

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6 juillet 2016

Date d'examen : 16 mars 2016

L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 6 avril 2016  
a fait l'objet d'une audition le 6 juillet 2016.

### **ceftolozane/tazobactam**

#### **ZERBAXA 1 g/0.5 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

Boîte de 10 flacons (CIP : 34009 300 362 3 5)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	<b>J01DI54</b> (Autres céphalosporines et pénèmes)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<b>« ZERBAXA est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes :</b> <b>- Infections intra abdominales compliquées ;</b> <b>- Pyélonéphrites aiguës ;</b> <b>- Infections urinaires compliquées.</b> <b>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens. »</b>

<b>SMR</b>	<b>Important.</b>
<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.

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date d'AMM initiale: le 18/09/2015 en procédure centralisée ZERBAXA fait l'objet d'un plan de gestion des risques.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière.
Classification ATC	2015 J Antiinfectieux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01D Autres bêta-lactamines J01DI Autres céphalosporines et pénems J01DI54 Ceftolozane/Tazobactam

## 02 CONTEXTE

ZERBAXA est l'association fixe d'une nouvelle 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 enterobactéries 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 intérêt potentiel réside par son activité sur certaines bactéries à Gram négatif résistantes, permettant de traiter les patients atteints d'infections suspectées ou documentées à EBLSE ou à *Pseudomonas aeruginosa*, dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

- infections intra-abdominales compliquées (voir rubrique 4.4 du RCP) ;
- pyélonéphrites aiguës ;
- infections urinaires compliquées (voir rubrique 4.4 du RCP).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens. »

## 04 POSOLOGIE

« La dose recommandée en administration intraveineuse pour des patients présentant une clairance de la créatinine > 50 mL/min est présentée par type d'infection dans le tableau 1.

**Tableau 1.** Dose pour administration intraveineuse de Zerbaxa en fonction du type d'infection chez les patients ayant une clairance de la créatinine > 50 mL/min

Type d'infection	Dose	Fréquence d'administration	Durée de perfusion	Durée de traitement
<b>Infection intra-abdominale compliquée*</b>	1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	4 - 14 jours
<b>Infection urinaire compliquée Pyélonéphrite aiguë</b>	1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	7 jours

\* Doit être utilisé en association avec le métronidazole si des pathogènes anaérobies sont suspectés.

### 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 du RCP).

#### *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 du RCP).

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 du RCP).

**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)**
<b>30 à 50</b>	500 mg ceftolozane/250 mg tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures
<b>15 à 29</b>	250 mg ceftolozane/125 mg tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures
<b>Insuffisance terminale, hémodialyse rénale sous</b>	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 du RCP).

#### *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. »

### 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 existe, 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*.

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). Les recommandations prévoient l'ajout d'un aminoside pour les formes les plus sévères d'infections urinaires (sepsis grave, pyélonéphrites sur obstacle, nouveau-nés et nourrissons de moins de 3 mois...); cet ajout sécurise en partie le risque d'échec en cas d'*E. coli* BLSE (5% des souches sont résistantes aux C3G), les souches françaises restant sensibles aux aminosides dans environ 50 % des cas. Les autres antibiotiques actifs sur les souches de *E. coli* BLSE sont la fosfomycine/trométamol (sensibilité > 98 %), la nitrofurantoïne (>90%), la céfoxitine (non hydrolysé par les BLSE), la pipéracilline-tazobactam (>80%), le pivmécillinam (70-90%), les fluoroquinolones (40%), et le sulfaméthoxazole-triméthoprim (35-40%)<sup>3</sup>.

En cas d'infections nosocomiales sévères à risque de bactéries multirésistantes (BMR), le traitement probabiliste est basé sur l'association carbapénèmes + aminosides.

### 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,

---

<sup>1</sup> CMIT. Infections à entérobactéries. In E. PILLY : ALINEA Plus Ed ; 2014 : pp 277- 278

<sup>2</sup> Ministère de travail de l'emploi et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. 2011.

<sup>3</sup> Diagnostic et antibiothérapies des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Recommandations SPILF, actualisation du 11 décembre 2015.

notamment *Escherichia coli*), les anaérobies (notamment *Bacterioides fragilis*) et à moindre degré les cocci 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. En cas d'allergie aux bêta-lactamines, la lévofloxacine ou la tigécycline peuvent être des alternatives<sup>4</sup>.

Les infections intra-abdominales nosocomiales nécessitent, du fait de la multirésistance possible des bactéries, des associations de type pipéracilline-tazobactam + aminoside voire carbapénème + aminoside.

### **Evolution des résistances et considérations thérapeutiques (selon le HCSP 2010)**<sup>5</sup>

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).

---

<sup>4</sup> Prise en charge des infections intra-abdominales. Recommandations d'experts. P. Montravers, H. Dupont, M. Leone, J-M Constantin, P-M Mertes, P-F Laterre, et al. SFAR, 2015.

<sup>5</sup> Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination ; Propositions rédigées dans l'optique de définir un programme national de prévention. Février 2010.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

**Tableau 3.** Les comparateurs pertinents de ZERBAXA sont les antibiotiques systémiques utilisables par voie injectable dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées, des pyélonéphrites aiguës et des infections urinaires compliquées, à savoir :

Spécialité (DCI) Voie d'administration Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication**	Date de l'avis de la CT, SMR, ASMR (Libellé)	Pris en charge
<b>Infections intra-abdominales compliquées</b>				
CIFLOX (ciprofloxacine) (IV et orale) <b>BAYER HEALTHCARE</b>	NON <b>Fluoroquinolones</b>	Infections intra-abdominales	Avis du 25 mai 2011 SMR : Important ASMR : Non précisé	oui
AMIKACINE B BRAUN (amikacine) (IV) <b>B BRAUN MEDICAL</b>	NON <b>Aminosides</b>	Intra-abdominales compliquées, y compris les péritonites	Avis du 5 février 2014 SMR : important ASMR : V	oui
TYGACIL (tigécycline) (IV) <b>PFIZER</b>	NON <b>Tétracyclines</b>	Infections intra-abdominales compliquées	Avis du 18 octobre 2006 SMR : important ASMR : V	oui
AUGMENTIN (amoxicilline – clavulanate de potassium) (IV) <b>GLAXOSMITHKLINE</b>	NON <b>Bêta-lactamines - pénicillines</b>	Formes injectables : digestives et intra-abdominales, en particulier péritonites	Avis du 9 mars 2011 SMR : important ASMR : Non précisé	oui
TIENAM (imipénème/cilastatine) (IV) <b>MSD FRANCE</b>	NON <b>Bêta-lactamine - Carbapénèmes</b>	Infections intra-abdominales compliquées	Avis du 20 juillet 2011 SMR : important ASMR : non précisé	oui
MERONEM (méro-pénème) (IV) <b>ASTRAZENECA</b>	NON <b>Bêta-lactamines - Carbapénèmes</b>	Infections intra-abdominales	Avis du 19 novembre 2013 SMR : important ASMR : non précisé	oui
INVANZ (ertapénème) (IV) <b>MSD FRANCE</b>	NON <b>Bêta-lactamines - Carbapénèmes</b>	Infections intra-abdominales	Avis du 23 juillet 2003 SMR : important ASMR : non précisé	oui

AZACTAM (aztréonam) (IV) <b>SANOFI-AVENTIS</b>	NON <b>Bêta-lactamines - Monolactames</b>	Infections intra-abdominales	Avis du 25 mai 2011 SMR : Important ASMR : non précisé	oui
TAZOCILLINE (pipéracilline- tazobactam) (IV) <b>PFIZER</b>	NON <b>Bêta-lactamines - ureidopénicillines</b>	Infections intra-abdominales compliqués	Avis du 29 février 2012 SMR : important ASMR : non précisé	oui
<b>Infection urinaires compliquées et Pyélonéphrites aiguës</b>				
TAVANIC (lévofloxacine) (IV et orale) <b>SANOFI-AVENTIS</b>	NON <b>Fluoroquinolones</b>	- Pyélonéphrite chez l'adulte ; -Infections urinaires dans les formes compliquées chez l'adulte ; - Prostatite dans les formes chroniques chez l'adulte.	Avis du 21 juillet 2010 SMR : important ASMR : non précisé	oui
CIFLOX (ciprofloxacine) (IV et orale) <b>BAYER HEALTHCARE</b>	NON <b>Fluoroquinolones</b>	- Pyélonéphrite chez l'adulte ; - Infections urinaires chez l'adulte ; - Prostatite chez l'adulte.	Avis du 25 mai 2011 SMR : important ASMR : non précisé	oui
OFLOXACINE MC (ofloxacine) (IV et orale) <b>MACOPHARMA</b>	NON <b>Fluoroquinolones</b>	- Pyélonéphrites dans les formes sévères chez l'adulte. - Infections urinaires dans les formes sévères chez l'adulte - Prostatites dans les formes sévères chez l'adulte	Avis du 30 octobre 1999 SMR : Important ASMR : non précisé L'ofloxacine per os ou IV fait partie des recommandations SPILF 2014 pour la prise en charge des PNA.	oui
AMIKACINE B BRAUN (amikacine) (IV) <b>B BRAUN MEDICAL</b>	NON <b>Aminosides</b>	- Infections urinaires compliquées et récurrentes	Avis du 5 février 2014 SMR : important ASMR : V	oui
AUGMENTIN (amoxicilline – clavulanate de potassium) (IV) <b>GLAXOSMITHKLINE</b>	NON <b>Bêta-lactamines - pénicillines</b>	- Cystites - Pyélonéphrites Adulte et enfant	Avis du 9 mars 2011 SMR : important ASMR : Non précisé	oui
NEGABAN (témocilline) (IV) <b>EUMEDICA</b>	NON <b>Bêta-lactamines – pénicillines à spectre étendu</b>	- Infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites) chez l'adulte et chez l'enfant	Avis du 1 <sup>er</sup> avril 2015 SMR : important ASMR : V	oui
ROCEPHINE (ceftriaxone) (IV) <b>ROCHE</b>	OUI <b>Bêta-lactamines – céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération</b>	- Pyélonéphrites dans les formes aiguës, dans les formes sévères ; - Infections urinaires dans les formes sévères, dans les formes basses, en cas de syndrome septique ;	Avis du 17 octobre 2012 SMR : important ASMR : non précisé	oui

		- Prostatite dans les formes chroniques, dans les formes sévères.		
TAZOCILLINE (pipéracilline-tazobactam) (IV) <b>PFIZER</b>	NON <b>Bêta-lactamines - ureidopénicillines</b>	- Infections urinaires dans les formes compliquées, chez l'adulte, chez le sujet âgé, chez l'enfant de plus de 12 ans ; - Pyélonéphrite chez l'adulte, chez le sujet âgé, chez l'enfant de plus de 12 ans ;	Avis du 29 février 2012 SMR : important ASMR : non précisé	oui
AXEPIM (céfépime) (IV) <b>BRISTOL-MYERS SQUIBB</b>	OUI <b>Bêta-lactamines – céphalosporines de 4<sup>ème</sup> génération</b>	- Infections urinaires dans les formes compliquées et non compliquées chez l'adulte ; - Pyélonéphrite chez l'adulte.	Avis du 17 octobre 2012 SMR : important ASMR : non précisé	oui
TIENAM (imipénème/cilastatine) (IV) <b>MSD FRANCE</b>	NON <b>Bêta-lactamines - Carbapénèmes</b>	- Infections urinaires dans les formes compliquées, chez l'adulte, l'enfant, et le nourrisson à partir de 12 mois.	Avis du 09 septembre 2012 SMR : important ASMR : non précisé	

\*CPT = classe pharmacothérapeutique

## ► Conclusion

### Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents

La mise à disposition de ZERBAXA a pour but d'épargner l'utilisation des antibiotiques à large spectre et plus particulièrement les carbapénèmes, lors des traitements de certaines infections causées par des EBLSE, ainsi que par *Pseudomonas aeruginosa*.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Tableau 4. Prise en charge à l'étranger

Pays	Prise en charge		
	Oui / Non / Evaluation en cours / Autre	Date d'approbation	Indications
Royaume-Uni	Evaluation en cours	-	-
Espagne	Evaluation en cours	-	-
Italie	Evaluation en cours	-	-
Allemagne	Evaluation en cours	-	-
Pays Bas	Evaluation en cours	-	-
Suède	Evaluation en cours	-	-
Norvège	Evaluation en cours	-	-
Finlande	Evaluation en cours	-	-
Belgique	Evaluation en cours	-	-
Luxembourg	Evaluation en cours	-	-
Portugal	Evaluation en cours	-	-
Danmark	Evaluation en cours	-	-
Autriche	Evaluation en cours	-	-
Pologne	Evaluation en cours	-	-
Suisse	Evaluation en cours	-	-
Irlande	Evaluation en cours	-	-
Islande	Evaluation en cours	-	-
Canada	Evaluation en cours	-	-
Etats-Unis	Pas de système de remboursement national	Autorisation le 22/12/2014	- Infections urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites) ; - Infections intra-abdominales compliquées.
Australie	Evaluation en cours	-	-
Japon	Evaluation en cours	-	-

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Efficacité

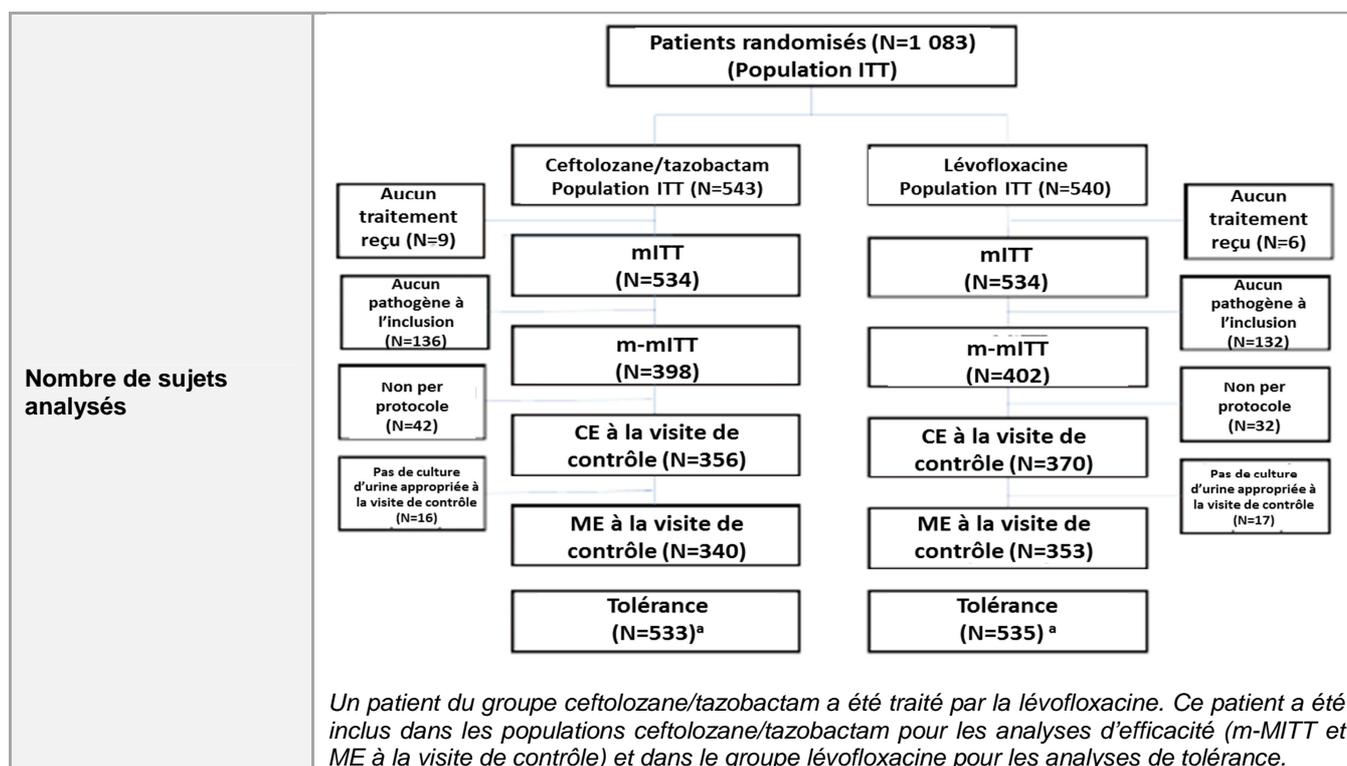
Le dossier s'appuie sur deux études de phase III de non infériorité, randomisées en double aveugle, l'une réalisée dans les infections urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites) et l'autre dans les infections intra-abdominales compliquées.

### 8.1.1 Traitement des infections du tractus urinaire compliquées, incluant les pyélonéphrites aiguës

Etude CXA-cUTI-10-04 et 05 ou essai ASPECT-cUTI <sup>6</sup>	
<b>Type de l'étude</b>	Etude contrôlée, randomisée, double aveugle, évaluant la non infériorité et la tolérance de ceftozolane/tazobactam <i>versus</i> lévofloxacine.
<b>Date et durée de l'étude</b>	Du 28 juillet 2011 au 4 septembre 2013.
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	Etude menée dans 135 centres répartis dans 27 pays, dont 9 centres dans l'Union européenne (UE).
<b>Objectif de l'étude</b>	Démontrer la non-infériorité de ceftozolane/tazobactam sur la lévofloxacine chez les patients adultes atteints d'infections urinaires compliquées incluant les pyélonéphrites aiguës, en terme de guérison microbiologique au 7 <sup>ème</sup> jour ( $\pm$ 2 jours) après la dernière dose de traitement dans la population microbiologiquement évaluable (ME), avec une marge de non infériorité de 10% ( $p < 0,005$ unilatéral).
<b>METHODE</b>	
<b>Critères de sélection</b>	<p><b>Critères d'inclusion, notamment :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients (homme ou femme utilisant une méthode de contraception appropriée) âgés de 18 ans ou plus ; atteints d'une infection urinaire compliquée (incluant les pyélonéphrites aiguës) ; nécessitant une antibiothérapie par voie IV jusqu'à 7 jours.</li> <li>• Infection urinaire compliquée (IUc) définie par : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pyurie (nombre de globules blancs <math>&gt; 10/\mu\text{L}</math> dans l'urine non centrifugée ou <math>\geq 10</math> par champ de grande puissance dans l'urine centrifugée) ;</li> <li>- Signes cliniques et/ou symptômes d'IUc : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pyélonéphrite, définie par au moins 2 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fièvre (température orale <math>&gt; 38^\circ\text{C}</math>) accompagnée de frissons ou sensations d'échauffement ;</li> <li>▪ Douleurs lombaires ;</li> <li>▪ Sensibilité de l'angle costo-vertébral ou sensibilité suprapubienne à l'examen clinique ;</li> <li>▪ Nausées ou vomissements ;</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p style="text-align: center;"><i>OU</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IU basse compliquée, définie par l'apparition ou l'aggravation d'au moins 2 des symptômes de l'IUc : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dysurie, pollakiurie ou urgence mictionnelle ;</li> <li>▪ Fièvre (température orale <math>&gt; 38^\circ\text{C}</math>) accompagnée de frissons ou sensations d'échauffement ;</li> <li>▪ Douleurs suprapubiennes ou lombaires ;</li> <li>▪ Sensibilité de l'angle costo-vertébral ou sensibilité suprapubienne à l'examen clinique ;</li> <li>▪ Nausées ou vomissements ;</li> </ul> </li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PLUS, au moins 1 des facteurs de complication suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hommes avec antécédent de rétention urinaire ;</li> <li>○ Sonde urinaire à demeure qui devait être retirée pendant la période d'administration du traitement ou avant la visite de fin de traitement ;</li> <li>○ Uropathie obstructive qui devait être traitée médicalement ou chirurgicalement pendant la période d'administration du traitement ou avant la visite de fin de traitement ou ;</li> <li>○ Toute anomalie fonctionnelle ou anatomique du tractus urinaire (y compris les malformations anatomiques ou vessie neurogène) avec troubles d'évacuation des urines d'au moins 100 mL d'urine résiduelle ;</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Principaux critères de non inclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IU particulièrement difficile à traiter à l'inclusion pour laquelle il a été estimé qu'un traitement de plus de 7 jours était nécessaire ;</li> <li>• Obstruction complète et permanente des voies urinaires ;</li> <li>• Sonde urinaire à demeure ou stent urétéral y compris néphrostomie ;</li> </ul>

<sup>6</sup> Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J *et al.* Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double blind, phase 3 trial. ASPECT-cUTI. Lancet. 2015 ; 385 (9981) : 1949-56.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abscès périnéphrique ou intrarénal suspecté ou confirmé ;</li> <li>• Prostatite suspectée ou confirmée ;</li> <li>• Boucle iléale ou reflux vésico-urétral ;</li> <li>• Insuffisance rénale (IR) sévère avec une CLcr estimée &lt; 30mL/min, requérant une dialyse péritonéale, une hémodialyse ou une hémofiltration, ou oligurie (débit urinaire &lt; 20mL/h sur 24h) ;</li> <li>• Cathéter urinaire dont le retrait n'était pas programmé avant la visite de fin de traitement ;</li> <li>• Toute maladie ou condition à progression rapide et/ou menaçant la sécurité du sujet et / ou la qualité de l'étude (sur avis de l'investigateur) ;</li> <li>• Immunodépression dont le syndrome de l'immunodéficience acquise, cancer hématologique, ou greffe de moelle osseuse, ou traitement immunosuppresseur incluant les chimiothérapies anticancéreuses, traitements préventifs du rejet d'organe post transplantation ou administration de corticoïdes à une dose <math>\geq</math> 40mg de prednisone/jour administrée en continue pendant plus de 14 jours pré-randomisation ;</li> <li>• Une ou plusieurs des situations biologiques suivantes à l'inclusion : ASAT, ALAT, phosphatases alcalines ou bilirubine totale &gt; à 3 fois la limite supérieure à la normale, neutrophiles &lt; 500/<math>\mu</math>L, plaquettes &lt; 40 000/<math>\mu</math>L ou hématoците &lt; 20%.</li> </ul>
<b>Produits étudiés</b>	<p>Les patients ont été randomisés (1 : 1) pour recevoir par voie IV pendant 7 à 9 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceftolozane/Tazobactam : 1 g/0,5 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 60 minutes ;</li> <li>• Lévofloxacine : 750 mg une fois par jour par perfusion IV de 1h30.</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Guérison microbiologique</b> à J7 jours <math>\pm</math> 2 après la dernière dose de traitement (visite de contrôle) dans la population ME. La guérison microbiologique était définie par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eradication microbiologique = la culture urinaire à la visite de contrôle montrait que tous les germes pathogènes identifiés à l'inclusion était &lt; 10<sup>3</sup> UFC/mL ;</li> <li>• Eradication présumée (à la visite de fin de traitement) = aucune culture urinaire n'était réalisée à la visite de fin de traitement mais la dernière obtenue à 3 jours ou plus de traitement montrait que tous les germes pathogènes identifiés à l'inclusion étaient &lt; 10<sup>3</sup> UFC/mL ;</li> <li>• Persistance microbiologique = au moins un germe pathogène persistant (<math>\geq</math> 10<sup>3</sup> UFC/ml) isolé à la visite de fin de traitement/visite de contrôle ou bien lorsqu'un germe pathogène isolé à la visite de fin de traitement persistait à la visite de contrôle ;</li> <li>• Indéterminé = aucune culture urinaire interprétable à la visite de fin de traitement ou à la visite de contrôle et aucune des cultures urinaires réalisées antérieurement (après au moins 3 jours de traitement) n'était négative (pas de croissance).</li> </ul>
<b>Critères de jugement secondaires, notamment</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guérison microbiologique à la visite de contrôle à J7 jours <math>\pm</math> 2 après la dernière dose de traitement dans la population m-MITT ;</li> <li>• Guérison clinique à la visite de contrôle à J7 jours <math>\pm</math> 2 ;</li> <li>• Eradication microbiologique par pathogène identifié ;</li> <li>• Tolérance.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>En estimant que 70% des patients randomisés seraient présents dans la population ME et que le taux de <b>guérison microbiologique</b> dans les deux groupes serait de 82,8%, une taille d'échantillon total a été calculée à 954 patients (477 par bras). Cet effectif permettant d'obtenir approximativement 334 patients microbiologiquement évaluables par groupe avec une puissance d'environ 80% pour démontrer la non-infériorité de ceftolozane/tazobactam <i>versus</i> lévofloxacine avec une marge de non-infériorité de 10% dans la population ME.</p>
<b>Populations d'analyse, notamment</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Population en ITT microbiologiquement modifiée (m-MITT)</u> : sous-ensemble de la population ITT intégrant les patients qui avaient au moins un uropathogène identifié dans le prélèvement urinaire pré-traitement ;</li> <li>• <u>Population microbiologiquement évaluable (ME)</u> : population correspondant aux patients qui ont respecté les procédures de l'étude et disposaient d'un prélèvement urinaire approprié et interprétable ;</li> </ul> <p><b>Aucune analyse n'a été prévue dans la population per protocole, cependant les analyses réalisées dans la population ME peuvent être considérées comme conservatrices.</b></p> <p><u>Population d'analyse de la tolérance</u> : tous les patients randomisés (population ITT) ayant reçu au moins une dose du traitement. Les patients de la population de tolérance étaient identifiés à partir du traitement réellement administré et non celui correspondant au groupe de randomisation.</p>



## Résultats :

### Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients ont été comparables entre les groupes ceftolozane/tazobactam et lévoﬂoxacine. L'âge médian des patients inclus a été d'environ 50 ans (dont 24,1%  $\geq$  65 ans et 11,3%  $\geq$  75 ans) et la majorité était des femmes (73,4%). Les infections traitées étaient des pyélonéphrites dans 82% des cas, 75% des patients avaient des comorbidités et 34% étaient atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée.

### Critère principal de jugement : guérison microbiologique

La non infériorité de l'association ceftolozane/tazobactam versus lévoﬂoxacine 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]).

Les résultats sur les critères secondaires ainsi que les analyses en sous-groupes selon les caractéristiques des patients, et les uropathogènes identifiés à l'inclusion confortent les résultats sur le critère principal de jugement (tableaux 5, 6 et 7).

**Tableau 5.** Guérison microbiologique et guérison clinique (populations ME et m-MITT)

Population	Ceftolozane/tazo bactam	Lévoﬂoxacine	Différence
<b>Population ME</b>	<b>N= 340</b>	<b>N= 353</b>	<b>% [IC95%]</b>
Guérison microbiologique, visite de contrôle à J7 $\pm$ 2j	84,7%	75,4%	9,4 [1,54 ; 17,12]*
Guérison clinique, visite de contrôle à J7 $\pm$ 2 j	95,9%	93,2%	2,7 [-0,77 ; 6,21]
<b>Population m-MITT</b>	<b>N= 398</b>	<b>N= 402</b>	<b>Différence [IC95%]</b>
Guérison microbiologique, visite de contrôle à J7 $\pm$ 2j	78,6%	69,9%	8,7 [0,77 ; 16,57]*
Guérison clinique, visite de contrôle à J7 $\pm$ 2j	94,2%	92,3%	1,9 [-1,60 ; 5,50]

\*IC99%

**Tableau 6.** Analyse en sous-groupes (prévue au protocole) de la guérison microbiologique à la visite de contrôle à J7 ± 2 jours selon les caractéristiques cliniques des patients (population ME).

	Ceftolozane/tazobactam n (%)	Lévoﬂoxacine n (%)	% différence [IC95%]
<b>Population totale (ME)</b>			
<i>Analyse globale</i>	N=340	N=353	
Succès	288 (84,7%)	266 (75,4%)	9,4 [1,54 ; 17,12]
<b>Diagnostic</b>			
<i>Pyélonéphrites</i>	N=280	N=287	
Succès	242 (86,4%)	231 (80,5%)	5,9 [-0,20 ; 12,04]
<i>IUC</i>	N=60	N=66	
Succès	46 (76,7%)	35 (53,0%)	23,6 [6,91 ; 38,47]
<b>Sensibilité à la lévoﬂoxacine</b>			
<i>Résistant à la lévoﬂoxacine</i>	N=89	N=99	
Succès	58 (65,2%)	42 (42,4%)	22,7 [8,47 ; 35,73]
<i>Sensible à la lévoﬂoxacine</i>	N=232	N=228	
Succès	216 (93,1%)	201 (88,2%)	4,9 [-0,4 ; 10,4]
<b>Clairance de la créatinine</b>			
<i>&lt; 50 mL/min</i>	N=25	N=26	
Succès	20 (80,0%)	17 (65,4%)	14,6 [-9,82 ; 36,78]
<i>≥ 50 mL/min</i>	N=314	N=327	
Succès	268 (85,4%)	249 (76,1%)	9,2 [3,10 ; 15,22]
<b>Bactériémie à l'inclusion</b>			
<i>Oui</i>	N=24	N=26	
Succès	21 (87,5%)	20 (76,9%)	10,6 [-11,50 ; 31,23]
<i>Non</i>	N=316	N=327	
Succès	267 (84,5%)	246 (75,2%)	9,3 [3,06 ; 15,37]
<b>Catégories d'âges</b>			
<i>≥ 18 à &lt; 65</i>	N=260	N=266	
Succès	222 (85,4%)	212 (79,7%)	5,7 [-0,83 ; 12,15]
<i>≥ 65 à &lt; 75</i>	N=45	N=44	
Succès	38 (84,4%)	27 (61,4%)	23,1 [4,59 ; 39,76]
<i>≥ 75</i>	N=35	N=43	
Succès	28 (80,0%)	27 (62,8%)	17,2 [-3,22 ; 35,16]

**Tableau 7.** Eradication microbiologique par souche bactérienne isolée à l'inclusion dans la population ME.

Pathogènes isolés, % (n/N)	Ceftolozane/ tazobactam N=340	Lévoﬂoxacine N=353	Différence [IC95%]
<b>Gram négatif aérobies</b>			
<i>Gram négatif aérobies</i>	87,6 (282/322)	75,0 (255/340)	12,6 [6,67 ; 18,38]
<i>Entérobactéries</i>	87,6 (276/315)	75,8 (248/327)	11,8 [5,82 ; 17,64]
➤ <i>Escherichia coli</i>	88,9 (232/261)	77,1 (219/284)	11,8 [5,49 ; 17,94]
➤ <i>Escherichia coli</i> (BLSE +)	72,2 (26/36)	47,2 (17/36)	ND*
➤ <i>Escherichia coli</i> (CTX-M-14/15)	70,4 (19/27)	52,0 (13/25)	ND*
➤ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	84,0 (21/25)	60,9 (14/23)	23,1 [-2,09 ; 45,39]
➤ <i>Klebsiella pneumoniae</i> (BLSE +)	70,0 (7/10)	28,6 (2/7)	ND*
➤ <i>Klebsiella pneumoniae</i> (CTX-M-14/15)	62,5 (5/8)	25,0 (1/4)	ND*
➤ <i>Proteus mirabilis</i>	100 (10/10)	72,7 (8/11)	27,3 [-5,55 ; 56,56]
➤ <i>Enterobacter cloacae</i>	33,3 (2/6)	85,7 (6/7)	-52,4 [-78,78 ; -0,27]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	85,7 (6/7)	50,0 (6/12)	35,7 [-8,75 ; 62,98]
<b>Gram positif aérobies</b>			
<i>Gram positif aérobies</i>	33,3 (7/21)	80,0 (16/20)	-46,7 [-66,74 ; -16,33]
➤ <i>Enterococcus faecalis</i>	31,3 (5/16)	75,0 (12/16)	-43,8 [-66,37 ; -9,21]
➤ <i>Enterococcus faecium</i>	50,0 (1/2)	100 (3/3)	-50,0 [-90,55 ; 19,26]

\*ND : Non disponible

## 8.1.2 Traitement des infections intra-abdominales compliquées

Etude CXA-cIAI-10-08-09 ou essai ASPECT-cIAI <sup>7</sup>	
<b>Type de l'étude</b>	Etude contrôlée, randomisée, double-aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de ceftolozane/tazobactam en association au métronidazole versus méropénème, pendant 4 à 10 jours (max 14 jours) de traitement chez des adultes atteints d'une infection intra-abdominale compliquée.
<b>Date et cadre de l'étude</b>	Du 8 décembre 2011 au 18 mars 2014. Dans 128 centres dans 28 pays, dont 54 dans l'Union européenne (UE).
<b>Objectif de l'étude</b>	Démontrer la non-infériorité (marge de non-infériorité = 12,5%) de l'association ceftolozane/tazobactam + métronidazole sur le méropénème en termes de guérison clinique chez les adultes atteints d'IIAc à la visite de contrôle* dans la population cliniquement évaluable (CE). <i>*Réalisée 26-30 jours après la 1ère dose de traitement, la visite de contrôle comprenait les évaluations des réponses clinique et microbiologique, des symptômes d'IIAc et de la tolérance à partir des résultats de laboratoire</i>
<b>Critères de sélection</b>	<p><b>Critères d'inclusion, notamment :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients (homme ou femme utilisant une méthode de contraception appropriée) âgés de 18 ans ou plus</li> <li>• Avec un des diagnostics ci-dessous (avec des signes d'infection intrapéritonéale) : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cholécystite (dont la cholécystite gangréneuse) avec rupture, perforation ou progression de l'infection au-delà de la paroi de la vésicule biliaire ;</li> <li>○ Maladie diverticulaire avec perforation ou abcès ;</li> <li>○ Appendicite perforée ou abcès péri-appendiculaire ;</li> <li>○ Perforation gastrique ou duodénale, seulement si opérée &gt; 24h après perforation ;</li> <li>○ Perforation traumatique de l'intestin, seulement si opérée &gt;12h après la perforation ;</li> <li>○ Péritonite secondaire à une autre perforation ou suivant une chirurgie préalable ;</li> <li>○ Maladie inflammatoire intestinale ou ischémie intestinale en cas de perforation intestinale associée ;</li> <li>○ Abcès intra-abdominal (incluant le foie et la rate) ;</li> </ul> </li> <li>• Nécessitant une intervention chirurgicale (ex : laparotomie, chirurgie laparoscopique ou drainage percutané d'un abcès) programmée dans les 24h pré ou post administration de la 1<sup>ère</sup> dose de traitement. Si un patient était inclus en période préopératoire, il devait avoir des signes radiologiques de perforation intestinale ou d'abcès intra-abdominal ;</li> <li>• Ayant des signes d'infection systémique comprenant un ou plusieurs des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Température (orale) &gt; 38°C ou &lt; 35°C ;</li> <li>○ Taux de globules blancs (GB) &gt; 10 500/mm<sup>3</sup> ;</li> <li>○ Douleurs abdominales, douleurs lombaires ou toute autre douleur causée par l'IIAc au niveau du dos ou des hanches par exemple ;</li> <li>○ Nausées et vomissements ;</li> </ul> </li> </ul> <p>Les patients ayant échoué à un traitement antibactérien préalable pour la prise en charge de leur IIAc étaient inclus à 2 conditions :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Avoir une culture bactérienne positive (à partir d'une localisation intra-abdominale) ;</li> <li>○ Et nécessiter une intervention chirurgicale ;</li> </ul> <p><b>Critères de non inclusion, notamment :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abcès de la paroi abdominale, occlusion intestinale légère ou ischémie intestinale sans perforation ;</li> <li>• Appendicite simple, cholangite purulente aigüe, pancréatite nécrosante infectée, abcès pancréatique ou infection pelvienne ;</li> <li>• Péritonite bactérienne associée à une cirrhose ou une ascite chronique ;</li> <li>• IIAc traitée par reconstruction abdominale ;</li> </ul>

<sup>7</sup> Eckmann C, Solomkin J. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(2):271-80.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédents d'IIA ou d'infection postopératoire causée par des germes résistants au méropénème avant randomisation ;</li> <li>• Utilisation d'un antibiotique systémique pour une IIAc pendant plus de 24h avant la 1ère dose de traitement (à moins d'une preuve documentée d'échec de ce traitement) ;</li> <li>• Avoir reçu plus d'une dose d'un antibiotique non évalué (pour les patients inclus en préopératoire, aucun antibiotique autre que ceux étudiés n'était autorisé en postopératoire) ;</li> <li>• Patients ayant reçu précédemment de l'imipénème, méropénème, doripénème ou céfépime pour le traitement de l'IIA en cours ;</li> <li>• Infection concomitante nécessitant une prise en charge par un traitement antibiotique supplémentaire à ceux étudiés (les antibiotiques ciblant uniquement les bactéries à Gram positif étaient autorisés : daptomycine, vancomycine, linézolide) ;</li> <li>• Insuffisance rénale sévère (Clairance de créatinine estimée &lt; 30 mL/min), dialyse péritonéale, hémodialyse, hémofiltration ou oligurie (&lt; 20 mL/L d'urine sur 24h) ;</li> <li>• Maladie hépatique à l'inclusion définie par au moins un des critères suivants ; <ul style="list-style-type: none"> <li>- ASAT ou ALAT &gt; 4 fois la limite supérieure normale</li> <li>- Bilirubine totale &gt; 2 fois la normale, hors cholécystite</li> <li>- PAL &gt; 4 fois la limite supérieure normale</li> <li>- Hépatite chronique ou aiguë, cirrhose, insuffisance hépatique aiguë décompensation aiguë d'une insuffisance hépatique chronique.</li> </ul> </li> <li>• Hématocrite &lt; 25% ou hémoglobine &lt; 8 g/dL ;</li> <li>• Neutropénie &lt; 1 000/mm<sup>3</sup> ;</li> <li>• Numération plaquettaire &lt; 75 000/mm<sup>3</sup> (les patients avec une numération plaquettaire non inférieure à 50 000/mm<sup>3</sup> étaient inclus si cette réduction était historiquement stable) ;</li> <li>• Patients considérés comme ne pouvant pas survivre aux 4 à 5 semaines de l'essai ;</li> <li>• Toute maladie à progression rapide ou menaçant le pronostic vital ;</li> <li>• Immunodépression dont le syndrome de l'immunodéficience acquise, cancer hématologique ou greffe de moelle osseuse ou traitement immunosuppresseur incluant les chimiothérapies anticancéreuses, traitements préventifs de rejet d'organe post transplantation ou administration de corticoïdes à une dose ≥ 40 mg de prednisone/jour de façon continue pendant plus de 14 jours pré-randomisation.</li> </ul>
<b>Traitements à l'étude</b>	<p>Les patients ont été randomisés (1 :1) pour recevoir par voie intraveineuse (IV) pendant 4 à 10 jours (max 14 jours) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceftolozane/Tazobactam : 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 ;</li> <li>• Méropénème : 1 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 60 minutes.</li> </ul> <p>La randomisation a été stratifiée selon le centre et le site primaire d'infection : intestin (grêle ou gros intestin) versus autres sites.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p>Guérison clinique à la visite de contrôle entre J26 et J30 après le début du traitement dans la population cliniquement évaluable (CE), définie par une résolution complète ou une amélioration des signes et symptômes caractérisant l'infection, incluant notamment le non recours à un traitement antibactérien additionnel ainsi que l'absence d'intervention chirurgicale ou de drainage.</p>
<b>Critères de jugement secondaires, notamment</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guérison clinique à la visite de contrôle entre J26 et J30 dans la population ITT.</li> <li>• Guérison clinique à la visite de contrôle entre J26 et J30 dans la population ME ;</li> <li>• Guérison microbiologique (éradication microbiologique) à la visite de contrôle entre J26 et J30 dans la population ME ;</li> <li>• Eradication par agent pathogène dans la population ME ;</li> <li>• Tolérance</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>En considérant que 75% des patients randomisés seraient présents dans la population CE et que le pourcentage de guérison clinique dans chaque groupe serait de 86,6%, la taille d'échantillon à randomiser était de 988 patients (494 par bras) afin d'obtenir approximativement 370 patients cliniquement évaluable par groupe avec une puissance d'environ 99% pour démontrer la non-infériorité de ceftolozane/tazobactam + métronidazole <i>versus</i> méropénème avec une marge de non-infériorité de 12,5% dans la population CE.</p>
<b>Populations d'analyse, notamment</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Population en intention de traiter (ITT) : tous les patients randomisés ;</li> <li>• Population cliniquement évaluable (CE) : tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose du traitement atteints d'IIAc comme défini au protocole, respectant les procédures de l'essai et ayant effectué la visite de contrôle entre J26 et J30 après le début du traitement) ;</li> <li>• Population microbiologiquement évaluable (ME): tous les patients cliniquement évaluable, qui avaient au moins un agent pathogène identifié comme étant sensible au traitement.</li> </ul>

	<p><b>Aucune analyse n'a été prévue dans la population per protocole, cependant les analyses réalisées dans les populations CE et ME peuvent être considérées comme conservatrices.</b></p> <p><u>Population d'analyse de tolérance</u> : tous les patients randomisés (population ITT) ayant reçu au moins une dose du traitement à l'essai.</p> <p><b>Hypothèse d'évaluation</b>          Une marge de non-infériorité de 12,5% (risque alpha unilatéral <math>p &lt; 0,005</math> et intervalle de confiance bilatéral à 99%) a été choisie pour le critère principal et le principal critère secondaire.          La non-infériorité était établie lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 99% était <math>\geq 12,5\%</math> dans les populations CE (critère principal d'efficacité) et ITT (principal critère secondaire d'efficacité).</p>
<p><b>Nombre de sujets analysés</b></p>	<pre> graph TD     A["Patients randomisés (N=993) Ceftolozane/tazobactam plus métronidazole (N=487) Méropénème (N=506)"] --&gt; B["Ceftolozane/tazobactam plus métronidazole (ITT, N=476)"]     A --&gt; C["Méropénème (ITT, N=494)"]     B --&gt; B1["mITT N=389 (81,7%)"]     B --&gt; B2["CE N=375 (78,8%)"]     C --&gt; C1["CE N=399 (80,8%)"]     C --&gt; C2["mITT N=417 (84,4%)"]     B2 --&gt; B2a["ME élargie N=307 (64,5%)"]     B2 --&gt; B2b["ME N=275 (57,8%)"]     C1 --&gt; C1a["ME élargie N=345 (69,8%)"]     C1 --&gt; C1b["ME N=321 (65,0%)"]     B2a --&gt; D["Tolérance N=482"]     C1a --&gt; E["Tolérance N=497"]     </pre> <p>CE : cliniquement évaluables ; ITT : en intention de traiter ; ME : microbiologiquement évaluable ; mITT : en intention de traiter microbiologique.</p>

## Résultats :

### Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients ont été comparables entre les groupes. L'âge moyen était de 50,7 ans (étendu = 18-94 ans) et 22,8% avaient plus de 65 ans ; 24,8% avaient une IR légère. Le site d'origine d'infection était l'appendice dans 44,1% des cas. Le diagnostic le plus fréquent était l'appendicite perforée ou l'abcès péri-appendiculaire (n=420 ; 43,3%). Seulement, 29,7% des patients souffraient d'une appendicite compliquée localisée. La majorité des patients (81,9%) avait une péritonite, et dans 58,4% des cas il s'agissait d'une forme locale. Un abcès était associé à l'infection intra-abdominale chez 55,9% des patients, dont 14% d'abcès multiples, et 52% des abcès étaient drainés avant le début de l'étude. Une laparotomie a été nécessaire dans 66,4% des cas. Seulement 2,3% des patients avait une bactériémie concomitante, et plus de 80 % des sujets avaient un score APACHE II<sup>8</sup> < 10 (médiane = 5), reflétant ainsi des infections de faible niveau de gravité.

### Guérison clinique à la visite de contrôle (populations CE et ITT ; cf Tableau 8)

La non infériorité de l'association ceftolozane/tazobactam + métronidazole versus méropénème a été démontrée dans la population CE (94,1% versus 94,0% ; différence 0,0%, IC99% = [-4,16 ; 4,30]) et confirmée dans la population ITT (83,8% versus 85,8% ; différence -2,2% ; IC99% = [-7,95 ; 3,44]).

<sup>8</sup>APACHE II : Acute Physiology Score and Chronic Health Evaluation II

**Tableau 8.** Guérison clinique à la visite de contrôle entre J26 et J30 dans les populations CE et ITT.

Guérison clinique	Ceftolozane/tazobactam + métronidazole n (%)	Méropénème n (%)	Différence absolue (%)	IC 99%
Critère de jugement principal	<b>N=375</b>	<b>N=399</b>		
Guérison dans la population CE	353 (94,1)	375 (94,0)	0,0	[-4,16 ; 4,30]
Principal critère secondaire	<b>N=476</b>	<b>N=494</b>		
Guérison dans la population ITT	399 (83,8)	424 (85,8)	-2,2	[-7,95 ; 3,44]

Critères secondaires et analyses en sous-groupe

Les résultats sur les critères secondaires ainsi que les analyses en sous-groupes selon les caractéristiques des patients et les pathogènes identifiés à l'inclusion confortent les résultats sur le critère principal de jugement (Tableau 9 et 10).

**Tableau 9.** Guérison clinique et microbiologique à la visite de contrôle entre J26 et J30 (population ME).

	Ceftolozane/tazobactam + métronidazole n (%)	Méropénème n (%)	Différence absolue (%)	IC 95%
<b>population ME</b>	<b>N=275</b>	<b>N=321</b>		
Guérison clinique	259 (94,2)	304 (94,7)	-0,5	[-4,47, 3,22]
Guérison microbiologique <sup>a</sup>	N=275 264 (96,0)	N=321 307 (95,6)	0,4	[-3,13 ; 3,69]

<sup>a</sup> Les guérisons microbiologiques incluent à la fois les éradications et les éradications présumées

**Tableau 10.** Eradication microbiologique par type de souche bactérienne isolée à l'inclusion dans la population ME.

Eradication par pathogènes isolés, % (n/N)	Ceftolozane/tazobactam + métronidazole N=275	Méropénème N=321	Différence [IC95%]
<b>Gram négatif aérobies</b>	<b>96,3 (234/ 243)</b>	<b>95,4 (269/282)</b>	<b>0,9 [-2,80 ; 4,48]</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	96,1 (223/ 232)	95,1 (253/266)	1,0 [-2,88 ; 4,77]
<i>Enterobacter cloacae</i>	85,7 (18/21)	100 (22/22)	-14,3 [-34,64 ; 3,25]
<i>Escherichia coli</i>	96,0 (193/201)	95,1 (214/ 225)	0,9 [-3,34 ; 5,05]
<i>Klebsiella oxytoca</i>	100 (12/12)	95,5 (21/22)	4,5 [-19,99 ; 21,80]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	100 (28/28)	88,0 (22/25)	12,0 [-2,38 ; 29,96]
<i>Proteus mirabilis</i>	90,9 (10/11)	90,0 (9/10)	0,9 [-28,89 ; 32,23]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100 (25/25)	100 (28/28)	0,0 [-13,32 ; 12,06]
<b>Gram négatif anaérobies</b>	<b>98,2 (107/109)</b>	<b>97,8 (134/137)</b>	<b>0,4 [-4,48 ; 4,62]</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>	95,1 (39/41)	98,2 (56/57)	-3,1 [-14,48 ; 5,20]
<i>Bacteroides ovatus</i>	100 (37/37)	100 (42/42)	0,0 [-9,41 ; 8,38]
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	100 (20/20)	95, 3 (41/43)	4,7 [-11,81 ; 15,46]
<i>Bacteroides vulgatus</i>	100 (13/13)	95,5 (21/22)	4,5 [-18,57 ; 21,80]
<b>Gram positif aérobies</b>	<b>92,9 (131/141)</b>	<b>94,6 (158/167)</b>	<b>-1,7 [-7,73 ; 3,84]</b>
<i>Enterococcus avium</i>	92,3 (12/13)	100 (10/10)	-7,7 [-33,31 ; 20,77]
<i>Enterococcus faecalis</i>	87,5 (28/32)	94,3 (33/35)	-6,8 [-22,89 ; 8,14]
<i>Enterococcus faecium</i>	90,0 (18/20)	97,3 (36/37)	-7,3 [-27,52 ; 5,96]
<i>Staphylococcus aureus</i>	100 (10/10)	100 (12/12)	0,0 [-27,75 ; 24,25]
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	100 (10/10)	90 (9/10)	10,0 [-18,94 ; 40,42]
<i>Streptococcus anginosus</i>	93,3 (28/30)	100 (23/23)	-6,7 [-21,32 ; 8,43]
<i>Streptococcus constellatus</i>	94,4 (17/18)	91,3 (21/23)	3,1 [-18,01 ; 21,81]
<i>Streptococcus salivarius</i>	100 (10/10)	100 (8/8)	0,0 [-27,75 ; 32,44]
<b>Gram positif anaérobies</b>	<b>100 (34/34)</b>	<b>93,9 (46/49)</b>	<b>6,1 (-4,80 ; 16,52)</b>
<i>Clostridium perfringens</i>	100 (15/15)	94,7 (18/19)	5,3 [-15,58 ; 24,64]

\* Bactérie isolée chez plus de 10 patients dans le groupe ceftolozane/tazobactam + métronidazole

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 Données issues des deux études cliniques de phase III

#### Etude ASPECT-cIAI

Parmi les 993 patients randomisés, 979 (482 dans le groupe ceftolozane/tazobactam plus métronidazole et 497 dans le groupe méropénème) ayant reçu au moins une dose de traitement ont été inclus dans la population d'analyse de tolérance. Les durées d'exposition étaient comparables entre les deux groupes. Les durées moyennes et médianes de traitement étaient de :  
 - 7,6 ± 2,53 jours et 7,0 jours pour le ceftolozane/tazobactam plus métronidazole ;  
 - 7,7 ± 2,43 jours et 7,0 jours pour le méropénème.

#### Etude ACPECT-cUTI

Parmi les 1 083 patients randomisés, 1 068 (533 sous ceftolozane/tazobactam versus 535 sous lévofloxacine) ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population de tolérance. Les durées d'exposition étaient comparables entre les deux groupes.

Les durées moyenne et médiane de traitement étaient de :

- 5,78 ± 1,81 jours et 6,68 jours pour le ceftolozane/tazobactam ;
- 5,81 ± 1,72 jours et 6,66 jours pour la lévofloxacine.

#### Incidence des événements indésirables (EI) : analyse groupée des deux études

Dans les deux études, l'incidence des EI a été comparable entre les groupes ZERBAXA et les comparateurs (39,1% versus 38,4%). Les EI plus fréquemment observés avec ZERBAXA qu'avec les comparateurs ont été : nausées (5,2% vs 3,7%), douleurs abdominales (1,0% vs 0,4%), fièvre (3,3% vs 2,3%), migraines (4,2% vs 3,4%), hypertension (2,5% vs 1,6%), hypokaliémie (1,8% vs 1,0%), et augmentation des ALAT et des ASAT (1,6% vs 1,0% et 1,4% vs 0,8%).

La plupart des EI sont survenus dans les 72 heures après le début du traitement (70% vs 68%). Les plus fréquemment rapportés ont été nausée, diarrhée, migraines, et augmentation des ASAT.

**Tableau 11.** EI liés au traitement et avec une incidence  $\geq 1\%$ , au cours des études cliniques de phase III (analyse groupée).

	ASPECT cUTI		ASPECT cIAI		Analyse groupée cUTI / cIAI	
	Ceftolozane/Tazobactam N=533 n (%)	Lévoﬂoxacine N= 535 n (%)	Ceftolozane/Tazobactam + Métronidazole N=482 n (%)	Méropénem N= 497 n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam N=1015 n (%)	Comparateurs N= 1032 n (%)
<b>Effets indésirables liés au traitement</b>	<b>55 (10,3)</b>	<b>64 (12,0)</b>	<b>39 (8,1)</b>	<b>44 (8,9)</b>	<b>94 (9,3)</b>	<b>108 (10,5)</b>
Nausées	7 (1,3)	3 (0,6)	10 (2,1)	3 (0,6)	17 (1,7)	6 (0,6)
Diarrhée	4 (0,8)	19 (3,6)	12 (2,5)	12 (2,4)	16 (1,6)	31 (3,0)
Céphalées	10 (1,9)	5 (0,9)	4 (0,8)	0	14 (1,4)	5 (0,5)
Augmentation ASAT	7 (1,3)	4 (0,7)	3 (0,6)	3 (0,6)	10 (1,0)	7 (0,7)

### Événements indésirables graves et décès

#### Décès

Dans l'analyse groupée des deux études de phase III, il y a eu 12 décès dans les groupes Ceftolozane/Tazobactam vs 8 dans les groupes comparateurs, dont la majorité dans l'étude ASPECT cIAI (11 vs 8). Parmi ces décès, aucun n'a été considéré comme étant lié au traitement.

#### Événements indésirables graves

Étude ASPECT cIAI : 39 patients (8,1%) ont eu un EIG au cours de l'étude dans le groupe ceftolozane/tazobactam plus métronidazole et 36 (7,2%) dans le groupe méropénème. La majorité des EIG étaient des infections : 2,3% avec ceftolozane/tazobactam plus métronidazole versus 4,2% avec méropénème.

Étude ASPECT cUTI : l'incidence des EIG a été comparable entre les deux groupes (2,8% avec ceftolozane/tazobactam versus 3,4% avec lévoﬂoxacine).

Analyse groupée : 54 patients (5,3%) ont eu un EIG dans les groupes Ceftolozane/Tazobactam versus 54 (5,2%) patients dans les groupes comparateurs, 2 cas d'infections à *C. difficile* dans le groupe ceftolozane/tazobactam (résolues après prescription d'un traitement antibiotique approprié) ont été considérés comme liés au traitement.

#### Arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables

Étude ASPECT cIAI : l'incidence des arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI a été comparable entre les deux groupes (2,7% avec ceftolozane/tazobactam plus métronidazole versus 2,2% avec méropénème). Dans le groupe ceftolozane/tazobactam plus métronidazole, les EI responsables d'arrêts liés au traitement étaient les douleurs abdominales, l'insuffisance rénale aigüe et les malaises cardiaques. Dans le groupe méropénème, les EI responsables d'arrêts liés au traitement étaient l'œdème pulmonaire aigüe, la colite à *Clostridium difficile*, les nausées / inconfort buccal / dysgueusies (chacun rapporté par un même patient) et les dermatites allergiques. Seule l'infection à *C. difficile* a été considérée comme un événement indésirable grave (EIG).

Étude ASPECT cUTI : l'incidence des arrêts de traitement en raison d'EI a été comparable entre les deux groupes (1,3% avec ceftolozane/tazobactam versus 1,7% avec lévoﬂoxacine). Les principaux EI responsables d'arrêts de traitement chez les patients traités par ceftolozane/tazobactam ont été les vomissements (0,2% avec ceftolozane/tazobactam versus 0% avec lévoﬂoxacine), les thromboses au site de perfusion (0,2% versus 0%) et les colites pseudomembraneuses (0,2% versus 0%).

## 8.2.2 Tolérance selon le RCP

« 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.

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  $< 1/100$ ).

**Tableau 12.** Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques avec ceftolozane/tazobactam (N = 1015)

Classe de système d'organe	Fréquent ( $\geq 1/100$ à $< 1/10$ )	Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$ )
<b>Infections</b>		Candidose vulvo-vaginale, colite à <i>Clostridium difficile</i>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Thrombocytose	Anémie
<b>Troubles métaboliques et de la Nutrition</b>	Hyperkaliémie	
<b>Affections psychiatriques</b>	Insomnie, anxiété	
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées, vertiges	
<b>Affections cardiaques</b>		Fibrillation auriculaire
<b>Affections vasculaires</b>	Hypotension	Phlébite
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausée, diarrhée, constipation, vomissement, douleur abdominale	
<b>Affections de la peau et du tissu sous cutané</b>	Rash	
<b>Troubles généraux</b>	Fièvre	
<b>Investigations</b>	Elévation des transaminases (ALAT et ASAT)	Test de Coombs positif

## 8.2.3 Plan de gestion des risques

ZERBAXA fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) définissant les risques liés à l'utilisation de l'association fixe ceftolozane/tazobactam.

### Risques importants identifiés :

- Réaction d'hypersensibilité ;
- Insuffisance rénale ;
- Diarrhée à *Clostridium difficile* ;
- Erreurs médicamenteuses.

### Risques importants potentiels :

- Emergence de résistance bactérienne à cet antibiotique ;
- Réactions cutanées sévères ;
- Anémie hémolytique.

### Informations manquantes :

- Données d'efficacité et de tolérance dans la population pédiatrique ( $< 18$  ans) ;
- Données chez la femme enceinte ou allaitante ;
- Données d'efficacité et de tolérance chez les patients immunodéprimés ;
- Utilisation hors AMM

Aucune mesure de minimisation des risques complémentaire à celles du RCP n'a été mise en place concernant les risques importants ou potentiels identifiés.

## 08.3 Résumé & discussion

### 8.3.1 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.

### 8.3.2 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 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 ont été les nausées, les céphalées, la constipation, la diarrhée et la fièvre et ont été de sévérité légère ou modérée.

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

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

L'efficacité clinique n'a pas été établie contre les pathogènes suivants, bien que les études in vitro semblent indiquer qu'ils seraient sensibles au ceftolozane/tazobactam en l'absence de mécanismes de résistance acquis : *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Serratia 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).

## 08.4 Programme d'étude

### ▸ Etudes en cours dans de nouvelles indications

**Tableau 13.** Programmes d'études

Référence	Titre, design	Posologie	N patients inclus prévus	Statut
<b>CXA-NP-11-04</b>	Etude de phase III, randomisée, double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de ceftolozane/tazobactam (IV) versus méropénème chez des patients adultes ventilés atteints de pneumonie nosocomiale.	Ceftolozane/tazobactam 3000 mg, en IV pendant 60 minutes (la posologie est adaptée à la fonction rénale).	726	En cours de recrutement
<b>CXA-ICU-14-01</b>	Essai de phase I évaluant les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques et la pénétration pulmonaire de ceftolozane/tazobactam administré par voie IV chez des patients en état critique	Ceftolozane/tazobactam 3000 mg, en IV pendant 60 minutes (la posologie est adaptée à la fonction rénale).	35	En cours de recrutement
<b>NC</b>	Essai de phase IV prospectif, ouvert évaluant les paramètres	Ceftolozane/tazobactam 3000mg, en IV toutes	20	En cours de recrutement

	pharmacocinétiques plasmatiques et la tolérance de Ceftolozane/Tazobactam chez les patients adultes atteints de mucoviscidose hospitalisés pour exacerbation pulmonaire aiguë.	les 8 heures 4 à 6 fois.		
<b>NC</b>	Essai de phase I prospectif, évaluant les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de Ceftolozane/Tazobactam autour du tissu infecté chez les patients diabétiques présentant une infection des membres inférieurs. Objectif : déterminer la pénétration tissulaire du médicament chez ces patients en comparaison aux volontaires sains.	Ceftolozane/tazobactam 1500 mg toutes les 8 heures. Au moins 3 doses.	10 sujets malades 6 volontaires sains	Non ouvert au recrutement
<b>CXA-PEDS-13-08</b>	Essai de phase I visant à caractériser le profil pharmacocinétique d'une dose unique de ceftolozane/tazobactam chez des enfants recevant le traitement antibiotique standard pour la prise en charge d'une infection suspectée ou avérée à germe à Gram négatif ou dans le cadre d'une prophylaxie péri-opératoire	La posologie de ceftolozane/tazobactam varie en fonction de l'âge du patient et de son poids, jusqu'à une dose maximale de 30mg/kg de ceftolozane et de 15mg/kg de tazobactam, administré par perfusion IV	36	En cours de recrutement

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

### 09.1 Infections urinaires compliquées et pyélonéphrites aiguës<sup>4</sup>

Les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ont leur place dans la stratégie thérapeutique des infections urinaires compliquées y compris des pyélonéphrites aiguës. En l'absence de risque d'entérobactéries à BLSE, la ceftriaxone ou la céfotaxime font partie des traitements probabilistes de première intention des pyélonéphrites avec ou sans signe(s) de gravité et des infections urinaires compliquées. En cas de risque d'EBLSE, le traitement probabiliste est basé sur l'association carbapénèmes + aminosides ou en cas d'allergie aztréonam + aminosides. En cas d'infections documentées à EBLSE, les fluoroquinolones sont préférentiellement recommandées (lévofloxacine). Le sulfaméthoxazole-triméthoprime ou l'association pipéracilline-tazobactam peuvent également être proposés si la souche y est sensible.

La transposabilité des résultats présentés étant limitée dans les infections urinaires sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes relevant d'un traitement par un antibiotique de la classe des carbapénèmes, ZERBAXA peut être proposé sur documentation bactériologique dans les infections urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites) à EBLSE ou à *Pseudomonas aeruginosa* sensibles.

### 09.2 Infections intra-abdominales compliquées<sup>3</sup>

Le traitement probabiliste des IIAc en l'absence de facteur de risque de BMR, est l'association fixe Pipéracilline-tazobactam +/- amikacine (pendant 2 à 3 jours) sur une durée de 10 +/- 4 jours.

En cas de facteur de risque de BMR, le traitement repose sur une Carbapénème +/- amikacine (pendant 2 à 3 jours) sur une durée de 15 +/- 8 jours.

Les alternatives en cas d'allergie aux bêta-lactamines sont :  
Ciprofloxacine + amikacine + métronidazole + vancomycine ;  
Ou, Aztréonam + amikacine + métronidazole + vancomycine ;  
Ou, si absence d'alternatives : Ciprofloxacine + tigécycline.

Au vu des données cliniques présentées, de la résistance naturelle des entérocoques et des bactéries anaérobies (notamment Bactéroïdes et Clostridium) dans ce type d'infections et dans un contexte nosocomial, ZERBAXA peut être proposé dans les infections intra-abdominales compliquées à EBLSE ou *Pseudomonas aeruginosa* documentées sensibles.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important dans les formes de gravité faible ou modérée. Dans les formes sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, le rapport efficacité/effets indésirables reste à préciser.
- ▀ Dans les différentes indications, il existe des alternatives, y compris pour les germes multirésistants.

#### ▀ Intérêt de santé publique

Le poids de santé publique représenté par l'ensemble des infections des voies urinaires compliquées, des pyélonéphrite aiguës et des infections intra abdominales compliquées peut être considéré comme modéré. Celui représenté par les patients atteints de formes sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, notamment les EBLSE, est faible du fait de leur nombre plus restreint.

Toutefois, l'émergence de la résistance aux antibiotiques est un enjeu de santé publique et les EBLSE ont pris une place devenue préoccupante. Disposer de nouvelles molécules pour faire face à la diffusion de la résistance aux antibiotiques actuellement recommandés dans la prise en charge de ces infections, représente une mesure de prévention et de lutte contre la sélection et la dissémination de ces dernières et constitue donc un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016, Recommandations du Haut Conseil de Santé Publique<sup>9</sup>). 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 C3G.

Ainsi, l'intérêt de ZERBAXA réside dans le fait qu'il pourrait être utilisée dans certaines situations comme alternative aux antibiotiques à plus larges spectres, en particulier dans les

---

<sup>9</sup> Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. Rapport du Haut Conseil de Santé publique. Février 2010.

infections causées par les EBLSE, afin de diminuer la pression de sélection de ces antibiotiques, favoriser leur préservation et lutter contre la sélection et la dissémination des EBLSE.

ZERBAXA devrait donc être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

Toutefois, la transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée, en particulier du fait que ces études ont inclus un faible pourcentage de patients ayant des infections sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour les spécialités ZERBAXA dans ces indications. Cet intérêt est difficilement quantifiable.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZERBAXA est important dans les indications de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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 considère que ZERBAXA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge.

## 010.3 Population cible

Les indications de ZERBAXA sont les « infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites), et les infections intra-abdominales compliquées », dues à des bactéries à Gram négatif sensibles, et prises en charge dans le cadre d'une hospitalisation.

Une quantification de cette population a été estimée à partir d'une analyse de la base nationale du programme de médicalisation des systèmes d'information-médecine chirurgie obstétrique (PMSI-MCO) de 2014. Il est estimé qu'il y a eu 6 740 patients souffrant d'infections intra-abdominales compliquées, 56 650 patients souffrant de pyélonéphrites aiguës et 28 135 patients hospitalisés pour une infection urinaire compliquée (dont 8 400 avaient une infection urinaire à risque de complication et 19 700 présentaient une infection urinaire reliée à un facteur de gravité), associées à au moins un germe appartenant au spectre d'activité de ZERBAXA ; soit une estimation totale de 90 000 patients.

Ces chiffres représentent toutefois la limite supérieure de population cible de ZERBAXA puisque cet antibiotique ne doit être utilisé qu'en cas d'infections à EBLSE ou *Pseudomonas aeruginosa* documentées sensibles et lorsque l'utilisation de l'association ceftolozane/tazobactam est appropriée.

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques précises permettant de quantifier cette population.

## 010.4 Recommandations de la Commission

La Commission souhaite la mise en place d'une étude de suivi permettant de décrire les conditions d'utilisation de ZERBAXA en vie réelle.