



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 22 JANVIER 2020

*ceftolozane/tazobactam*

**ZERBAXA 1 g/0,5 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

**Réévaluation et nouvelle indication**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'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.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques.

#### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique modéré 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 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.

### **Place du médicament**

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'infections à *P. aeruginosa* sensibles 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.

## ► Recommandations particulières

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.

Motif de l'examen	Réévaluation à la demande de la Commission et extension d'indication
Indications concernées	<p><b>Réévaluation :</b> « ZERBAXA est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infections intra-abdominales compliquées ;</li> <li>- pyélonéphrites aiguës ;</li> <li>- infections urinaires compliquées.</li> </ul> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens ».</p> <p><b>Extension d'indication :</b> « ZERBAXA est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) ».</li> </ul>
SMR	<p><b>Important</b> dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à <i>P. aeruginosa</i> 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.</p> <p><b>Insuffisant</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de son activité in vitro sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu, et particulièrement sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>,</li> <li>- de son efficacité démontrée dans les infections urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites) et dans les infections intra-abdominales compliquées, de gravité modérée à faible ; et dans le traitement des pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique,</li> <li>- des données cliniques limitées dans les formes sévères et/ou dues à des <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirésistantes,</li> <li>- du fait que l'association ceftolozane/tazobactam soit une des rares molécules actuelles actives sur les souches de <i>P. aeruginosa</i> résistantes aux autres bêta-lactamines,</li> </ul> <p>la Commission considère que ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des infections à <i>P. aeruginosa</i> 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.</p>
ISP	ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La HAS a publié en juin 2019 des recommandations sur l'antibiothérapie des infections à entérobactéries et <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 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.</p> <p>ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) est un traitement de dernier recours réservé aux patients atteints d'infections à <i>P. aeruginosa</i> 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.</p>
Population cible	La population cible de ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) qui correspond aux patients adultes atteints d'infections dues à des <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistantes et relevant d'un traitement par ceftolozane/tazobactam ne peut pas être déterminée avec précision, mais elle peut être estimée au maximum à 4000 patients par an.

## 01 CONTEXTE

ZERBAXA est l'association fixe d'une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (C3G), le ceftolozane, et d'un inhibiteur de bêta-lactamases, le tazobactam, possédant ainsi une activité bactéricide élargie à certaines entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE).

Il s'agit d'un antibiotique ayant une activité in vitro sur *Pseudomonas aeruginosa*, sur les entérobactéries des infections communautaires (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* spp...) et sur les entérobactéries « nosocomiales » productrices de céphalosporinases (*Citrobacter koseri*, *Morganella morganii*, et *Serratia marcescens*...).

En revanche, il est moins actif sur les espèces *Klebsiella* et *Enterobacter*, avec une CMI90 > 32 µg/mL pour *Klebsiella pneumoniae* productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) et *Enterobacter* résistant à la ceftazidime.

Son AMM initiale (en date du 18/09/2015) était restreinte au traitement « des infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites) » et des « infections intra-abdominales compliquées ».

Dans son avis d'inscription du 06/07/2016<sup>1</sup>, la Commission avait considéré que le service médical rendu (SMR) par ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) était important dans les indications de l'AMM et que ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge, compte tenu de son activité in vitro sur *Pseudomonas aeruginosa* et sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (particulièrement *Escherichia coli*), mais de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique dans les infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites) et dans les infections intra-abdominales compliquées, sévères et / ou dues à bactéries multirésistantes. La Commission avait souhaité la mise en place d'une étude de suivi permettant de décrire les conditions d'utilisation de ZERBAXA (ceftolozane-tazobactam) en vie réelle.

Depuis le dernier avis de la Commission, ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) a obtenu une extension de son AMM (en date du 23/08/2019) dans le « traitement des pneumonies nosocomiales dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique ».

Aussi, ce dossier concerne :

- d'une part une demande d'inscription d'une extension d'indication sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics,
- et d'autre part, une réévaluation à la demande de la commission de la Transparence, suite à la publication en juin 2019 de nouvelles recommandations (HAS/SPILF/SRLF) sur l'antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa*, précisant la place des carbapénèmes et de leurs alternatives<sup>2</sup> : **il est recommandé (HAS 2019) 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 une stratégie d'épargne des carbapénèmes, compte tenu de la nécessité de préserver son efficacité. Son utilisation peut être envisagée après avis spécialisé en antibiothérapie, en cas d'infection documentée à *P. aeruginosa* avec un profil de résistance particulier (souche sensible uniquement aux carbapénèmes et au ceftolozane/tazobactam).**

Un tableau de synthèse sur l'activité des nouveaux agents contre les bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes est présenté en annexe titre indicatif (cf. annexe 1).

<sup>1</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence sur ZERBAXA en date du 06/07/2016.

<sup>2</sup> 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.

## 02 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 02.1 Indications thérapeutiques

« Zerbaxa est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes (voir rubrique 5.1 du RCP) :

- Infections intra-abdominales compliquées (voir rubrique 4.4 du RCP) ;
- Pyélonéphrites aiguës ;
- Infections des voies 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 antibactériens ».

### 02.2 Posologie

Cf. RCP en annexe.

## 03 BESOIN MEDICAL<sup>3,4,5</sup>

---

### 03.1 Infections intra-abdominales compliquées

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'infections 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.

---

<sup>3</sup> CMIT. Infections à entérobactéries. In E. PILLY : ALINEA Plus Ed ; 2018 : pp 320- 322

<sup>4</sup> Ministère du travail de l'emploi et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. 2011

<sup>5</sup> 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.

En cas de signes de gravité, une association pipéracilline-tazobactam + amikacine est recommandée. Les carbapénèmes ne sont pas recommandés dans l'antibiothérapie probabiliste d'une infection intra-abdominale communautaire.

Les infections intra-abdominales nosocomiales nécessitent, du fait de la multirésistance possible des bactéries, des antibiotiques de type **pipéracilline-tazobactam voire carbapénème (+ aminoside si signes de gravité)**.

### 03.2 Infections urinaires compliquées (incluant 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'infections urinaires 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'infections urinaires (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'infections nosocomiales sévères à risque de bactéries multirésistantes (BMR), le traitement probabiliste est basé sur l'association **carbapénèmes + aminosides**.

### 03.3 Pneumopathies nosocomiales

La pneumonie nosocomiale est une infection respiratoire acquise après plus de 48 heures d'hospitalisation.

Une pneumonie associée à la ventilation mécanique correspond à « toute pneumonie survenant chez un malade dont la respiration est assistée par une machine soit de manière invasive par l'intermédiaire d'un tube endotrachéal ou d'une trachéotomie soit de manière non invasive par

l'intermédiaire d'un masque facial ou d'un autre procédé dans les 48 heures précédant la survenue de l'infection »<sup>6,7,8</sup>.

Les pneumonies nosocomiales peuvent être classées selon leur délai de survenue par rapport au jour d'hospitalisation et en fonction des facteurs de risque de multirésistance :

- pneumonies nosocomiales précoces, apparaissant entre la 48<sup>ème</sup> heure et le 5<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation, dues à des microorganismes d'origine extrahospitalière : flore endogène (*S. pneumoniae*, *H. Influenzae*, Staphylocoques méti-S, *E. Coli*) ;
- pneumonies nosocomiales tardives survenant au-delà du 5<sup>ème</sup> jour, dues à des microorganismes d'origine hospitalière : flore exogène (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, Staphylocoques méti-R, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*).

L'antibiothérapie doit être débutée dès le diagnostic posé, sans attendre les résultats microbiologiques (sauf exception). Le choix dépend essentiellement du délai de survenue (pneumonie précoce ou tardive), de l'existence de facteurs de risque de pathogènes multirésistants et de l'existence d'une antibiothérapie antérieure. Il doit également tenir compte du terrain (insuffisance respiratoire chronique, mucoviscidose, immunodépression, neutropénie), de l'écologie du service. La reconnaissance de certains facteurs de risque étiologiques doit permettre une meilleure adéquation de l'antibiothérapie probabiliste : coma et *S. aureus*, immunodépression, utilisation de stéroïdes et *L. pneumophila*, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), ventilation assistée > 5 j, antibiothérapie préalable à large spectre et *P. aeruginosa*, neurochirurgie, traumatisme crânien, inhalation, antibiothérapie préalable à large spectre et *A. baumannii*, altération de la conscience et anaérobies.

Dans tous les cas, l'antibiothérapie initiale doit être réévaluée dès l'obtention des résultats bactériologiques avec, si possible, une désescalade.

Les principaux choix ciblant les bactéries à Gram négatif aérobies (entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa*) sont résumées ci-après :

Infections respiratoires acquises à l'hôpital associées ou non à la ventilation mécanique					
Pneumonie nosocomiale hors réanimation (et donc sans signe de gravité)		Pneumonie nosocomiale en réanimation associée ou non à la ventilation mécanique (PAVM)			
En l'absence d'antibiothérapie préalable dans le mois précédent (amoxi-clav ou C3G ou FQ) et de facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † :	Si antibiothérapie préalable dans le mois précédent (amoxi-clav ou C3G ou FQ) ou si facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † :  céfépime ou pipéracilline-tazobactam	Si infection précoce (< 5 jours) et en l'absence de facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † :  amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence ou ceftriaxone)	Si infection précoce avec facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † ou si infection tardive (> 5 jours) et sans colonisation à EBLSE  céfépime ou céftazidime ou pipéracilline-tazobactam	Pneumonie avec colonisation à EBLSE qu'elle soit rectale ou respiratoire	
				Si signe de gravité, ou d'immuno-dépression  carbapénème (imipénème ou méropénème)	En l'absence de signe de gravité ou d'immuno-dépression  Possible bithérapie sans carbapénème comprenant l'amikacine
Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en dehors de la réanimation y compris chez les patients colonisés à EBLSE			Les carbapénèmes sont à éviter pour un premier épisode		
* : infection associée aux soins contractée dans un établissement de santé † : facteurs de risque d'infection à <i>P. aeruginosa</i> : BPCO sévère, dilatation des bronches, mucoviscidose, colonisation à <i>P. aeruginosa</i>					

<sup>6</sup> SFAR. Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique. Mis en ligne le 03 Mars 2009 et modifié le 14 Janvier 2010. Disponible en ligne : [URL] : <http://www.sfar.org/article/84/pneumopathie-acquise-sous-ventilation-mecanique>

<sup>7</sup> Raouf S, Baumann MH. An official multi-society statement: ventilator-associated events: the new definition. Chest 2014;145:10-2

<sup>8</sup> CTINILS – Définition des infections associées aux soins Mai 2007

### 03.4 Couverture du besoin thérapeutique

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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -lactamines. Dans ces situations, des antibiotiques comme la colistine (voire la tigécycline) restent l'une des seules possibilités thérapeutiques.

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<sup>ème</sup> génération (C3G).

Selon le Haut Conseil de la 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) ».

**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'infections graves rares résistantes aux antibiotiques de la classe des carbapénèmes (antibiotiques de derniers recours) est préoccupante.**

**Aussi, il persiste encore un besoin important de nouveaux antibiotiques avec des profils d'efficacité, de tolérance, de résistance améliorée.**

## 04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 04.1 Médicamenteux

Les comparateurs pertinents sont les antibiotiques utilisables en dernière ligne dans le traitement des bactéries aérobies à Gram négatif dont celles exprimant des résistances telles que des BLSE.

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis de la CT, SMR, ASMR (libellé)	Pris en charge Oui/ Non
<p>MERONEM (méropénème) et ses génériques</p> <p><i>Pfizer PFE France Actavis Fresenius Kabi Mylan Panpharma Stravencon</i></p>	<p>Non</p> <p><b>Bêta-lactamine - Carbapénèmes</b></p>	<p>Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 mois dans le traitement des infections suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonies, y compris pneumonies communautaires et pneumonies nosocomiales (génériques)</li> <li>• Pneumonies sévères, y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique,</li> <li>• Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose,</li> <li>• Infections des voies urinaires compliquées,</li> <li>• Infections intra-abdominales compliquées,</li> <li>• Infections intra- et post-partum,</li> <li>• Infections compliquées de la peau et des tissus mous,</li> <li>• Méningites bactériennes aiguës.</li> </ul> <p>Ce médicament peut être utilisé pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée. Traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus.</p>	<p><u>Date de l'avis</u> : 3 février 2016 <u>SMR</u> : Important <u>ASMR</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amélioration du Service Médical Rendu mineure (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.</li> <li>- 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.</li> </ul>	<p>Séc soc : 65%. Collectivités</p>
<p>TIENAM (imipénème/ cilastatine) et ses génériques</p> <p><i>MSD France Ranbaxy Arrow Génériques Pfizer Fresenius Kabi Mylan Panpharma Actavis</i></p>	<p>Non</p> <p><b>Bêta-lactamine - Carbapénèmes</b></p>	<p>Dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant de 1 an et plus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• infections intra-abdominales compliquées,</li> <li>• pneumonies sévères, incluant les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique,</li> <li>• infections intra-partum et post-partum,</li> <li>• infections urinaires compliquées,</li> <li>• infections compliquées de la peau et des tissus mous.</li> </ul> <p>Ce médicament 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><u>Date de l'avis</u> : 20 avril 2016 <u>SMR</u> : Important <u>ASMR</u> : « La Commission considère que l'apport thérapeutique de TIENAM dans la prise en charge des infections sévères et les infections à germes multi-résistants reste important (ASMR II) ».</p>	<p>Séc soc : 65%. Collectivités</p>

<p>INVANZ (ertapénème)  MSD France</p>	<p>Non <b>Bêta-lactamine - Carbapénèmes</b></p>	<p>Chez l'enfant (âgé de 3 mois à 17 ans) et chez l'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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infections intra-abdominales</li> <li>• Pneumonies communautaires</li> <li>• Infections gynécologiques aiguës</li> <li>• Infections de la peau et des tissus mous du pied chez le diabétique</li> </ul> <p>Chez l'adulte en prophylaxie des infections postopératoires en chirurgie colorectale.</p>	<p><u>Date de l'avis</u> : 23 juillet 2003 <u>SMR</u> : Important <u>ASMR</u> : « Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux antibiotiques utilisés dans la prise en charge actuelle des pneumonies communautaires, des infections gynécologiques aiguës et des infections intraabdominales (ASMR V). »</p>	<p>Collectivités Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65%</p>
<p>NEGABAN (témocilline)  Eumedica SA</p>	<p>Non <b>Bêta-lactamines – pénicillines à spectre étendu</b></p>	<p>Chez les adultes et chez les enfants, pour le traitement des infections suivantes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites);</li> <li>• des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies.</li> </ul>	<p><u>Date de l'avis</u> : 1er avril 2015 <u>SMR</u> : Important <u>ASMR</u> : « Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux antibiotiques actuellement recommandés dans la prise en charge des infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites), les infections des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies. »</p> <p>L'intérêt de la témocilline réside dans le fait qu'elle pourrait, dans certaines infections documentées, être utilisée comme alternative aux antibiotiques à spectre large, pour diminuer la pression de sélection de ces antibiotiques et favoriser leur préservation.</p>	<p>Collectivités</p>
<p>TAZOCILLINE (pipéracilline/ tazobactam) et ses génériques  Pfizer Fresenius Kabi Sandoz Panpharma Teva Santé Mylan</p>	<p>Non <b>Bêta-lactamines – ureidopénicillines + inhibiteur de <math>\beta</math>- lactamase</b></p>	<p>Chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Adultes et adolescents</li> <li>• Pneumonies sévères y compris pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique,</li> <li>• Infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites),</li> <li>• Infections intra-abdominales compliquées,</li> <li>• Infections compliquées de la peau et des tissus mous (y compris infections du pied chez les patients diabétiques).</li> </ul> <p>Traitement des patients présentant une bactériémie associée à l'une des infections listées ci-dessus ou susceptible de l'être.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Enfants âgés de 2 à 12 ans</li> <li>• Infections intra-abdominales compliquées</li> </ul> <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><u>Date de l'avis</u> : 2 mars 2016 <u>SMR</u> : Important <u>ASMR</u> : « La Commission considère que l'apport thérapeutique de TAZOCILLINE dans la prise en charge des infections sévères et les infections à germes multi-résistants reste important. »</p>	<p>Séc soc : 65%. Collectivités</p>

<p>TYGACIL (Tigécycline)</p> <p>Pfizer</p>	<p>Non</p> <p><b>Tétracyclines</b></p>	<p>TYGACIL est indiqué chez l'adulte et l'enfant âgé de 8 ans et plus dans le traitement des infections suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infections compliquées de la peau et des tissus mous, à l'exception des infections du pied chez les patients diabétiques.</li> <li>- Infections intra-abdominales compliquées.</li> </ul> <p>TYGACIL ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.</p>	<p><u>Date de l'avis</u> : 30 novembre 2011 et 20 juillet 2016 (extension d'indication chez l'enfant)</p> <p><u>SMR</u> : Important</p> <p><u>ASMR</u> : « En l'état actuel des données, TYGACIL n'a pas démontré qu'il apportait une amélioration du service médical rendu par rapport aux thérapeutiques utilisées dans la prise en charge actuelle des infections compliquées de la peau et des tissus mous ainsi que des infections intraabdominales compliquées (ASMR V). Il constitue cependant un moyen thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge de ces infections. »</p>	<p>Collectivités</p> <p>Chez l'enfant âgé de 8 ans et plus : Non agréé collectivités à la date du 24.05.16 (demande à l'étude)</p>
<p>COLIMYCINE (colistine méthane sulfonate sodique)</p> <p>Sanofi-Aventis</p>	<p>Non</p> <p><b>Polypeptides</b></p>	<p>Chez l'adulte et l'enfant dont les nouveau-nés dans le traitement des infections sévères dues à des bactéries aérobies à Gram négatif sensibles, chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP).</p>	<p><u>Date de l'avis</u> : 19 décembre 2012</p> <p><u>SMR</u> : Important</p> <p><u>ASMR</u> : NA</p>	<p>Collectivités</p>
<p>ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam)</p> <p>Pfizer</p>	<p>Non</p> <p><b>Bêta-lactamines – céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération + inhibiteur de <math>\beta</math>-lactamase</b></p>	<p>ZAVICEFTA est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infections intra abdominales compliquées ;</li> <li>- Pyélonéphrites aiguës ;</li> <li>- Infections urinaires compliquées.</li> </ul>	<p><u>Date de l'avis</u> : 30 novembre 2016</p> <p><u>SMR</u> : Important dans les indications de l'AMM</p> <p><u>ASMR</u> :</p> <p>« <u>Compte tenu</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de son activité in vitro sur <i>Pseudomas aeruginosa</i> et sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE),</li> <li>- de l'expérience acquise avec la ceftazidime, céphalosporine de troisième génération (C3G) largement utilisée dans le traitement des infections nosocomiales sévères dues à des bactéries à Gram négatif avec une forte suspicion de <i>P. aeruginosa</i>,</li> <li>- de son efficacité démontrée dans les infections urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites) et dans les infections intra-abdominales compliquées, de gravité modérée à faible, en particulier sur les souches résistantes à la ceftazidime,</li> <li>- mais de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique dans les formes sévères et/ou dues à bactéries multirésistantes,</li> </ul> <p>la Commission considère que ZAVICETA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge. »</p>	<p>Collectivités</p>
<p>VABOREM (méropénème/vaborbactam)</p>	<p>Non</p> <p><b>carbapénème + inhibiteur non bêta-</b></p>	<p>VABOREM est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections :</p>	<p>En cours</p>	<p>NA</p>

Menarini	<b>lactamine des sérines-bêta-lactamases de classe A et de classe C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- infections des voies urinaires compliquées (IUc), y compris les pyélonéphrites ;</li> <li>- infections intra abdominales compliquées (IIAc) ;</li> <li>- pneumonies nosocomiales (PN), y compris les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM).</li> </ul> <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>		
----------	---	---	--	--

## 04.2 Non Médicamenteux

Sans objet.

### Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents. Cependant, comme les spécialités TYGACIL (tigécycline) et COLIMYCINE (colistine), les spécialités VABOREM (méropénème/vaborbactam), ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam), et ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) sont des antibiotiques de dernier recours lorsque les autres médicaments ne sont pas appropriés (en cas de résistance notamment).

## 05 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► Prise en charge à l'étranger

Pays	AMM	
	Oui (date)/ Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulière(s)
Royaume-Uni	Oui (le NICE n'évalue pas les antibiotiques)	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	Non	-
Espagne	IUc/IIAc : Oui PN : en cours d'évaluation	AMM
Italie	IUc/IIAc : Oui PN : en cours d'évaluation	IUc : remboursement uniquement sur documentation bactériologique IIAc : AMM (documenté et probabiliste)
Etats-Unis	IUc, IIAc, PN : Oui	AMM

## 06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b>	<b>Avis du 6 juillet 2016 (Inscription Collectivités)</b>
<b>Indication</b>	« 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. »
<b>SMR</b>	Important
<b>ISP</b>	ZERBAXA est susceptible d'avoir un impact de santé publique.
<b>ASMR</b>	« Compte tenu de son activité in vitro sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (particulièrement <i>Escherichia coli</i> ), mais de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique dans les infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites) et dans les infections intra-abdominales compliquées, sévères et / ou dues à bactéries multirésistantes, la Commission considère que ZERBAXA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge. »
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	« La transposabilité des résultats présentés étant limitée dans les infections urinaires et intra-abdominales sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, ZERBAXA peut être proposé sur documentation bactériologique dans les infections à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) ou à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . »
<b>Recommandations</b>	La Commission souhaite la mise en place d'une étude de suivi permettant de décrire les conditions d'utilisation de ZERBAXA en vie réelle.

### 07.1 Rappel des conclusions précédentes (avis de la CT du 30/11/2016)

#### 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*).

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 7<sup>ème</sup> jour ( $\pm$  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%, IC99% = [1,54 ; 17,12]) et confirmée dans la population m-MITT (78,6% versus 69,9% ; différence 8,7%, IC99% = [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 (ceftolozane/tazobactam).

#### 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% ; IC99% [-4,16 ; 4,30]). Ce résultat a été confirmé dans la population ITT (différence absolue = -2,2% ; IC99% [-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  $\geq 10$  et chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Par ailleurs, la non infériorité de ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) versus méropénème n'a pas été démontrée en cas d'infections dues à des bactéries à Gram positif. Dans un contexte d'infections nosocomiales, 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 ( $\geq 3\%$  dans les essais de phase III groupés) survenus chez les patients recevant ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) ont été les nausées, les céphalées, la constipation, la diarrhée et la fièvre et ont été de sévérité légère ou modérée.

### Conclusion

L'efficacité de l'association ceftolozane/tazobactam (1 g/0,5 g 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 liquefacians*, *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). »

## 07.2 Nouvelles données disponibles

### 7.2.1 Efficacité

#### 7.2.1.1 Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) [nouvelle indication]

A l'appui de la demande d'inscription dans l'extension d'indication, le laboratoire a soumis les résultats de l'étude **ASPECT-NP**<sup>9</sup> dans les pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM).

<sup>9</sup> Kollef M.H., Novacek M., Kivistik U., et al. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2019.

• **Méthode**

<b>Etude ASPECT-NP</b>	<b>Kollef H. M and al. Ceftolozane–tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2019</b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	NCT02070757
<b>Objectif principal</b>	Démontrer la non-infériorité du ceftolozane/tazobactam par rapport au méropénème en termes de réponse clinique (guérison clinique) et de mortalité toute cause à 28 jours chez les patients atteints d'une pneumonie acquise à l'hôpital et nécessitant une ventilation ou une pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM).
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase III, de non infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus méropénème.
<b>Date et durée de l'étude</b>	Date de début de l'étude (première visite du premier patient) : 16 janvier 2015 Date de fin de l'étude (dernière visite du dernier patient) : 6 juin 2018 Date du gel de base : 27 juillet 2018
<b>Cadre de l'étude</b>	L'étude a été conduite dans 119 centres dans 29 pays (dont 13 centres en France)
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients âgés d'au moins 18 ans ;</li> <li>- Patients intubés par une sonde endotrachéale et sous ventilation mécanique ;</li> <li>- Patients avec un diagnostic de : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Pneumonie acquise à l'hôpital et nécessitant une ventilation<sup>10</sup> ;</li> <li>o PAVM<sup>11</sup>.</li> </ul> </li> <li>- Radiographie thoracique réalisée dans les 24h précédant la première dose de traitement de l'étude, montrant la présence d'une infiltration nouvelle ou progressive suggérant une pneumonie bactérienne ;</li> <li>- Critères cliniques suivants dans les 24h précédant l'administration de la première dose de traitement : sécrétions trachéales purulentes avec au moins l'un des signes suivants (fièvre <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>, hypothermie <math>\leq 35^{\circ}\text{C}</math>, leucocytes <math>\geq 10\,000</math> cellules/mm<sup>3</sup>, leucocytes <math>\leq 4\,500</math> cellules/mm<sup>3</sup> ou neutrophiles immatures <math>\geq 15\%</math>) ;</li> <li>- Prélèvement microbiologique des voies respiratoires inférieures à l'inclusion testé par la coloration de Gram et en culture quantitative au cours des 36h avant la première dose de traitement de l'étude.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients atteints de pneumonie bactérienne communautaire connue ou suspectée, atypique, virale ou fongique (incluant <i>Pneumocystis jiroveci</i>) ;</li> <li>- Administration d'un antibiotique systémique ou inhalé contre un pathogène à Gram négatif à l'origine d'une pneumonie nosocomiale ventilée, pendant plus de 24h dans les 72h précédant la première dose de traitement de l'étude. A l'exception de situations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Persistance/aggravation des signes cliniques de pneumonie nosocomiale ventilée, malgré <math>\geq 48\text{h}</math> de traitement, sur la base d'une culture au moment de l'échec de traitement montrant une croissance du pathogène à Gram négatif, et le pathogène isolé ne présente pas de résistance connue aux traitements de l'étude ;</li> <li>o Signes cliniques de pneumonie nosocomiale ventilée développée après <math>\geq 48\text{h}</math> de traitement antibactérien pour une infection autre ;</li> <li>o Traitement par un antibiotique non absorbé utilisé pour une décontamination intestinale (érythromycine à faible dose) ou pour éradiquer <i>C. difficile</i>.</li> </ul> </li> <li>- Administration d'un carbapénème pendant <math>&gt;24\text{h}</math> dans les 7 jours précédant la première dose de traitement de l'étude ;</li> <li>- <b>Culture microbienne à partir d'un prélèvement respiratoire ou sanguin ayant mis en évidence un germe Gram négatif résistant au méropénème</b></li> </ul>

<sup>10</sup> Avec au moins l'un des signes suivants, dans les 24h précédant l'intubation ou dans les 48h suivant l'intubation : nouvelle crise de toux ou aggravation ; dyspnée, tachypnée ou fréquence respiratoire  $> 30/\text{minute}$ , en particulier si ces signes apparaissent progressivement ; hypoxémie avec  $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$  ou saturation d'oxygène  $< 90\%$  ou aggravation du ratio  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , à l'air ambiant, chez un patient hospitalisé depuis  $\geq 48\text{h}$  ou sorti de l'hôpital depuis au moins 7 jours ;

<sup>11</sup> Avec au moins l'un des signes suivants : variation aiguë du système de ventilation mécanique pour relancer l'oxygénation, à cause d'une aggravation de  $\text{PaO}_2$  ou du taux  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , hypoxémie avec  $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$  ou saturation d'oxygène  $< 90\%$  ou aggravation du ratio  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , en respiration à l'air libre, chez un patient sous ventilation mécanique  $\geq 48\text{h}$ .

	<b>ou au ceftolozane/tazobactam dans les 15 jours précédant la première dose de traitement de l'étude.</b>																					
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1), après stratification sur le diagnostic (PAVM et pneumonie acquise à l'hôpital et ventilée) et l'âge (≥65 ans ou &lt;65 ans).</p> <p>L'étude prévoyait d'inclure environ 726 patients.</p>																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Inclusion/Randomisation</th> <th>Traitement</th> <th>Visite de fin de traitement</th> <th>Jour 14<sup>A</sup></th> <th>Visite de contrôle</th> <th>Jour 28<sup>A</sup></th> <th>Dernière visite de suivi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>J-1 à J1</td> <td>J1 à J14</td> <td>Dans les 24h après la dernière dose de traitement de l'étude</td> <td>J14</td> <td>J7 à J14 après la visite de fin de traitement</td> <td>J28</td> <td>J28 à J35 après la visite de fin de traitement</td> </tr> <tr> <td>- Evaluation de l'éligibilité - Recueil des échantillons LRT - Randomisation</td> <td>- Administration IV du traitement de l'étude en aveugle (ceftolozane/tazobactam 3000mg toutes les 8h ou meropenem 1000mg toutes les 8h - La durée totale d'administration du traitement est de 8 jours (24 doses) minimum à 14 jours (42 doses)<sup>B</sup></td> <td>Evaluation de la réponse microbiologique, de la réponse clinique et de la tolérance</td> <td>Evaluation de la mortalité toutes causes</td> <td>Evaluation primaire de la réponse microbiologique, de la réponse clinique et de la tolérance</td> <td>Evaluation de la mortalité toutes causes</td> <td>Evaluation finale de la réponse clinique et de la tolérance</td> </tr> </tbody> </table>	Inclusion/Randomisation	Traitement	Visite de fin de traitement	Jour 14 <sup>A</sup>	Visite de contrôle	Jour 28 <sup>A</sup>	Dernière visite de suivi	J-1 à J1	J1 à J14	Dans les 24h après la dernière dose de traitement de l'étude	J14	J7 à J14 après la visite de fin de traitement	J28	J28 à J35 après la visite de fin de traitement	- Evaluation de l'éligibilité - Recueil des échantillons LRT - Randomisation	- Administration IV du traitement de l'étude en aveugle (ceftolozane/tazobactam 3000mg toutes les 8h ou meropenem 1000mg toutes les 8h - La durée totale d'administration du traitement est de 8 jours (24 doses) minimum à 14 jours (42 doses) <sup>B</sup>	Evaluation de la réponse microbiologique, de la réponse clinique et de la tolérance	Evaluation de la mortalité toutes causes	Evaluation primaire de la réponse microbiologique, de la réponse clinique et de la tolérance	Evaluation de la mortalité toutes causes	Evaluation finale de la réponse clinique et de la tolérance
	Inclusion/Randomisation	Traitement	Visite de fin de traitement	Jour 14 <sup>A</sup>	Visite de contrôle	Jour 28 <sup>A</sup>	Dernière visite de suivi															
J-1 à J1	J1 à J14	Dans les 24h après la dernière dose de traitement de l'étude	J14	J7 à J14 après la visite de fin de traitement	J28	J28 à J35 après la visite de fin de traitement																
- Evaluation de l'éligibilité - Recueil des échantillons LRT - Randomisation	- Administration IV du traitement de l'étude en aveugle (ceftolozane/tazobactam 3000mg toutes les 8h ou meropenem 1000mg toutes les 8h - La durée totale d'administration du traitement est de 8 jours (24 doses) minimum à 14 jours (42 doses) <sup>B</sup>	Evaluation de la réponse microbiologique, de la réponse clinique et de la tolérance	Evaluation de la mortalité toutes causes	Evaluation primaire de la réponse microbiologique, de la réponse clinique et de la tolérance	Evaluation de la mortalité toutes causes	Evaluation finale de la réponse clinique et de la tolérance																
<p><i>Abréviations : J = jour ; IV = intraveineux ; LRT = « lower respiratory tract » ou voies respiratoires inférieures.</i></p> <p><sup>A</sup> Si la visite de contrôle et la dernière visite de suivi n'avaient pas lieu à J14 et J28, respectivement, une évaluation de la mortalité toutes causes devait être conduite indépendamment.</p> <p><sup>B</sup> Le nombre total d'administrations devait être augmenté si un ajustement de la dose était requis sur la base de la fonction rénale.</p>																						
<b>Traitements étudiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe ceftolozane/tazobactam : administré par voie IV, à la posologie de 3000 mg (2000 mg ceftolozane/1000 mg tazobactam) toutes les 8 heures ;</li> <li>- Groupe méropénème : administré par voie IV, à la posologie de 1000 mg, toutes les 8 heures.</li> </ul> <p>Toutes les injections IV devaient être administrées en 60 (±10) minutes.</p> <p>Les adaptations posologiques étaient réalisées sur la base du niveau de clairance de la créatinine CL<sub>CR</sub>.</p> <p>Les administrations concomitantes de traitements antibiotiques pouvaient être du linézolide 600 mg toutes les 12 heures en cas d'infections à bactéries à Gram positif et de l'amikacine IV en cas d'infections à bactéries à Gram négatif.</p>																					
<b>Critère de jugement principal</b>	Réponse clinique dans la population en ITT, définie par la guérison clinique lors de la visite de contrôle, 7 à 14 jours après la visite de fin de traitement.																					
<b>Critère de jugement secondaires et exploratoires</b>	<p><b>Critère de jugement secondaire hiérarchisé :</b> Mortalité toutes causes à 28 jours dans la population en ITT</p> <p><b>Autres critères de jugement secondaires et exploratoires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réponse clinique lors de la visite de contrôle dans la population CE ;</li> <li>- Réponse clinique lors de la visite de contrôle chez les patients pour lesquels <i>P. aeruginosa</i> a été isolé par culture microbienne à l'inclusion dans la population mITT et dans la population ME ;</li> <li>- Réponse clinique lors de la visite de contrôle chez les patients pour lesquels une entérobactérie a été isolée par culture microbienne à l'inclusion dans la population mITT et dans la population ME ;</li> <li>- Réponse microbiologique par patient lors de la visite de contrôle dans la population mITT et la population ME ;</li> <li>- Réponse microbiologique par pathogène pour <i>P. aeruginosa</i> lors de la visite de contrôle dans la population ME ;</li> <li>- Réponse microbiologique par pathogène pour les entérobactéries lors de la visite de contrôle dans la population ME ;</li> <li>- Réponse microbiologique par pathogène lors de la visite de contrôle dans la population ME et dans la population mITT ;</li> <li>- Mortalité toutes causes à 28 jours dans la population mITT ;</li> <li>- Mortalité toutes causes à 14 jours dans la population en ITT ;</li> <li>- Réponse clinique lors de la visite de fin de traitement dans la population ITT et dans la population CE ;</li> <li>- Réponse clinique lors de la dernière visite de suivi dans la population CE ;</li> </ul>																					

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de surinfection et taux de nouvelle infection dans la population mITT</li> <li>- Taux d'émergence de résistance au médicament de l'étude dans la population mITT.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	Afin de démontrer la non-infériorité de ceftolozane/tazobactam par rapport au méropénème en termes de guérison clinique à la visite de contrôle, avec <b>une marge de non infériorité de 12,5%</b> et avec un seuil de significativité unilatéral de 0,0125, une taille d'échantillon de 726 patients (363 par groupe) était nécessaire pour une puissance 85,3% présumant un taux de guérison clinique de 58,4% dans les deux groupes.
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Population en ITT</b> : l'ensemble des patients randomisés ayant reçu ou non le traitement de l'étude (analyse principale).</li> <li>• <b>Population mITT (ITT modifiée microbiologiquement)</b> : sous-groupe de la population en ITT, incluant les patients qui ont reçu le traitement et chez qui au moins un pathogène sensible à l'un des traitements de l'étude a été isolé à l'inclusion.</li> <li>• <b>Population CE (cliniquement évaluable)</b> : sous-groupe de la population en ITT, incluant les patients qui ont reçu le traitement, se sont présentés à la visite de contrôle et avaient des résultats cliniques évaluable lors de cette visite.</li> <li>• <b>Population ME (microbiologiquement évaluable)</b> : sous-groupe de la population mITT, incluant les patients qui ont reçu le traitement, se sont présentés à la visite de contrôle, avaient des résultats cliniques évaluable lors de cette visite, et chez qui au moins un pathogène a été isolé à l'inclusion.</li> <li>• <b>Population de tolérance</b> : sous-groupe de la population en ITT, incluant les patients qui ont reçu le traitement.</li> </ul> <p><b>Analyse du critère de jugement principal et du critère de jugement secondaire hiérarchisé</b> : un intervalle de confiance bilatéral à 97,5% a été calculé pour la différence de proportions entre le groupe ceftolozane/tazobactam et le groupe méropénème et ajusté sur les facteurs de stratification de l'étude.</p> <p><u>Comparaison multiple et ajustement pour la multiplicité des tests</u> :</p> <p>Afin de maintenir un taux d'erreur de type I unilatéral de 0,0125 entre l'analyse du critère de jugement principal et l'analyse du principal critère secondaire, une approche de test séquentiel a été réalisée :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si la non-infériorité de ceftolozane/tazobactam par rapport au méropénème était démontrée sur le critère de jugement principal (réponse clinique lors de la visite de contrôle dans la population ITT) avec un seuil de significativité unilatéral de 0,0125, alors l'étape 2 pouvait être réalisée :</li> <li>2. Tester la non-infériorité de ceftolozane/tazobactam versus méropénème sur le principal critère de jugement secondaire (la mortalité à 28 jours dans la population en ITT) avec un seuil de significativité unilatéral de 0,0125.</li> </ol>

## • Résultats

### Effectifs

Au total, 726 patients ont été randomisés dans l'étude (population en ITT), 362 dans le groupe ceftolozane/tazobactam et 364 dans le groupe méropénème. Parmi ces patients, 6 n'ont pas reçu le traitement prévu : 1 patient dans le groupe ceftolozane/tazobactam (en raison du retrait du consentement du patient) et 5 patients dans le groupe méropénème (4 ne répondaient pas aux critères d'inclusion/exclusion et 1 sur décision de l'investigateur).

La majorité des patients a terminé l'étude jusqu'à la dernière visite d'évaluation prévue au protocole (67,7% dans le groupe ceftolozane/tazobactam et 68,7% dans le groupe méropénème). Les raisons conduisant à l'arrêt du traitement étaient comparables entre les deux groupes de traitement et principalement dues à la survenue d'un événement indésirable.

Au total, 439 patients ont été inclus dans la population CE, 511 patients dans la population mITT, et 233 patients dans la population ME.

## Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion des patients dans la population en ITT ont été comparables entre les deux groupes.

La majorité des patients inclus dans l'étude était des hommes (71,2%), d'origine caucasienne, avec un âge moyen de 60,0 ans. Le diagnostic le plus fréquent a été la pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (71,5%) et 49,3% des patients étaient sous ventilation depuis plus de 5 jours avant leur randomisation. Le score APACHE II<sup>12</sup> moyen était de 17,5 (dont 32,9% avec un score APACHE II  $\geq$  20) ; et un tiers (31,1%) des patients avaient un score SOFA<sup>13</sup>  $>$  7. Une bactériémie a été observée chez 14,5% des patients, dont seulement 6,1% avec une bactériémie due à un bacille à Gram négatif.

La majorité des patients (88,3%) avaient 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 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 (Tableau 1).

Tableau 1. Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (Population en ITT)

Caractéristiques	Ceftolozane / Tazobactam (N=362) n (%)	Méropénème (N=364) n (%)	Total (N=726) n (%)
<b>Diagnostic primaire</b>			
• PAVM	263 (72,7)	256 (70,3)	519 (71,5)
• Pneumonie acquise à l'hôpital ventilée	99 (27,3)	108 (29,7)	207 (28,5)
<b>Echec d'une antibiothérapie antérieure pour une PN ventilée</b>			
• Oui	53 (14,6)	40 (11,0)	93 (12,8)
• Non	309 (85,4)	323 (88,7)	632 (87,1)
• ND	0	1 (0,3)	1 (0,1)
<b>Utilisation antérieure d'antibiotique</b>	318 (87,8)	323 (88,7)	641 (88,3)
<b>Bactériémie à l'inclusion (tous pathogènes)</b>	64 (17,7)	41 (11,3)	105 (14,5)
<b>Bactériémie à l'inclusion (tous pathogènes respiratoires)</b>	29 (8,0)	21 (5,8)	50 (6,9)
<b>Bactériémie à l'inclusion (tous pathogènes respiratoires à Gram négatif)</b>	25 (6,9)	19 (5,2)	44 (6,1)
<b>Traitement concomitant à Gram négatif</b>	103 (28,5)	112 (30,8)	215 (29,6)
<b>Traitement concomitant à Gram positif</b>	350 (96,7)	349 (95,9)	699 (96,3)

Plus d'un tiers (37%) des infections respiratoires étaient polymicrobiennes ( $\geq$  2 germes isolés à l'inclusion).

Les bactéries les plus fréquemment isolées dans les prélèvements respiratoires étaient des entérobactéries, isolées chez 74,4% des patients, 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 un quart des patients (25,0% ; n=128) ; dont seulement 27,3% (n=35/128) étaient des germes MDR<sup>14</sup>, 11,7% (15/128) étaient des germes XDR<sup>15</sup> et 11,7% (n=15/128) des germes sur-exprimaient une enzyme AmpC déprimée. Les infections à *A. baumannii* et *H. influenzae* étaient moins fréquentes (environ 7,4% pour chacune).

<sup>12</sup> « Acute Physiology And chronic Health Evaluation » : Le score APACHE II est un score utilisé en réanimation pour évaluer la sévérité des patients ainsi que leur risque de mortalité hospitalière. Il est évalué à partir de différentes variables physiologiques. Un score APACHE II de 17,5 correspond à un risque moyen de mortalité hospitalière de 26%.

<sup>13</sup> « Sepsis related Organ Failure Assessment ou Sequential Organe Failure Assessment » : Ce score évalue la défaillance viscérale d'organe et s'appuie sur six sous-scores, un pour chaque système : respiratoire, neurologique, cardiovasculaire, hépatique, rénal et de coagulation. Un score  $>$  7 traduit un risque de mortalité supérieur à 20%.

<sup>14</sup> MDR= multirésistant (résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques pour lesquelles *P. aeruginosa* est naturellement sensible)

<sup>15</sup> XDR= ultrarésistant (résistance à tous les antibiotiques à l'exception d'une ou deux molécules, généralement la colistine)

Au total, dans la population mITT, 192 patients (37,6%) avaient un germe à Gram négatif résistant (EBLSE ou *P. aeruginosa* MDR) (Tableau 2).

**Tableau 2. Germes identifiés dans les voies respiratoires basses à l'inclusion (Population en mITT)**

Variables	Ceftolozane/Tazobactam (N=264)	Méropénème (N=247)	Total (N=511)
<b>Nombre de pathogènes des voies respiratoires basses identifiés à l'inclusion</b>			
• Monomicrobien	164 (62,1)	158 (64,0)	322 (63,0)
• Polymicrobien	100 (37,9)	89 (36,0)	189 (37,0)
<b>Pathogènes des voies respiratoires basses identifiés à l'inclusion<sup>1</sup></b>			
<b>Pathogènes à Gram négatif</b>	259 (98,1)	240 (97,2)	499 (97,7)
• <b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	63 (23,9)	65 (26,3)	128 (25,0)
- Surexpression d'AmpC	9 (3,4)	6 (2,4)	15 (2,9)
<i>P. aeruginosa</i> MDR	24 (9,1)	11 (4,5)	35 (6,8)
<i>P. aeruginosa</i> XDR	10 (3,8)	5 (2,0)	15 (2,9)
• <b>Entérobactéries</b>	195 (73,9)	185 (74,9)	380 (74,4)
- ESBL+ Entérobactéries	84 (31,8)	73 (29,6)	157 (30,7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	17 (6,4)	16 (6,5)	33 (6,5)
- ESBL+ <i>Enterobacter cloacae</i>	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
<b><i>Escherichia coli</i></b>	51 (19,3)	42 (17,0)	93 (18,2)
- ESBL+ <i>Escherichia coli</i>	20 (7,6)	10 (4,0)	30 (5,9)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	14 (5,3)	12 (4,9)	26 (5,1)
- ESBL+ <i>Klebsiella oxytoca</i>	0	3 (1,2)	3 (0,6)
<b><i>Klebsiella pneumoniae</i></b>	86 (32,6)	91 (36,8)	177 (34,6)
-ESBL+ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	53 (20,1)	52 (21,1)	105 (20,5)
<i>Proteus mirabilis</i>	24 (9,1)	20 (8,1)	44 (8,6)
- ESBL+ <i>Proteus mirabilis</i>	10 (3,8)	11 (4,5)	21 (4,1)
<i>Serratia marcescens</i>	18 (6,8)	12 (4,9)	30 (5,9)
- ESBL+ <i>Serratia marcescens</i>	6 (2,3)	2 (0,8)	8 (1,6)
• <i>Acinetobacter baumannii</i>	24 (9,1)	14 (5,7)	38 (7,4)
• <i>Haemophilus influenzae</i>	22 (8,3)	16 (6,5)	38 (7,4)

Notes : n=Nombre de patients par catégorie. N=Nombre de patients dans la population en ITT.

N (%) : Pourcentages calculés tels que  $100 \times (n/N)$ .

ESBL+ inclus toutes enzymes ESBL, bactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi.

<sup>1</sup>Les patients avec plus d'un pathogène isolé à l'inclusion sont présentés une seule fois par catégorie (ex : pathogène à Gram négatif ou à Gram positif), par classe d'organisme (ex : Entérobactéries) et par pathogène (ex : *Escherichia coli*).

## • Efficacité

### ➤ Critère principal de jugement

Dans la population en ITT, la réponse clinique à la visite de contrôle a été de 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] entre les deux groupes. La borne inférieure de l'intervalle de confiance étant supérieure au seuil prédéfini de -12,5%, la non-infériorité de ceftolozane/tazobactam par rapport au méropénème a été démontrée dans la population étudiée.

Les analyses de sensibilité sur les facteurs de stratifications (selon le diagnostic et l'âge) ont suggéré les mêmes résultats que l'analyse principale (Tableau 3).

**Tableau 1. Réponse clinique lors de la visite de contrôle de l'étude ASPECT-NP dans la population globale et dans les sous-groupes de stratification des patients (Population en ITT)**

Réponse clinique	Groupe Ceftolozane / Tazobactam (N=362) n (%)	Groupe Méropénème (N=364) n (%)	Différence %
<b>Population globale</b>			
<b>Guérison<sup>1</sup></b>	197 (54,4)	194 (53,3)	1,1
• [IC <sub>97,5</sub> ] stratifié <sup>2</sup>	[48,74 ; 60,30]	[47,72 ; 59,25]	[-7,20 ; 9,31]
• [IC <sub>97,5</sub> ] non stratifié <sup>3</sup>	[48,53 ; 60,19]	[47,43 ; 59,07]	[-7,13 ; 9,35]
<b>Diagnostic de PAVM</b>			
• N	263	256	
• Guérison	147 (55,9)	146 (57,0)	-1,1
• [IC <sub>97,5</sub> ] non stratifié <sup>3</sup>	[48,98 ; 62,58]	[50,03 ; 63,76]	[-10,79 ; 8,55]
<b>Diagnostic de pneumonie acquise à l'hôpital et ventilée</b>			
• N	99	108	
• Guérison	50 (50,5)	48 (44,4)	6,1
• [IC <sub>97,5</sub> ] non stratifié <sup>3</sup>	[39,49 ; 61,47]	[34,21 ; 55,17]	[-9,31 ; 21,06]
<b>Age &lt; 65 ans</b>			
• N	202	204	
• Guérison	121 (59,9)	118 (57,8)	2,1
• [IC <sub>97,5</sub> ] non stratifié <sup>3</sup>	[52,02 ; 67,30]	[50,00 ; 65,31]	[-8,80 ; 12,84]
<b>Age ≥ 65 ans</b>			
• N	160	160	
• Guérison	76 (47,5)	76 (47,5)	0,0
• [IC <sub>97,5</sub> ] non stratifié <sup>3</sup>	[38,86 ; 56,29]	[38,86 ; 56,29]	[-12,32 ; 12,32]

Notes : n=Nombre de patients par catégorie. N=Nombre de patients dans la population en ITT.

Pourcentages calculés tels que 100 x (n/N).

<sup>1</sup> La différence % est la proportion pondérée à l'aide du risque minimum corrigé en continu Mehrotra-Railkar (MRC) pour les strates relatives au diagnostic (PAVM ou pneumonie acquise à l'hôpital ventilée) et à l'âge (< 65 ans ou ≥ 65 ans).

<sup>2</sup> Les intervalles de confiance à 97,5% de différence de traitement ont été calculés comme des intervalles de confiance stratifiés par la méthode de Newcombe. Les intervalles de confiance à 97,5% de chaque traitement ont été calculés comme des intervalles de confiance stratifiés par la méthode de Wilson.

<sup>3</sup> Les intervalles de confiance à 97,5% de différence de traitement ont été calculés comme des intervalles de confiance non-stratifiés par la méthode de Newcombe. Les intervalles de confiance à 97,5% de chaque traitement ont été calculés comme des intervalles de confiance non-stratifiés par la méthode de Wilson.

<sup>4</sup> Patients présentant une guérison ou une réponse indéterminée lors de la visite de fin de traitement et ne s'étant pas présentés à la visite de contrôle.

### ➤ Critères de jugement secondaires

#### **Mortalité toutes causes confondues à 28 jours (critère secondaires hiérarchisés)**

Dans la population en ITT, le taux de mortalité toutes causes confondues à 28 jours a été de 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]. La borne inférieure de l'intervalle de confiance étant supérieure au seuil de non-infériorité de -12,5%, la non-infériorité de ceftolozane/tazobactam a été démontrée par rapport au méropénème dans la population étudiée.

Les analyses de sensibilité sur les facteurs de stratifications (selon le diagnostic et l'âge) ont suggéré les mêmes résultats (Tableau 4).

**Tableau 4. Mortalité toutes causes dans l'étude ASPECT-NP dans la population globale et dans les sous-groupes de stratification des patients (Population en ITT)**

Réponse clinique	Ceftolozane / Tazobactam n (%)	Méropénème n (%)	Différence %
<b>Population globale</b>			
• Taux de mortalité <sup>1</sup>	87/362 (24,0)	92/364 (25,3)	1,3
• [IC <sub>97,5</sub> ] stratifié <sup>2</sup>	[18,31 ; 28,09]	[19,43 ; 29,08]	[-6,03 ; 8,28]
• [IC <sub>97,5</sub> ] non stratifié <sup>3</sup>	[19,38 ; 29,40]	[20,53 ; 30,69]	[-5,92 ; 8,39]
<b>Diagnostic de PAVM</b>			
• Guérison <sup>1</sup>	63/263 (24,0)	52/256 (20,3)	-3,6
• [IC <sub>97,5</sub> ] non stratifié <sup>3</sup>	[18,58 ; 30,31]	[15,27 ; 26,49]	[-11,75 ; 4,55]
<b>Diagnostic de pneumonie acquise à l'hôpital et ventilée</b>			
• Guérison <sup>1</sup>	24/99 (24,2)	40/108 (37,0)	12,8
• [IC <sub>97,5</sub> ] non stratifié <sup>3</sup>	[15,99 ; 34,99]	[27,42 ; 47,81]	[-1,63 ; 26,37]
<b>Age &lt; 65 ans</b>			
• Guérison <sup>1</sup>	37/202 (18,3)	38/204 (18,6)	0,3
• [IC <sub>97,5</sub> ] non stratifié <sup>3</sup>	[13,01 ; 25,16]	[13,30 ; 25,46]	[-8,36 ; 8,96]
<b>Age ≥ 65 ans</b>			
• Guérison <sup>1</sup>	50/160 (31,3)	54/160 (33,8)	2,5
• [IC <sub>97,5</sub> ] non stratifié <sup>3</sup>	[23,71 ; 39,93]	[25,98 ; 42,51]	[-9,15 ; 14,06]

Notes: n=Nombre de patients par catégorie. N=Nombre de patients spécifique dans chaque strate.

Pourcentages calculés tels que 100 x (n/N). Les patients dont les résultats de mortalité à 28 jours sont indisponibles ou inconnus sont considérés comme décédés.

<sup>1</sup>La différence % est la proportion pondérée à l'aide du risque minimum corrigé en continu Mehrotra-Railkar (MRc) pour les strates relatives au diagnostic (PAVM ou pneumonie acquise à l'hôpital ventilée) et à l'âge (< 65 ans ou ≥ 65 ans).

<sup>2</sup>Les intervalles de confiance à 97,5% de différence de traitement ont été calculés comme des intervalles de confiance stratifiés par la méthode Newcombe. Les intervalles de confiance bilatéral à 97,5% de chaque traitement ont été calculés comme des intervalles de confiance stratifiés par la méthode de Wilson.

<sup>3</sup>Les intervalles de confiance à 97,5% de différence de traitement ont été calculés comme des intervalles de confiance non-stratifiés par la méthode Newcombe. Les intervalles de confiance bilatéral à 97,5% de chaque traitement ont été calculés comme des intervalles de confiance non-stratifiés par la méthode de Wilson.

### **Autres critères secondaires**

Les autres critères secondaires, notamment selon les différentes populations d'analyse (CE, ME, mITT) ont suggéré les mêmes résultats que l'analyse principale.

Cependant, le faible nombre de patients atteints d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* résistants (population cible) inclus dans cette étude limite la portée des résultats (Tableau 5).

**Tableau 5. Réponse clinique, en termes de taux de guérison par pathogène lors de la visite de contrôle (Populations mITT et ME)**

Pathogène	Ceftolozane / Tazobactam (N=264)		Méropénème (N=247)	
	mITT n (%)	ME n (%)	mITT n (%)	ME n (%)
<b>Bactéries à Gram négatif</b>	157 (60,6)	85 (75,2)	137 (57,1)	78 (66,7)
<b>Entérobactéries</b>	<b>120 (61,5)</b>	<b>62 (74,7)</b>	<b>105 (56,8)</b>	<b>58 (64,4)</b>
• Entérobactéries exprimant une bêta-lactamase à spectre étendue (BLSE)	48 (57,1)	33 (73,3)	45 (61,6)	27 (69,2)
○ Enterobacter cloacae	10 (58,8)	4 (57,1)	4 (25,0)	3 (37,5)
○ BLSE + Enterobacter cloacae	0	0	0	0
○ Escherichia coli	32 (62,7)	17 (73,9)	26 (61,9)	16 (69,6)
○ BLSE+ Escherichia coli	11 (55,0)	8 (66,7)	5 (50,0)	5 (71,4)
○ Klebsiella oxytoca	9 (64,3)	7 (87,5)	7 (58,3)	4 (57,1)
○ BLSE+ Klebsiella oxytoca	0	0	2 (66,7)	1 (50,0)
○ Klebsiella pneumoniae	53 (61,6)	32 (76,2)	58 (63,7)	33 (68,8)
○ BLSE+ Klebsiella pneumoniae	31 (58,5)	22 (73,3)	34 (65,4)	19 (70,4)
○ Proteus mirabilis	13 (54,2)	9 (81,8)	11 (55,0)	7 (70,0)
○ BLSE+ Proteus mirabilis	5 (50,0)	4 (80,0)	7 (63,6)	5 (83,3)
○ Serratia marcescens	9 (50,0)	4 (80,0)	7 (58,3)	3 (50,0)
○ BLSE+ Serratia marcescens	3 (50,0)	1 (100,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
○ Acinetobacter baumannii	7 (29,2)	3 (50,0)	6 (42,9)	3 (60,0)
○ Haemophilus influenzae	19 (86,4)	11 (91,7)	8 (50,0)	4 (50,0)

<i>P. aeruginosa</i>	36 (57,1)	23 (79,3)	39 (60,0)	28 (73,7)
• <i>P. aeruginosa</i> sur-exprimant l'enzyme AmpC	4 (44,4)	2 (50,0)	3 (50,0)	3 (60,0)
• <i>P. aeruginosa</i> MDR	13 (54)	9 (81,8)	6 (54,5)	4 (66,7)
• <i>P. aeruginosa</i> XDR	4 (40)	3 (60,0)	2 (40)	1 (33,3)

### 7.2.1.2 Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif causées par *P. aeruginosa* avec une résistance documentée aux autres bêta-lactamines ou aux carbapénèmes [indications faisant l'objet de la réévaluation]

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

Le laboratoire a soumis les données issues de la littérature.

En raison de leurs faibles niveaux de preuve, ces données sont présentées à titre indicatif :

- Deux séries de cas ayant évalué l'efficacité de ceftolozane/tazobactam spécifiquement sur des infections documentées à *P. aeruginosa* résistant :
  - o Dinh et al. 2017<sup>16</sup> chez 15 patients (10 patients immunodéprimés et 8 pris en charge en réanimation), dont 7 infections respiratoires, 3 infections urinaires, 2 infections digestives ; Dix des 15 patients (67%) ont eu une réponse clinique à la fin du traitement, 27% (4/15) sont décédés (mortalité toutes causes) ; 8/9 patients étaient guéris à J28 ou au moment de la sortie de l'hôpital ; 1 patient présentait 1 récurrence ;
  - o Caston et al. 2017<sup>17</sup> chez 12 patients ayant reçu ceftolozane/tazobactam en traitement de secours après avoir été traités empiriquement de façon inappropriée et/ou par un traitement sous-optimal pour l'infection à *P. aeruginosa* ; Sept des 12 patients (58,3%) ont été guéris (guérison microbiologique) ;
- Huit études, rétrospectives, multicentriques (Bassetti et al. 2018<sup>18</sup>, Gallagher et al. 2018<sup>19</sup>, Munita et al. 2017<sup>20</sup>, Pogue et al. 2019<sup>21</sup>), ou monocentriques (Escolà-Vergé et al. 2018<sup>22</sup>, Xipell et al. 2018<sup>23</sup>, Fernández-Cruz et al. 2019<sup>24</sup>, Haidar et al. 2017<sup>25</sup>) ayant décrit l'expérience clinique de l'administration de ceftolozane/tazobactam dans le cadre de traitement d'infections sévères à *P. aeruginosa* ;
- Une analyse poolée des résultats des études de phase 3 ASPECT-cUTI et ASPECT-cIAI dont l'objectif était d'évaluer les caractéristiques et les résultats chez des patients avec une infection à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE)<sup>26</sup>.

<sup>16</sup> Dinh A., Wyplosz B., Kerneis S., et al. Use of ceftolozane/tazobactam as salvage therapy for infections due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents*. 2017; 49(6):782-783.

<sup>17</sup> Caston J.J., De la Torre A., Ruiz-Camps I., et al. Salvage Therapy with Ceftolozane-Tazobactam for Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3)

<sup>18</sup> Bassetti M., Castaldo N., Cattelan A., et al. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of serious *Pseudomonas aeruginosa* infections: a multicentre nationwide clinical experience. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(4):408-415.

<sup>19</sup> Gallagher J.C., Satlin M.J., Elabor A., et al. Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: A Multicenter Study. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(11): ofy280.

<sup>20</sup> Munita J.M., Aitken S.L., Miller W.R., et al. Multicenter Evaluation of Ceftolozane/Tazobactam for Serious Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(1):158-161.

<sup>21</sup> Pogue J.M., Kaye K.S., Veve M.P., et al. Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant *Pseudomonas Aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2019.

<sup>22</sup> Escola-Verge L., Pigrau C., Los-Arcos I., et al. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of XDR *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection*. 2018;46(4):461-468.

<sup>23</sup> Xipell M., Paredes S., Fresco L., et al. Clinical experience with ceftolozane/tazobactam in patients with serious infections due to resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018; 13:165-170.

<sup>24</sup> Fernandez-Cruz A., Alba N., Semiglia-Chong M.A., et al. A Case-Control Study of Real-Life Experience with Ceftolozane-Tazobactam in Patients with Hematologic Malignancy and *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(2)

<sup>25</sup> Haidar G., Phillips N.J., Shields R.K., et al. Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(1):110-120.

<sup>26</sup> Popejoy M.W., Paterson D.L., Cloutier D., et al. Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a pooled analysis of Phase 3 clinical trials. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(1):268-27

- Une étude prospective, monocentrique, (Díaz-Cañestro et al. 2018<sup>27</sup>) ; ayant évalué 58 patients avec une infection à *P. aeruginosa* MDR et XDR (96,6% phénotype MDR et 86,2% phénotype XDR uniquement sensible à la colistine et/ou aux aminoglycosides dont principalement l'amikacine). Le taux de guérison clinique sous ceftolozane/tazobactam était de 63,8% et 8 patients ont développé une résistance (13,8%).

**Ces études observationnelles ont rapporté l'efficacité de ceftolozane/tazobactam chez des patients atteints d'infections graves à *P. aeruginosa* résistant, avec des taux de guérison clinique élevés, sans apporter un niveau de preuve optimal.**

Une synthèse de l'activité In vitro de l'association ceftolozane/tazobactam a été également versée au dossier selon une étude coordonnée par le CNR de la résistance aux antibiotiques (cf. Annexe 2)<sup>28</sup>. Dans cette étude, les deux molécules possédant les meilleures activités In vitro vis-à-vis de ces souches de *P. aeruginosa* MDR ou XDR étaient la colistine et le ceftolozane-tazobactam.

### 7.2.2 Qualité de vie

Aucune donnée de qualité de vie n'a été fournie par le laboratoire.

### 7.2.3 Tolérance

#### Données issues des études cliniques : étude ASPECT-NP (pneumonies nosocomiales)

Au total, dans la population d'analyse de la tolérance, la majorité des patients ont rapporté au moins un événement indésirable [EI] (85,9% dans le groupe ceftolozane/tazobactam versus 83,3% dans le groupe méropénème). Les EI les plus fréquemment rapportés ( $\geq 5\%$  des patients dans l'un des deux groupes) ont été :

- groupe 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%).
- groupe 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.

Les EI ayant conduit au décès les plus fréquemment rapportés ( $\geq 2\%$  dans les des deux groupes de traitement) ont été : défaillance de plusieurs organes (3,9% versus 2,5%), choc septique (2,2% versus 2,5%), œdème cérébral (2,2% versus 2,2%), insuffisance cardiaque aigue : 2,5% versus 1,7%) ; et aucun n'a été considéré lié au traitement à l'étude.

La proportion de patients ayant eu au moins un EI considéré comme lié au traitement a été faible et comparable entre les groupes de traitement (10,5% versus 7,5%).

Globalement, le profil de tolérance observé dans cette étude est cohérent avec celui rapporté dans les deux études précédentes réalisée dans les infections urinaires (incluant les pyélonéphrites) et les infections intra-abdominales compliquées.

<sup>27</sup> Diaz-Cañestro M., Perianez L., Mulet X., et al. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: experience from the Balearic Islands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; 37(11):2191-2200.

<sup>28</sup> Fournier D., Grisot E., Liapis E., et al. *Prévalence des BLSE et carbapénémases chez P. aeruginosa. Etude GERPA 2015. 2016*, CNR de la Résistance aux Antibiotiques, CHRU de Besançon.

### Données issues du Plan de gestion des risques

ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR). Aucune mesure de minimisation des risques complémentaire à celles du RCP n'est mise en place concernant les risques importants ou potentiels identifiés.

Tous les risques importants identifiés, importants potentiels et les informations manquantes résumées dans le tableau ci-dessous ont été supprimés du PGR en date du 2 novembre 2018. Ces risques continuent d'être suivis dans le cadre des activités de routine de pharmacovigilance.

#### Suppression des risques importants identifiés, importants potentiels et informations manquantes pour ZERBAXA en date du 2 novembre 2018 :

	Avant le 2 novembre 2018	Après le 2 novembre 2018
<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Réaction d'hypersensibilité</li><li>- Insuffisance rénale</li><li>- <i>Diarrhée à Clostridioides difficile</i></li><li>- Erreurs médicamenteuses</li></ul>	Sans objet
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Emergence de résistance bactérienne à cet antibiotique</li><li>- Réactions cutanées sévères</li><li>- Anémie hémolytique</li></ul>	Sans objet
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Données d'efficacité et de tolérance dans la population pédiatrique (&lt; 18 ans) ;</li><li>- Données chez la femme enceinte ou allaitante</li><li>- Données d'efficacité et de tolérance chez les patients immunodéprimés</li><li>- Utilisation hors AMM</li></ul>	Sans objet

### Données issues des PSUR

D'après le dernier PSUR disponible, couvrant la période du 19/03/2018 au 18/03/2019, l'exposition cumulée depuis le début de la commercialisation a été estimée à 786 335 patients-jours. Au cours du dernier rapport, il n'y a eu aucun nouveau signal de tolérance.

### Données issues du RCP

**Globalement, aucun nouveau signal de tolérance n'a été rapporté depuis l'avis précédent (cf. annexe 3 : Tableau comparatif des modifications de RCP).**

## 07.3 Etude post-inscription

Dans son avis d'inscription du 06/07/2016, la commission de la Transparence avait formulé la demande suivante : « **La Commission souhaite la mise en place d'une étude de suivi permettant de décrire les conditions d'utilisation de ZERBAXA en vie réelle** ».

L'Etude CONDUCT (CONDitions D'Utilisation du Ceftolozane / Tazobactam (ZERBAXA) en vie réelle), a été mise en place afin de répondre à cette demande.

Dans le cadre de la réévaluation, le laboratoire a présenté les résultats issus d'une première analyse intermédiaire réalisée entre 11/10/2018 et 06/05/2019. A cette date, 90/300 patients ont été inclus dans cette étude.

#### Objectifs et méthodologie de l'étude

L'étude CONDUCT est une étude nationale observationnelle multicentrique prospective dont l'objectif principal est de décrire les caractéristiques démographiques et cliniques ainsi que la prise en charge et les résultats cliniques des patients hospitalisés et traités par ceftolozane/tazobactam en pratique courante.

La durée totale de l'étude (de l'inclusion du 1<sup>er</sup> patient à l'arrêt du traitement par ceftolozane/tazobactam de tous les patients inclus) prévue est d'environ 13 mois.

Les centres participants sont principalement des services de soins intensifs, de maladies infectieuses, d'hématologie, de pneumologie et de transplantation, compétents dans le diagnostic et la prise en charge des infections.

Les patients ayant reçu au moins une dose de ceftolozane/tazobactam peuvent être inclus dans cette étude. Les critères de non inclusion sont le refus du patient ou de son représentant légal à y participer.

Les patients sont traités selon la pratique clinique courante de l'hôpital. La décision de traiter est à la discrétion du médecin, et est prise avant l'inclusion du patient dans l'étude. Pour minimiser les biais de sélection, les patients sont inclus consécutivement.

Il a été prévu d'inclure 300 patients traités par ceftolozane/tazobactam et remplissant les critères d'inclusion à partir des 40 centres participants.

### **Principaux résultats de l'analyse intermédiaire**

L'analyse intermédiaire est basée sur 84 patients pour lesquels les données étaient complètes. Les résultats ont suggéré une utilisation appropriée de ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) principalement chez des patients sévères, ayant une infection à germe multi-résistant (90%)<sup>29</sup>, majoritairement à *P. aeruginosa*, et sur documentation bactériologique dans la majorité des cas (75%). La pneumonie a été l'infection la plus fréquemment traitée (50%) ; les autres sites infectieux ayant été les infections urinaires compliquées et pyélonéphrites aiguës (14,3%), les infections intra-abdominales compliquées (10,7%) et les infections de la peau et des tissus mous (11,9%). La plupart des patients traités était hospitalisé en service de réanimation (35,7%), suivi par le service de pneumologie (16,7%) ; et la plupart des patients (70,2%) avait reçu au moins une ligne de traitement antérieur à ZERBAXA pour le traitement de leur infection.

Un traitement antibiotique concomitant a été prescrit chez la moitié des patients. La durée moyenne de traitement par ZERBAXA a été de 13,7 jours lorsqu'il était prescrit seul et de 16,1 jours en cas de prescription concomitante avec un autre antibiotique.

Les données concernant l'arrêt de traitement sous ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) étaient disponibles pour 72 patients. Le principal motif d'arrêt de traitement était la guérison complète (n=44 ; 61,1%), suivi par l'adaptation du traitement aux résultats microbiologiques (n=4 ; 5,6%), le décès (n=4 ; 5,6%), la guérison partielle (n=3 ; 4,1%), l'échec du traitement (n=3 ; 4,2%), un événement indésirable (n=3 ; 4,2%).

Aucune donnée de tolérance n'est décrite.

## **07.4 Données d'utilisation**

Selon le laboratoire, les données ci-après présentent les volumes de vente en unité de ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) depuis sa commercialisation en France en juillet 2016 (Source : GERS).

	2016 [Juil-Dec]	2017	2018	2019 [Jan-Août]
<b>Volume en unité</b>	5 680	39 340	65 350	41 750

## **07.5 Résumé & discussion**

ZERBAXA est l'association fixe d'une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (C3G), le ceftolozane, et d'un inhibiteur de bêta-lactamases, le tazobactam, possédant ainsi une activité bactéricide élargie à certaines entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE).

<sup>29</sup> Parmi l'ensemble des souches MDR sensibles au ceftolozane/tazobactam, le taux de résistance à la pipéracilline/tazobactam, à la céfépime, à la ceftazidime ou au carbapénème était élevé, avec respectivement 71,2%, 78,1%, 84,9% et 65,8%. La résistance combinée était également importante avec un taux de 68,5% de résistance à céfépime ou ceftazidime et pipéracilline/tazobactam, 58,9% à céfépime ou ceftazidime et carbapénème et enfin, 47,9% à céfépime ou ceftazidime et pipéracilline/tazobactam et carbapénème.

Il s'agit d'un antibiotique ayant une activité in vitro sur *Pseudomonas aeruginosa*, sur les entérobactéries des infections communautaires (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* spp...) et sur les entérobactéries « nosocomiales » productrices de céphalosporinases (*Citrobacter koseri*, *Morganella morganii*, et *Serratia marcescens*...). En revanche il est moins actif sur les espèces *Klebsiella* et *Enterobacter*, avec une CMI90 > 32 µg / mL pour *Klebsiella pneumoniae* productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) et *Enterobacter* résistant à la ceftazidime.

Son AMM initiale (en date du 18/09/2015) était restreinte au traitement « des infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites) » et des « infections intra-abdominales compliquées ». Dans son avis d'inscription du 06/07/2016, la Commission avait considéré que le service médical rendu (SMR) par ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) était important dans les indications de l'AMM et que ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge, compte tenu de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique dans les infections sévères et / ou dues à bactéries multirésistantes. La Commission avait souhaité la mise en place d'une étude de suivi permettant de décrire les conditions d'utilisation de ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) en vie réelle (cf. rubrique 6.0. Rappel des précédentes évaluations ; et rubrique 7.1. Rappel des précédentes conclusions de la CT).

Depuis le dernier avis de la Commission, ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) a obtenu une extension de son AMM (en date du 23/08/2019) dans le « traitement des pneumonies nosocomiales dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique ».

Aussi, la présente évaluation concerne :

- d'une part une demande d'inscription d'une extension d'indication sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics ;
- et d'autre part, une réévaluation à la demande de la Commission de la transparence, suite à la publication en juin 2019 de nouvelles recommandations (HAS/SPILF/SRLF) sur l'antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa*, précisant la place des carbapénèmes et de leurs alternatives<sup>30</sup>. Il est recommandé (HAS 2019) 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 une stratégie d'épargne des carbapénèmes, compte tenu de la nécessité de préserver son efficacité. Son utilisation peut être envisagée après avis spécialisé en antibiothérapie, en cas d'infection documentée à *P. aeruginosa* avec un profil de résistance particulier (souche sensible uniquement aux carbapénèmes et au ceftolozane/tazobactam).

A l'appui de la demande d'inscription dans l'extension d'indication, le laboratoire a soumis les résultats de l'étude **ASPECT-NP** dans les pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM).

Par ailleurs, le laboratoire a présenté des publications d'études observationnelles (ou séries de cas) décrivant l'expérience clinique avec l'association ceftolozane-tazobactam dans le traitement des infections à bactéries aérobies à Gram négatif causées par *P. aeruginosa* avec une résistance documentée aux autres bêta-lactamines ou aux carbapénèmes (population cible selon les recommandations françaises en vigueur) ; ainsi qu'une analyse intermédiaire de l'Etude CONDUCT (CONditions D'Utilisation du Ceftolozane/Tazobactam en vie réelle) qui a été mise en place afin de répondre à la demande de la Commission.

---

<sup>30</sup> 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.

## ► 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 groupe) 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 bêta-lactamines 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'infections graves 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'infections 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). »

**L'intérêt du médicament réside dans la possibilité de traitement des patients atteints d'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.**

**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, il est attendu un impact supplémentaire de ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) sur la morbi-mortalité des patients atteints d'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.**

**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.**

## 07.6 Programme d'études

Travaux/études	Titre de l'étude	Statut
Paediatric Phase II study (MK-7625A-034)	A Phase 2, Randomized, Active Comparator-Controlled, Multicenter, Double-Blind Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) Versus Meropenem in Pediatric Subjects with Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis	En cours
Paediatric Phase II study (MK-7625A-035)	A Phase 2, Randomized, Active Comparator-Controlled, Multicenter, Double-Blind Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) Plus Metronidazole Versus Meropenem in Pediatric Subjects with Complicated Intra-Abdominal Infection	En cours

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) est un médicament à prescription 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  $\beta$ -lactamines, des fluoroquinolones, et des aminosides...), dépendant des bactéries et de leur niveau de résistance (cf. rubrique 05). 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). La HAS a élaboré des recommandations<sup>5</sup> 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 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.

### Béta-lactamines alternatives aux carbapénèmes : indications et posologie

Béta-lactamine	Situation clinique	Posologie
<b>céfépime</b>	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
<b>pipéracilline-tazobactam</b>	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 $\leq 4$ 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)
<b>témocilline</b>	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
<b>céfoxitine</b>	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.
<b>amoxicilline-acide clavulanique</b>	Pyélonéphrites aiguës simples, sans signe de gravité, à <i>E. coli</i> BLSE	Traitement initial en perfusion à la posologie de 2 grammes d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour

Béta-lactamine	Situation clinique	Posologie
	Attention : ne pas utiliser les concentrations critiques établies pour les cystites	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

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<sup>2</sup> 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*. (Avis d'Expert)

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.

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

Dans les indications de l'AMM, 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'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.

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.

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les affections concernées par cette spécialité engagent le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▶ Il s'agit d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de dernier recours.

#### ▶ 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-lactamases,
- d'un impact attendu sur la morbi-mortalité des patients atteints d'infections causées par *P. aeruginosa* sensibles 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 sur la santé publique.

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

- reste important dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à *P. aeruginosa* sensibles 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 ;
- devient insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.

La Commission donne un avis favorable au maintien de 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 patients atteints d'infections à *P. aeruginosa* sensibles 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.

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

### 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de son activité *in vitro* sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu, et particulièrement sur *Pseudomonas aeruginosa*,
- de son efficacité démontrée dans les infections urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites) et dans les infections intra-abdominales compliquées, de gravité

modérée à faible ; et dans le traitement des pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique,

- des données cliniques limitées dans les formes sévères et/ou dues à des *Pseudomonas aeruginosa* multirésistantes,
- du fait que l'association ceftolozane/tazobactam soit une des rares molécules actuelles actives sur les souches de *P. aeruginosa* résistantes aux autres bêta-lactamines,

la Commission considère que ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (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.

### 09.3 Population cible

La population cible de ZERBAXA correspond à l'ensemble des patients adultes atteints d'IUc, y compris les pyélonéphrites, d'IIAc, et de PN, y compris les PAVM en cas d'infection documentée à *P. aeruginosa* avec un profil de résistance particulier (souche sensible uniquement aux carbapénèmes et au ceftolozane/tazobactam).

Ces patients atteints d'infections sévères 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<sup>31</sup>,
- de la base nationale du programme de médicalisation des systèmes d'information-médecine chirurgie obstétrique (PMSI-MCO) de 2019.

En mai et juin 2017, l'enquête nationale de prévalence (ENP) des infections nosocomiales (IN) et des traitements anti-infectieux a inclus 403 établissements de santé et 80 898 patients. Les sites infectieux correspondant aux indications de ZERBAXA représentaient environ 60% des infections : infection urinaire (28,5%), pneumonie (15,6%), infections du site opératoire touchant un organe - assimilée à une infection intra-abdominale (7,7%) et bactériémie (11,4%).

Selon les dernières données de l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales, environ 5% des patients hospitalisés ont eu une infection nosocomiale en 2017, soit un total d'environ 640 000 patients.

Parmi les micro-organismes responsables d'infections nosocomiales, 6,3% des infections sont dues à *Pseudomonas aeruginosa*, soit un total d'environ 40 000 infections nosocomiales causées par *P. aeruginosa*.

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques fiables permettant de quantifier avec précision et certitude la part des infections à *P. aeruginosa* avec un profil de résistance particulier (souche sensible uniquement aux carbapénèmes et au ceftolozane/tazobactam).

Selon les données de EARS-Net, la prévalence des souches de *Pseudomonas aeruginosa* possédant une résistance combinée à la pipéracilline/tazobactam, + ceftazidime + fluoroquinolones + aminoglycosides + carbapénèmes en France serait d'environ 10,6%.

La population cible de ZERBAXA peut donc être estimée au maximum à 4 000 patients.

En l'état actuel de la situation épidémiologique, ces chiffres représentent toutefois la limite supérieure de la population cible de ZERBAXA puisque cet antibiotique ne doit être utilisé qu'en cas d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* documentées sensibles et lorsque l'utilisation de l'association ceftolozane/tazobactam est appropriée. La taille de la population cible pourrait toutefois être amenée à évoluer en fonction de la prévalence des infections dues à *P. aeruginosa* multirésistant.

---

<sup>31</sup> Santé Publique France (InVS). Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2017. Juin 2018.

En conclusion, la population cible de ZERBAXA qui correspond aux patients adultes atteints d'infections dues à des *Pseudomonas aeruginosa* résistantes et relevant d'un traitement par ceftolozane/tazobactam ne peut pas être déterminée avec précision, mais elle peut être estimée au maximum à 4000 patients par an.

## 010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Recommandations 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.

## 011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen : 08/01/2020 Date d'adoption : 22/01/2020
<b>Parties prenantes Expertise externe</b>	Non Oui
<b>Présentation concernée</b>	<u>ZERBAXA 1 g / 0,5 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> Boîte de 10 flacons (CIP : 34009 300 362 3 5)
<b>Demandeur</b>	Laboratoire MSD FRANCE
<b>Listes concernées</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date d'AMM initiale : le 18/09/2015 en procédure centralisée Date des rectificatifs et teneur : 23/08/2019 ZERBAXA fait l'objet d'un plan de gestion des risques (Cf. rubrique 7.2.3)
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH)
<b>Classification ATC</b>	J Antiinfectieux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01D Autres bêta-lactamines J01DI Autres céphalosporines et pénems J01DI54 Ceftolozane et inhibiteur de bêta-lactamase

## Annexe 1 : Activité des nouveaux agents contre les bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes

Doi Y. 2019 – Activité des nouveaux agents contre les bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes<sup>32</sup>

Agent	Activity					
	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
Ceftolozane-tazobactam	No	No	No	Yes	No	No
Meropenem-vaborbactam	Yes	No	No	No <sup>a</sup>	No	No
Imipenem-cilastatin-relebactam	Yes	No	No	Yes	No	No

Source : *Clinical Infectious Diseases* 2019;69(S7):S565–75

## Annexe 2 : In vitro de l'association ceftolozane/tazobactam (Données françaises du CNR de la résistance aux antibiotiques : étude GERPA)<sup>33</sup>

Le laboratoire a présenté les données relatives à la sensibilité de l'association ceftolozane-tazobactam sur des souches de *P. aeruginosa* correspond à l'étude GERPA, coordonnée par le Centre National de Référence (CNR) de la résistance aux antibiotiques. Il s'agit d'une étude multicentrique (36 laboratoires hospitaliers français) prospective réalisée entre 1<sup>er</sup> octobre et le 30 octobre 2015 visant à étudier la sensibilité in vitro du ceftolozane-tazobactam sur des souches de *P. aeruginosa* isolées d'infections non sensibles à la ceftazidime (CAZ-R, CMI > 8 mg/L) et/ou à l'imipénème (IPM-I/R, CMI > 4 mg/L) selon les critères du CA-SFM.

Dans cette étude, 420 souches de *P. aeruginosa* non sensibles à la ceftazidime et/ou à l'imipénème ont été incluses. Ces souches ont été isolées de prélèvements respiratoires (n=171 ; 40,7%), d'urines (n=101 ; 24%), de plaies (n=42 ; 10%), d'abcès ou de prélèvement d'organes profonds (n=35 ; 8,3%), d'hémocultures positive (n=21 ; 5%), de cathéters (n=21, 5%), de selles (n=5 ; 1,2%) et de divers autres sites (n=24 ; 5,7%). Ces souches ont été isolées pour 33% d'entre elles chez des patients hospitalisés dans un service de réanimation.

Dans cette étude, les deux molécules possédant les meilleures activités In vitro vis-à-vis de ces souches de *P. aeruginosa* MDR ou XDR étaient la colistine (99,8% selon les critères de l'EUCAST-CASFM) et le ceftolozane-tazobactam (89,8% de sensibilité selon les critères de l'EUCAST-CASFM et 93,8% selon les critères du CLSI).

<sup>32</sup> Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 13 nov 2019;69(Supplement\_7):S565-75.

<sup>33</sup> Fournier D., Grisot E., Liapis E., et al. *Prévalence des BLSE et carbapénémases chez P. aeruginosa. Etude GERPA 2015*. 2016, CNR de la Résistance aux Antibiotiques, CHRU de Besançon.

**Distribution des CMI de 12 molécules antibiotiques vis-à-vis des 420 souches de *P. aeruginosa* de la collection GERPA**

	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	>512	%S	CMI50
TZP					14*	79	36	42	51	53	67	57	21**		40,7	32
CAZ			3*	36	68	40	27	98	84	41	23**				41,4	16
FEP			2*	16	43	50	109	137	43	15	5**				52,4	8
CT		3*	69	149	101	55	17	7	2	4	13**				89,8	1
ATM				5*	26	69	85	105	82	37	7	4**			1,2	16
IPM			21*	71	32	9	94	135	47	5	6**				31,7	8
MER		37*	45	43	61	102	77	33	10	12**					44,3	4
TOB		39*	183	80	12	6	6	5	24	65**					76,2	0,5
AN					92*	166	85	32	20	12	7	6**			81,7	4
CIP	153*	47	28	19	20	26	15	48	64**						54,3	0,5
CS			46*	312	56	5	1**								99,8	1

TZP, pipéracilline/tazobactam ; CAZ, céftazidime ; FEP, céfépime ; C/T, ceftolozane/tazobactam ; ATM, aztréonam ; IMP, imipénème ; MER, méropénème ; TOB, tobramycine ; AN, amikacine ; CIP, ciprofloxacine ; CS, colistine

\*, CMI inférieure ou égale au chiffre indiqué ; \*\*, CMI supérieure ou égale au chiffre indiqué ; %S, pourcentage de sensibilité.

En noir, nombre de souche sensible; en orange, nombre de souches intermédiaires ; en rouge, nombre de souches résistantes

Annexe 3 : Tableau comparatif des modifications de RCP (Les modifications apparaissent en couleur)

RCP de référence du 23/08/2015	RCP actuel (AMM en vigueur) du 18/09/2019																																			
<b>4.1 Indications thérapeutiques</b>																																				
<p>Zerbaxa est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes (voir rubrique 5.1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infections intra-abdominales compliquées (voir rubrique 4.4) ;</li> <li>- pyélonéphrite aiguë ;</li> <li>- infections urinaires compliquées (voir rubrique 4.4).</li> </ul> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.</p>	<p>Zerbaxa est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes (voir rubrique 5.1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infections intra-abdominales compliquées (voir rubrique 4.4) ;</li> <li>- Pyélonéphrite aiguë ;</li> <li>- Infections urinaires compliquées (voir rubrique 4.4) ;</li> <li>- <b>Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM).</b></li> </ul> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.</p>																																			
<b>4.2 Posologie et mode d'administration</b>																																				
<p><u>Posologie</u> La dose recommandée en administration intraveineuse pour des patients présentant une clairance de la créatinine &gt; 50 mL/min est présentée par type d'infection dans le tableau 1.</p> <p><b>Tableau 1 : Dose pour administration intraveineuse de Zerbaxa en fonction du type d'infection chez les patients ayant une clairance de la créatinine &gt; 50 mL/min</b></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>1 g ceftolozane /0,5 g tazobactam</td> <td>Toutes les 8 heures</td> <td>1 heure</td> <td>4 - 14 jours</td> </tr> <tr> <td>Infection urinaire compliquée Pyélonéphrite aiguë</td> <td>1 g ceftolozane /0,5 g tazobactam</td> <td>Toutes les 8 heures</td> <td>1 heure</td> <td>7 jours</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Doit être utilisé en association avec le métronidazole si des pathogènes anaérobies sont suspectés.</p>	Type d'infection	Dose	Fréquence d'administration	Durée de perfusion	Durée de traitement	Infection intra-abdominale compliquée*	1 g ceftolozane /0,5 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	4 - 14 jours	Infection urinaire compliquée Pyélonéphrite aiguë	1 g ceftolozane /0,5 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	7 jours	<p><u>Posologie</u> La dose recommandée en administration intraveineuse pour des patients présentant une clairance de la créatinine &gt; 50 mL/min est présentée par type d'infection dans le tableau 1.</p> <p><b>Tableau 1 : Dose pour administration intraveineuse de Zerbaxa en fonction du type d'infection chez les patients ayant une clairance de la créatinine &gt; 50 mL/min</b></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>1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam</td> <td>Toutes les 8 heures</td> <td>1 heure</td> <td>4 - 14 jours</td> </tr> <tr> <td>Infection urinaire compliquée Pyélonéphrite aiguë</td> <td>1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam</td> <td>Toutes les 8 heures</td> <td>1 heure</td> <td>7 jours</td> </tr> <tr> <td><b>Pneumonies nosocomiales, dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique**</b></td> <td><b>2 g ceftolozane/ 1 g tazobactam</b></td> <td><b>Toutes les 8 heures</b></td> <td><b>1 heure</b></td> <td><b>8 - 14 jours</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>* <b>Doit être utilisé</b> en association avec le métronidazole si des <b>pathogènes bactériens anaérobies</b> sont suspectés.</p> <p><b>** A utiliser en association avec un antibiotique actif sur les bactéries à Gram positif si elles sont connues ou suspectées d'être impliquées dans l'infection.</b></p>	Type d'infection	Dose	Fréquence d'administration	Durée de perfusion	Durée de traitement	Infection intra-abdominale compliquée*	1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	4 - 14 jours	Infection urinaire compliquée Pyélonéphrite aiguë	1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	7 jours	<b>Pneumonies nosocomiales, dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique**</b>	<b>2 g ceftolozane/ 1 g tazobactam</b>	<b>Toutes les 8 heures</b>	<b>1 heure</b>	<b>8 - 14 jours</b>
Type d'infection	Dose	Fréquence d'administration	Durée de perfusion	Durée de traitement																																
Infection intra-abdominale compliquée*	1 g ceftolozane /0,5 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	4 - 14 jours																																
Infection urinaire compliquée Pyélonéphrite aiguë	1 g ceftolozane /0,5 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	7 jours																																
Type d'infection	Dose	Fréquence d'administration	Durée de perfusion	Durée de traitement																																
Infection intra-abdominale compliquée*	1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	4 - 14 jours																																
Infection urinaire compliquée Pyélonéphrite aiguë	1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	7 jours																																
<b>Pneumonies nosocomiales, dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique**</b>	<b>2 g ceftolozane/ 1 g tazobactam</b>	<b>Toutes les 8 heures</b>	<b>1 heure</b>	<b>8 - 14 jours</b>																																

### Populations particulières

#### Sujet âgé (≥ 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés en fonction de l'âge seul (voir rubrique 5.2).

#### Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine estimée [ClCr] > 50 mL/min), aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère et chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, la posologie doit être adaptée comme indiqué dans le tableau 2 (voir rubriques 5.1 et 6.6).

**Tableau 2 : Dose pour administration intraveineuse du ceftolozane/tazobactam chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≤ 50 mL/min**

ClCr estimée (mL/min)*	Schéma posologique recommandé de Zerbaxa (ceftolozane/tazobactam)**
30 à 50	500 mg ceftolozane/250 mg tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures
15 à 29	250 mg ceftolozane/125 mg tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures
Insuffisance rénale terminale, sous hémodialyse	Dose de charge unique de 500 mg ceftolozane/250 mg tazobactam suivie 8 heures plus tard d'une dose d'entretien de 100 mg ceftolozane/50 mg tazobactam administrée toutes les 8 heures pour le reste du traitement (les jours d'hémodialyse, la dose doit être administrée le plus tôt possible après la fin de l'hémodialyse)

\* ClCr estimée selon la formule de Cockcroft-Gault

\*\* Toutes les doses de Zerbaxa sont administrées par voie intraveineuse en perfusion d'une heure et sont recommandées pour toutes les indications. La durée du traitement doit suivre les recommandations du tableau 1.

#### Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du ceftolozane/tazobactam chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Zerbaxa est administré en perfusion intraveineuse.

La durée de perfusion est d'une heure pour 1 g/0,5 g de Zerbaxa.

#### Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du produit

Voir la rubrique 6.2 pour les incompatibilités.

Voir la rubrique 6.6 pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration.

### Populations particulières

#### Sujet âgé (≥ 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés en fonction de l'âge seul (voir rubrique 5.2).

#### Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine estimée [ClCr] > 50 mL/min), aucune adaptation posologique n'est nécessaire, voir rubrique 5.2.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère et chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, la posologie doit être adaptée comme indiqué dans le tableau 2 (voir rubriques 5.1 et 6.6).

**Tableau 2 : Dose Schémas posologiques recommandés pour l'administration intraveineuse du ceftolozane/tazobactam de Zerbaxa chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≤ 50 mL/min**

ClCr estimée (mL/min)*	Schéma posologique recommandé de Zerbaxa (ceftolozane/tazobactam)**	Pneumonies nosocomiales, dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique**
30 à 50	500 mg ceftolozane/250 mg tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures	1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures
15 à 29	250 mg ceftolozane/125 mg tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures	500 mg ceftolozane/250 mg tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures
Insuffisance rénale terminale, sous hémodialyse	Dose de charge unique de 500 mg ceftolozane/250 mg tazobactam suivie 8 heures plus tard d'une dose d'entretien de 100 mg ceftolozane/50 mg tazobactam administrée toutes les 8 heures pour le reste du traitement (les jours d'hémodialyse, la dose doit être administrée le plus tôt possible après la fin de l'hémodialyse)	Dose de charge unique de 1,5 g ceftolozane/0,75 g tazobactam suivie 8 heures plus tard d'une dose d'entretien de 300 mg ceftolozane/150 mg tazobactam administrée toutes les 8 heures pour le reste du traitement (les jours d'hémodialyse, la dose doit être administrée le plus tôt possible après la fin de l'hémodialyse)

\* ClCr estimée selon la formule de Cockcroft-Gault.

\*\* Toutes les doses de Zerbaxa sont administrées par voie intraveineuse en perfusion d'une heure et sont recommandées pour toutes les indications. La durée du traitement doit suivre les recommandations du tableau 1.

#### Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

	<p><i>Population pédiatrique</i> La sécurité et l'efficacité du ceftolozane/tazobactam chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.</p> <p><u>Mode d'administration</u> Zerbaxa est administré en perfusion intraveineuse. La durée de perfusion est d'une heure pour <b>1 g/0,5 g toutes les doses</b> de Zerbaxa.</p> <p><i>Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du produit</i> Voir la rubrique 6.2 pour les incompatibilités. Voir la rubrique 6.6 pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration.</p>
<b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>	
<p><u>Réactions d'hypersensibilité</u> Des réactions d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques) graves et parfois fatales peuvent survenir (voir rubriques 4.3 et 4.8). Si une réaction allergique sévère se produit pendant le traitement par ceftolozane/tazobactam, le médicament doit être interrompu et des mesures appropriées doivent être prises. Les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres agents antibactériens de la classe des bêta-lactamines peuvent également être hypersensibles au ceftolozane/tazobactam. Le ceftolozane/tazobactam est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au ceftolozane, au tazobactam ou aux céphalosporines (voir rubrique 4.3). Le ceftolozane/tazobactam est aussi contre indiqué chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité sévère (par exemple, réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre type d'agent antibactérien de la classe des bêta-lactamines (par exemple, pénicillines ou carbapénèmes) (voir rubrique 4.3). Le ceftolozane/tazobactam doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de tout autre type de réaction d'hypersensibilité aux pénicillines ou à d'autres agents antibactériens de la classe des bêta-lactamines.</p> <p><u>Effet sur la fonction rénale</u> Une altération de la fonction rénale a été observée chez les patients recevant du ceftolozane/tazobactam.</p> <p><u>Insuffisance rénale</u> La dose de ceftolozane/tazobactam doit être ajustée selon la fonction rénale (voir rubrique 4.2, tableau 2). Dans les essais cliniques, l'efficacité de ceftolozane/tazobactam était plus faible chez les patients ayant initialement une insuffisance rénale modérée par rapport à ceux présentant une fonction rénale normale ou légèrement altérée. Les patients initialement atteints d'insuffisance rénale doivent être fréquemment surveillés au cours du traitement pour détecter toutes modifications de la fonction rénale et la dose de ceftolozane/tazobactam doit être ajustée si nécessaire.</p>	<p><u>Réactions d'hypersensibilité</u> Des réactions d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques) graves et parfois fatales peuvent survenir (voir rubriques 4.3 et 4.8). Si une réaction allergique sévère se produit pendant le traitement par ceftolozane/tazobactam, le médicament doit être interrompu et des mesures appropriées doivent être prises. Les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres agents antibactériens de la classe des bêta-lactamines peuvent également être hypersensibles au ceftolozane/tazobactam. Le ceftolozane/tazobactam est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au ceftolozane, au tazobactam ou aux céphalosporines (voir rubrique 4.3). Le ceftolozane/tazobactam est aussi contre indiqué chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité sévère (par exemple, réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre type d'agent antibactérien de la classe des bêta-lactamines (par exemple, pénicillines ou carbapénèmes) (voir rubrique 4.3). Le ceftolozane/tazobactam doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de tout autre type de réaction d'hypersensibilité aux pénicillines ou à d'autres agents antibactériens de la classe des bêta-lactamines.</p> <p><u>Effet sur la fonction rénale</u> Une altération de la fonction rénale a été observée chez les patients recevant du ceftolozane/tazobactam.</p> <p><u>Insuffisance rénale</u> La dose de ceftolozane/tazobactam doit être ajustée selon la fonction rénale (voir rubrique 4.2, tableau 2). Dans les essais cliniques <b>menés dans les infections intra-abdominales compliquées et les infections urinaires compliquées, dont les pyélonéphrites</b>, l'efficacité de ceftolozane/tazobactam était plus faible chez les patients ayant initialement une insuffisance rénale modérée par rapport à ceux présentant une fonction rénale normale ou légèrement altérée. Les patients initialement atteints d'insuffisance rénale doivent être</p>

#### Limites des données cliniques

Les patients immunodéprimés et les patients présentant une neutropénie sévère ont été exclus des études cliniques.

Dans un essai, chez les patients atteints d'infections intra-abdominale compliquées, le diagnostic le plus fréquent était une perforation appendiculaire ou un abcès péri-appendiculaire (420/970 [43,3 %] patients), dont 137/420 (32,6 %) avaient initialement une péritonite diffuse. Environ 82 % de tous les patients dans l'essai avaient un score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) <10 et 2,3 % avaient initialement une bactériémie. Chez les patients cliniquement évaluables (CE), les taux de guérison clinique pour ceftolozane/tazobactam étaient de 95,9 % chez 293 patients âgés de moins de 65 ans et de 87,8 % chez 82 patients âgés de 65 ans ou plus.

Les données d'efficacité clinique chez les patients atteints d'une infection compliquée des voies urinaires basses sont limitées. Dans un essai randomisé et contrôlé contre substance active, 18,2 % (126/693) des patients microbiologiquement évaluables (ME) avaient une infection compliquée des voies urinaires basses, parmi lesquels 60/126 patients ont été traités par ceftolozane/tazobactam. Un de ces 60 patients avait initialement une bactériémie.

#### Diarrhée associée à *Clostridium difficile*

Des colites et des colites pseudomembraneuses associées aux antibiotiques ont été rapportées avec le ceftolozane/tazobactam (voir rubrique 4.8). La sévérité de ces types d'infections peut varier d'infections bénignes à des infections engageant le pronostic vital. Il est donc important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée pendant ou après l'administration de ceftolozane/tazobactam. Dans de tels cas, l'arrêt du traitement par le ceftolozane/tazobactam et l'utilisation de traitements symptomatiques en même temps que l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés.

#### Micro-organismes non sensibles

L'utilisation de ceftolozane/tazobactam peut favoriser la prolifération de micro-organismes non sensibles. En cas de surinfection au cours ou après le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Le ceftolozane/tazobactam n'est pas actif contre les bactéries produisant des enzymes bêta-lactamases qui ne sont pas inhibées par tazobactam. Voir la rubrique 5.1.

#### Séroconversion du test direct à l'antiglobuline (test de Coombs) et risque potentiel d'anémie hémolytique

Le test direct à l'antiglobuline (TDA) peut devenir positif pendant le traitement avec le ceftolozane/tazobactam. L'incidence de la séroconversion du TDA chez des patients recevant ceftolozane/tazobactam était de 0,2 % dans les essais cliniques. Dans les études cliniques, il n'y avait aucun signe d'hémolyse chez les patients qui ont développé un TDA positif sous traitement.

#### Teneur en sodium

fréquemment surveillés au cours du traitement pour détecter toutes modifications de la fonction rénale et la dose de ceftolozane/tazobactam doit être ajustée si nécessaire.

#### Limites des données cliniques

Les patients immunodéprimés **et**, les patients présentant une neutropénie sévère, **et les patients présentant une insuffisance rénale terminale sous hémodialyse** ont été exclus des études cliniques.

#### Infections intra-abdominales compliquées

Dans un essai, chez les patients atteints d'infections intra-abdominale compliquées, le diagnostic le plus fréquent était une perforation appendiculaire ou un abcès péri-appendiculaire (420/970 [43,3 %] patients), dont 137/420 (32,6 %) avaient initialement une péritonite diffuse. Environ 82 % de tous les patients dans l'essai avaient un score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) <10 et 2,3 % avaient initialement une bactériémie. Chez les patients cliniquement évaluables (CE), les taux de guérison clinique pour ceftolozane/tazobactam étaient de 95,9 % chez 293 patients âgés de moins de 65 ans et de 87,8 % chez 82 patients âgés de 65 ans ou plus.

#### Infections urinaires compliquées

Les données d'efficacité clinique chez les patients atteints d'une infection compliquée des voies urinaires basses sont limitées. Dans un essai randomisé et contrôlé contre substance active, 18,2 % (126/693) des patients microbiologiquement évaluables (ME) avaient une infection compliquée des voies urinaires basses, parmi lesquels 60/126 patients ont été traités par ceftolozane/tazobactam. Un de ces 60 patients avait initialement une bactériémie.

#### Diarrhée associée à *Clostridium Clostridioides difficile*

Des colites et des colites pseudomembraneuses associées aux antibiotiques ont été rapportées avec le ceftolozane/tazobactam (voir rubrique 4.8). La sévérité de ces types d'infections peut varier d'infections bénignes à des infections engageant le pronostic vital. Il est donc important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée pendant ou après l'administration de ceftolozane/tazobactam. Dans de tels cas, l'arrêt du traitement par le ceftolozane/tazobactam et l'utilisation de traitements symptomatiques en même temps que l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium Clostridioides difficile* doivent être envisagés.

#### Micro-organismes non sensibles

L'utilisation de ceftolozane/tazobactam peut favoriser la prolifération de micro-organismes non sensibles. En cas de surinfection au cours ou après le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Le ceftolozane/tazobactam n'est pas actif contre les bactéries produisant des enzymes bêta-lactamases qui ne sont pas inhibées par tazobactam. Voir la rubrique 5.1.

#### Séroconversion du test direct à l'antiglobuline (test de Coombs) et risque potentiel d'anémie hémolytique

Le test direct à l'antiglobuline (TDA) peut devenir positif pendant le traitement avec le ceftolozane/tazobactam **(voir rubrique 4.8)**. **L'incidence de la séroconversion du TDA chez des patients recevant ceftolozane/tazobactam était de 0,2 % dans les essais cliniques.** Dans les études cliniques, **il n'y avait** aucun signe d'hémolyse **n'avait été observé** chez les patients qui ont développé un TDA positif sous traitement.

#### Teneur en sodium

Le ceftolozane/tazobactam contient 10 mmol (230 mg) de sodium par flacon. Le flacon reconstitué avec 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) contient 11,5 mmol (265 mg) de sodium. Cette information doit être prise en compte lors du traitement de patients suivant un régime contrôlé en sel.

Le ceftolozane/tazobactam contient 10 mmol (230 mg) de sodium par flacon, ce qui équivaut à 11,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Le flacon reconstitué avec 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) contient 11,5 mmol (265 mg) de sodium par flacon, ce qui équivaut à 13,3 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Cette information doit être prise en compte lors du traitement de patients suivant un régime contrôlé en sel.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Zerbaxa a été évalué dans des études cliniques de phase III contrôlées contre comparateurs menées dans les infections intra-abdominales compliquées et les infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrite), incluant un total de 1 015 patients, traités par Zerbaxa (1 g/0,5 g par voie intraveineuse toutes les 8 heures, avec adaptation de la posologie selon la fonction rénale le cas échéant) pendant une durée allant jusqu'à 14 jours.

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 3$  % dans les essais de phase III groupés) survenus chez les patients recevant Zerbaxa ont été les suivants : nausées, céphalées, constipation, diarrhée, et fièvre et ont été généralement de sévérité légère ou modérée.

##### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours des études cliniques menées avec Zerbaxa. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organe MedDRA et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) (voir tableau 3).

**Tableau 3 : Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques avec ceftolozane/tazobactam (N = 1 015)**

##### Résumé du profil de sécurité

Zerbaxa a été évalué dans des études cliniques de phase III contrôlées contre comparateurs menées dans les infections intra-abdominales compliquées et les infections urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites), incluant un total de 1 015 patients, traités par Zerbaxa (1 g/0,5 g par voie intraveineuse toutes les 8 heures, avec adaptation de la posologie selon la fonction rénale le cas échéant) pendant une durée allant jusqu'à 14 jours.

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 3$  % dans les essais de phase III groupés menés dans les infections intra-abdominales compliquées et les infections urinaires compliquées, dont les pyélonéphrites) survenus chez les patients recevant Zerbaxa ont été les suivants : nausées, céphalées, constipation, diarrhée, et fièvre et ont été généralement de sévérité légère ou modérée.

Zerbaxa a été évalué dans une étude clinique de phase III contrôlée versus comparateur dans les pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, incluant un total de 361 patients, traités par Zerbaxa (2 g/1 g par voie intraveineuse toutes les 8 heures, avec adaptation de la posologie selon la fonction rénale le cas échéant) pendant une durée allant jusqu'à 14 jours.

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 5$  % dans un essai de phase III mené dans les pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique) survenus chez les patients recevant Zerbaxa ont été des diarrhées, des élévations de l'alanine aminotransférase, et des élévations de l'aspartate aminotransférase, ces effets étant généralement d'intensité légère ou modérée.

##### Liste tabulée des effets indésirables dans les infections intra-abdominales compliquées, les infections urinaires compliquées dont les pyélonéphrites, et les pneumonies nosocomiales dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique

Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours des études cliniques menées avec Zerbaxa. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organe MedDRA et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) (voir tableau 3).

**Tableau 3 : Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques avec ceftolozane/tazobactam (N = 1 015)**

Classe de système d'organe	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)
Infections et infestations		Candidose vulvo-vaginale, colite à Clostridium difficile
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytose	Anémie
Troubles métaboliques et de la nutrition	Hypokaliémie	
Affections psychiatriques	Insomnie, anxiété	
Affections du système nerveux	Céphalées, Vertiges	
Affections cardiaques		Fibrillation auriculaire
Affections vasculaires	Hypotension	Phlébite
Affections gastro-intestinales	Nausée, diarrhée, constipation, vomissement, douleur abdominale	
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Rash	
Troubles généraux et au site d'administration	Fièvre	
Investigations	Elevation des transaminases (ALAT et ASAT)	Test de Coombs positif

[ ... ]

Classe de système d'organe	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)
Infections et infestations	Colite à Clostridioides difficile <sup>2</sup>	Candidose y compris oropharyngée et vulvo-vaginale <sup>1</sup> , colite à Clostridium Clostridioides difficile <sup>1</sup> , infection urinaire fongique <sup>1</sup> , infection à Clostridioides difficile <sup>2</sup>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytose <sup>1</sup>	Anémie <sup>1</sup>
Troubles métaboliques du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie <sup>1</sup>	Hyperglycémie <sup>1</sup> , hypomagnésémie <sup>1</sup> , hypophosphatémie <sup>1</sup>
Affections psychiatriques	Insomnie <sup>1</sup> , anxiété <sup>1</sup>	
Affections du système nerveux	Céphalées <sup>1</sup> , vertiges <sup>1</sup>	Accident vasculaire cérébral ischémique <sup>1</sup>
Affections cardiaques		Fibrillation auriculaire <sup>1</sup> , tachycardie <sup>1</sup> , angine de poitrine <sup>1</sup>
Affections vasculaires	Hypotension <sup>1</sup>	Phlébite <sup>1</sup> , thrombose veineuse <sup>1</sup>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée <sup>1</sup>
Affections gastro-intestinales	Nausée <sup>1</sup> , diarrhée <sup>1</sup> , constipation <sup>1</sup> , vomissements <sup>2</sup> , douleur abdominale <sup>1</sup>	Gastrite <sup>1</sup> , distension abdominale <sup>1</sup> , dyspepsie <sup>1</sup> , flatulences <sup>1</sup> , iléus paralytique <sup>1</sup>
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Rash <sup>1</sup>	Urticaire <sup>1</sup>
Affections du rein et des voies urinaires		Atteinte de la fonction rénale <sup>1</sup> , insuffisance rénale <sup>1</sup>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre <sup>1</sup> , réactions au site de perfusion <sup>1</sup>	
Investigations	Elévation des transaminases (ALAT et ASAT) de l'alanine aminotransférase <sup>3</sup> , élévation de l'aspartate aminotransférase <sup>3</sup> , élévation des transaminases <sup>2</sup> , test anormal de la fonction hépatique <sup>2</sup> , augmentation des phosphatases alcalines dans le sang <sup>2</sup> , augmentation des gamma-glutamyltransférases <sup>2</sup>	Test de Coombs positif <sup>3</sup> , augmentation des gamma-glutamyl transpeptidases (GGT) sériques <sup>1</sup> , augmentation des phosphatases alcalines sériques <sup>1</sup> , test positif à Clostridioides <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Spécifique aux infections intra-abdominales compliquées, pyélonéphrites aiguës et infections urinaires compliquées, traitées par Zerbaxa (1 g/0,5 g par voie intraveineuse toutes les 8 heures) pour une durée allant jusqu'à 14 jours.

	<p><sup>2</sup> Spécifique aux pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, traitées par Zerbaxa (2 g/1 g par voie intraveineuse toutes les 8 heures) pour une durée allant jusqu'à 14 jours.</p> <p><sup>3</sup> Applicable à toutes les indications : infections intra-abdominales compliquées, pyélonéphrites aiguës, infections urinaires compliquées et pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique.</p> <p><u>Description des effets indésirables sélectionnés</u></p> <p><u>Tests de laboratoire</u></p> <p>Le test de Coombs direct peut devenir positif pendant le traitement par Zerbaxa. L'incidence de la séroconversion en un test de Coombs direct positif était de 0,2 % chez les patients recevant Zerbaxa et de 0 % chez les patients recevant le comparateur dans les essais cliniques menés dans les infections intra-abdominales compliquées et les infections urinaires compliquées. L'incidence de la séroconversion en un test de Coombs direct positif était de 31,2 % chez les patients recevant Zerbaxa et de 3,6 % chez les patients recevant du méropénème dans l'essai clinique mené dans les pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique. 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.[ ...]</p>
<b>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</b>	
<b>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</b>	
<p>Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, autres céphalosporines et pénèmes, Code ATC : J01DI54.</p> <p><u>Mécanisme d'action</u></p> <p>Le ceftolozane est un antimicrobien de la classe des céphalosporines. Le ceftolozane exerce une activité bactéricide en se liant à d'importantes protéines de liaison aux pénicillines (PLP), entraînant l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne et ainsi la mort cellulaire.</p> <p>Le tazobactam est une bêta-lactamine structurellement apparentée aux pénicillines. C'est un inhibiteur de nombreuses bêta-lactamases de Classe A Moléculaire, incluant les enzymes CTX-M, SHV, et TEM. Voir ci-dessous.</p> <p><u>Mécanismes de résistance</u></p> <p>Les mécanismes de résistance bactérienne au ceftolozane/tazobactam incluent :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Production de bêta-lactamases qui peuvent hydrolyser le ceftolozane et qui ne sont pas inhibées par le tazobactam (voir ci-dessous)</li> <li>ii. Modification des PLPs</li> </ol> <p>Le tazobactam n'inhibe pas toutes les enzymes de classe A.</p> <p>De plus, le tazobactam n'inhibe pas les types de bêta-lactamases suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Les enzymes AmpC (produites par <i>Enterobacteriaceae</i>)</li> <li>ii. Les sérines carbapénémases (par exemple, les carbapénémases de <i>Klebsiella pneumoniae</i> [KPCs])</li> </ol>	<p>Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, autres céphalosporines et pénèmes, Code ATC : J01DI54.</p> <p><u>Mécanisme d'action</u></p> <p>Le ceftolozane est un antimicrobien de la classe des céphalosporines. Le ceftolozane exerce une activité bactéricide en se liant à d'importantes protéines de liaison aux pénicillines (PLP), entraînant l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne et ainsi la mort cellulaire.</p> <p>Le tazobactam est une bêta-lactamine structurellement apparentée aux pénicillines. C'est un inhibiteur de nombreuses bêta-lactamases de Classe A Moléculaire, incluant les enzymes CTX-M, SHV, et TEM. Voir ci-dessous.</p> <p><u>Mécanismes de résistance</u></p> <p>Les mécanismes de résistance bactérienne au ceftolozane/tazobactam incluent :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Production de bêta-lactamases qui peuvent hydrolyser le ceftolozane et qui ne sont pas inhibées par le tazobactam (voir ci-dessous)</li> <li>ii. Modification des PLPs</li> </ol> <p>Le tazobactam n'inhibe pas toutes les enzymes de classe A.</p> <p>De plus, le tazobactam n'inhibe pas les types de bêta-lactamases suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Les enzymes AmpC (produites par <i>Enterobacteriaceae</i> les Enterobacterales)</li> <li>ii. Les sérines carbapénémases (par exemple, les carbapénémases de <i>Klebsiella pneumoniae</i> [KPCs])</li> </ol>

iii. Les métallos bêta lactamases (par exemple, la New Delhi métallos-bêta-lactamase [NDM])

iv. Les bêta lactamases de la classe D de Ambler (OXA-carbapénémases)

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Pour ceftolozane, la durée pendant laquelle la concentration plasmatique est supérieure à la concentration minimale inhibitrice du ceftolozane pour l'organisme infectieux a été reconnue comme étant le paramètre le plus prédictif de l'efficacité dans les modèles animaux d'infection.

Pour tazobactam, l'index pharmacodynamique (PD) associé à l'efficacité correspond au pourcentage de l'intervalle de dose durant lequel la concentration plasmatique du tazobactam est supérieure à une valeur seuil (T% > seuil). La concentration seuil requise dépend de l'organisme, de la quantité et du type de β-lactamase produite.

Concentrations critiques

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes :

Pathogène	Concentration Minimales Inhibitrices (mg/L)	
	Sensible	Résistant
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 1
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 4	> 4

iii. Les métallos bêta lactamases (par exemple, la New Delhi métallos-bêta-lactamase [NDM])

iv. Les bêta lactamases de la classe D de Ambler (OXA-carbapénémases)

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Pour ceftolozane, la durée pendant laquelle la concentration plasmatique est supérieure à la concentration minimale inhibitrice du ceftolozane pour l'organisme infectieux pour la bactérie a été reconnue comme étant le paramètre le plus prédictif de l'efficacité dans des modèles animaux d'infection.

Pour tazobactam, l'index pharmacodynamique (PD) associé à l'efficacité correspond au pourcentage de l'intervalle de dose durant lequel la concentration plasmatique du tazobactam est supérieure à une valeur seuil (T% > seuil). La concentration seuil requise dépend de l'organisme, de la quantité et du type de β-lactamase produite. La durée pendant laquelle la concentration plasmatique se situe au-dessus d'une valeur seuil de concentration a été définie comme étant le paramètre le plus prédictif de l'efficacité du tazobactam dans des modèles non cliniques *in vitro* et *in vivo*.

Concentrations critiques

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes :

Pathogène	Type d'infection	Concentrations Minimales Inhibitrices (mg/L)	
		Sensible	Résistant
<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterobacterales</i>	Infections intra-abdominales compliquées* Infections urinaires compliquées* Pyélonéphrites aiguës*	≤ 1	> 1
<i>Enterobacterales</i>	Pneumonies nosocomiales, dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Infections intra-abdominales compliquées* Infections urinaires compliquées* Pyélonéphrites aiguës* Pneumonies nosocomiales, dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Pneumonies nosocomiales, dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique**	≤ 0,5	> 0,5

\*Sur la base de 1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures.

Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée dans les études cliniques vis-à-vis de bactéries pathogènes, listées sous chaque indication, celles-ci étant sensibles *in vitro* à Zerbaxa :

**Infections intra-abdominales compliquées**

Bactéries à Gram négatif

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

Bactéries à Gram positif

*Streptococcus anginosus*

*Streptococcus constellatus*

*Streptococcus salivarius*

**Infections urinaires compliquées, y compris pyélonéphrite**

Bactéries à Gram négatif

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

L'efficacité clinique n'a pas été établie contre les pathogènes suivants, bien que les études *in vitro* semblent indiquer qu'ils seraient sensibles à Zerbaxa en l'absence de mécanismes de résistance acquis :

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

*Serratia liquefaciens*

*Serratia marcescens*

**\*\*Sur la base de 2 g ceftolozane/1 g tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures.**

Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée dans les études cliniques vis-à-vis de bactéries pathogènes, listées sous chaque indication, celles-ci étant sensibles *in vitro* à Zerbaxa :

**Infections intra-abdominales compliquées**

Bactéries à Gram négatif

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

Bactéries à Gram positif

*Streptococcus anginosus*

*Streptococcus constellatus*

*Streptococcus salivarius*

**Infections urinaires compliquées, y compris les pyélonéphrites**

Bactéries à Gram négatif

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

**Pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique**

Bactéries à Gram négatif

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

L'efficacité clinique n'a pas été établie contre les pathogènes suivants, bien que les études *in vitro* semblent indiquer qu'ils seraient sensibles à Zerbaxa en l'absence de mécanismes de résistance acquis :

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

*Serratia liquefaciens*

*Serratia marcescens*

Les données *in vitro* indiquent que les espèces suivantes ne sont pas sensibles au ceftolozane/tazobactam :

*Staphylococcus aureus*

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zerbaxa dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'infection intra-abdominale compliquée et l'infection urinaire compliquée (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Les données *in vitro* indiquent que les espèces suivantes ne sont pas sensibles au ceftolozane/tazobactam :

*Staphylococcus aureus*

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zerbaxa dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées et, des infections urinaires compliquées et des pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les valeurs de la  $C_{max}$  et de l'ASC du ceftolozane/tazobactam augmentent quasi-proportionnellement à la dose administrée, pour des doses uniques allant de 250 mg à 3 g de ceftolozane et de 500 mg à 1,5 g de tazobactam. Il n'est pas observé d'accumulation notable du ceftolozane/tazobactam après plusieurs perfusions IV d'une heure de ceftolozane/tazobactam 1 g/0,5 g administrées toutes les 8 heures pendant une durée allant jusqu'à 10 jours chez des adultes sains ayant une fonction rénale normale. La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) du ceftolozane est indépendante de la dose.

### Distribution

La liaison du ceftolozane et du tazobactam aux protéines plasmatiques humaines est faible (environ 16 % à 21 % et 30 % respectivement). Chez des hommes adultes sains (n = 51), le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (coefficient de variation CV %) de ceftolozane/tazobactam après une dose unique de 1 g/0,5 g IV était de 13,5 L (21 %) et 18,2 L (25 %) pour le ceftolozane et le tazobactam respectivement, soit similaire au volume du liquide extracellulaire.

### Biotransformation

Le ceftolozane est éliminé dans les urines sous forme inchangée et ne semble donc pas être métabolisé de façon notable. Le cycle bêta-lactame du tazobactam est hydrolysé pour former le métabolite M1 du tazobactam, pharmacologiquement inactif.

### Élimination

Les valeurs de la  $C_{max}$  et de l'ASC du ceftolozane/tazobactam augmentent quasi-proportionnellement à la dose administrée, pour des doses uniques allant de 250 mg à 3 g de ceftolozane et de 500 mg à 1,5 g de tazobactam. Il n'est pas observé d'accumulation notable du ceftolozane/tazobactam après plusieurs perfusions IV d'une heure de ceftolozane/tazobactam 1 g/0,5 g ou ceftolozane/tazobactam 2 g/1 g administrées toutes les 8 heures pendant une durée allant jusqu'à 10 jours chez des adultes sains ayant une fonction rénale normale. La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) du ceftolozane ou du tazobactam est indépendante de la dose.

### Distribution

La liaison du ceftolozane et du tazobactam aux protéines plasmatiques humaines est faible (environ 16 % à 21 % et 30 % respectivement). Chez des hommes adultes sains (n = 51), le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (coefficient de variation CV %) de ceftolozane/tazobactam après une dose unique de 1 g/0,5 g IV était de 13,5 L (21 %) et 18,2 L (25 %) pour le ceftolozane et le tazobactam respectivement, soit similaire au volume du liquide extracellulaire.

Après des perfusions intraveineuses d'une heure de 2 g/1 g de ceftolozane/tazobactam ou d'une dose adaptée selon la fonction rénale toutes les 8 heures chez des patients ventilés présentant une pneumonie confirmée ou suspectée (N = 22), les concentrations de ceftolozane et de tazobactam dans le liquide du revêtement épithélial pulmonaire étaient respectivement supérieures à 8 µg/mL et 1 µg/mL sur 100 % de l'intervalle posologique. Les rapports des valeurs moyennes d'ASC épithélium pulmonaire/plasma du ceftolozane et du tazobactam étaient respectivement d'environ 50 % et 62 % et sont comparables à ceux des sujets sains (environ 61 % et 63 %, respectivement) recevant 1 g/0,5 g de ceftolozane/tazobactam.

### Biotransformation

Le ceftolozane est éliminé dans les urines sous forme inchangée et ne semble donc pas être métabolisé de façon notable. Le cycle bêta-lactame du tazobactam est hydrolysé pour former le métabolite M1 du tazobactam, pharmacologiquement inactif.

### Élimination

Le ceftolozane/tazobactam et le métabolite M1 du tazobactam sont éliminés par les reins.

Après administration par voie IV d'une dose unique de 1 g/0,5 g de ceftolozane/tazobactam chez des hommes adultes sains, plus de 95 % du ceftolozane étaient excrétés dans les urines sous forme inchangée. Plus de 80 % du tazobactam étaient éliminés sous forme inchangée, la quantité restante étant excrétée sous forme du métabolite M1 du tazobactam. Après administration d'une dose unique de ceftolozane/tazobactam, la clairance rénale du ceftolozane (3,41 - 6,69 L/h) était comparable à la clairance plasmatique (4,10 - 6,73 L/h) ainsi qu'au taux de filtration glomérulaire pour la fraction non liée, ce qui semble indiquer que le ceftolozane est éliminé par le rein via la filtration glomérulaire.

Chez les adultes sains ayant une fonction rénale normale, la demi-vie d'élimination moyenne terminale du ceftolozane et du tazobactam est respectivement d'environ 3 heures et 1 heure.

#### Linéarité/non-linéarité

La C<sub>max</sub> et l'ASC du ceftolozane/tazobactam augmentent de façon proportionnelle à la dose administrée. Les concentrations plasmatiques du ceftolozane/tazobactam n'augmentent pas de façon notable après plusieurs perfusions IV à des doses allant jusqu'à 2 g/1 g administrées toutes les 8 heures pendant une durée allant jusqu'à 10 jours chez des adultes sains ayant une fonction rénale normale. La demi-vie d'élimination (t<sub>1/2</sub>) du ceftolozane est indépendante de la dose.

#### **Populations particulières**

##### Insuffisance rénale

Le ceftolozane/tazobactam et le métabolite M1 du tazobactam sont éliminés par les reins. Les moyennes géométriques de l'ASC normalisée en fonction de la dose du ceftolozane ont été augmentées jusqu'à 1,26 fois, 2,5 fois et 5 fois chez les patients présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport aux sujets sains ayant une fonction rénale normale. Les moyennes géométriques de l'ASC normalisée en fonction de la dose du tazobactam sont respectivement augmentées jusqu'à 1,3 fois, 2 fois et 4 fois environ. Une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir des expositions systémiques comparables à celles obtenues avec une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, environ deux tiers de la dose administrée de ceftolozane/tazobactam sont éliminés par l'hémodialyse.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, la dose recommandée est une dose de charge unique de 500 mg/250 mg de ceftolozane/tazobactam suivie d'une dose d'entretien de 100 mg/50 mg de ceftolozane/tazobactam administrée toutes les 8 heures pour le reste du traitement. En cas d'hémodialyse, la dose doit être administrée immédiatement après la fin de la dialyse (voir rubrique 4.2).

Le ceftolozane, tazobactam et le métabolite M1 du tazobactam sont éliminés par les reins.

Après administration par voie IV d'une dose unique de 1 g/0,5 g de ceftolozane/tazobactam chez des hommes adultes sains, plus de 95 % du ceftolozane étaient excrétés dans les urines sous forme inchangée. Plus de 80 % du tazobactam étaient éliminés sous forme inchangée, la quantité restante étant excrétée sous forme du métabolite M1 du tazobactam. Après administration d'une dose unique de ceftolozane/tazobactam, la clairance rénale du ceftolozane (3,41 - 6,69 L/h) était comparable à la clairance plasmatique (4,10 - 6,73 L/h) ainsi qu'au taux de filtration glomérulaire pour la fraction non liée, ce qui semble indiquer que le ceftolozane est éliminé par le rein via la filtration glomérulaire.

Chez les adultes sains ayant une fonction rénale normale, la demi-vie d'élimination moyenne terminale du ceftolozane et du tazobactam est respectivement d'environ 3 heures et 1 heure.

#### Linéarité/non-linéarité

La C<sub>max</sub> et l'ASC du ceftolozane/tazobactam augmentent de façon proportionnelle à la dose administrée. Les concentrations plasmatiques du ceftolozane/tazobactam n'augmentent pas de façon notable après plusieurs perfusions IV à des doses allant jusqu'à 2 g/1 g administrées toutes les 8 heures pendant une durée allant jusqu'à 10 jours chez des adultes sains ayant une fonction rénale normale. La demi-vie d'élimination (t<sub>1/2</sub>) du ceftolozane est indépendante de la dose.

#### **Populations particulières**

##### Insuffisance rénale

Le ceftolozane/tazobactam et le métabolite M1 du tazobactam sont éliminés par les reins. Les moyennes géométriques de l'ASC normalisée en fonction de la dose du ceftolozane ont été augmentées jusqu'à 1,26 fois, 2,5 fois et 5 fois chez les patients présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport aux sujets sains ayant une fonction rénale normale. Les moyennes géométriques de l'ASC normalisée en fonction de la dose du tazobactam sont respectivement augmentées jusqu'à 1,3 fois, 2 fois et 4 fois environ. Une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir des expositions systémiques comparables à celles obtenues avec une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, environ deux tiers de la dose administrée de ceftolozane/tazobactam sont éliminés par l'hémodialyse.

Chez les patients présentant des infections intra-abdominales compliquées, des infections urinaires compliquées et des pyélonéphrites aiguës avec une insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, la dose recommandée est une dose de charge unique de 500 mg/250 mg de ceftolozane/tazobactam suivie d'une dose d'entretien de 100 mg/50 mg de ceftolozane/tazobactam administrée toutes les 8 heures pour le reste du traitement.

Chez les patients présentant une pneumonie nosocomiale, dont une pneumonie acquise sous ventilation mécanique avec une insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, la dose recommandée est une dose de charge unique de 1,5 g/0,75 g de ceftolozane/tazobactam suivie d'une dose d'entretien de 300 mg/150 mg de ceftolozane/tazobactam administrée toutes les 8 heures pour le reste du traitement. En

#### Insuffisance hépatique

Dans la mesure où le ceftolozane/tazobactam n'est pas métabolisé par le foie, la clairance systémique du ceftolozane/tazobactam ne devrait pas être modifiée en cas d'insuffisance hépatique. Aucune adaptation posologique du ceftolozane/tazobactam n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

#### Sujets âgés

Dans une analyse pharmacocinétique de population du ceftolozane/tazobactam, aucune tendance cliniquement significative de l'exposition n'a été constatée en fonction de l'âge. Aucune adaptation posologique du ceftolozane/tazobactam en fonction de l'âge seul n'est recommandée.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité dans la population pédiatrique n'ont pas été établies.

#### Sexe

Dans une analyse pharmacocinétique de population du ceftolozane/tazobactam, aucune différence cliniquement significative de l'ASC n'a été observée pour le ceftolozane (116 hommes par rapport à 70 femmes) et pour le tazobactam (80 hommes par rapport à 50 femmes). Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction du sexe.

#### Groupe ethnique

Dans une analyse pharmacocinétique de population du ceftolozane/tazobactam, aucune différence cliniquement significative de l'ASC du ceftolozane/tazobactam n'a été observée chez les sujets caucasiens (n = 156) par rapport à tous les autres groupes ethniques combinés (n = 30). Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction du groupe ethnique.

cas d'hémodialyse, la dose doit être administrée immédiatement après la fin de la dialyse (voir rubrique 4.2).

#### Clairance rénale augmentée

Après une perfusion intraveineuse unique d'une heure de 2 g/1 g de ceftolozane/tazobactam à des patients dans un état critique présentant une CLcr supérieure ou égale à 180 mL/min (N = 10), les valeurs moyennes de la demi-vie terminale du ceftolozane et du tazobactam étaient respectivement de 2,6 heures et 1,5 heures. Les concentrations plasmatiques libres de ceftolozane étaient supérieures à 8 µg/mL sur 70 % d'une période de 8 heures ; les concentrations de tazobactam libre étaient supérieures à 1 µg / mL sur 60 % d'une période de 8 heures. Aucune adaptation de la dose de ceftolozane/tazobactam n'est recommandée chez les patients présentant une pneumonie nosocomiale, dont une pneumonie acquise sous ventilation mécanique, avec une clairance rénale augmentée.

#### Insuffisance hépatique

Dans la mesure où le ceftolozane/tazobactam n'est pas métabolisé par le foie, la clairance systémique du ceftolozane/tazobactam ne devrait pas être modifiée en cas d'insuffisance hépatique. Aucune adaptation posologique du ceftolozane/tazobactam n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

#### Sujets âgés

Dans une analyse pharmacocinétique de population du ceftolozane/tazobactam, aucune ~~tendance~~ différence cliniquement significative de l'exposition n'a été constatée en fonction de l'âge. Aucune adaptation posologique du ceftolozane/tazobactam en fonction de l'âge seul n'est recommandée.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité dans la population pédiatrique n'ont pas été établies.

#### Sexe

Dans une analyse pharmacocinétique de population du ceftolozane/tazobactam, aucune différence cliniquement significative de l'ASC n'a été observée pour le ceftolozane (~~116 hommes par rapport à 70 femmes~~) et pour le tazobactam (~~80 hommes par rapport à 50 femmes~~). Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction du sexe.

#### Groupe ethnique

Dans une analyse pharmacocinétique de population du ceftolozane/tazobactam, aucune différence cliniquement significative de l'ASC du ceftolozane/tazobactam n'a été observée chez les sujets caucasiens (~~n = 156~~) par rapport à tous les ~~autres~~ groupes ethniques combinés (~~n = 30~~). Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction du groupe ethnique.