

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 février 2018

MABELIO 500 mg, poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion

Boîte de 10 flacons de 20 ml (CIP : 34009 277 316 6 2)

Laboratoire CORREVIO

Motif de l'examen	Changement d'exploitant
-------------------	-------------------------

Cette spécialité était exploitée par le laboratoire NOVEX PHARMA.
Elle sera désormais exploitée par le laboratoire CORREVIO.

Dont acte.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
28 mai 2014

MABELIO 500 mg, poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion

B/10 flacons (CIP : 34009 277 316 6 2)

Laboratoire BASILEA MEDICAL LTD

DCI	ceftobiprole
Code ATC (2013)	J01DI01 (Autres céphalosporines)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« MABELIO est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte : • Pneumonies nosocomiales (PN) à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) ; • Pneumonies communautaires (PC). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

SMR	• le service médical rendu par MABELIO 500mg est : - <u>modéré</u> dans l'indication « traitement chez l'adulte, des pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique » - <u>insuffisant</u> dans l'indication « traitement chez l'adulte des pneumonies communautaires »
ASMR	• En l'état actuel des données, MABELIO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux thérapeutiques utilisées dans la prise en charge actuelle des pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique. • Pneumonies communautaires : sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	• Dans le traitement des pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique, la place de MABELIO est à l'heure actuelle difficile à préciser du fait de la documentation insuffisante de son efficacité clinique. Dans l'indication de l'AMM, MABELIO serait plus particulièrement réservé aux patients requérant un traitement par voie intra-veineuse, en cas d'infections à bactéries multi-résistantes (<i>Staphylococcus aureus</i> méti-R, <i>Streptococcus pneumoniae</i> péni-R) sensibles au ceftobiprole et lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique ou lorsque les autres alternatives thérapeutiques ne peuvent être utilisées. • Dans le traitement des pneumonies communautaires, le ceftobiprole n'a pas de place au regard des alternatives thérapeutiques existantes plus simples d'emploi et de spectre plus étroit, d'autant plus qu'il manque des données sur l'efficacité dans les pneumonies communautaires à SARM et vis-à-vis des souches de <i>S. pneumoniae</i> non sensibles à la pénicilline.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	3 avril 2014 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière

Classification ATC	2013	
	J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
	J01	Antibactériens à usage systémique
	J01D	Autres bêta-lactamines
	J01DI	Autres céphalosporines
	J01DI01	Ceftobiprole medocaril

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité MABELIO 500 mg, poudre à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le ceftobiprole, principe actif de MABELIO, est un antibiotique bactéricide de la famille des céphalosporines. Il présente une activité sur :

- les bactéries Gram-positives (*Staphylococcus aureus* dont les souches résistantes à la méticilline, *Streptococcus spp*, *Streptococcus pneumoniae* dont les souches résistantes aux pénicillines et à la ceftriaxone)
- les bactéries Gram-négatives (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*) non sécrétantes de bêta-lactamases à spectre étendu).

MABELIO n'est pas actif sur les bactéries Gram-négatives productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE).

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« MABELIO est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte :

- Pneumonies nosocomiales (PN) à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) ;
- Pneumonies communautaires (PC).

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

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée de MABELIO est de 500 mg, administrée par perfusion intraveineuse de 2 heures toutes les 8 heures. Pour la PC, le passage à un antibiotique oral adapté peut être envisagé après au moins 3 jours de traitement par ceftobiprole médocaril sodique par voie intraveineuse, selon la réponse clinique du patient.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de MABELIO chez les enfants de la naissance à < 18 ans n'a pas été établie. MABELIO est déconseillé chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés, sauf en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (c.-à-d., clairance de la créatinine [ClCr] de 50 à 80 ml/min), aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à < 50 ml/min), la dose recommandée de Mabelio est de 500 mg, administrée toutes les 12 heures sous forme de perfusion intraveineuse de 2 heures. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min), la dose recommandée de MABELIO est de 250 mg, administrée toutes les 12 heures sous forme de perfusion intraveineuse de 2 heures. Compte tenu des données cliniques limitées et d'une exposition accrue attendue à MABELIO et son métabolite, MABELIO doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse

Le ceftobiprole médocaril sodique est hémodialysable. La dose recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale terminale, avec ou sans hémodialyse intermittente, est de 250 mg 1 fois toutes les 24 heures.

Patients ayant une clairance de la créatinine > 150 ml/min

Au début du traitement, le médecin prescripteur doit évaluer la fonction rénale du patient en fonction de la clairance de la créatinine exprimée en ml/minute.

Chez les patients présentant une clairance de la créatinine supranormale (> 150 ml/min), d'après les considérations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques, l'allongement de la durée de la perfusion à 4 heures est recommandé.

Insuffisance hépatique

Il n'existe aucune expérience auprès de patients insuffisants hépatiques. Toutefois, comme le ceftobiprole fait l'objet d'un métabolisme hépatique mineur et est éliminé essentiellement par les reins, aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques.

Mode d'administration

MABELIO doit être reconstitué puis dilué avant l'administration par perfusion intraveineuse sur une période de 2 heures.

Une précipitation peut apparaître lorsque MABELIO est mélangé avec des solutions contenant du calcium dans la même ligne d'administration intraveineuse. Par conséquent, MABELIO et les solutions contenant du calcium, **à l'exception de la solution de Ringer lactatée pour préparations injectables**, ne doivent pas être mélangés ni administrés simultanément dans la même ligne intraveineuse. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le besoin thérapeutique dans le traitement des pneumopathies communautaires ou nosocomiales réside dans l'antibiothérapie qui est adaptée aux bactéries identifiées ou probables et à leur niveau de résistance.

05.1 Pneumonie nosocomiale

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 »^{1,2,3}.

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^{ème} heure et le 5^{ème} 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^{ème} jour, dues à des micro-organismes 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).

En cas de pneumonie nosocomiale documentée microbiologiquement, l'antibiothérapie est adaptée aux agents infectieux isolés. Une bithérapie peut être justifiée pour élargir le spectre et diminuer le risque d'émergence de mutants résistants. Elle est recommandée en cas d'infection à *Pseudomonas sp.*, à entérobactéries type *Enterobacter sp.*, *Klebsiella sp.*, *Serratia sp.*, ou selon le terrain (sujet immunodéprimé) et impérative lors de l'utilisation de fosfomycine, d'acide fusidique, de fluoroquinolones ou de rifampicine.

En cas de pneumonie nosocomiale non documentée microbiologiquement, le choix de l'antibiothérapie probabiliste 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 > 8 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.

Les principales modalités de la prise en charge sont résumées dans le **tableau 1** ci-dessous.

¹ 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>

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

³ CTINILS – Définition des infections associées aux soins Mai 2007

Dans tous les cas, l'antibiothérapie initiale doit être réévaluée dès l'obtention des résultats bactériologiques avec, si possible, une désescalade d'une trithérapie vers une bithérapie, ou d'un spectre antibactérien large vers un spectre plus étroit.

La durée de traitement habituellement recommandée est de 7 jours. En présence d'une atteinte multilobaire ou nécrotique, de *P. Aeruginosa*, d'*Acinetobacter* sp, la durée de traitement est portée à 2 semaines. L'association initiale d'un aminoside peut être interrompue habituellement au 3^{ème} jour, exceptionnellement au 5^{ème} jour de traitement.

Tableau 1 :

ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE DES PNEUMONIES NOSOCOMIALES		
PN précoce	Sans ABT préalable	Avec ABT préalable
	Monothérapie C3G ou amoxicilline-acide clavulanique	Bithérapie Suspicion BGN [β-lactamine antipyocyanique ¹] + [aminoside ou ciprofloxacine]
PN tardive	Non sévère	Sévère
	- Suspicion BGN [β-lactamine antipyocyanique ¹] + [aminoside ou ciprofloxacine] - Suspicion cocci à Gram positif : glycopeptide/linézolide ³ .	Trithérapie [β-lactamine Antipyocyanique ²] + [aminoside ou ciprofloxacine] + glycopeptide/linézolide

¹ β-lactamine antipyocyanique : ceftazidime, céfépime, pipéracilline-tazobactam

² En plus des molécules sus-citées, l'imipénème et le doripénème peuvent être ajoutés

³ L'association quinupristine-dalfopristine pourrait présenter une alternative

05.2 Pneumonie communautaire

La pneumonie communautaire est une infection dont l'agent pathogène est acquis en dehors de l'hôpital. Elle est subdivisée en 4 sous-groupes, selon des critères épidémiologiques et cliniques :

- patient ambulatoire, < 65 ans, sans co-morbidité ;
- patient ambulatoire, >65 ans et/ou avec co-morbidité ;
- patient devant être hospitalisé ;
- patient hospitalisé aux soins intensifs/réanimation.

La gravité de la pneumonie est également établie sur base de données cliniques et paracliniques. L'étiologie et la prise en charge varient suivant le sous-groupe auquel le patient est rattaché.

Le caractère probabiliste de l'antibiothérapie est la règle, en ambulatoire comme en hospitalisation. Il doit être instauré dès le diagnostic porté, idéalement dans les 4 heures. La voie orale doit être privilégiée quand elle est possible. Le patient doit bénéficier d'une réévaluation systématique après 48-72 heures.

Le traitement antibiotique prend en compte :

- les bactéries les plus souvent en cause et/ou responsables d'une mortalité élevée :
 - *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* en ambulatoire
 - *S. pneumoniae*, *L. pneumophila* pour les PAC sévères
- la moindre sensibilité de *S. pneumoniae* à la pénicilline (choix et posologies des β-lactamines), et surtout la résistance aux macrolides ;
- les facteurs de risque du patient.

En tout état de cause, *Streptococcus pneumoniae* doit systématiquement et prioritairement être pris en compte du fait de la fréquence et de la gravité potentielle de l'infection pneumococcique.

Ce n'est qu'en cas de forme gravissime de pneumonie hospitalisée en réanimation (crachats hémoptoïques, pneumonie nécrosante, syndrome de détresse respiratoire aiguë...) dans un contexte grippal qu'une antibiothérapie « lourde » active sur le *S.aureus* résistant à la méticilline (SARM) et comportant des antibiotiques avec activité anti-toxinique pourra être proposée.

L'antibiothérapie probabiliste recommandée selon les différentes situations cliniques est la suivante (**Tableaux 2.1, .2, .3, .4 et .5**)⁴ :

Tableau 2.1 : Antibiothérapie probabiliste des pneumonies aiguës communautaires (PAC) de l'adulte ambulatoire, sans signe de gravité

	Premier choix <i>privilégier le traitement efficace sur <i>S.pneumoniae</i></i>	Echec à 48 h
Sujet présumé sain, sans signe de gravité <i>Suspicion pneumocoque (début brutal)</i>	amoxicilline	Macrolide ou FQAP (lévofloxacine) ⁵ ou pristinamycine ou télithromycine ⁶ Hospitalisation si deuxième échec
<i>Doute entre pneumocoque et bactéries « atypiques »</i>	amoxicilline	Macrolide ou FQAP ou pristinamycine ou télithromycine ⁶ Hospitalisation si deuxième échec
	ou pristinamycine ou télithromycine⁶	Hospitalisation/réévaluation diagnostique et thérapeutique**
<i>Suspicion de bactéries « atypiques »⁷</i>	Macrolide	Amoxicilline ou FQAP (lévofloxacine) ⁵ ou pristinamycine ou télithromycine ⁶ Hospitalisation si deuxième échec
Sujet avec co-morbidité(s) ou sujets âgés (hors institution) sans signe de gravité [sujet âgé en institution cf ci-dessous]	amoxicilline/acide clavulanique ou FQAP (lévofloxacine) ⁵ ou ceftriaxone*	Hospitalisation

* IV, IM ou SC, si voie orale impossible

** Hospitalisation : la pristinamycine et la télithromycine étant actives sur le pneumocoque et les bactéries atypiques, leur échec doit conduire à une réévaluation diagnostique et thérapeutique

⁴ Mise au point : Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Afssaps – 14 juin 2010. <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/Antibiotherapie-par-voie-generale-dans-les-infections-respiratoires-basses-de-l-adulte-Mise-au-point>

⁵ « Les fluoroquinolones anti-pneumococciques (FQAP) ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu une fluoroquinolone, quelle qu'en soit l'indication, dans les 3 derniers mois. Il est recommandé de les utiliser avec prudence en institution (risque de transmission de souches résistantes) et chez les sujets âgés sous corticothérapie par voie générale (risque accru de tendinopathie). La lévofloxacine a fait la preuve de son efficacité clinique dans les PAC sévères de réanimation et la légionellose, et est à ce titre, la fluoroquinolone respiratoire à utiliser préférentiellement. La moxifloxacine par voie orale et intraveineuse est réservée au traitement des pneumonies communautaires lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé

⁶ En comparaison aux autres antibiotiques, la télithromycine est associée à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables graves. Elle est utilisable si l'amoxicilline ou la pristinamycine ne peuvent être prescrite

⁷ Suspicion de bactéries atypiques (*Chlamydophila* (ex *Chlamydiae*), *Mycoplasma*, *Legionella*) si sujet jeune < 40 ans, début progressif, fièvre modérée, contexte épidémiologique, manifestations extra-respiratoires associées.

Tableau 2.2 : Antibiothérapie probabiliste des PAC non graves, hospitalisées (service d'urgence ou de médecine), situation générale

	<u>Premier choix</u>	<u>Echec à 48 h</u>
Arguments en faveur du pneumocoque (pneumocoque fortement suspecté ou documenté)		
<i>Sujet jeune, sujet âgé ou sujet avec co-morbidité(s)</i>	amoxicilline	Réévaluation
Pas d'arguments en faveur du pneumocoque		
	<u>Premier choix</u>	<u>Echec Bêta-lactamines à 48 h</u>
<i>Sujet jeune</i>	amoxicilline	Association à un macrolide ou substitution par FQAP (lévofloxacine) ⁵
	ou pristinamycine ou télichromycine ⁶	Réévaluation
<i>Sujet âgé*</i> <i>Sujet avec co-morbidité(s)</i>	amoxicilline+ acide clavulanique ou céfotaxime ou ceftriaxone	Associer à un macrolide ou substitution par FQAP (lévofloxacine) ⁵
	ou FQAP PO (lévofloxacine) ⁵	Réévaluation

* y compris en institution

³ Suspicion de bactéries atypiques (*Chlamydophila* (ex *Chlamydiae*), *Mycoplasma*, *Legionella*) si sujet jeune < 40 ans, début progressif, fièvre modérée, contexte épidémiologique, manifestations extra-respiratoires associées.

⁴ Présence de cocci à Gram positif à l'examen direct de l'ECBC et/ou antigénurie du pneumocoque positive et antigénurie de *Legionella* négative ».

Tableau 2.3 : Antibiothérapie probabiliste des PAC graves (Unité de Soins Intensifs ou réanimation)

Sujet jeune, sujet âgé, sujet avec co-morbidité(s)	C3G (céfotaxime IV ou ceftriaxone IV) + macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine) ⁵
Facteurs de risques de <i>Pseudomonas</i> : bronchectasies, mucoviscidose, antécédents d'exacerbations de BPCO dues à <i>P. aeruginosa</i>	Bêta-lactamine anti- <i>Pseudomonas</i> ⁸ : - pipéracilline/tazobactam - ou céfépime - ou carbapénème ⁹ : - imipénème/cilastatine - ou méropénème - ou doripénème + aminoside (amikacine ou tobramycine) au maximum 5 jours + antibiotique actif sur les bactéries intracellulaires : macrolide IV ou FQAP IV (lévofloxacine) ⁵

⁸ La ceftazidime n'est pas recommandée en raison d'une activité intrinsèque insuffisante sur *S. pneumoniae*.

⁹ L'ertapénème n'est pas recommandé en raison d'une activité intrinsèque insuffisante sur *P. aeruginosa*

Tableau 2.4 : Antibiothérapie probabiliste des PAC, contexte grippal hors réanimation

	<u>Premier choix</u>	<u>Second choix</u>
Pas d'orientation		
<i>Patient ambulatoire</i>	amoxicilline / acide clavulanique	pristinamycine ou télichromycine ⁶
<i>Hospitalisation</i>	amoxicilline / acide clavulanique	pristinamycine ou télichromycine ⁶
<i>Sujet jeune</i>		
<i>Hospitalisation</i>	amoxicilline / acide clavulanique	FQAP (lévofloxacine) ⁵
<i>Sujet âgé</i>	ou	
<i>Co-morbidité(s)</i>	C3G* (céfotaxime, ceftriaxone)	
Dans tous les cas, si <i>S. pneumoniae</i> fortement suspecté ou documenté¹⁰	amoxicilline**	

* C3G (céphalosporines de 3ème génération) : le céfotaxime est à utiliser préférentiellement en raison d'une meilleure activité intrinsèque sur *Staphylococcus*

** Si allergie vraie contre indiquant les Bêta-lactamines : Sujet jeune : pristina-mycine ou télichromycine. Co-morbidité(s), forme grave, sujet âgé : FQAP

Tableau 2.5 : Antibiothérapie probabiliste des pneumonies de réanimation, contexte grippal

	<u>Premier choix</u>	<u>Second choix</u>
Cas général	C3G* (céfotaxime) ± macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine) ⁵	
Pneumonie gravissime	C3G* (céfotaxime)	Désescalade selon documentation,
Pneumonie nécrosante,	+ glycopeptide	lorsque disponible
Forte présomption de SARM PVL+	et clindamycine ou rifampicine ou C3G* (céfotaxime) + linézolide	

*C3G (céphalosporines de 3ème génération) : la ceftriaxone n'est pas recommandée en raison d'une activité intrinsèque insuffisante sur *Staphylococcus*

SARM PVL+ : *Staphylococcus aureus* résistant à la métiline sécréteur de la toxine de Panton Valentine

05.3 Besoin de médicaments nouveaux actifs sur des bactéries résistantes

Pour les cocci aérobie à Gram positif, il existe un besoin thérapeutique, en particulier pour le traitement des infections à entérocoques résistants à la vancomycine (VRE) et à staphylocoques résistants à la métiline (SARM). De même, pour les bactéries aérobie à Gram négatif, l'émergence de résistance (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter*) est un problème préoccupant.

A ce jour, pour le traitement des infections à SARM, le besoin thérapeutique est couvert par quelques antibiotiques d'utilisation complexe : glycopeptide (vancomycine, teicoplanine), synergistine (quinupristine-dalfopristine), oxazolidinones (linézolide), Lypopetide Cyclique (daptomycine) ; la vancomycine étant le traitement de référence.

A cet égard, le ceftobiprole (MABELIO) actif au moins *In vitro* sur des germes résistants tels que le SARM, constitue une nouvelle option thérapeutique, en réponse à ce besoin thérapeutique identifié.

¹⁰ Présence de cocci à Gram positif à l'examen direct de l'ECBC et/ou antigénurie du pneumocoque positive et antigénurie de *Legionella* négative ».

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Pneumonie nosocomiale à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique

Les comparateurs de la même classe pharmaco-thérapeutique que le ceftobiprole sont les céphalosporines de 3^{ème} génération (ceftazidime) ou 4^{ème} génération (céfépime) injectables recommandées dans le traitement de la pneumonie nosocomiale ou des pneumonies acquises sous ventilation mécanique.

NOM (DC) <i>Laboratoire</i>	Indication*	Prise en charge
FORTUM (Ceftazidime) et ses génériques Laboratoire GSK	Infections sévères dues aux germes sensibles à la ceftazidime y compris les méningites, notamment à <i>Pseudomonas</i> , mais à l'exclusion de celles à <i>Listeria monocytogenes</i> .	- Coll. depuis 2007 - SS. depuis 2007 - commercialisation depuis 1985
AXEPIM (céfépime) et ses génériques Laboratoire BMS	infections respiratoires basses communautaires et pneumonies sévères.	- Coll. depuis 1993 - SS. depuis 2007 - commercialisation depuis 1988

Autres comparateurs : antibiotiques de même indication thérapeutique, de même spectre d'activité antimicrobienne ou de spectre voisin, à usage systémique, recommandés pour le traitement de PN.

Antibiotique (DC)	Nom commercial (laboratoire)
Aminopénicilline + inhibiteur bêtalactamase	
Amoxicilline+ acide clavulanique	AUGMENTIN (GLAXOSMITHKLINE), CIBLOR (Pierre FABRE MEDICAMENT)
Pipéracilline-Tazobactam	TAZOCILLINE (PFIZER HOLDING France)
Carbapénèm	
Imipénèm	TIENAM (MSD France)
Doripénèm	DORIBAX (JANSSEN CILAG)
Fluoroquinolones	
Ciprofloxacine	CIFLOX (BAYER SANTE)
Aminosides	
Amikacine	Absence de princeps
Gentamicine	GENTALLINE (MSD France)
Nétilmicine	NETROMICINE (MSD France)
Tobramycine	NEBCINE (EREMPHARMA)
Synergistine	
Pristinamycine	PYOSTACINE (SANOFI AVENTIS France)
Glycopeptide	
Teicoplanine	TARGOCID (SANOFI AVENTIS France)
Vancomycine	Absence de princeps
Oxazolidinone	
Linézolide	ZYVOXID (PFIZER HOLDING France)

06.2 Pneumonies communautaires

Les comparateurs de la même classe pharmaco-thérapeutique que le ceftobiprole sont les céphalosporines de 3^{ème} génération (ceftriaxone, cefotaxime) ou 4^{ème} génération (céfépime) injectables, recommandées dans le traitement de la pneumonie aiguë communautaires dans le cadre d'une hospitalisation.

NOM (DC) Laboratoire	Indication*	Prise en charge
ROCEPHINE (ceftriaxone) et ses génériques Laboratoire ROCHE	infections respiratoires basses, dans les formes sévères, en particulier chez les sujets à risque (sujet âgé, alcoolique, immunodéprimé, tabagique et insuffisant respiratoire...) notamment pour les pneumonies bactériennes (pneumocoque, présumées à bacilles Gram -).	- SS. et Coll. depuis 1984
AXEPIM (céfépime) et ses génériques Laboratoire BMS	infections respiratoires basses communautaires et pneumonies sévères.	- Coll. depuis 1993 - SS. depuis 2007 - commercialisation depuis 1988
CLAFORAN (céfotaxime) et ses génériques Laboratoire SANOFI FRANCE	Infections sévères dues aux germes sensibles au céfotaxime, en particulier les septicémies, les endocardites et les méningites, à l'exclusion de celles à <i>Listeria monocytogenes</i> .	- Coll. depuis 1982 - commercialisation depuis 1988
ZINFORO (ceftaroline) et ses génériques Laboratoire ASTRAZENECA	Pneumonies communautaires (PC) Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM)	- Aucune (SMR insuffisant ¹¹) - Coll. depuis 2013 (SMR important ¹¹ , ASMR IV)

* ces antibiotiques ont des indications plus larges : seules sont mentionnées les indications incluant la pneumonie communautaire.

Autres comparateurs : antibiotiques de même indication thérapeutique, de même spectre d'activité antimicrobienne ou de spectre voisin, à usage systémique, recommandés pour le traitement de pneumonies communautaires.

¹¹ Avis de la Commission de la transparence du 9 janvier 2013 :

- la Commission considère que le service médical rendu par ZINFORO est insuffisant dans le « traitement des pneumonies aiguës communautaires » pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives existantes.

- la Commission considère que le service médical rendu par ZINFORO est important dans le « traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous », sous réserve du respect des mises en gardes et précautions particulières d'emploi. la Commission considère que ZINFORO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des « infections compliquées de la peau et des tissus mous »

Antibiotique (DC)	Nom commercial (laboratoire)
Aminopénicilline	
Amoxicilline	Plusieurs présentations
Aminopénicilline + inhibiteur bêta-lactamase	
Amoxicilline+ acide clavulanique	AUGMENTIN (GLAXOSMITHKLINE), CIBLOR (Pierre FABRE MEDICAMENT)
Pipéracilline-Tazobactam	TAZOCILLINE (PFIZER HOLDING France)
Carbapéném	
Imipénem	TIENAM (MSD France)
Fluoroquinolones	
Moxifloxacine	IZILOX (BAYER SANTE)
Lévofloxacine	TAVANIC (SANOFI AVENTIS France)
Macrolides	
Erythromycine	plusieurs présentations
Spiramycine	ROVAMYCINE (SANOFI AVENTIS France)
Josamycine	JOSACINE (ASTELLAS PHARMA)
Roxitromycine	CLARAMID (PFIZER HOLDING France), RULID (SANOFI AVENTIS France)
Clarithromycine	NAXY (CEPHALON France), ZECLAR (ABBOTT FRANCE SA)
Dirithromycine	DYNABAC (ALMIRALL SAS)
Kétolides	
Télithromycine	KETEK (AVENTIS PHARMA SA)
Synergistine	
Pristinamycine	PYOSTACINE (SANOFI AVENTIS France)
Glycopeptide	
Teicoplanine	TARGOCID (SANOFI AVENTIS France)
Vancomycine	Absence de princeps
Oxazolidinone	
Linézolide	ZYVOXID (PFIZER HOLDING France)

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents car aucun antibiotique ne couvre à lui seul l'ensemble des bactéries impliquées dans ses infections.

Dans les pneumonies communautaires, les comparateurs les plus pertinents sont les céphalosporines injectables (même classe pharmaco-thérapeutique) recommandées dans le traitement des PC dans le cadre d'une hospitalisation (ceftriaxone, céfotaxime, céfépime). Cependant, ces antibiotiques ne sont pas actifs sur le SARM.

Dans les pneumonies nosocomiales, les comparateurs les plus pertinents sont les céphalosporines injectables (même classe pharmaco-thérapeutique) recommandées dans le traitement des PN (ceftazidime, céfépime).

Dans les deux indications, étant donné l'activité du ceftobiprole *in vitro* sur le SARM, les comparateurs les plus pertinents sur ce germe sont les antibiotiques de type glycopeptide (vancomycine, teicoplanine) ou oxazolidinones (linézolide).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

MABELIO n'est actuellement commercialisé dans aucun pays.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

8.1.1 Dans les pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation assistée

L'évaluation de l'efficacité du ceftobiprole (MABELIO) repose une étude de non-infériorité versus ceftazidime + linézolide en termes de pourcentage de guérison clinique lors de la visite de contrôle, chez les patients ayant une pneumonie nosocomiale (étude BAP248/307). Cette étude a fait l'objet d'une publication¹².

Méthodologie de l'étude

Etude de phase III contrôlée versus ceftazidime + linézolide, randomisée en double aveugle.

Schéma thérapeutique

Ceftobiprole IV : 500mg/8h, perfusion de 120 min.

Ceftazidime : 2g/8h, perfusion de 120 min.

Linézolide IV : 600mg/12h, perfusion de 60 min.

Les traitements étaient administrés pendant 7 à 14 jours, si le traitement dépassait 14 jours, le patient devait interrompre l'étude.

Critères d'inclusion et de non inclusion :

Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 18 ans et devaient avoir une Pneumonie nosocomiale et présenter un score APACHE II (*Acute Physiology Score and Chronic Health Evaluation II*) ≥ 8 et ≤ 25 .

Les critères de non-inclusion comprenaient notamment toute (co)-infection par bactéries productrices de BLSE, *Proteus vulgaris*, bactéries non fermentaires résistant à la ceftazidime ou au linézolide, l'administration d'un traitement antibiotique systémique pendant plus de 24 heures au cours des 48 heures précédant l'inclusion ou encore les conditions pulmonaires suivantes :

- Obstruction bronchique connue ou antécédents de pneumonie post-obstructive
- Cancer du poumon primaire ou autre tumeur pulmonaire maligne non résécable
- Fibrose kystique
- Abscess pulmonaire
- Effusion pleurale considérée comme la raison principale de l'infection
- Tuberculose active
- Pneumonie suspectée comme liée à une aspiration ou à une bactérie atypique (*Legionella spp.*, *M. pneumoniae*, ou *C. pneumoniae*), ou à un virus ou *Pneumocystis jiroveci*.

Critère principal de jugement de l'efficacité : Pourcentage de guérison clinique à la visite de contrôle (7 à 14 jours après la fin du traitement) dans la population cliniquement évaluable et en intention de traiter.

L'évaluation clinique avant et après le traitement comportait l'examen des signes cliniques liés à la pneumonie (foyer auscultatoire, toux, expectoration, fièvre ou hypothermie).

¹² Awad SS, Rodriguez AH, Chuang YC, et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2014 Apr 9.

Analyse statistique

- Population en intention de traiter (ITT) : tous les patients randomisés dans un des groupes de traitement,
- Population en ITT microbiologique (mITT) : tous les patients randomisés dans un des groupes de traitement et pour lesquels l'agent pathogène était déterminé dès l'inclusion,
- Population cliniquement évaluable (CE) : tous les patients randomisés dans un des groupes de traitement et ayant reçu au moins une dose du traitement étudié, mais excluant les patients considérés « cliniquement non évaluables » à la visite de contrôle,
- Population microbiologiquement évaluable (ME) : tous les patients cliniquement évaluables, randomisés dans un des groupes de traitement, pour lesquels l'agent pathogène était déterminé dès l'inclusion, mais excluant les patients considérés « microbiologiquement non évaluables » à la visite de contrôle.
- Population d'analyse de tolérance : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.

Le ceftobiprole était considéré comme non-inférieur au traitement comparateur si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les pourcentages de succès clinique du ceftobiprole et du traitement comparateur était supérieure à -15%, dans la population ITT et CE.

Néanmoins, il est à noter que les recommandations de l'EMA préconisent une marge de non-infériorité de -12,5% dans l'évaluation des traitements antibiotiques dans la pneumonie nosocomiale et/ou la pneumonie associée à la ventilation mécanique¹³.

Résultats :

Un total de 781 patients a été randomisé (population ITT) selon un ratio 1 : 1 soit 391 patients dans le groupe ceftobiprole et 390 patients dans le groupe ceftazidime associée au linézolide.

Les caractéristiques démographiques et médicales étaient similaires entre les différents groupes de traitements excepté le sexe (71% d'hommes dans le groupe ceftobiprole versus 62% ceftazidime-linézolide). L'âge moyen des patients était de 60,6 ans.

Le pourcentage de sujets ayant un score APACHE II compris entre 8 et 19 était de 88% en moyenne dans les deux groupes de traitement et seuls 12% avaient un score compris entre 20 et 25.

La durée moyenne de l'antibiothérapie a été comparable dans les 2 groupes de patients cliniquement évaluables (9,7 jours dans le groupe ceftobiprole vs 10 jours dans le groupe ceftazidime+linézolide, en moyenne).

Les effectifs de la population CE ont été les suivants :

- groupe ceftobiprole : n = 251
- groupe ceftazidime + linézolide : n = 244

Les principales raisons d'exclusion des patients de la population CE ont été : absence à la visite de contrôle et administration d'un traitement efficace en association.

Critère de jugement principal :

La non-infériorité du ceftobiprole vs ceftazidime+linézolide a été démontrée sur le pourcentage de guérison clinique à la visite de contrôle, la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence des taux de guérison clinique entre les deux groupes de traitement (différence : -2,0 ; IC95% = [-10,0 ; 6,1]) étant supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-15%) (**Tableau 3**).

¹³ EMA/CHMP/351889/2013. Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. 24 October 2013. EMA/CHMP/351889/2013

Disponible en ligne : [URL] :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500153953.pdf

Tableau 3 : Pourcentage de guérison clinique à la visite de contrôle

	Groupes de traitement		Différence [IC 95%]
Etude BAP 248/307	Ceftobiprole n/N (%)	Ceftazidime+linézolide	
Population CE, n/N (%)	174/251 (69,3)	174/244 (71,3)	-2,0 [-10,0 ; 6,1]
Population ITT, n/N (%)	195/391 (49,9)	206/390 (52,8)	-2,9 [-10,0 ; 4,1]

Des analyses en sous-groupes prévues au protocole ont été menées sur le critère principal de jugement (**Tableau 4**) :

Une efficacité similaire a été observée entre les deux groupes de traitement, dans le sous-groupe de patients avec une pneumonie nosocomiale non associée à la ventilation mécanique, correspondant à la population définie par le libellé d'AMM. Le pourcentage de guérison clinique a été de 77,8% dans le groupe ceftobiprole versus 76,2% dans le groupe ceftazidime+linézolide.

En revanche, le pourcentage de guérison clinique a été plus faible avec le ceftobiprole qu'avec l'association ceftazidime+linézolide dans le sous-groupe de patients avec une pneumonie nosocomiale associée à la ventilation mécanique (37,7% versus 55,9%).

Tableau 4 : Pourcentage de guérison clinique, à la visite de contrôle, dans la population CE, chez les patients avec une pneumonie nosocomiale associée à la ventilation mécanique ou une pneumonie nosocomiale non associée à la ventilation mécanique

Taux de guérison	Ceftobiprole n/N (%)	Ceftazidime+linézolide n/N (%)	Différence (%) [IC 95%]
Pneumonie nosocomiale non associée à la ventilation mécanique	154/198 (77,8)	141/185 (76,2)	1,6 [-6,9 ; 10,0]
Pneumonie nosocomiale associée à la ventilation mécanique	20/53 (37,7)	33/59 (55,9)	-18,2 [-36,4 ; -0,0]

Critère de jugement secondaire :

Dans la population ME (n=332), le pourcentage d'éradication microbiologique à la visite de contrôle a été de 53,7% (87/162) dans le groupe ceftobiprole vs 62,4% (106/170) dans le groupe ceftazidime+linézolide (différence = -8,6 ; IC95% = [-19,2 ; 1,9]).

Dans la population ME du sous-groupe de patients avec une pneumonie nosocomiale non associée à la ventilation mécanique (population définie par le libellé d'AMM) (n=236), le pourcentage d'éradication microbiologique à la visite de contrôle a été de 62,9% (73/116) dans le groupe ceftobiprole vs 67,5% (81/120) dans le groupe ceftazidime+linézolide (différence= -4,6 ; IC95% = [-16,7 ; 7,6]).

Dans la population ME du sous-groupe de patients avec une pneumonie nosocomiale associée à la ventilation mécanique (n=96), le pourcentage d'éradication microbiologique à la visite de contrôle a été de 30,4% (14/46) dans le groupe ceftobiprole vs 50,0% (25/50) dans le groupe ceftazidime+linézolide (différence = -19,6 ; IC95% = [-38,8 ; -0,4]).

Les effectifs considérés par souche identifiée sont trop faibles pour permettre une interprétation robuste des résultats en termes de succès clinique et microbiologique, en particulier pour le SARM, le streptocoque et *Pseudomonas aeruginosa* (**Tableaux 5 et 6**).

Tableau 5 : Pourcentage de guérison clinique et d'éradication microbiologique par souche bactérienne majeure isolée à l'inclusion / Population ME totale de l'étude

	Ceftobiprole N=162 n (%)	Ceftazidime+ Linézolide N=170 n (%)
Bactéries Gram-positives		
<i>S. aureus</i>	64	77
Pourcentage de guérison	37 (58)	52 (68)
Pourcentage d'éradication microbiologique	33 (59)	49 (64)
<i>SASM</i>	37	49
Pourcentage de guérison	20 (54)	34 (69)
Pourcentage d'éradication microbiologique	20 (75)	33 (67)
<i>SARM</i>	27	28
Pourcentage de guérison	17/27	18/28
Pourcentage d'éradication microbiologique	13/27	16/28
<i>S. pneumoniae</i>	11	15
Pourcentage de guérison	7/11	14/15
Pourcentage d'éradication microbiologique	7/11	14/15
<i>S. pneumoniae péni-R</i>	3	3
Pourcentage de guérison	1/3	2/3
Pourcentage d'éradication microbiologique	1/3	2/3
Bactéries Gram-négatives		
<i>P. aeruginosa</i>	27	34
Pourcentage de guérison	17 (63)	24 (71)
- avec traitement antipyo associé	8/13	9/14
- sans traitement antipyo associé	10/14	14/20
Pourcentage d'éradication microbiologique	13 (48)	19 (56)
<i>E. coli</i>	20	14
Pourcentage de guérison	10/20	8/14
Pourcentage d'éradication microbiologique	10/20	8/14
<i>K. pneumoniae</i>	16	23
Pourcentage de guérison	11/16	16/23
Pourcentage d'éradication microbiologique	10/16	16/23

Tableau 6 : Pourcentage de guérison clinique et d'éradication microbiologique par souche bactérienne majeure isolée à l'inclusion / Population ME (patients atteints de pneumonie nosocomiale associés ou non à la ventilation mécanique : patients PN non-PAVM et patients PAVM)

	Patients PN non-PAVM		Patients PAVM	
	Ceftobiprole N=116 n (%)	Ceftazidime+ Linézolide N=120 n (%)	Ceftobiprole N=46 n (%)	Ceftazidime+ Linézolide N=50 n (%)
Bactéries Gram-positives				
<i>S. aureus</i>	39	49	25	28
Pourcentage de guérison clinique	28 (72)	36 (73)	9/25	16/28
Pourcentage d'éradication microbiologique	23 (59)	31 (63)	10/25	18/28
<i>SASM</i>	20	30	17	19
Pourcentage de guérison	15/20	24 (80)	5/17	10/19
Pourcentage d'éradication microbiologique	15/20	21 (70)	5/17	12/19
<i>SARM</i>	19	19	8	9
Pourcentage de guérison	13/19	12/19	4/8	6/9
Pourcentage d'éradication microbiologique	8/19	10/19	5/8	6/9
<i>S. pneumoniae</i>	7	14	4	1
Pourcentage de guérison	7/7	13/14	0/4	1/1
<i>S. pneumoniae péni-R</i>	1	3	2	0
Pourcentage de guérison	1/1	2/3	0/2	-
Bactéries Gram-négatives				
<i>P. aeruginosa</i>	16	20	11	14
Pourcentage de guérison	12/16	14/20	5/11	10/14
- avec traitement antipyo associé	5/6	5/6	3/7	5/8
- sans traitement antipyo associé	7/10	9/14	2/4	5/6
Pourcentage d'éradication microbiologique	9 (56)	11 (55)	4/11	8/14
<i>E. coli</i>	14	11		
Pourcentage de guérison	8/14	7/11		
Pourcentage d'éradication microbiologique	8/14	7/11		
<i>K. pneumoniae</i>	12	19		
Pourcentage de guérison	11/12	15/19		
Pourcentage d'éradication microbiologique	10/12	15/19		

8.1.2 Dans l'indication « pneumonies communautaires »

L'évaluation de l'efficacité du ceftobiprole (MABELIO) dans cette indication repose sur une étude de non-infériorité versus ceftriaxone ± linézolide en termes de pourcentage de guérison clinique lors de la visite de contrôle, chez les patients présentant une pneumonie aiguë communautaire nécessitant une hospitalisation (étude CAP-3001). Cette étude a fait l'objet d'une publication¹⁴.

Méthodologie de l'étude

Etude de phase III contrôlée versus ceftriaxone associée ou non au linézolide, randomisée en double aveugle.

¹⁴ Nicholson SC, Welte T, File TM Jr, et al. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. Int J Antimicrob Agents. 2012;39:240-6

Schéma thérapeutique

Ceftobiprole IV : 500mg/8h perfusion de 120 min.

Ceftriaxone IV : 2 g/24h perfusion de 30 min.

Linézolide IV : 600mg/12h perfusion de 60 min ou placebo IV/12h.

Le linézolide ou le placebo étaient administrés chez les patients pour lesquels un traitement contre SARM ou le *S. pneumoniae* résistant à la ceftriaxone était considéré comme nécessaire par l'investigateur ou encore lorsque l'incidence de SARM était élevée dans les isollements de pneumonies communautaires collectés dans l'établissement ou la région, ou encore lorsque le patient présentait des facteurs de risque spécifiques (antécédents d'infection à SARM, culture positive au SARM). Le traitement par linézolide ou placebo devait être arrêté après 48 heures, si le SARM n'était pas isolé dans les cultures de l'inclusion.

Critères d'inclusion et de non inclusion :

Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 18 ans et devaient avoir une pneumonie communautaire sévère nécessitant une hospitalisation et un traitement antibiotique par voie IV pendant au moins 3 jours (72 heures).

Les critères de non-inclusion comprenaient notamment toute infection extra-pulmonaire diagnostiquée ou suspectée (dont méningite, endocardite, arthrite septique, ostéomyélite), l'administration d'un traitement antibiotique systémique pendant plus de 24 heures au cours des 3 jours précédant l'inclusion (une antibiothérapie systémique de plus de 24 heures était permise si la bactérie identifiée microbiologiquement chez un patient était résistante aux antibiotiques précédemment administrés) ou encore les conditions pulmonaires suivantes :

- Obstruction bronchique connue ou antécédents de pneumonie post-obstructive
- Cancer du poumon primaire ou autre tumeur pulmonaire maligne non résécable
- Fibrose kystique
- Abscess pulmonaire
- Effusion pleurale considérée comme la raison principale de l'infection
- Tuberculose active
- Pneumonie suspectée comme liée à une aspiration ou à une bactérie atypique (*Legionella spp.*, *M. pneumoniae*, ou *C. pneumoniae*), ou à un virus ou *Pneumocystis jiroveci*.

Critère principal de jugement de l'efficacité : Pourcentage de guérison clinique à la visite de contrôle (7 à 14 jours après la fin du traitement) dans la population cliniquement évaluable et en intention de traiter.

Analyse statistique

- Population en intention de traiter (ITT) : tous les patients randomisés dans un des groupes de traitement,
- Population en ITT microbiologique (mITT) : tous les patients randomisés dans un des groupes de traitement et pour lesquels l'agent pathogène était déterminé dès l'inclusion,
- Population cliniquement évaluable (CE) : tous les patients randomisés dans un des groupes de traitement et ayant reçu au moins 48 heures le traitement étudié, mais excluant les patients considérés « cliniquement non évaluable » à la visite de contrôle,
- Population microbiologiquement évaluable (ME) : tous les patients cliniquement évaluable, randomisés dans un des groupes de traitement, pour lesquels l'agent pathogène était déterminé dès l'inclusion, mais excluant les patients considérés « microbiologiquement non évaluable » à la visite de contrôle.
- Population d'analyse de tolérance : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.

Le ceftobiprole était considéré comme non-inférieure au traitement comparateur si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les pourcentages de succès clinique du ceftobiprole et du traitement comparateur était inférieure à -10%, dans la population ITT et CE.

Les recommandations de l'EMA⁷ préconisent une marge de non-infériorité de -10% dans l'évaluation des traitements antibiotiques dans la pneumonie communautaire.

Résultats

Un total de 638 patients a été randomisé (population ITT) selon un ratio 1:1 soit 314 patients inclus dans le groupe ceftobiprole et 324 patients inclus dans le groupe ceftazidime associée ou non au linézolide.

Les caractéristiques démographiques et médicales étaient similaires dans les différents groupes de traitements. L'âge moyen des patients était de 54,5 ans (57% hommes) et environ 18% des patients étaient âgés de plus de 75 ans.

Le pourcentage de sujets ayant une classification PORT (FINE)¹⁵ I, II ou III était de 78 % dans le groupe ceftobiprole vs 77 % dans le groupe ceftriaxone, 21 % vs 20% pour ceux ayant une classification PORT IV et 1% vs 2 % pour ceux ayant une classification V.

Le pourcentage de patients avec bactériémie concomitante a été de 3,0% versus 6,0%.

La durée moyenne de l'antibiothérapie a été comparable dans les 2 groupes de patients ayant présenté une guérison clinique (9,6 jours en moyenne).

Les effectifs de la population CE ont été les suivants :

- groupe ceftobiprole : n = 231 (ceftobiprole + placebo n=23 (10%))
- groupe ceftriaxone : n = 238 (ceftriaxone + linézolide n=34 (14%))

Les principales raisons de non-inclusion des patients de la population CE ont été la non-confirmation du diagnostic de pneumonie communautaire lors de l'évaluation centrale des radiographies pulmonaires effectuées à l'inclusion ou l'isolement, à l'inclusion, d'un agent pathogène résistant aux traitements de l'étude.

Critère de jugement principal

La non-infériorité du ceftobiprole vs ceftriaxone ± linézolide a été démontrée sur le pourcentage de guérison clinique à la visite de contrôle, la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence des taux de guérison clinique entre les deux groupes de traitement (différence : -0,8 ; IC95% = [-6,9 ; 5,3]) étant supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-10%) (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Pourcentage de guérison clinique à la visite de contrôle

	Groupes de traitement		Différence [IC 95%]
Etude CAP-3001	Ceftobiprole n/N (%)	Ceftriaxone+/- linézolide n/N (%)	
Population CE, n/N (%)	200/231 (86,6)	208/238 (87,4)	-0,8 [-6,9 ; 5,3]
Population ITT, n/N (%)	240/314 (76,4)	257/324 (79,3)	-2,9 [-9,3 ; 3,6]

A titre informatif : Le pourcentage de guérison chez les patients ayant été traités par du linézolide dans le groupe ceftriaxone a été de 73,5% (25/34) vs 82,6% (19/23) chez les patients ayant reçu le placebo dans le groupe ceftobiprole.

Critère de jugement secondaire :

Dans la population ME (n=144), le pourcentage d'éradication microbiologique à la visite de contrôle a été de 88,2% (60/68) dans le groupe ceftobiprole vs 90,8% (69/76) dans le groupe ceftriaxone ± linézolide (différence = -2,6 ; IC95% = [-12,6 ; 7,5]).

En termes de succès clinique et microbiologique par souche identifiée : les effectifs considérés par souche identifiée sont assez faibles pour permettre une interprétation robuste des résultats, en particulier pour le SARM, le streptocoque et *Pseudomonas aeruginosa* (**Tableau 8**).

¹⁵ Sévérité de la pneumonie selon le score de Fine (PSI) : Recommandations : Classes I-II : ambulatoire ; Classe III : observation; Classes IV-V : hospitalisation

Tableau 8 : Pourcentage de guérison clinique et d'éradication microbiologique par souche bactérienne majeure isolée à l'inclusion / Population ME

	Ceftobiprole N=68 n (%)	Ceftriaxone+/-Linézolide N=76 n (%)
Bactéries Gram-positives		
<i>S. aureus</i>	7	6
Pourcentage de guérison	7/7	5/6
Pourcentage d'éradication microbiologique	7/7	6/6
<i>SASM</i>	6	6
Pourcentage de guérison	6/6	5/6
Pourcentage d'éradication microbiologique	6/6	6/6
<i>SARM</i>	1	0
Pourcentage de guérison	1/1	-
Pourcentage d'éradication microbiologique	1/1	-
<i>S. pneumoniae</i>	28	36
Pourcentage de guérison	26 (93)	32 (89)
Pourcentage d'éradication microbiologique	26 (93)	33 (92)
<i>S. pneumoniae péni-R</i>	2	3
Pourcentage de guérison	2/2	3/3
Pourcentage d'éradication microbiologique	2/2	3/3
Bactéries Gram-négatives		
<i>P. aeruginosa</i>	1	2
Pourcentage de guérison	0/1	2/2
Pourcentage d'éradication microbiologique	0/1	2/2
<i>E. coli</i>	6	1
Pourcentage de guérison	6/6	0/1
Pourcentage d'éradication microbiologique	6/6	0/1
<i>K. pneumoniae</i>	5	7
Pourcentage de guérison	4/5	7/7
Pourcentage d'éradication microbiologique	4/5	7/7
<i>H.influenzae</i>	7	14
Pourcentage de guérison	7/7	13/14
Pourcentage d'éradication microbiologique	7/7	13/14
<i>H.parainfluenzae</i>	9	7
Pourcentage de guérison	6/9	6/7
Pourcentage d'éradication microbiologique	7/9	6/7

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Etude BAP248/307

Les résultats de tolérance ont été analysés dans la population en ITT à l'exception de 9 patients n'ayant pas reçu au moins une dose de traitement.

- groupe ceftobiprole : n = 386
- groupe ceftazidime+linézolide : n = 386

Le pourcentage d'événements indésirables a été de 77% (299/386 patients) dans le groupe ceftobiprole versus 78% (300/386 patients) dans le groupe ceftazidime+linézolide.

Le pourcentage d'événements indésirables considérés comme liés au traitement a été de 25% (96/386) versus 25% (98/386).

Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été :

- Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) 7,0% versus 10,0%,
- hyponatrémie (4,0% vs 3,0%),
- hypokaliémie (2,0% vs 1,0%),
- thromboses veineuses (2,0% vs 1,0%),
- rash cutanés (1,0% vs 2,0%),
- candidoses orales (2,0% vs 1,0%).

Le pourcentage d'arrêts de traitement pour événement indésirable a été plus élevé dans le groupe ceftobiprole (14%) que dans le groupe ceftazidime+linézolide (10%).

Le pourcentage d'arrêts de traitement pour événement indésirable considéré comme liés au traitement a été similaire dans les deux groupes de traitement (4%).

Des événements indésirables sévères ont été rapportés chez 36% des patients dans le groupe ceftobiprole et chez 32% des patients du groupe ceftazidime+linézolide.

Des événements indésirables sévères liés au traitement ont été rapportés chez 4% versus 3%, les principaux ayant été : hyponatrémie (1,0% vs 1,0%) et coma (1,0% vs 0,0%).

Le pourcentage de décès a été de 23% dans le groupe ceftobiprole et de 22% dans le groupe ceftazidime+linézolide.

Le pourcentage de décès imputés au traitement a été similaire dans les deux groupes de traitement (1%).

Dans le sous-groupe de patients « pneumonie nosocomiale non associée à la ventilation mécanique », les résultats de tolérance étaient comparable à la population totale de l'étude en termes d'EI, d'EI graves et d'arrêts de traitement pour EI.

8.2.2 Etude CAP-3001

Les résultats de tolérance ont été analysés dans la population en ITT à l'exception de 6 patients n'ayant pas reçu au moins une dose de traitement.

- groupe ceftobiprole : n = 310
- groupe ceftriaxone±linézolide : n = 322

Le pourcentage d'événements indésirables a été de 70% (217/310) dans le groupe ceftobiprole versus 65% (208/322) dans le groupe ceftriaxone.

Le pourcentage d'événements indésirables considérés comme liés au traitement a été plus élevé dans le groupe ceftobiprole (36%; 111/310) que dans le groupe ceftriaxone (26% ; 83/322).

Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été :

- nausées : 7,0% versus 2,0%,
- vomissements : 5,0% vs 2,0%,

- diarrhées : 5,0% vs 5,0%,
- thromboses veineuses : 3,0% vs 2,0%,
- rash cutanés : 2,0% vs <1,0%,
- céphalées : 3,0% vs 1,0%,
- dysgueusie : 2,0% vs <1,0%.

Le pourcentage d'arrêts de traitement pour événement indésirable a été de 6% versus 4%.

Le pourcentage d'arrêts de traitement pour événement indésirable considéré lié au traitement a été de 2% versus 1%.

Des événements indésirables sévères liés au traitement ont été rapportés chez 11% des patients du groupe ceftobiprole versus 11% du groupe ceftriaxone. Des événements indésirables sévères liés au traitement ont été peu fréquents (1% dans chaque groupe).

Le pourcentage de décès a été de 3% dans chaque groupe de traitement.

Un décès a été imputé au traitement dans le groupe ceftriaxone pour « pneumonie ».

8.2.3 Synthèse des effets indésirables (selon le RCP)

Les effets indésirables suivants ont été reportés au cours du traitement et du suivi à des fréquences correspondant à : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques et depuis la commercialisation.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Evénements indésirables
Infections	Fréquent	Infection fongique (y compris infections fongiques vulvo-vaginales, buccales et cutanées)
	Peu fréquent	Colite à <i>Clostridium difficile</i> **
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Eosinophilie***, leucopénie, anémie, thrombocytose, thrombocytopénie
	Fréquence indéterminée	Agranulocytose*
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité (y compris urticaire, éruption prurigineuse et hypersensibilité médicamenteuse)
	Peu fréquent	Anaphylaxie**
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hyponatrémie
	Peu fréquent	Hypokaliémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnie, agitation (y compris anxiété, crises de panique et cauchemars)
Affections du système nerveux	Fréquent	Dysgueusie, céphalée, étourdissements, somnolence***
	Fréquence indéterminée	Convulsions*,**
Affections respiratoires ; thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Dyspnée, douleur pharyngo-laryngée***, asthme
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale, dyspepsie
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Elévation des enzymes hépatiques (y compris ASAT, ALAT, LDH et phosphatase alcaline)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash (y compris éruption maculaire, papuleuse, maculo-papuleuse et généralisée), prurit.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Spasmes musculaires***
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Insuffisance rénale
Troubles généraux et	Fréquent	Réactions au site de perfusion

anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Œdème périphérique
Investigations	Peu fréquent	Élévation de la triglycémie, élévation de la créatinémie, élévation de la glycémie.
	Fréquence indéterminée	Test direct de Coombs positif
* D'après les cas rapportés après commercialisation. Comme ces réactions étaient des cas rapportés spontanément après commercialisation, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence qui est donc classée comme indéterminée. ** voir rubrique 4.4 *** Dans les études sur les ICPTM (infections compliquées de la peau et des tissus mous) uniquement		

08.3 Résumé & discussion

Dans l'indication « pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation assistée » :

Dans un essai randomisé double aveugle (études BAP248/307, n=781) réalisé chez des patients ayant une pneumonie nosocomiale, avec ou sans ventilation mécanique, le ceftobiprole (500 mg/8 heures, pendant en moyenne 10 jours) a été non-inférieur (seuil delta = 15%) à la ceftazidime IV (2g/8h) associée au linézolide IV (600 mg/12h). Dans la population cliniquement évaluable (patients ayant reçu au moins 48h le traitement et évaluables à la visite de contrôle 7 à 14 jours après l'arrêt du traitement), les pourcentages de guérison clinique (critère principal) ont été chez les patients traités par ceftobiprole versus ceux traités par ceftazidime+linézolide de 69,3% vs 71,3% (différence = -2,0, IC95% = [-10,0 ; 6,1]). Dans la population en intention de traiter, ces pourcentages de guérison ont été de 49,9% versus 52,8% (différence = -2,9, IC95% = [-10,0 ; 4,1]).

Par ailleurs, l'AMM ne considère que les patients ayant une pneumonie nosocomiale à l'exclusion des pneumonies associées à la ventilation mécanique. En effet, une analyse en sous-groupe a montré une différence de réponse entre les patients ayant une pneumonie nosocomiale non associée à la ventilation mécanique et ceux avec une pneumonie nosocomiale associée à la ventilation mécanique :

- Pour les patients avec une pneumonie non associée à la ventilation mécanique, une efficacité similaire a été observée entre les deux groupes de traitement (77,8% versus 76,2%, différence = 1,6 IC95% [-6,9 ; 10,0]).
- En revanche, chez les patients avec une pneumonie associée à la ventilation mécanique, le pourcentage de guérison clinique a été plus faible avec le ceftobiprole qu'avec l'association ceftazidime+linézolide (37,7% versus 55,9%, différence = -18,2 IC95% [-36,4 ; -0,0]).

Par ailleurs, l'attention doit être attirée sur le nombre limité d'infections dues à des bactéries multi-résistantes (SARM, *S. pneumoniae* péni-R) et l'absence d'évaluation (critères de non-inclusion) chez les patients ayant des facteurs pronostiques de sévérité tels qu'un choc septique, une détresse respiratoire associée, un terrain sous-jacent précaire (immunodépression, mucoviscidose...).

Le ceftobiprole n'a pas démontré son efficacité sur *Pseudomonas aeruginosa* et n'est pas actif sur les entérobactéries à BLSE.

Dans l'indication « pneumonie communautaire » :

Dans un essai randomisé double aveugle (études CAP-3001, n=638) réalisé chez des patients hospitalisés, le ceftobiprole (500 mg/8 heures, pendant en moyenne 10 jours) a été non-inférieur (seuil delta=10%) à la ceftriaxone IV (2g/j) associée ou non au linézolide IV (600 mg/12h). Dans la population cliniquement évaluable (patients ayant reçu au moins 48h le traitement et évaluables à la visite de contrôle 7 à 14 jours après l'arrêt du traitement), les pourcentages de guérison clinique (critère principal) ont été chez les patients traités par ceftobiprole versus ceux traités par ceftriaxone+/-linézolide de 86,6% vs 87,4% (différence = -0,8, IC95% = [-6,9 ; 5,3]). Dans la population en intention de traiter, ces pourcentages de guérison ont été de 76,4% versus 79,3% (différence = -2,9, IC95% = [-9,3 ; 3,6]).

Cependant, la pertinence clinique de ces résultats est discutable et leur transposabilité dans les pneumonies communautaires à *S. pneumoniae* résistants à la pénicilline et/ou graves est très limitée. En effet :

- D'une part, en termes de germes identifiés à l'inclusion

L'efficacité clinique du ceftobiprole n'est pas établie en cas de pneumonie communautaire due à *S. pneumoniae* résistants à la pénicilline dont très peu ont été incluses dans les essais (2 cas traités par ceftobiprole et 3 cas traités par ceftriaxone +/- linézolide) ou en cas de pneumonie communautaire due à un staphylocoque résistant à la méticilline (1 SARM inclus dans le groupe traité par ceftobiprole et aucun dans le groupe ceftriaxone +/- linézolide), mais germes « sensibles » au ceftobiprole *In vitro*.

- D'autre part, en termes de population étudiée

Les pneumonies communautaires peu graves (PORT de classe I, II ou III)¹⁶ ont été majoritairement évaluées (78 % des patients dans le groupe ceftobiprole vs 77 % dans le groupe ceftriaxone). Les pneumonies communautaires PORT de classe IV ont représentées 21% des patients du groupe ceftobiprole vs 20% des patients du groupe ceftriaxone. Enfin, peu de patients ayant une pneumonie communautaire grave (PORT de classe V et/ou nécessitant une ventilation assistée ou des soins intensifs) ont été inclus dans les essais (1% vs 2%), comme les patients immunodéprimés, avec sepsis sévère ± choc septique, porteurs d'une maladie pulmonaire grave sous-jacente.

Tolérance :

Dans l'étude BAP248/307, l'incidence des événements indésirables a été du même ordre (environ 77%) dans les différents groupes de traitement, il en est de même pour les événements indésirables considérés comme liés au traitement (25%). Les événements indésirables les plus fréquents survenant chez au moins 3% des patients traités par le ceftobiprole (versus comparateur) ont été troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) (7,0% vs 10,0%) et les hyponatrémies (4,0% vs 3,0%).

Dans l'étude CAP-3001, l'incidence des d'événements indésirables a été plus élevée dans le groupe ceftobiprole (70% vs 65%), il en est de même pour les événements indésirables considérés comme liés au traitement (36% vs 26%). Les événements indésirables les plus fréquents survenant chez au moins 3% des patients traités par le ceftobiprole (versus comparateur) ont été les nausées (7,0% vs 2,0%), les vomissements (5,0% vs 2,0%), la diarrhée (5,0% vs 5,0%), les thromboses veineuses (3,0% vs 2,0%), les céphalées (3,0% vs 1,0%).

Comme pour les autres antibiotiques de la classe des bêta-lactamines, des réactions d'hypersensibilité et des colites associées aux antibactériens (colites à *Clostridium difficile*), graves mais peu fréquentes, ont été observées au cours des essais cliniques (cf. RCP : mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

08.4 Programme d'études

MABELIO fait l'objet d'un plan de gestion des risques dans le cadre de l'obtention de son AMM.

Risques importants identifiés, potentiels et informations manquantes concernant la tolérance à fournir dans les PSUR :

Risques identifiés

- Augmentation de la concentration en enzymes hépatiques
- Hyponatrémie
- Réactions anaphylactiques
- Réactions d'hypersensibilité
- Colite pseudomembraneuse / Colite à *Clostridium difficile*

¹⁶ Sévérité de la pneumonie selon le score de Fine (PSI) : Recommandations : Classes I-II : ambulatoire ; Classe III : observation; Classes IV-V : hospitalisation.

- Réactions au site d'injection
- Infections locales fongiques
- Convulsions
- Toxicité rénale (dont évaluation des potentielles interactions avec des médicaments néphrotoxiques)
- Précipitation des solutions de perfusion, lorsque mélangée avec des solutions contenant du calcium

Risques potentiels

- Emergence de bactéries résistantes au ceftobiprole
- Utilisation hors-AMM chez les adultes et les enfants
- Anémie hémolytique / test de Coombs
- Interactions avec certaines techniques analytiques (mesure du taux de glucose dans les urines et de la créatinémie)
- Interactions avec les médicaments transportés via certains transporteurs (OATP1B1 et OATP1B3)
- Interactions avec les médicaments métabolisés par les cytochromes P450

Informations manquantes concernant la tolérance

- Patients en cours de grossesse ou d'allaitement
- Patients pédiatriques
- Patients présentant une insuffisance rénale terminale ou hépatique
- Patients atteints du VIH, ou présentant une neutropénie, une immunodépression ou encore une myélosuppression

Par ailleurs une étude de tolérance post-AMM non interventionnelle (Post-authorisation Safety Study) est en cours de mise en place avec pour objectif de caractériser plus précisément le profil de tolérance du ceftobiprole chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou une néphropathie en phase terminale, une insuffisance hépatique ou les patients immunodéprimés (patients VIH, immunosupprimés, ou ayant une neutropénie / une myélosuppression à l'inclusion).

Enfin, Une étude pédiatrique sera mise en place selon le plan d'investigation pédiatrique approuvé par l'EMA.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement médicamenteux de ces infections réside dans l'antibiothérapie qui est adaptés aux bactéries identifiées ou probables et à leur niveau de résistance (cf. rubrique 05).

MABELIO (ceftobiprole) est indiqué dans « le traitement des pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique et dans le traitement des pneumonies communautaires ». Il s'agit d'un médicament à prescription hospitalière, ciblant les infections sévères nécessitant une hospitalisation et une antibiothérapie par voie intraveineuse.

Dans le traitement des pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique, la place de MABELIO est à l'heure actuelle difficile à préciser du fait de la documentation insuffisante de son efficacité clinique.

Dans les indications de l'AMM, MABELIO serait plus particulièrement réservé aux patients requérant un traitement par voie intra-veineuse, en cas d'infections à bactéries multi-résistantes (*Staphylococcus aureus* méti-R, *Streptococcus pneumoniae* pénic-R) sensibles au ceftobiprole et lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique ou lorsque les autres alternatives thérapeutiques ne peuvent être utilisées.

Dans le traitement des pneumonies communautaires, le ceftobiprole n'a pas de place au regard des alternatives thérapeutiques existantes plus simples d'emploi et de spectre plus étroit, d'autant plus qu'il manque des données sur l'efficacité dans les pneumonies communautaires à SARM et vis-à-vis des souches de *S. pneumoniae* non sensibles à la pénicilline.

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

010.1 Service Médical Rendu

- Pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique
- ▮ Les affections concernées par cette spécialité engagent le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est modéré.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques, y compris pour les germes multi-résistants.
- ▮ Il s'agit d'un traitement qui doit être réservé aux patients requérant un traitement par voie intraveineuse, en cas d'infections à bactéries multi-résistantes (*Staphylococcus aureus* méti-R, *Streptococcus pneumoniae* péni-R) sensibles au ceftobiprole et lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique ou lorsque les autres alternatives thérapeutiques ne peuvent être utilisées.

▮ Intérêt de santé publique : Le poids de ces infections sur la santé publique à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique, est faible.

Disposer de nouvelles molécules antibiotiques constitue un besoin de santé publique qui est inscrit dans le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016, dont l'objectif est de lutter contre le développement des résistances aux antibiotiques et contre le nombre croissant de situations d'impasse thérapeutique rencontrées (avec un objectif annoncé d'une réduction de 25 % de la consommation d'antibiotiques sur cinq ans devant résulter de la mise en œuvre d'une stratégie de juste utilisation des antibiotiques).

Au vu des données disponibles (essai de non-infériorité versus ceftazidime + linézolide), il n'est pas attendu du ceftobiprole d'impact supplémentaire sur la réduction de la morbi-mortalité par rapport aux thérapeutiques utilisées en pratique actuelle.

Il n'est pas attendu d'impact sur la qualité de vie des patients traités.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

En revanche, les taux guérison clinique et d'éradication microbiologique n'étant pas optimaux, un impact négatif ne peut être écarté du fait de phénomènes de résistance qui pourraient se développer.

La transposabilité des données à la pratique courante n'est pas totalement garantie du fait de la non-inclusion dans l'essai des patients ayant un pronostic sévère.

Le ceftobiprole n'apporte qu'une réponse partielle au besoin de santé publique identifié, mais son utilisation pourrait être intéressante dans les cas d'infections hospitalières à SARM. Son usage devra donc être limité à ce type de situation pour ne pas favoriser l'apparition de résistance.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de MABELIO dans cette indication sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MABELIO 500 mg est modéré dans le « traitement chez l'adulte, des pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique ».

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

➤ Pneumonies communautaires

- ▮ Les affections concernées par cette spécialité engagent le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est mal établi.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques, y compris pour les germes multi-résistants.
- ▮ Le ceftobiprole n'a pas de place dans cette indication au regard des alternatives thérapeutiques existantes plus simples d'emploi et de spectre plus étroit, d'autant plus qu'il manque des données sur l'efficacité dans les pneumonies communautaires à SARM et vis-à-vis des souches de *S. pneumoniae* non sensibles à la pénicilline.

▮ Intérêt de santé publique : Le poids de ces infections chez des patients nécessitant une hospitalisation et une prise en charge par voie intra-veineuse, sur la santé publique est faible.

Disposer de nouvelles molécules antibiotiques constitue un besoin de santé publique qui est inscrit dans le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016, dont l'objectif est de lutter contre le développement des résistances aux antibiotiques et contre le nombre croissant de situations d'impasse thérapeutique rencontrées (avec un objectif annoncé d'une réduction de 25 % de la consommation d'antibiotiques sur cinq ans devant résulter de la mise en œuvre d'une stratégie de juste utilisation des antibiotiques).

Au vu des données disponibles (essai de non-infériorité versus ceftriaxone +/-linézolide), il n'est pas attendu du ceftobiprole d'impact supplémentaire sur la réduction de la morbi-mortalité par rapport aux thérapeutiques utilisées en pratique actuelle.

Il n'est pas attendu d'impact du ceftobiprole sur la qualité de vie des patients traités.

Il n'est pas attendu d'impact du ceftobiprole sur l'organisation des soins.

Il est attendu un impact négatif sur la qualité de vie des patients traités, ainsi que sur l'organisation des soins (le traitement par MABELIO nécessitant une hospitalisation avec 3 perfusions intraveineuses par jour et étant plus contraignant que la ceftriaxone par exemple). Cependant, en l'absence de données, cet impact ne peut être quantifié.

La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée, en particulier compte tenu du très faible nombre de patients atteints de pneumopathies dues à des germes résistants (1 cas de SARM et 2 cas de *S. pneumoniae* péni-R) ou de formes sévères inclus dans l'étude et également du risque à long terme de sélection de résistance en raison du spectre d'activité très large de MABELIO (il existe des alternatives ayant un spectre plus étroit).

MABELIO ne représente donc pas une réponse au besoin de santé publique identifié. En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de MABELIO dans cette indication sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MABELIO 500 mg est insuffisant dans le « traitement chez l'adulte des pneumonies communautaires » pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives existantes.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

➤ Pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique

En l'état actuel des données, MABELIO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux thérapeutiques utilisées dans la prise en charge actuelle des pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique.

➤ Pneumonies communautaires
Sans objet

010.3 Population cible

- Dans l'indication « Pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique »

MABELIO est un médicament à prescription hospitalière, ciblant les infections sévères nécessitant un traitement par voie parentérale, d'une durée de 7 à 14 jours dans le cadre du traitement de la pneumonie nosocomiale.

Si on applique la fréquence des pneumonies non associées à une intubation (et par conséquent non associées à la ventilation mécanique) dans les premières 48 heures (66,8% d'après le dernier rapport de l'ECDC¹⁷ concernant l'enquête sur les infections acquises à l'hôpital) à la prévalence des PN en France (0,9% d'après le dernier rapport de l'enquête sur les infections nosocomiales), la prévalence des PN non-PAVM peut être estimée à environ 0,6% en France.

Enfin, si cette prévalence est appliquée à l'ensemble des séjours hospitaliers recensés pour l'année 2011 dans la base PMSI-MCO¹⁸ (Médecine/Chirurgie/Obstétrique), à l'exclusion des séjours de moins de 48 heures, soit 2 729 858 séjours, le nombre de pneumonies nosocomiales peut être estimé à environ 16 000 patients.

Nous ne disposons donc pas de données épidémiologiques permettant de préciser l'incidence des formes sévères ou dues à des germes multi-résistants, nécessitant une antibiothérapie par voie IV probabiliste ciblant les bactéries Gram-positives et Gram-négatives, dans cette sous-population de patients.

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir MABELIO sera vraisemblablement très restreint compte tenu du pourcentage assez faible de patients plus particulièrement éligibles à ce traitement : patients requérant un traitement par voie intra-veineuse, en cas d'infections à bactéries multi-résistantes sensibles au ceftobiprole et lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique ou lorsque les autres alternatives thérapeutiques ne peuvent être utilisées.

- Dans l'indication pneumonie communautaire

Sans objet

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁷ European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance report : Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011–2012. Stockholm: ECDC;2013, 217p.

¹⁸ <http://stats.atih.sante.fr/>