

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ZERBAXA, (ceftolozane/tazobactam), céphalosporine et inhibiteur de β -lactamase

Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge des infections intra-abdominales, des pyélonéphrites aiguës et des infections urinaires compliquées

L'essentiel

- ▶ ZERBAXA a l'AMM dans le traitement des infections intra abdominales compliquées, des pyélonéphrites aiguës et des infections urinaires compliquées.
- ▶ 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 entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE) ou à *Pseudomonas aeruginosa*, dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes.
- ▶ La documentation de son efficacité clinique est insuffisante dans les infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites) et dans les infections intra-abdominales compliquées, sévères et / ou dues à bactéries multirésistantes.
- ▶ Il peut être proposé sur documentation bactériologique dans les infections à EBLSE ou à *Pseudomonas aeruginosa* sensibles.

Stratégie thérapeutique

■ Infections urinaires compliquées et pyélonéphrites aiguës

Les céphalosporines de 3^{ème} 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-triméthoprimine 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.

■ Infections intra-abdominales compliquées

Le traitement probabiliste des infections intra-abdominales compliquées, en l'absence de facteur de risque de bactéries multirésistantes (BMR), est l'association fixe pipéracilline-tazobactam +/- amikacine (pendant 2 à 3 jours) pendant 10 +/- 4 jours. En cas de facteur de risque de BMR, le traitement repose sur un 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, de la résistance naturelle des entérocoques et des bactéries anaérobies (notamment *Bacteroides* 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.

Données cliniques

- 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*.
- La tolérance a été similaire à celle des bêta-lactamines. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 3 % dans les essais de phase III groupés) survenus chez les patients recevant ZERBAXA ont été : nausées, céphalées, constipation, diarrhée et fièvre. Ils ont été de sévérité légère ou modérée.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ZERBAXA est important
- ZERBAXA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 6 juillet 2016 (CT-14850) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »