

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

2 mars 2016

pipéracilline / tazobactam

TAZOCILLINE 2 g/250 mg, poudre pour solution pour perfusion

Boite de 1 flacon de verre (CIP : 34009 369 192 1 1)

TAZOCILLINE 4 g/500 mg, poudre pour solution pour perfusion

Boite de 1 flacon de verre (CIP : 34009 369 194 4 0)

Laboratoire PFIZER

Code ATC	J01CR05 (Associations de pénicillines, inhibiteurs de bétalactamases inclus)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Extension d'indication chez les enfants âgés de 2 à 12 ans (Harmonisation européenne des RCPs).
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« TAZOCILLINE est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP) :</p> <p>Adultes et adolescents :</p> <ul style="list-style-type: none">- Pneumonies sévères y compris pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique,- Infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites),- Infections intra-abdominales compliquées,- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (y compris infections du pied chez les patients diabétiques). <p>Traitement des patients présentant une bactériémie associée à l'une des infections listées ci-dessus ou susceptible de l'être.</p> <p>TAZOCILLINE peut être utilisé dans la prise en charge des patients neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne.</p> <p>Enfants âgés de 2 à 12 ans :</p> <ul style="list-style-type: none">- Infections intra-abdominales compliquées <p>TAZOCILLINE peut être utilisé dans la prise en charge des enfants neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne.</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.»</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 2 juillet 1992 Rectificatif d'AMM du 08 mars 2011: modification de l'AMM suite à la procédure européenne d'arbitrage engagée le 22 février 2011 conformément à l'article 30 de la directive 2001/83/CE, en vue d'une harmonisation au niveau européen des RCP, notice et étiquetage des spécialités dont le principe actif est la pipéracilline/tazobactam.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicaments soumis à prescription hospitalière ; Liste I.
Classification ATC	2015 J Antiinfectieux généraux à usage systémique ; J01 Antibactériens à usage systémique ; J01C Bétalactamines : pénicillines ; J01CR Association de pénicillines, inhibiteurs de bétalactamase inclus ; J01CR05 Pipéracilline et inhibiteur d'enzyme.

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 16 juin 2011.

Lors du dernier renouvellement d'inscription en date du 29 février 2012, la Commission a considéré que le SMR de TAZOCILLINE 2 g/250 mg et de TAZOCILLINE 4 g/500 mg était important dans les indications de l'AMM.

Suite à l'harmonisation des RCP de ces deux spécialités, et dans le cadre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE, la TAZOCILLINE est désormais indiquée dans les infections intra-abdominales compliquées chez les enfants âgés de 2 ans à 12 ans, ainsi que dans la prise en charge des enfants neutropéniques avec fièvre susceptible d'être lié à une infection bactérienne. Cette d'extension d'indication est une validation de pratique qui n'est pas de nature à modifier l'appréciation du SMR par rapport aux précédents avis de la Commission. De plus, elle ne modifie pas de façon sensible la population cible de ce médicament.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

TAZOCILLINE est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP) :

Adultes et adolescents

- Pneumonies sévères y compris pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique,
- Infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites),
- Infections intra-abdominales compliquées,
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (y compris infections du pied chez les patients diabétiques).

Traitements des patients présentant une bactériémie associée à l'une des infections listées ci-dessus ou susceptible de l'être.

TAZOCILLINE peut être utilisé dans la prise en charge des patients neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne.

Enfants âgés de 2 à 12 ans

- Infections intra-abdominales compliquées

TAZOCILLINE peut être utilisé dans la prise en charge des enfants neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne.

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

03.2 Posologie/autres partie du RCP si besoin

La dose et la fréquence d'administration de TAZOCILLINE dépendent de la sévérité et du site de l'infection et des agents pathogènes attendus.

Patients adultes et adolescents

Infections

La dose habituelle est de 4 g de pipéracilline/0,5 g de tazobactam donnée toutes les 8 heures.

Pour les pneumonies nosocomiales et les infections bactériennes chez les patients neutropéniques, la dose recommandée est de 4 g de pipéracilline/0,5 g de tazobactam administrée toutes les 6 heures. Cette posologie peut aussi être utilisée pour traiter des patients avec d'autres infections indiquées quand elles sont particulièrement sévères.

Le tableau suivant résume la fréquence d'administration du traitement et la dose recommandée pour les patients adultes et adolescents par indication ou affection :

Fréquence d'administration du traitement	TAZOCILLINE 4 g/0,5 g
Toutes les 6 heures	Pneumonies sévères Adultes neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne
Toutes les 8 heures	Infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites) Infections intra-abdominales compliquées Infections compliquées de la peau et des tissus mous (y compris infections du pied chez les patients diabétiques)

Patients atteints d'insuffisance rénale

La dose intraveineuse doit être ajustée comme suit en fonction du degré réel d'insuffisance rénale (chaque patient doit être surveillé attentivement pour des signes de toxicité du produit, la dose du médicament et l'intervalle d'administration doivent être ajustés en conséquence) :

Clairance de la créatinine (ml/min)	TAZOCILLINE (dose recommandée)
> 40	Pas d'ajustement de dose nécessaire
20-40	Dose maximum suggérée : 4 g/0,5 g toutes les 8 heures
< 20	Dose maximum suggérée : 4 g/0,5 g toutes les 12 heures

Pour les patients hémodialysés, une dose supplémentaire de 2 g pipéracilline/0,25 g tazobactam doit être administrée après chaque séance de dialyse, car l'hémodialyse élimine 30% à 50% de la pipéracilline en 4 heures.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est requise pour les personnes âgées avec une fonction rénale normale ou des valeurs de clairance de la créatinine au-dessus de 40 ml/min.

Population pédiatrique (2-12 ans)

Infections

Le tableau suivant résume la fréquence d'administration du traitement et la dose en fonction du poids par indication ou affection pour les enfants âgés de 2 à 12 ans :

Dose en fonction du poids et fréquence d'administration du traitement	Indication/affection
80 mg pipéracilline/10 mg tazobactam par kg/toutes les 6 heures	Enfants neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à des infections bactériennes*
100 mg pipéracilline/12,5 mg tazobactam par kg/toutes les 8 heures	Infections intra-abdominales compliquées*

* Ne doit pas dépasser le maximum de 4 g/0,5 g par dose en 30 minutes.

Patients atteints d'insuffisance rénale

La dose intraveineuse doit être ajustée comme suit en fonction du degré réel d'insuffisance rénale (chaque patient doit être surveillé attentivement pour des signes de toxicité du produit, la dose du médicament et l'intervalle doivent être ajustées en conséquence) :

Clairance de la créatinine (ml/min)	TAZOCILLINE (dose recommandée)
> 50	Pas d'ajustement de dose nécessaire.
≤ 50	70 mg pipéracilline/8,75 mg tazobactam/kg toutes les 8 heures.

Pour les enfants hémodialysés, une dose supplémentaire de 40 mg pipéracilline/5 mg tazobactam/kg doit être administrée après chaque séance de dialyse.

Utilisation chez l'enfant âgé de moins de 2 ans

La sécurité et l'efficacité de TAZOCILLINE chez l'enfant âgé de 0 à 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée d'études cliniques contrôlées n'est disponible.

Durée de traitement :

La durée habituelle du traitement pour la plupart des indications se situe entre 5 et 14 jours. Cependant la durée du traitement doit être guidée par la sévérité de l'infection, les agents pathogènes et l'évolution clinique et bactériologique du patient.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Depuis le dernier renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, le laboratoire n'a réalisé aucune nouvelle étude clinique spécifique à ce médicament.

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude prospective japonaise multicentrique randomisée comparant l'efficacité et la tolérance de l'association pipéracilline/tazobactam (13,5 g par jour) versus méropénème (500 mg toutes les 8 heures) chez des patients atteints de pneumonies acquises à l'hôpital¹. Cette étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux produits dans la population étudiée.

Cependant, outre les faiblesses méthodologiques, les doses étudiées concernant les deux médicaments ne sont pas conformes aux recommandations ni aux pratiques françaises.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

Extension d'indication chez les enfants âgés de 2 à 12 ans :

Aucune étude clinique n'a été fournie par la firme. La littérature est peu abondante, et souvent de mauvaise qualité. Très peu d'études cliniques sont disponibles, souvent observationnelles. Néanmoins, la SFAR² rappelle qu'il est fondamental en première intention de choisir un antibiotique actif sur les bacilles à Gram négatif et les germes anaérobies comme l'association amoxicilline/acide clavulanique ou pipéracilline/tazobactam.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 02 septembre 2009 au 1^{er} septembre 2012). Un total de 1 695 cas médicalement confirmés a été rapporté sur la période considérée, correspondant à 3 247 événements indésirables. Parmi les 1 695 cas identifiés, 265 contenaient uniquement des cas non graves attendus.

Les principaux événements graves rapportés dans ce dernier PSUR sont :

- Réactions cutanées graves d'évolution fatale (10 cas) ;
- Convulsions (17 cas).

Durant la période, 152 cas de décès ont été rapportés. Plus de la moitié des patients étaient des patients âgés ayant des antécédents médicaux complexes et des conditions médicales sous-jacentes. Les médicaments co-suspects ont été signalés dans plus de 60% des cas. Dans seulement 15 cas, il existe des preuves du lien de causalité entre le décès ou les événements rapportés qui ont conduit au décès et la prise de pipéracilline/tazobactam.

► Aucun plan de gestion des risques n'a été jugé nécessaire pour l'association pipéracilline/tazobactam. Le produit fait l'objet d'une surveillance continue selon le système de pharmacovigilance mis en place par le titulaire de l'AMM et le rapport bénéfice/risque du produit est surveillé.

¹ Yamamamoto et al. Prospective randomized comparison study of piperacillin/tazobactam and meropenem for healthcare-associated pneumonia in Japan. J Infect Chemother, 2013; 19:291-298.

² Recommandations formalisées d'experts. Prise en charge des infections intra-abdominales. SFAR. Anesth Reanim. 2015; 1: 75-99.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, et suite à la saisine du 12 juin 2009 (EMEA/H/A-30/1149) en vertu de l'article 30 de la directive 2001/83/EC, des modifications de RCP ont été réalisées :

- Section 3. Forme pharmaceutique ;
- Section 4.1. Indications thérapeutiques : extension à la population pédiatrique de 2 ans à 12 ans pour les indications « neutropénie fébrile susceptible d'être liées à une infection bactérienne » et « infections intra-abdominales compliquées », et élargissement des indications préexistantes ;
- Section 4.2. Posologie et mode d'administration ;
- Section 4.3. Contre-indications ;
- Section 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : concernant notamment les risques de réactions cutanées graves (Lyell et Stevens-Johnson), le risque de colites pseudomembraneuses, et le risque pour certains patients associé à la quantité de sodium contenu dans les flacons ;
- Section 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ;
- Section 4.6. Grossesse et allaitement ;
- Section 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ;
- Section 4.8. Effets indésirables ;
- Section 4.9. Surdosage ;
- Section 5.1. Propriétés pharmacodynamiques ;
- Section 5.2. Propriétés pharmacocinétiques ;
- Section 5.3. Données de sécurité préclinique ;
- Section 6.2. Incompatibilités ;
- Section 6.3. Durée de conservation ;
- Section 6.4. Précautions particulières de conservation ;
- Section 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Pour informations, d'après les données de vente GERS (cumul annuel novembre 2015), ces spécialités sont peu utilisées en ville (1403 boîtes vendues soit 14% du total des ventes ville et hôpital confondues) :

- 796 boîtes de TAZOCILLINE 4 g/0,5 g ont été vendues en ville ;
- 8759 boîtes de TAZOCILLINE 4 g/0,5 g ont été vendues à l'hôpital ;

Et,

- 607 boîtes de TAZOCILLINE 2 g/0,25 g ont été vendues en ville ;
- 1471 boîtes de TAZOCILLINE 2 g/0,25 g ont été vendues à l'hôpital.

Cependant cette spécialité étant génériquée, les données de ventes GERS des spécialités TAZOCILLINE ne reflètent pas l'exposition à l'association pipéracilline/tazobactam en France. On estime ainsi, à plus de 4 millions d'unités à base de pipéracilline/tazobactam, tous dosages confondus, vendues en ville et à l'hôpital sur l'année 2015.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{3,4}. Depuis la dernière évaluation par la Commission le 29 février 2012, la place de TAZOCILLINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée: Le traitement médicamenteux de ces infections réside dans l'antibiothérapie qui est adaptés aux bactéries identifiées ou probables et à leur niveau de résistance.

En milieu hospitalier, la pipéracilline/tazobactam est utilisée dans le traitement des infections sévères, monomicrobiennes et plurimicrobiennes à germes à Gram positif et négatif producteurs d'une bétalactamase sensible à cet inhibiteur, à l'exception des méningites. Elle est parfois utilisée dans certains protocoles de traitement probabiliste des épisodes fébriles au cours des neutropénies chimio-induites.

La mise à disposition en ville a eu pour but de faciliter l'accessibilité du médicament à des patients ambulatoires dans le cadre d'un traitement antibiotique prolongé et contrôlé devant être poursuivi au-delà de la sortie de l'hôpital, la prescription hospitalière garantissant par ailleurs l'encadrement de l'utilisation du médicament.

³ ANSM. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte - Mise au point. Juillet 2010.

⁴ SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Mise au point 2014. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com>

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 29 février 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- Les infections qui relèvent de ce traitement antibiotique peuvent être graves, et mettre en jeu le pronostic vital.
- Ces spécialités entrent dans le cadre de traitements curatifs.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- En milieu hospitalier, la pipéracilline-tazobactam est utilisée dans le traitement des infections sévères, monomicrobiennes et plurimicrobiennes à germes à Gram positif et négatif producteurs d'une bétalactamase sensible à cet inhibiteur, à l'exception des méningites. Elle est parfois utilisée dans certains protocoles de traitement probabiliste des épisodes fébriles au cours des neutropénies chimio-induites.
- Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TAZOCILLINE 2 g/250 mg et TAZOCILLINE 4 g/500 mg reste et est important dans les indications de l'AMM mises à jour.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans les indications de l'AMM désormais en vigueur.

- **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► Conditionnement

Au vu des deux schémas posologiques pédiatriques chez l'enfant de 2 à 12 ans, et afin d'améliorer l'administration de TAZOCILLINE chez les patients les plus légers, la commission souhaiterai la mise à disposition d'un conditionnement de plus faible dosage (notamment 1000 mg/125 mg voir 500 mg/75 mg).