 10 mg/kg tazobactam jusqu'à une dose maximale de 1 g	Toutes les 8 heures	1 heure	5-14 jours *****
Type d'infection	Dose	Fréquence d'administration	Durée de perfusion	Durée de traitement										
Infection intra-abdominale compliquée***	20 mg/kg ceftolozane/ 10 mg/kg tazobactam jusqu'à une dose maximale de 1 g	Toutes les 8 heures	1 heure	5-14 jours *****										

	ceftolozane/0,5 g tazobactam****			
Infection urinaire compliquée Pyélonéphrite aiguë	20 mg/kg ceftolozane/ 10 mg/kg tazobactam jusqu'à une dose maximale de 1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam****	Toutes les 8 heures	1 heure	7-14 jours *****
	<p>*Défini comme > 32 semaines d'âge gestationnel et ≥ 7 jours après la naissance. ** DFGe estimé à l'aide de la formule de Bedside Schwartz. ***À utiliser en association avec le métronidazole si des bactéries anaérobies sont suspectées. ****Les enfants pesant > 50 kg ne doivent pas dépasser la dose maximale de 1 g de ceftolozane / 0,5 g de tazobactam. *****La durée totale du traitement indiquée peut inclure ZERBAXA en administration intraveineuse suivi d'un traitement oral approprié.</p>			
Classe pharmacothérapeutique	Antibiotique : – ceftolozane : céphalosporine de 3ème génération – tazobactam : inhibiteur de bêta-lactamases			
Mécanisme d'action	Activité <i>in vitro</i> sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , sur les entérobactéries des infections communautaires (<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Salmonella spp...</i>) et sur les entérobactéries « nosocomiales » productrices de céphalosporinases (<i>Citrobacter koseri</i> , <i>Morganella morganii</i> , et <i>Serratia marcescens...</i>).			
Information à l'international	ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) a l'AMM aux USA dans cette extension d'indication pédiatrique. Parmi les pays européens, il est pris en charge en Allemagne et des demandes de prises en charge sont en cours au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie.			
Rappel du libellé des autres indications AMM	ZERBAXA est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes (18 ans ou plus) (voir rubrique 5.1 du RCP) : – Infections intra-abdominales compliquées (voir rubrique 4.4 du RCP) ; – Pyélonéphrites aiguës ; – Infections urinaires compliquées (voir rubrique 4.4 du RCP) ; – Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.			
Rappel des évaluations précédentes	Avis de la Commission du 22 janvier 2020 : – Réévaluation : ZERBAXA est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes : – infections intra-abdominales compliquées ; – pyélonéphrites aiguës ; – infections urinaires compliquées. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens. – Extension d'indication : ZERBAXA est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes : – Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM).			

Conclusions :

- **SMR Important** dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infection à *P. aeruginosa* sensible au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.
- **SMR Insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.
- ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) est susceptible d'avoir un **impact sur la santé publique**
- **ASMR III** dans la prise en charge des infections à *P. aeruginosa* sensibles au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.
- **Place dans la stratégie thérapeutique** : La HAS a publié en juin 2019 des recommandations sur l'antibiothérapie des infections à entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte précisant la place des carbapénèmes et de leurs alternatives. Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftolozane/tazobactam comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des entérobactéries résistantes aux C3G. ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) est un traitement de dernier recours réservé aux patients atteints d'infection à *P. aeruginosa* sensible au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.
- Autres recommandations : Compte tenu des caractéristiques du produit et de la nécessité de restreindre exclusivement son utilisation en dernier recours afin de le préserver, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique, avec réévaluation systématique au bout de 48h après le début du traitement.

Evaluation par la Commission

Date de validation administrative* : 19 octobre 2022.

Date d'examen et d'adoption : 14 décembre 2022.

Contributions de parties prenantes : Non

Expertise externe : Non

2. Environnement médical^{2,3,4}

Dans les indications de l'AMM, l'utilisation des antibiotiques chez l'enfant est largement extrapolée des résultats observés chez l'adulte. Le traitement repose sur des antibiotiques adaptés aux bactéries identifiées ou probables.

2 CMIT. Infections à entérobactéries. In E. PILLY : ALINEA Plus Ed ; 2018 : pp 320- 322

3 Ministère du travail de l'emploi et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. 2011

4 HAS. Avis de la CT relatif à ZAVICEFTA en date du 22/01/2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT-18198_ZAVICETFA_PIC_REEV_AvisDef_CT18198.pdf

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée

Description des maladies ciblées

2.1.1 Infections intra-abdominales compliquées (IIAc)

Les infections intra-abdominales sont une des urgences digestives les plus fréquentes et une des premières causes de choc septique. Elles constituent un mélange d'infection de conditions de survenue et de pronostic très différents, et sont avant tout des péritonites ainsi que des abcès localisés secondaires à la perforation d'un organe creux. Le pronostic est très dépendant de la rapidité de la mise en route d'un traitement médico-chirurgical efficace mais dépend aussi du terrain sur lequel ce type d'infection se développe. Les espèces bactériennes les plus fréquemment responsables sont les bacilles aérobies à Gram (-) (en particulier les entérobactéries, notamment *Escherichia coli*), les anaérobies (notamment *Bacterioides fragilis*) et à moindre degré les cocci à Gram (+) aérobies (notamment les entérocoques).

L'antibiothérapie probabiliste, associée à la chirurgie lorsqu'elle est nécessaire, doit tenir compte de ces cibles.

En première intention et dans les formes peu sévères, le traitement probabiliste doit cibler les entérobactéries et les germes anaérobies.

Dans les péritonites communautaires de l'adulte, plus de 75% des entérobactéries isolées sont sensibles à l'association fixe amoxicilline-acide clavulanique (AMC). Les souches résistantes à l'AMC restent sensibles dans 90 à 100 % des cas aux aminosides et aux C3G. En France, la prévalence des EBLSE dans les prélèvements des péritonites communautaires de l'adulte est faible et ne doit pas être prise en compte dans le traitement initial.

Il est recommandé de traiter en probabiliste une infection intra-abdominale communautaire sans signes de gravité par l'une des associations suivantes : C3G non active sur *P. aeruginosa* (céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone) et métronidazole (ou ornidazole) ; ou amoxicilline-acide clavulanique et amikacine.

→ Recommandations pour les infections intra-abdominales en pédiatrie⁵

La littérature est peu abondante, et souvent de mauvaise qualité. Les données ne permettent pas de recommander une antibiothérapie plutôt qu'une autre. Néanmoins, il est fondamental en première intention de choisir un antibiotique actif sur les bacilles à Gram négatif et les germes anaérobies comme l'association amoxicilline/acide clavulanique ou pipéracilline/ tazobactam. La connaissance de l'écologie bactérienne locale des *Escherichia coli* (résistance à l'amoxicilline/acide clavulanique) pourra orienter ce choix. La toxicité otologique des aminosides chez des enfants ne doit pas être méconnue. L'utilisation en première intention des carbapénèmes est à proscrire, du fait du risque de l'émergence de résistance, et a fortiori l'ertapénème du fait de son inefficacité sur *Pseudomonas aeruginosa* et les entérocoques. En cas de présence de facteurs de gravité (défaillance viscérale, comorbidités), ou en cas d'échec thérapeutique, il faut prendre en compte *Pseudomonas aeruginosa*.

⁵ Prise en charge des infections intra-abdominales. Recommandations d'experts. P. Montravers, H. Dupont, M. Leone, JM Constantin, P-M Mertes, P-F Laterre, et al. SFAR, 2015.

2.1.2 Infections des voies urinaires compliquées (IVUc), dont les pyélonéphrites

Les infections urinaires (IU) correspondent à différentes situations associant des signes cliniques, locaux ou généraux, et des signes biologiques. Elles sont le plus souvent bénignes, mais peuvent être graves en cas d'atteinte parenchymateuse (pyélonéphrites, prostatites) ou si elles surviennent sur un terrain particulier. Cliniquement, il convient de distinguer :

- les IU « simples » encore appelées IU non compliquées. En pratique, elles ne concernent que les femmes sans terrain particulier ;
- les IU « compliquées », pour lesquelles existent, non pas nécessairement une complication constituée, mais au moins un facteur de risque de complication pouvant rendre l'infection plus sévère et le traitement plus complexe ;
- qu'elle soit initialement simple ou compliquée, l'IU peut en cas de localisation parenchymateuse s'accompagner d'un sepsis sévère et engager le pronostic vital.

Les facteurs de risque de complication des infections urinaires sont :

- une pathologie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte urologique récent...) ;
- une situation pathologique particulière (diabète, immunodépression, insuffisance rénale...) ;
- un terrain physiopathologique particulier (sujet âgé ayant une comorbidité, grossesse, homme).

Par définition, les infections urinaires chez l'homme sont compliquées et toute cystite chez l'homme doit être considérée et traitée, sauf cas exceptionnel, comme une prostatite aiguë. Les espèces bactériennes les plus fréquemment responsables d'infection urinaire sont les entérobactéries. *E. coli* est le plus souvent isolé, toutes formes cliniques confondues et quels que soient l'âge et le sexe du patient, devant *Proteus mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*.

L'antibiothérapie probabiliste doit tenir compte de ces cibles. Concernant les pyélonéphrites et les prostatites, le traitement probabiliste de référence est une C3G (parentérale) ou une fluoroquinolone (per os ou parentérale, uniquement chez l'adulte). L'ajout d'un aminoside est recommandé pour les formes les plus sévères d'infection urinaire (sepsis grave, pyélonéphrites sur obstacle, ...) ; cet ajout sécurise en partie le risque d'échec en cas d'*E. coli* BLSE (5% des souches communautaires sont résistantes aux C3G), les souches françaises restant sensibles aux aminosides dans environ 50 % des cas.

En cas de signes de gravité ou geste urologique urgent, les carbapénèmes peuvent être envisagés en dernier recours (en association avec un aminoside en cas de choc septique). En cas d'infection nosocomiale sévère à risque de bactéries multirésistantes (BMR), le traitement probabiliste est basé sur l'association carbapénèmes + aminosides.

2.2 Prise en charge actuelle et couverture du besoin médical

Le traitement de ces infections réside dans une antibiothérapie adaptée aux bactéries identifiées ou probables et à leur niveau de résistance. Il existe de nombreux choix possibles dépendant du contexte clinique et du niveau de résistance.

Pour les bactéries à Gram négatif aérobies (entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa*), le besoin thérapeutique est actuellement couvert par les antibiotiques de la classe des β -lactamines, des fluoroquinolones et des aminosides. Cependant, l'émergence de résistances (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*) est un problème préoccupant. En effet, certaines entérobactéries (en particulier *Enterobacter aerogenes*, *E. coli* et *K. pneumoniae*) sont capables de produire des bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) les rendant résistantes à la plupart des β -lactamines, à l'exception des carbapénèmes. Les résistances acquises aux carbapénèmes sont rares (< 1 % des

entérobactéries), mais sont de plus en plus identifiées en France depuis 2009. Elles concernent en général des souches de *K. pneumoniae* (ou plus rarement *E. coli*) productrices de carbapénémases, parfois à l'origine d'épidémies dans certains hôpitaux français. Les possibilités thérapeutiques sont alors très restreintes, en raison d'une résistance à quasiment tous les antibiotiques de la famille des β -lactamines. Dans ces situations, des antibiotiques comme la colistine (voire la tigécycline) restaient l'une des seules possibilités thérapeutiques.

Parmi les nouveaux antibiotiques⁶ cinq antibiotiques de dernier recours ciblant ces situations cliniques ont été mis à disposition, mais seuls ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) et ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) disposent d'une AMM en pédiatrie (cf. Annexe):

- RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) pour les infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes notamment par production de carbapénémases de type KPC⁷,
- VABOREM (méro-pénème/vaborbactam) pour les infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes notamment par production de carbapénémases de type KPC⁸,
- ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam), pour les infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes notamment par production de carbapénémases de type KPC ou OXA-48⁹,
- ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) pour les infections à *P. aeruginosa* résistantes aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes¹⁰
- FETCROJA (cefidérocol) pour le traitement des patients atteints d'infection à bactéries à Gram négatif multirésistante (notamment en cas d'entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo- β -lactamases [NDM, VIM, IMP]) et lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable¹¹.

Ces entérobactéries multirésistantes font l'objet d'une surveillance particulière en France. Le Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 souligne l'importance de réduire la pression sélective des classes d'antibiotiques les plus génératrices de résistances à savoir les carbapénèmes, les quinolones et les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G).

Selon le Haut Conseil de Santé Publique, "face à une infection documentée à BLSE ou fortement suspectée de l'être, il conviendra de privilégier l'usage de molécules autres que les carbapénèmes ; l'utilisation des carbapénèmes étant réservée à la prise en charge des infections sévères. Il convient de garder à l'esprit que l'usage des carbapénèmes est une fausse bonne solution – solution efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle mais solution à haut risque de favoriser le développement de carbapénémases (risque valant à l'échelon individuel et collectif)".

Parmi la liste des germes résistants établie par l'OMS, la résistance aux carbapénèmes est considérée comme une priorité critique (cf. Tableau II de l'OMS)¹².

6 Mathieu R., Dubée V. Nouveaux antibiotiques. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/aru/nouveaux-antibiotiques>.

7 Cf. Avis de la Commission de la Transparence du 23 septembre 2020 relatif à la spécialité RECARBRIO. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3211570/fr/recarbrio.

8 Cf. Avis de la Commission de la Transparence du 22 janvier 2020 relatif à la spécialité VABOREM. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152689/fr/vaborem.

9 Cf. Avis de la Commission de la Transparence du 22 janvier 2020 relatif à la spécialité ZAVICEFTA. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152692/fr/zavicefta.

10 Cf. Avis de la Commission de la Transparence du 22 janvier 2020 relatif à la spécialité ZERBAXA. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152698/fr/zerbaxa.

11 Avis de la Commission de la Transparence du 20 janvier 2021 relatif à la spécialité FETCROJA. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3234207/fr/fetcroja-cefiderocol

12 Communiqué OMS. L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques. 27 février 2017. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. [Consulté le 17/11/2020].

Tableau II. Liste prioritaire de l'OMS des bactéries résistantes aux antibiotiques

Priorité	Pathogènes	Résistance
1. Critique	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapénèmes
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapénèmes
	<i>Enterobacteriaceae*</i>	Carbapénèmes, céphalosporines de 3ème génération
2. Elevée	<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycine
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Méthicilline, vancomycine
	<i>Helicobacter pylori</i>	Clarithromycine
	<i>Campylobacter spp.</i>	Fluoroquinolones
	<i>Salmonella spp.</i>	Fluoroquinolones
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Céphalosporines de 3ème génération, fluoroquinolones
3. Moyenne	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pénicilline
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilline
	<i>Shigella spp.</i>	Fluoroquinolones

*Incluant *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.* et *Serratia spp.*

En conclusion, bien qu'il existe des antibiotiques pour le traitement des infections suspectées ou documentées à EBLSE ou à *Pseudomonas aeruginosa*, l'émergence d'infection grave rare résistante aux antibiotiques de la classe des carbapénèmes (antibiotiques de derniers recours) est préoccupante. Aussi, il persiste actuellement un besoin important à disposer de nouveaux antibiotiques avec des profils d'efficacité, de tolérance et de résistance améliorés en particulier chez l'enfant.

En effet, parmi les cinq nouveaux antibiotiques de derniers recours (ZAVICEFTA, ZERBAXA, FETCROJA, VABOREM et RECARBRIO) approuvés récemment chez l'adulte pour le traitement des infections résistantes aux carbapénèmes, seuls ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) et ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) disposent d'une AMM en pédiatrie.

A cet égard, ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) qui dispose d'une AMM chez l'enfant (désormais dès la naissance), participe au même titre que ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) à la couverture du besoin thérapeutique identifié chez l'enfant.

2.3 Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) dans son extension d'indication chez l'enfant de la naissance à moins de 18 ans sont les médicaments utilisés chez les patients adultes, et pédiatriques âgés dès la naissance, dans le traitement des infections suivantes : infections intra-abdominales compliquées (IIAc) et infections des voies urinaires compliquées (IVUc), dont les pyélonéphrites aiguës.

2.3.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
TYGACIL (tigécycline) Pfizer Et ses génériques	Adulte et enfant âgé de 8 ans et plus : <ul style="list-style-type: none"> – infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM), à l'exclusion des infections du pied chez les patients diabétiques – infections intra-abdominales compliquées (IIAc). TYGACIL ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée. 	20/07/2016 Extension d'indication pédiatrique	Important dans l'extension d'indication aux enfants âgés de 8 ans et plus, dans les seules situations cliniques restreintes que sont les infections de la peau et des tissus mous et les infections intra-abdominales dans leurs formes cliniques compliquées, à germes sensibles à la tigécycline et en l'absence d'alternative thérapeutique adaptée.	ASMR V dans la prise en charge.
COLIMYCINE (colistiméthate sodique) Sanofi-Aventis Et ses génériques	Adultes et enfants dont les nouveau-nés : infections sévères dues à des bactéries aérobies à Gram négatif sensibles, chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées	06/12/2017 Renouvellement	Important	Sans objet
INVANZ (ertapénème) MSD France	Enfant (âgé de 3 mois à 17 ans) et adulte pour le traitement des infections suivantes lorsqu'elles sont dues à des espèces bactériennes connues pour être sensibles ou possiblement sensibles à l'ertapénème et lorsqu'un traitement parentéral est nécessaire : <ul style="list-style-type: none"> – Infections intra-abdominales – Pneumonies communautaires – Infections gynécologiques aiguës 	23/07/2003 Inscription	Important	ASMR V dans la prise en charge actuelle des pneumonies communautaires, des infections gynécologiques aiguës et des infections intra abdominales

	<ul style="list-style-type: none"> – Infections de la peau et des tissus mous du pied chez le diabétique <p>Chez l'adulte en prophylaxie des infections postopératoires en chirurgie colorectale (voir rubrique 4.4).</p>			
<p>MERONEM (méro pénème) <i>Pfizer</i> Et ses génériques</p>	<p>Adulte et enfant de 3 mois ou plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pneumonies sévères, y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique, – Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose, – Infections des voies urinaires compliquées, – Infections intra-abdominales compliquées, – Infections intra- et post-partum, – Infections compliquées de la peau et des tissus mous, – Méningites bactériennes aiguës. <p>MERONEM peut être utilisé pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée.</p> <p>Traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus.</p>	<p>21/11/2018</p> <p>Renouvellement</p>	<p>Important</p>	<p>ASMR IV dans la prise en charge des infections broncho-pulmonaires dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et/ou à <i>Burkholderia cepacia</i> associées à la mucoviscidose.</p> <p>En l'absence de démonstration d'une supériorité du méropénème par rapport aux autres carbapénèmes, les spécialités MERONEM n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de ces indications par rapport aux autres carbapénèmes.</p>
<p>NEGABAN (témocilline) <i>Eumedica SA</i></p>	<p>Adultes et enfants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites) ; – des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies. 	<p>01/04/2015</p> <p>Inscription</p>	<p>Important</p>	<p>ASMR V par rapport aux antibiotiques actuellement recommandés dans la prise en charge</p>
<p>RECARBRIO (imipénème/ cilastatine/ relebactam) <i>MSD France</i></p>	<p>Le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez les adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibiotiques.</p>	<p>23/09/2020</p> <p>Inscription</p>	<p>Important uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infection à entérobactéries sensibles à l'association imipénème/cilastatine/relebactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC.</p>	<p>ASMR III dans la prise en charge des infections à entérobactéries sensibles à l'association imipénème/ cilastatine/ relebactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.</p>

			Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.	
<p>TAZOCILLINE (pipéracilline/ tazobactam)</p> <p><i>Pfizer</i></p> <p>Et ses génériques</p>	<p>Adultes et enfants de plus de 2 ans (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP).</p> <p><i>Adultes et adolescents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pneumonies sévères y compris pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique, - Infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites), - Infections intra-abdominales compliquées, - Infections compliquées de la peau et des tissus mous (y compris infections du pied chez les patients diabétiques). <p>Traitement des patients présentant une bactériémie associée à l'une des infections listées ci-dessus ou susceptible de l'être.</p> <p>Enfants âgés de 2 à 12 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infections intra-abdominales compliquées <p>Ce médicament peut être utilisé dans la prise en charge des enfants neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne</p>	<p>02/03/2016</p> <p>Renouvellement</p> <p>Extension chez les enfants âgés de 2 à 12 ans</p>	Important	Sans objet
<p>TIENAM (imipénème/ cilastatine)</p> <p><i>MSD France</i></p> <p>Et ses génériques</p>	<p>Adulte et enfant de 1 an et plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - infections intra-abdominales compliquées, - pneumonies sévères, incluant les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique, - infections intra-partum et post-partum, - infections urinaires compliquées, - infections compliquées de la peau et des tissus mous. <p>TIENAM peut être utilisé chez les patients neutropéniques présentant une fièvre dont l'origine bactérienne est suspectée.</p> <p>Traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections citées ci-dessus.</p>	<p>20/04/2016</p> <p>Renouvellement</p>	Important	ASMR II dans la prise en charge des infections sévères et les infections à germes multi-résistants

<p>VABOREM (méropénème/ vaborbactam) <i>Menarini</i></p>	<p>Adulte :</p> <ul style="list-style-type: none"> – infections des voies urinaires compliquées (IUc), y compris les pyélonéphrites ; – infections intra-abdominales compliquées (IIAc) ; – pneumonies nosocomiales (PN), y compris les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM). <p>Traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections listées ci-dessus. VABOREM est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.</p>	<p>22/01/2020 Inscription</p>	<p>Important uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infection à entérobactéries sensibles à l'association méropénème/vaborbactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC.</p> <p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.</p>	<p>ASMR III dans la prise en charge des infections à entérobactéries sensibles à l'association méropénème/vaborbactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.</p>
<p>FETCROJA (céfidérol) <i>Shionogi SAS</i></p>	<p>Traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>	<p>20/01/2021 Inscription</p>	<p>Important uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infection à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP]) et lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable.</p> <p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations, dont les infections à <i>Acinetobacter baumannii</i> ou <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, dans l'attente de données complémentaires.</p>	<p>ASMR IV dans la prise en charge des patients atteints d'infection à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP]) lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable</p>
<p>ZAVICEFTA Ceftazidime/avibactam <i>Pfizer</i></p>	<p>Adultes et enfants âgés de 3 mois et plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Infections intra-abdominales compliquées (IIAc), – Infections des voies urinaires compliquées (IVUc), dont les pyélonéphrites, – Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM). 	<p>7/07/2021 Extension pédiatrie</p>	<p>Important uniquement en dernier recours pour le traitement des enfants âgés de 3 mois à moins de 18 ans atteints d'infection à entérobactéries sensibles à l'association ceftazidime/ avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par</p>	<p>Comme chez l'adulte, ASMR III chez les enfants âgés de 3 mois à moins de 18 ans atteints d'infection à entérobactéries sensibles à l'association ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou</p>

<p>Traitement des patients adultes présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections listées ci-dessus.</p> <p>ZAVICEFTA est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes, et pédiatriques âgés de 3 mois et plus, pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP).</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>		<p>production de carbapénémases de type KPC ou OXA-48.</p> <p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.</p>	<p>impipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.</p>
--	--	---	---

Les médicaments listés dans le tableau ci-dessus sont tous pris en charge.

2.3.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau.

Dans l'indication d'AMM pour laquelle le laboratoire revendique le remboursement, comme chez l'adulte, les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) sont les spécialités ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam), COLIMYCINE (colistiméthate sodique) et TYGACIL (tigécycline) et leurs génériques.

3. Synthèse des données cliniques

3.1 Introduction

Conformément aux recommandations européennes sur le développement clinique des médicaments indiqués pour le traitement des infections bactériennes (EMA/CHMP/187859/2017), une démonstration d'efficacité dans des circonstances spécifiques chez l'adulte peut être extrapolée pour être utilisée dans les mêmes circonstances chez l'enfant.

De plus, lorsque des données non cliniques chez l'adulte sont disponibles pour identifier un dosage approprié chez l'enfant, les études doivent viser l'évaluation de la pharmacocinétique et de la sécurité du médicament chez l'enfant. Ainsi, aucune étude d'efficacité n'est requise chez les enfants, car l'efficacité peut être extrapolée à partir des données d'efficacité de l'adulte à condition que l'exposition soit similaire dans ce groupe d'âge pédiatrique¹³.

L'efficacité est extrapolée à partir des seules données de pharmacocinétiques et des données observées chez l'adulte.

Aussi, l'extension d'indication de ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) chez les enfants dès la naissance jusqu'à l'âge de 18 ans est fondée principalement sur deux études cliniques de phase II, contrôlées, randomisées, en double aveugle évaluant la sécurité, l'efficacité et les paramètres pharmacocinétiques du ceftolozane/tazobactam chez des enfants âgés de moins de 18 ans et atteints :

- d'une **infection urinaire compliquée incluant une pyélonéphrite** : étude P034,
- d'une **infection intra-abdominale compliquée** : étude P035.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une étude de phase I (MK-7625A-010) non comparative visant à étudier les paramètres pharmacocinétiques et la sécurité du ceftolozane/tazobactam.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Données chez l'adulte : rappel des conclusions de la Commission (avis du 6 juillet 2016)

« Infections urinaires compliquées et pyélonéphrites

L'efficacité de l'association fixe ceftolozane/tazobactam (ZERBAXA), administrée à la dose de 1 g/0,5 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 60 minutes, a été évaluée dans une étude clinique de phase III (étude CXA-cUTI-10-04-05 ou étude ASPECT-cUTI) contrôlée, randomisée, double aveugle, évaluant sa non infériorité sur la lévofloxacine à la dose de 750 mg une fois par jour en perfusion IV de 1h30 pendant 7 jours. La dose de lévofloxacine utilisée dans cette étude est supérieure à celle recommandée dans son RCP (500 mg x1/j).

L'âge médian des patients inclus a été d'environ 50 ans (dont 24,1% ≥ 65 ans et 12% ≥ 75 ans) et 73,4% étaient des femmes. Les infections traitées étaient dans 82% des cas des pyélonéphrites simples, et les germes isolés étaient majoritairement des bactéries à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, et *Proteus mirabilis*).

¹³ Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal 5 products indicated for treatment of bacterial infections to 6 address paediatric-specific clinical data requirements - EMA/CHMP/187859/2017 – 22 mars 2018. Disponible en ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-addendum-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections_en.pdf

Le critère de jugement principal était le pourcentage de guérison microbiologique (éradication ou éradication présumée) dans la population microbiologiquement évaluable [ME] à la visite de contrôle au 7ème jour (± 2 jours) après la date de fin de traitement.

La non infériorité (seuil delta = 10%) a été démontrée dans la population ME (84,7% versus 75,4% ; différence 9,4%, $IC_{99\%} = [1,54 ; 17,12]$) et confirmée dans la population m-MITT (78,6% versus 69,9% ; différence 8,7%, $IC_{99\%} = [0,77 ; 16,57]$).

La pertinence clinique de ces résultats est discutable et leur transposabilité est limitée dans les infections urinaires sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes car seules 12,8% des bactéries étaient des entérobactéries à BLSE (dont 10,4% d'*E. coli*) relevant d'un traitement par un antibiotique de la classe des bêta-lactamines associé à un inhibiteur de bêta-lactamase (notamment l'association pipéracilline-tazobactam) ou de la classe des carbapénèmes. Il est à noter l'absence d'appréciation de la gravité de l'infection et la faible proportion d'hémocultures positives (7%).

Par ailleurs, compte tenu de la prévalence de la résistance aux quinolones parmi les espèces bactériennes responsables de l'infection, la lévofloxacine est un comparateur suboptimal. Il en résulte une limitation importante de la démonstration du bénéfice de ZERBAXA.

Infections intra-abdominales compliquées

L'efficacité de l'association fixe ceftolozane/tazobactam administrée à la dose de 1 g/0,5 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 60 minutes + métronidazole (500 mg toutes les 8 heures par perfusion IV de 60 minutes) a été évaluée dans une étude clinique de phase III (étude CXA-clAI-10-08-09 ou étude ASPECT-clAI) contrôlée, randomisée, double aveugle, évaluant sa non infériorité versus méropénème 1 g toutes les 8 heures en perfusion IV de 60 minutes, pendant 4 à 10 jours (max 14 jours) chez des adultes.

L'âge moyen des patients était de 50 ans, et 23% avaient plus de 65 ans. Seulement 2,5% des patients avait une bactériémie concomitante, et plus de 80 % des sujets avaient un score APACHE II < 10 (médiane = 5), reflétant ainsi des infections de faible niveau de gravité.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de guérison clinique à la visite de contrôle (J26-30 après le début du traitement) dans la population cliniquement évaluable (CE).

La non-infériorité a été démontrée (seuil delta=12,5%), avec un pourcentage de guérison clinique à la visite de contrôle de 94,1% dans le groupe ceftolozane/tazobactam plus métronidazole versus 94,0% dans le groupe méropénème (différence absolue = 0,0% ; $IC_{99\%} [-4,16 ; 4,30]$). Ce résultat a été confirmé dans la population ITT (différence absolue = -2,2% ; $IC_{99\%} [-7,95 ; 3,44]$).

La pertinence clinique et la transposabilité de ces résultats est limitée dans les infections intra-abdominales sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes relevant d'un traitement par un antibiotique de la classe des carbapénèmes. Les infections traitées étaient essentiellement des infections peu graves (appendicites perforées ou des abcès péri-appendiculaire, dont 70,1% n'étaient pas compliqués) ; et la réponse a été plus faible avec ceftolozane/tazobactam qu'avec méropénème chez les patients ayant un score APACHE ≥ 10 et chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Par ailleurs, la non-infériorité de ZERBAXA versus méropénème n'a pas été démontrée en cas d'infection due à des bactéries à Gram positif. Dans un contexte d'infection nosocomiale, les infections intra-abdominales compliquées à entérocoques sont fréquentes et naturellement résistantes aux C3G.

Tolérance

La tolérance a été satisfaisante dans les différentes études et compatible avec celui des antibiotiques de la classe des Bêta-lactamines. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 3 % dans les essais de phase III groupés) survenus chez les patients recevant ZERBAXA ont été les nausées, les céphalées, la constipation, la diarrhée et la fièvre et ont été d'intensité légère ou modérée.

En conclusion, l'efficacité de l'association ceftolozane/tazobactam (1g/0,5g toutes les 8 heures par perfusion IV de 60 minutes) a été démontrée dans le traitement des infections urinaires (incluant les pyélonéphrites) et les infections intra-abdominales sans notion de gravité.

Les données sont actuellement insuffisantes pour évaluer son apport thérapeutique dans la prise en charge des infections urinaires et intra-abdominales compliquées et/ou dues à des bactéries multirésistantes (en particulier les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi et *P. aeruginosa*) relevant d'une antibiothérapie par des bêta-lactamines plus inhibiteur de bêta-lactamases (notamment l'association pipéracilline-tazobactam) ou carbapénèmes.

L'efficacité clinique n'a pas été établie contre les pathogènes suivants, bien que les études *in vitro* semblent indiquer qu'ils seraient sensibles au ceftolozane/tazobactam en l'absence de mécanismes de résistance acquis : *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia marcescens*. Par ailleurs, les données *in vitro* indiquent que les espèces suivantes ne sont pas sensibles à l'association ceftolozane/tazobactam : *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*.

Des mises en gardes ont été incluses dans le RCP concernant les limites des données cliniques et les effets indésirables d'intérêt particulier inclus dans le PGR. (Cf. RCP rubrique 4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi). »

3.2.2 Données chez l'adulte : rappel des conclusions de la Commission (avis du 22 janvier 2020)

« **Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) [nouvelle indication].**

Efficacité

L'efficacité de l'association fixe ceftolozane/tazobactam (ZERBAXA), administrée à la dose de 2 g/1 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 60 minutes, a été évaluée dans une étude clinique de phase III (étude ASPECT-NP) contrôlée, randomisée, double aveugle, évaluant sa non-infériorité sur le méropénème à la dose de 1 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 60 minutes, pendant 8 à 14 jours.

Un total de 726 patients a été randomisé dans l'étude (population en ITT : 362 dans le groupe ceftolozane/tazobactam et 364 dans le groupe méropénème). La majorité des patients était des hommes (71,2%), d'origine caucasienne, avec un âge moyen de 60,0 ans. Le diagnostic le plus fréquent a été la PAVM (71,5%) et 49,3% des patients étaient sous ventilation depuis plus de 5 jours avant leur randomisation. Le score APACHE II moyen était de 17,5 (dont 32,9% avec un score APACHE II \geq 20) ; et 31,1% des patients avaient un score SOFA $>$ 7. Une bactériémie a été observée chez 14,5% des patients, dont seulement 6,1% avait une bactériémie due à un bacille à Gram négatif.

Les infections étaient polymicrobiennes (\geq 2 germes isolés à l'inclusion) dans 37% des cas. Les bactéries les plus fréquemment isolées dans les prélèvements respiratoires ont été des entérobactéries (74,4%), principalement *K. pneumoniae* (34,6%) et *E. coli* (18,2%) ; dont 41,3% (n=157/380) exprimant une bêta-lactamase à spectre étendue (BLSE). *P. aeruginosa* a été isolé chez 128 patients (25,0%) ; dont seulement 50 patients avec des germes résistants et 15 patients avec des germes sur-exprimaient une enzyme AmpC déprimée. Les infections à *A. baumannii* et *H. influenzae* ont été moins fréquentes (environ 7,4% pour chacune).

La majorité des patients (88,3%) avait reçu une antibiothérapie antérieure et 12,8% des patients étaient en échec à un traitement antérieur. Une antibiothérapie concomitante a été administrée pour couvrir les bactéries à Gram positif, principalement par le linézolide (94% des patients) ; ou pour couvrir les bactéries à Gram négatif (29,6%), uniquement pour une durée maximale de 72 heures sur les sites

ayant une prévalence locale d'au moins 15% de *P. aeruginosa* avec une résistance au méropénème, et l'amikacine étant l'antibiotique le plus fréquemment utilisé.

La non-infériorité (seuil delta = 12,5 %) a été démontrée dans la population ITT :

- Sur le critère principal de jugement, défini par le pourcentage de guérison clinique à la visite de contrôle, 7 à 14 jours après l'arrêt du traitement : 54,4% dans le groupe ceftolozane/tazobactam versus 53,3% dans le groupe méropénème, soit une différence (ceftolozane/tazobactam – méropénème) de 1,1% [IC_{97,5%} : -7,20 ; 9,31].
- Et sur le critère secondaire hiérarchisé, défini par la mortalité toutes causes confondues à 28 jours : 24,0% dans le groupe ceftolozane/tazobactam versus 25,3% dans le groupe méropénème, soit une différence (méropénème - ceftolozane/tazobactam) de 1,3% ; IC_{97,5%} [-6,03 ; 8,28].

Les autres critères secondaires, notamment selon les différentes populations d'analyse (CE, ME, mITT) et les germes identifiés, ont suggéré les mêmes résultats que l'analyse principale. Aucune analyse en PP n'a été réalisée.

La pertinence clinique et la transposabilité de ces résultats est limitée dans les infections sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes résistantes aux carbapénèmes.

Tolérance

Le profil de tolérance chez ces patients semble similaire avec celui déjà connu et compatible avec celui des antibiotiques de la classe des Bêta-lactamines. Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$ des patients dans l'un des deux groupes) ont été :

- avec le ceftolozane/tazobactam : anémie (8,9%), escarre de décubitus (6,9%), infection du tractus urinaire (6,6%), diarrhée (6,4%), augmentation des ALAT (5,8%) et des ASAT (5,3%).
- avec le méropénème : anémie (10,6%), infection du tractus urinaire (7,0%), diarrhée (7,0%), hydrothorax (5,6%) et hypotension (5,0%).

La proportion de patients ayant rapporté un EI grave (EIG) a été comparable entre les groupes de traitement (42,1% versus 35,9%) ; dont 2,2% versus 0,6% considérés liés au traitement à l'étude.

Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été le choc septique (3,6% versus 3,9%) et les troubles multi-organiques (3,9% versus 2,5%). Les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (10,2% versus 11,7%) et les EI conduisant au décès (29,1% versus 28,1%) ont été comparables entre les groupes de traitement.

Infections dues à *P. aeruginosa* avec une résistance documentée aux autres bêtalactamines ou aux carbapénèmes) [réévaluation].

Aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée dans le traitement des infections à *P. aeruginosa* avec une résistance documentée aux autres bêta-lactamines ou aux carbapénèmes.

Le laboratoire a présenté des publications récentes d'études observationnelles (ou cas cliniques) ayant rapporté l'efficacité de ceftolozane/tazobactam chez des patients atteints d'infection grave à *P. aeruginosa* résistant, avec des taux de guérison clinique élevés, sans apporter un niveau de preuve optimal.

Discussion

En conclusion, l'efficacité de l'association ceftolozane/tazobactam a été démontrée dans le traitement des infections urinaires (incluant les pyélonéphrites), des infections intra-abdominales et des Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM). Les données sont limitées dans les formes sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes (en particulier les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi et *P. aeruginosa*) relevant d'une antibiothérapie carbapénèmes ou résistantes aux carbapénèmes.

Néanmoins, les données bactériologiques et l'expérience clinique rapportée dans les études observationnelles suggèrent que le ceftolozane/tazobactam devrait être efficace en cas d'infection à *P. aeruginosa* avec une résistance documentée aux autres bêta-lactamines ou aux carbapénèmes, en l'absence de mécanisme de résistance acquis.

L'efficacité clinique n'a pas été établie contre les pathogènes suivants, bien que les données in vitro semblent indiquer qu'ils seraient sensibles au ceftolozane/tazobactam en l'absence de mécanismes de résistance acquis : *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Serratia liquefacians*. Par ailleurs, les données in vitro indiquent que les espèces suivantes ne sont pas sensibles à l'association ceftolozane/tazobactam : *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*.

Des mises en gardes ont été incluses dans le RCP concernant les limites des données cliniques et les effets indésirables d'intérêt particulier. (Cf. RCP rubrique 4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi). »

3.2.3 Données chez l'enfant : deux études de phase II

L'efficacité a été analysée de façon descriptive dans deux études cliniques comparatives de phase II, randomisées, en double aveugle, multicentriques, chez des patients âgés de la naissance (définie comme > 32 semaines de l'âge gestationnel et ≥ 7 jours post naissance) à moins de 18 ans, l'une chez des enfants atteints d'une IIAc (étude P035) et l'autre chez des enfants atteints d'une IVUc (étude P034). L'objectif principal de chaque étude était d'évaluer la sécurité et la tolérance de l'association ceftolozane/tazobactam +/- métronidazole. L'efficacité était un critère d'évaluation descriptif dans les deux études.

3.2.3.1 Etude P034 – Infections des voies urinaires compliquées (IVUc)

Un total de 134 patients a été randomisé (3 :1) et stratifié en cinq groupes selon leur âge, tel que :

- 101 dans le groupe ceftolozane/tazobactam à la posologie de 20 mg/kg de ceftolozane et 10 mg/kg de tazobactam chez les moins de 12 ans ou de 1 g/0,5 g chez les enfants de 12 à 18 ans, toutes les 8 heures et par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes
- 33 dans le groupe méropénème (MER) à la posologie de 20 mg/kg, toutes les 8 heures et par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes.

Les patients recevaient au moins 9 doses de traitement avant de passer éventuellement à un traitement par voie orale. La durée totale du traitement devait être comprise entre 7 et 15 jours.

Au total, 133 patients ont reçu au moins une dose de traitement et 95 ont été inclus dans la population en intention de traiter microbiologiquement modifiée (mMITT)¹⁴ (n=71 dans le groupe C/T et n=24 dans le groupe MER).

L'âge médian des patients a été de 2,68 ans (min. Max. : 0,06 - 17,32) dans le groupe C/T et de 1,64 ans (min. Max. : 0,03 - 17,75) dans le groupe MER avec une majorité de filles (C/T : 56,3%; MER: 62,5%).

A l'inclusion, la majorité des patients avait un diagnostic de pyélonéphrite aiguë (C/T : 84,5%; MER: 79,2%). Les agents pathogènes Gram négatif les plus fréquemment isolés dans la population mMITT ont été *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* :

¹⁴ La population mMITT est définie comme tous les patients randomisés qui ont reçu n'importe quel traitement à l'étude et qui ayant au moins un uropathogène causal à partir d'une culture urinaire de base qualifiée pour l'étude.

- Dans le groupe C/T (n=71) : 93% des patients ont eu une infection due à *Enterobacteriaceae* et 7% due à *P. aeruginosa*.
- Dans le groupe MER (n=24) : 91,7% des patients ont eu une infection due à *Enterobacteriaceae* et 8,3% due à *P. aeruginosa*.

Aucun des patients de l'étude n'a eu une infection due à un agent pathogène Gram négatif autre qu'une *Enterobacteriaceae* ou *P. aeruginosa*.

Dans l'ensemble, 25,4% des patients du groupe C/T et 16,7% des patients du groupe MER ont reçu des antibiotiques systémiques de façon concomitante ; le plus fréquent ayant été le sulfaméthoxazole-triméthoprim (14,1% dans le groupe C/T et 8,3% dans le groupe MER).

La durée médiane d'exposition au traitement IV en termes de nombre de doses IV a été de 18 doses (min. Max. : 3 - 41) pour le groupe C/T et 15,5 doses (min. Max. : 9 - 29) pour le groupe MER avec environ la moitié des patients ont été traités pour une durée comprise entre 3 et 7 jours de traitement. Parmi les patients ayant permuté pour un traitement oral afin de terminer l'étude, la durée médiane d'exposition au traitement oral a été de 6,2 jours dans les deux groupes.

La durée médiane de traitement (IV + oral) a été de 10,0 jours (min. Max. : 1,0 - 14,2) dans le groupe C/T et de 10,3 jours (min. Max. : 6,8 - 14,6) dans le groupe MER.

Environ 70% des patients traités ont terminé le traitement de l'étude : 69% dans le groupe C/T et 72,7% dans le groupe MER. Parmi ceux qui ne l'ont pas terminé, le motif le plus fréquent d'arrêt était l'absence de prélèvement urinaire avant traitement.

Une déviation importante du protocole a été observée plus fréquemment dans le groupe C/T que dans le groupe MER : 29 patients (29,0%) versus 7 patients (21,2%). Les déviations importantes les plus fréquentes ont été celles relatives aux critères de sélection : 10,0% versus 18,2% ; et celles relatives aux procédures de l'étude (principalement l'absence de disponibilité du prélèvement urinaire requis) : 18,0% versus 0%.

Efficacité (population mMITT)

Le critère principal de l'étude a été l'évaluation de la sécurité et de la tolérance. L'efficacité a été analysée de manière descriptive à différentes périodes de l'étude (visite de fin du traitement et visite d'évaluation de la guérison) en déterminant notamment :

- la réponse clinique au traitement définie comme étant la guérison clinique (disparition de tous les signes et symptômes aigus de la IVUc ou amélioration telle qu'aucune autre thérapie antimicrobienne n'est nécessaire) ;
- la réponse microbiologique (éradication du germe).

Lors de la visite d'évaluation de la guérison :

- la réponse clinique a été de 88,7 % (63/71), IC95% = [79,31 ; 94,18] dans le groupe C/T versus 95,8 % (23/24), IC95% = [79,76 ; 99,26] dans le groupe MER ;
- la réponse microbiologique a été de 84,5 % (60/71), IC95% = [74,35 ; 91,12] dans le groupe C/T versus 87,5 % (21/24), IC95% = [69,00 ; 95,66] dans le groupe MER.

Lors de la visite de fin de traitement, les réponses cliniques et microbiologiques observées ont été ≥ 93% dans chacun des groupes.

3.2.3.2 Etude P035 – Infections intra-abdominales compliquées (IIAc)

Un total de 94 patients a été randomisé (3 :1) dans les groupes suivants :

- 71 dans le groupe ceftolozane/tazobactam + métronidazole (C/T+m) à la posologie de 20 mg/kg de ceftolozane et 10 mg/kg de tazobactam chez les enfants de moins de 12 ans ou de 1 g/0,5 g chez les enfants de 12 à 18 ans, toutes les 8 heures, par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes ;
- 23 dans le groupe méropénème (MER) à la posologie de 20 mg/kg, toutes les 8 heures, par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes).

Les patients recevaient au moins 9 doses de traitement avant de passer éventuellement à un traitement par voie orale. La durée totale du traitement devait être comprise entre 5 et 14 jours.

Au total, 91 patients ont reçu au moins une dose de traitement et 82 patients ont été inclus dans la population en intention de traiter microbiologiquement modifiée (mMITT).

L'âge médian des patients a été de 8,21 ans (min. Max. : 0,09 - 17,56) dans le groupe C/T+m et de 8,51 ans (min. Max. : 3,4 - 13,56) dans le groupe MER. Plus de 90% des patients avait une appendicite compliquée : 91,4% dans le groupe C/T+m versus 100% dans le groupe MER. Les agents pathogènes Gram négatif les plus fréquemment isolés dans la population mMITT ont été *Escherichia coli* (67,1% versus 61,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (27,1% versus 28,6%) et *Bacteroides fragilis* (18,6% versus 19,0%).

Entre la première dose de traitement IV et la visite de la fin du traitement, un seul patient du groupe C/T+m a reçu du cefotaxime sodium de façon concomitante ; aucun dans le groupe MER.

La durée médiane d'exposition au traitement IV a été comparable entre les deux groupes : 6,3 jours (min. Max. : 0,3 - 14) versus 6 jours (min. Max. : 2,3 - 8,8) dans le groupe MER avec plus de la moitié des patients (55,7% du groupe C/T+m versus 71,4% du groupe MER) ont été traités pour une durée comprise entre 3 et 7 jours de traitement. Parmi les patients ayant permuté pour un traitement oral (C/T+m : 35/70 [50%] ; MER : 12/21 [57%]), la durée médiane d'exposition au traitement oral a été de 6,3 jours dans le groupe C/T+m et de 5,2 jours dans le groupe MER.

La durée médiane de jours du traitement (IV + oral) a été de 10,0 jours (min. Max. : 0,3 - 18,3) dans le groupe C/T+m et de 8,0 jours (min. Max. : 4,3 - 14,8) dans le groupe MER.

Efficacité (population mMITT)

Le critère principal de l'étude était l'évaluation de la sécurité et de la tolérance. L'efficacité a été analysée de manière descriptive à différentes périodes de l'étude (visite de fin du traitement et visite d'évaluation de la guérison) en déterminant notamment :

- la réponse clinique au traitement définie comme étant la guérison clinique (disparition de tous les signes et symptômes aigus de la IIAc ou amélioration telle qu'aucune autre thérapie antimicrobienne n'est nécessaire) ;
- la réponse microbiologique (éradication du germe).

Lors de la visite d'évaluation de la guérison :

- la réponse clinique a été de 80,0 % (56/70), IC95% = [69,18 ; 87,70] dans le groupe C/T+m versus 100 % (21/21), IC95% = [84,54 ; 100] dans le groupe MER ;
- la réponse microbiologique a été de 84,1 % (53/63), IC95% = [73,19 ; 91,14] dans le groupe C/T+m versus 100 % (19/19), IC95% = [83,18 ; 100] dans le groupe MER.

Lors de la visite de fin de traitement, les réponses cliniques et microbiologiques observées ont été ≥ 80% dans chacun des groupes.

3.2.3.3 Conclusion

Selon le RCP en vigueur :

« Les données de ces trois études ont été regroupées et une modélisation pharmacocinétique de population a été réalisée pour estimer l'ASC et la Cmax individuelle pédiatrique à l'état d'équilibre ainsi que pour effectuer des simulations afin d'évaluer la probabilité d'atteindre la cible PK/PD (*probability of target attainment*, PTA).

L'ASC et la Cmax individuelle à l'état d'équilibre pour le ceftolozane et le tazobactam chez les enfants âgés de 2 à moins de 18 ans présentant des infections intra-abdominales compliquées ou des infections des voies urinaires compliquées étaient généralement similaires à celles des adultes.

L'expérience de l'utilisation du ceftolozane et du tazobactam chez les enfants < 2 ans est limitée. Les schémas posologiques recommandés chez ces patients pédiatriques étaient basés sur des simulations réalisées à l'aide de modèles pharmacocinétiques de population, et aucune différence cliniquement pertinente de l'ASC et de la Cmax à l'état d'équilibre n'est attendue entre les patients pédiatriques de moins de 2 ans et les enfants plus âgés et les adultes.

Il n'y avait pas suffisamment de données pharmacocinétiques cliniques chez les patients pédiatriques avec un DFGe ≤ 50 mL/min/1,73 m² présentant des infections intra-abdominales compliquées ou des infections urinaires compliquées pour recommander un schéma posologique pour les patients pédiatriques avec un DFGe ≤ 50 mL/min/1,73 m². »

→ Qualité de vie

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée relative à la qualité de vie chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques P034 et P035

L'évaluation de la tolérance chez les enfants de la naissance à moins de 18 ans est basée sur les données de sécurité de deux études cliniques dans lesquels 70 patients atteints d'infection intra-abdominale compliquée (IIAc) et 100 patients atteints d'infection des voies urinaires compliquées (IVUc) (y compris pyélonéphrite aiguë) ont reçu la spécialité ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam).

Parmi ces patients, une majorité (67,6%) a eu au moins 1 événement indésirable (EI) et 11 (6,5%) patients ont eu au moins 1 EI grave dont aucun n'a été jugé comme relié au traitement. Aucun décès n'a été observé au cours des deux études cliniques.

Le profil de sécurité a été généralement similaire à celui observé dans la population adulte avec des IIAc et des IVUc (y compris la pyélonéphrite aiguë).

Trois effets indésirables supplémentaires ont été observés dans la population pédiatrique : neutropénie, appétit augmenté et dysgueusie (tous classés comme fréquent). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$ dans les 2 études cliniques pédiatriques groupées) chez les patients traités par ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) ont été la diarrhée, les pyrexies, les thrombocytoses et l'augmentation de l'aspartate aminotransférase.

3.3.2 Autres informations

D'après le RCP :

« Tests de laboratoire

L'incidence de la séroconversion en un test de Coombs direct positif était de 45,3 % chez les patients recevant ZERBAXA et de 33,3 % chez les patients recevant du méropénème dans l'essai clinique pédiatrique mené dans les infections intra-abdominales compliquées. L'incidence de la séroconversion en un test de Coombs direct positif était de 29,7 % chez les patients recevant ZERBAXA et de 8,7 % chez les patients recevant du méropénème dans l'essai clinique pédiatrique mené sur les infections urinaires compliquées. Dans les études cliniques, aucun signe d'hémolyse n'a été observé chez les patients ayant présenté un test de Coombs direct positif quel que soit le groupe de traitement. »

Le PGR de ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam), version 4.0 en date du 1^{er} novembre 2021, ne mentionne pas de risques importants identifiés, potentiels, ni d'informations manquantes.

3.4 Données d'utilisation (issues de l'ATU ou de l'accès précoce)

Sans objet.

3.5 Données relatives à la praticité ou commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins (impact organisationnel)

L'intérêt potentiel du médicament réside dans la possibilité de traitement des patients atteints d'infection à *P. aeruginosa* sensible au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

Compte tenu des caractéristiques du produit, des données d'efficacité et de tolérance disponibles, bien que limitées ; ainsi que l'expérience clinique rapportée sur son utilisation chez l'adulte, il est attendu un impact supplémentaire de ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) sur la morbi-mortalité des enfants atteints d'infection à *P. aeruginosa* sensible au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

En conséquence, ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) apporte une réponse au besoin médical identifié. Il est attendu un impact sur le parcours de soins et de vie des patients.

3.6 Programme d'études

3.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Sans objet.

3.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement des pneumonies nosocomiales		
MK-7625A-036 / NCT04223752	Etude de phase 1, non comparative, multicentrique, dont l'objectif est d'évaluer la sécurité, la tolérance, et les paramètres pharmacocinétiques du ceftolozane/tazobactam chez les enfants et adolescents (de la naissance à < 18 ans) atteints d'une pneumonie nosocomiale (40 participants) .	2025

4. Discussion

Il s'agit de l'évaluation de la demande d'inscription dans l'extension d'indication pédiatrique de ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) chez les enfants de la naissance jusqu'à 18 ans. Aucune étude comparative de phase III n'a été réalisée chez les enfants âgés de la naissance à 18 ans. A noter que, dans le cadre de l'AMM et conformément aux recommandations européennes, aucune étude d'efficacité n'était requise dans cette tranche d'âge pédiatrique dans la mesure où l'efficacité peut être extrapolée à partir des données d'efficacité de l'adulte à condition que l'exposition soit similaire dans ce groupe d'âge pédiatrique.

Aussi, l'extension d'indication de ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) chez les enfants âgés de la naissance (définie comme > 32 semaines d'âge gestationnel et ≥ 7 jours après la naissance) à moins de 18 ans repose sur les résultats de deux études de phase II, randomisées, contrôlées, en double aveugle : chez des patients ayant des infections intra-abdominales compliquées (IIAc), en association avec le métronidazole (étude P035), et chez des patients ayant des infections des voies urinaires compliquées (IVUc) dont des pyélonéphrites (étude P034).

Les principaux objectifs de ces études étaient d'évaluer la sécurité et la tolérance du ceftolozane/tazobactam ; les critères d'efficacité ont été analysés de manière descriptive. Les patients âgés de moins de 18 ans avec un DFG_e < 50 mL/min/1,73 m² ont été exclus. De plus, les données chez les patients âgés de moins de 3 mois ayant des IIAc sont très limitées (un patient dans le groupe ceftolozane/tazobactam). Dans la population mMITT, le taux de réponse clinique à la visite d'évaluation de la guérison a été de 80,0 % (56/70) pour ceftolozane/tazobactam + métronidazole contre 100,0 % (21/21) pour le méropénème chez les enfants ayant des IIAc. Dans la population mMITT, la réponse microbiologique à la visite d'évaluation de la guérison a été de 84,5 % (60/71) pour ceftolozane/tazobactam contre 87,5 % (21/24) pour le méropénème chez les enfants ayant des IVUc dont des pyélonéphrites aiguës.

Le profil de sécurité a été similaire à celui observé dans la population adulte avec des IIAc et des IVUc dont des pyélonéphrites aiguës.

Au total, les données cliniques de ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) spécifiquement recueillies chez les enfants âgés de la naissance à moins de 18 ans sont très limitées (études descriptives portant sur un très faible effectif).

Dans le périmètre restreint de l'indication de l'AMM pour lequel le remboursement est sollicité, à savoir « en dernier recours pour le traitement des enfants, de la naissance à moins de 18 ans, atteints d'infection à *P. aeruginosa* sensible au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance », aucune étude clinique n'a été fournie.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) est un médicament de réserve hospitalière, ciblant les infections sévères à bactéries à Gram négatif aérobies (entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa*) nécessitant une hospitalisation et une antibiothérapie par voie intraveineuse et notamment lorsque les options thérapeutiques sont limitées. Le traitement habituel de ces infections comporte en général des antibiotiques adaptés aux bactéries identifiées ou probables. Il y a de nombreux choix possibles (antibiotiques de la classe des β -lactamines, des fluoroquinolones, et des aminosides...), dépendant des bactéries et de leur niveau de résistance (cf. rubrique 2.3). Cependant les options thérapeutiques sont très limitées en cas de résistance aux C3G (par production de BLSE ou hyperproduction de céphalosporinases) et/ou aux carbapénèmes (antibiotiques de derniers recours).

Chez l'adulte

La HAS a élaboré en juin 2019 des recommandations pour préciser la place des carbapénèmes et de leurs alternatives dans le traitement des infections à entérobactéries et à *P. aeruginosa* chez l'adulte¹⁵ :

Dans le traitement documenté des infections à entérobactéries résistantes aux C3G (par production de BLSE ou hyperproduction de céphalosporinases)

Il est recommandé de réserver les carbapénèmes aux situations cliniques et/ou microbiologiques où aucune alternative n'est possible.

En dehors du choix de la molécule, raccourcir au maximum la durée totale de l'antibiothérapie est une mesure majeure du bon usage des antibiotiques.

Tableau III. Béta-lactamines alternatives aux carbapénèmes : indications et posologie chez l'adulte

Béta-lactamine	Situation clinique	Posologie
céfépime	Infections à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinases sans production de BLSE, quel que soit le site de l'infection	A forte posologie (4 à 6 g/j chez le patient sans insuffisance rénale) sous surveillance neurologique
pipéracilline-tazobactam	Infections à EBLSE sans signe de gravité, avec ou sans bactériémie pour une infection d'origine non urinaire, une CMI est nécessaire et doit être ≤ 4 mg/L	Perfusion prolongée ou continue sur 24 heures après une première dose de 4 g sur 30 minutes, avec une posologie élevée (au moins 16 g/j chez le patient ayant une fonction rénale normale en cas de poids > 60 kg)
témocilline	IU à entérobactéries résistantes aux C3G. Utilisation dans les autres indications à envisager après avis spécialisé	Entre 4 g/j et 6 g/j chez le patient sans signes de gravité 6 g/j et en perfusion continue après une dose de charge de 2 g chez le patient avec signes de gravité
céfoxitine	Infections urinaires à <i>E. coli</i> BLSE sans signes de gravité	A posologie élevée (100 mg/kg/j sans dépasser 8 g/j), en perfusion prolongée ou continue après une dose de charge initiale de 2 g
amoxicilline-acide clavulanique	Pyélonéphrites aiguës simples, sans signe de gravité, à <i>E. coli</i> BLSE <i>Attention : ne pas utiliser les concentrations critiques établies pour les cystites</i>	Traitement initial en perfusion à la posologie de 2 grammes d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour En relais d'une antibiothérapie parentérale efficace : par voie orale, à la posologie de 1 gramme d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour

¹⁵ HAS. Recommandations de bonne pratique. Antibiothérapie des infections à entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives. Juin 2019.

Il est recommandé de ne pas utiliser comme alternative aux carbapénèmes les associations ceftazidime/avibactam (ZAVICEFTA) ou ceftolozane/tazobactam (ZERBAXA) afin de préserver leur activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes.

Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftazidime/avibactam, une des rares molécules actuelles actives sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases, pour le traitement des infections à entérobactéries résistantes aux C3G.

Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftolozane/tazobactam, une des rares molécules actuelles actives sur les souches de *P. aeruginosa* résistantes aux autres bêta-lactamines, pour le traitement des infections à entérobactéries résistantes aux C3G.

Dans le traitement des infections à *P. aeruginosa*

Avant réception de l'antibiogramme, le choix de la bêta-lactamine dépend des données d'épidémiologie locale, des données microbiologiques disponibles chez le patient et des antibiothérapies déjà reçues par celui-ci.

Il est recommandé de privilégier un antibiotique n'ayant pas été prescrit dans le mois précédent et d'éviter les carbapénèmes si d'autres molécules sont possibles.

Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en probabiliste chez un patient traité par un carbapénème (y compris l'ertapénème) dans le mois précédent.

Il est recommandé d'initier une bithérapie (avec un aminoside, amikacine ou tobramycine) jusqu'à réception de l'antibiogramme en cas d'infection à *P. aeruginosa* avec signes de gravité. (Grade B)

Les associations ceftazidime/avibactam et ceftolozane/tazobactam ne sont pas recommandées en traitement probabiliste.

Après réception de l'antibiogramme, il est recommandé de mettre en place une désescalade de l'antibiothérapie pour le traitement des infections à *P. aeruginosa* en épargnant les carbapénèmes.

Une bithérapie active sur *P. aeruginosa* n'est pas recommandée.

Certaines situations cliniques ou microbiologiques (évolution défavorable, profil de résistance particulier) ainsi que le type d'infection (infection non ou insuffisamment drainée, matériel étranger) peuvent conduire à discuter la poursuite d'une bithérapie.

En cas d'infection à *P. aeruginosa* avec signes de gravité traitée par une bêta-lactamine, il est recommandé d'optimiser l'antibiothérapie (Grade A) par :

- ➔ L'utilisation de posologies élevées ;
- ➔ L'administration par voie intraveineuse prolongée ou continue après dose de charge pour les molécules suivantes : pipéracilline/tazobactam, céfépime, ceftazidime, méropénème (Grade A) ;
- ➔ L'ajustement posologique en fonction des résultats des dosages plasmatiques (mesure de la résiduelle si perfusion prolongée, ou à l'équilibre si perfusion continue) et de la CMI estimée ou mesurée ;
- ➔ Il est recommandé de suivre les durées de traitement habituellement préconisées. Raccourcir la durée de traitement au maximum est une des mesures de bon usage des antibiotiques.

Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftazidime/avibactam, une des rares molécules actuelles actives sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases, pour le traitement des infections à *P. aeruginosa*. (AE)

En l'absence de donnée écologique comparative et compte tenu de la nécessité de préserver son efficacité, il est recommandé de ne pas utiliser le ceftolozane/tazobactam dans une stratégie d'épargne

des carbapénèmes. Son utilisation peut être envisagée après avis spécialisé en antibiothérapie, sur des souches avec un profil de résistance particulier (souche sensible uniquement aux carbapénèmes et au ceftolozane/tazobactam).

A noter que la prise en charge des infections à *Acinetobacter baumannii*, à entérobactéries productrices de carbapénémases ou à bacilles Gram négatif (BGN) extrêmement résistant (XDR) ou pan-résistant (PDR) aux antibiotiques, n'a pas été abordée dans ces recommandations.

Chez l'enfant

Dans les indications de l'AMM, l'utilisation des antibiotiques chez l'enfant est largement extrapolée des résultats observés chez l'adulte. Le traitement repose sur des antibiotiques adaptés aux bactéries identifiées ou probables.

Place de ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) dans la stratégie thérapeutique :

Comme chez l'adulte, il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftolozane/tazobactam comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des entérobactéries résistantes aux C3G.

ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) est un traitement de dernier recours réservé aux enfants dès la naissance et âgés de moins de 18 ans atteints d'infection à *P. aeruginosa* sensible à l'association ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

Compte tenu des caractéristiques du produit et de la nécessité de restreindre exclusivement son utilisation en dernier recours afin de le préserver, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique, avec réévaluation systématique au bout de 48h après le début du traitement.

5.2 Service Médical Rendu

- ➔ Les affections concernées par cette spécialité engagent le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications
- ➔ La spécialité ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) est un traitement curatif.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) est important uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infection à *P. aeruginosa* sensible au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de dernier recours dans les infections résistantes aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence et de la gravité des infections concernées,
- du besoin médical de disposer de nouveaux antibiotiques pour faire face à la diffusion de la résistance aux antibiotiques actuellement recommandés dans la prise en charge de ces infections,
- de la réponse au besoin identifié, en raison de son utilisation possible dans certaines situations, en particulier dans les infections causées par *P. aeruginosa* en cas de résistance aux bêta-lactamines,
- d'un impact attendu sur la morbi-mortalité des patients atteints d'infection causée par *P. aeruginosa* sensible à la ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines n'est pas possible,
- d'un impact attendu sur le parcours de soins et de vie des patients.

ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) est :

- **important dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des enfants âgés de la naissance à moins de 18 ans atteints d'infection à *P. aeruginosa* sensible au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance ;**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM, uniquement en dernier recours pour le traitement des enfants âgés de la naissance à moins de 18 ans atteints d'infection à *P. aeruginosa* sensible au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance ;

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques.

5.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical important de disposer de nouveaux antibiotiques pour le traitement des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G), et les bactéries productrices de carbapénémases en tête des priorités de l'OMS (priorité critique),
- de son activité *in vitro* sur *Pseudomonas aeruginosa* et sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE),
- de l'expérience acquise avec la ceftazidime, C3G largement utilisée dans le traitement des infections nosocomiales sévères dues à des bactéries à Gram négatif avec une forte suspicion de *P. aeruginosa*,

- des données limitées chez l'enfant et l'adolescent suggérant une efficacité comparable à celle décrite chez l'adulte,
- du fait que l'association ceftolozane/tazobactam soit un des rares antibiotiques actuels actifs sur les souches de *P. aeruginosa* résistantes aux autres bêta-lactamines,

la Commission considère que, comme chez l'adulte, ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les enfants âgés de la naissance à moins de 18 ans atteints d'infection à *P. aeruginosa* sensible au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

5.4 Population cible

La population cible de ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) correspond à l'ensemble des patients enfants âgés de la naissance à moins de 18 ans, atteints d'IUc, y compris les pyélonéphrites et d'IIAc, en cas d'infection à *P. aeruginosa* sensible au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

Ces patients atteints d'infection sévère sont pris en charge dans le cadre d'une hospitalisation. Une quantification de cette population a été estimée à partir d'une analyse de l'Enquête Nationale de Prévalence (ENP) des infections nosocomiales (IN) et des traitements anti-infectieux en établissement de santé conduite en 2017.

Chez l'enfant, les sites infectieux des infections nosocomiales correspondant aux indications de ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) représentent : 5 à 17% des infections urinaires et 10 à 35% des infections intra-abdominales.¹⁶

D'après les données issues du PMSI, en 2019, 7,1 millions de patients ont été pris en charge dans le cadre d'une hospitalisation complète avec une proportion de 15% d'enfants âgés de moins de 18 ans, soit un total de 1 125 000 millions d'enfants hospitalisés.¹⁷

Selon les données de l'ENP des infections nosocomiales, la prévalence des infections nosocomiales chez les patients âgés de moins de 1 an était de 2,07% et chez les patients âgés de 1 à 14 ans de 2,16%.¹⁸

Aussi, par extrapolation à partir de ces chiffres, la prévalence des infections nosocomiales chez les patients de moins de 18 ans pourrait être estimée à environ 2% soit environ 22 000 patients.

Parmi les micro-organismes responsables d'infection nosocomiale les plus fréquemment rencontrés¹⁹, 6,28% des infections sont dues à *Pseudomonas aeruginosa* soit un total d'environ 1 382 infections nosocomiales causées par ce germe.

Selon les données de EARS-Net²⁰, la prévalence de la souche de *Pseudomonas aeruginosa* possédant une résistance aux carbapénèmes en France est de 12,7%.

¹⁶ Raymond, J. [Epidemiology of nosocomial infections in pediatrics]. *Pathol Biol (Paris)* 48, 879-884 (2000).

¹⁷ ATIH - Hospitalisation chiffres clés 2019 - données issues du PMSI 2019.

¹⁸ Santé Publique France - Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, Mai - Juin 2017 - Juin 2018

¹⁹ Santé Publique France - Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, Mai - Juin 2017 - Juin 2018

²⁰ ECDC - Data from Surveillance Atlas of Infectious Diseases: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>.

Ainsi, la population cible pédiatrique de ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) peut donc être estimée à environ 200 patients par an.

En l'état actuel de la situation épidémiologique, ces chiffres représentent toutefois la limite supérieure de population cible de ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) puisque cet antibiotique ne doit être utilisé qu'en cas d'infection due à des bactéries aérobies à Gram négatif multirésistantes sensibles à l'association ceftolozane/tazobactam. La taille de la population cible pourrait toutefois être amenée à évoluer en fonction de la prévalence des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif résistantes aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine).

6. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Compte tenu des propriétés de stabilité chimique et physique du produit après reconstitution et dilution (période maximale de 24 heures à température ambiante ou 4 jours à une température comprise entre 2°C et 8°C) et des conditions de conservation d'un point de vue microbiologique (période maximale de 24 heures entre 2°C et 8°C), la Commission souhaite la mise à disposition d'une nouvelle présentation plus adaptée à l'usage pédiatrique en particulier chez les enfants de bas poids afin d'éviter des pertes importantes de produit.

→ Demandes inhérentes à la prise en charge

Compte tenu des caractéristiques du produit et de la nécessité de restreindre exclusivement son utilisation en dernier recours afin de le préserver, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique, avec réévaluation systématique au bout de 48h après le début du traitement.

7. Annexe

Annexe 1. Annexe 1. Activité des nouveaux agents contre les bactéries à Gram négatif résistants aux carbapénèmes (Doi Y. 2019)²¹

Table 1. Activity and Indications of New Agents Against Carbapenem-resistant Gram-negative Pathogens

Agent	Activity						Indications (Including Expected)	Pathogen- directed Trial (Including Expected)
	Enterobacteriaceae			<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>		
	Class A Carbapenemase (eg, KPC)	Class B Carbapenemase (eg, NDM)	Class D Carbapenemase (eg, OXA-48)					
Ceftazidime- avibactam	Yes	No	Yes	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	No
Ceftolozane- tazobactam	No	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, NP	No
Meropenem- vaborbactam	Yes	No	No	No ^a	No	No	cUTI/AP	Yes
Imipenem- cilastatin- relebactam	Yes	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	Yes
Cefiderocol	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	cUTI/AP, HABP/ VABP	Yes
Plazomicin	Yes	Variable ^b	Yes	Variable	No	No	cUTI/AP	Yes
Eravacycline	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	cIAI	No
Fosfomicin	Yes	Yes	Yes	Variable	No	No	cUTI/AP	No

Abbreviations: *A. baumannii*, *Acinetobacter baumannii*; AP, acute pyelonephritis; cIAI, complicated intra-abdominal infection; cUTI, complicated urinary tract infection; HABP, hospital-acquired bacterial pneumonia; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; NDM, New Delhi metallo-β-lactamase; NP, nosocomial pneumonia; OXA, oxacillinase; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*; *S. maltophilia*, *Stenotrophomonas maltophilia*; VABP, ventilator-associated bacterial pneumonia.

^aNot active beyond the activity of meropenem alone.

^bFrequently inactive against strains that produce NDM-type metallo-β-lactamases.

FR-ZER-00337 Mars 2023

²¹ Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections, Clinical Infectious Diseases, Volume 69, Issue Supplement_7, 1 December 2019, Pages S565–S575.

ZERBAXA 1 g/0,5 g, 14 décembre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr