

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
30 novembre 2016

Date d'examen par la Commission : 9 novembre 2016

ceftazidime/avibactam

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g

B/10 poudre pour solution à diluer pour perfusion (CIP : 34009 300 630 6 4)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	J01DD52 (céphalosporine de 3 ^{ème} génération en association)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« ZAVICEFTA est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infections intra-abdominales compliquées (IIAc), - Infections des voies urinaires compliquées (IVUc), dont les pyélonéphrites, - Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM). <p>ZAVICEFTA est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP).</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »</p>

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de son activité in vitro sur <i>Pseudomas aeruginosa</i> et sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), - de l'expérience acquise avec la ceftazidime, céphalosporine de troisième génération (C3G) largement utilisée dans le traitement des infections nosocomiales sévères dues à des bactéries à Gram négatif avec une forte suspicion de <i>P. aeruginosa</i>, - de son efficacité démontrée dans les infections urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites) et dans les infections intra-abdominales compliquées, de gravité modérée à faible, en particulier sur les souches résistantes à la ceftazidime, - mais de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique dans les formes sévères et/ou dues à bactéries multirésistantes, <p>la Commission considère que ZAVICETA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des infections causées par les EBLSE ou par <i>P. aeruginosa</i> avec une résistance documentée ou à risque de résistance aux C3G, en alternative à un traitement par carbapénème.</p>
ISP	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la fréquence et de la gravité des infections concernées, - du besoin médical de disposer de nouveaux antibiotiques pour faire face à la diffusion de la résistance aux antibiotiques actuellement recommandés dans la prise en charge de ces infections, - de la réponse au besoin identifié, en raison de son utilisation possible dans certaines situations, en alternative aux antibiotiques de la classe des carbapénèmes, en particulier dans les infections causées par les EBLSE ou par <i>P. aeruginosa</i>, afin de diminuer la pression de sélection de ces antibiotiques, favoriser leur préservation et lutter contre la sélection et la dissémination des EBLSE, <p>ZAVICEFTA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans les indications de l'AMM, ZAVICEFTA peut être proposé dans les infections dues à des bactéries à Gram négatif, en alternative à l'usage des carbapénèmes, en cas de résistance documentée ou fortement suspectée aux céphalosporines de troisième génération et lorsque l'utilisation de l'association ceftazidime/avibactam est appropriée.</p>
Recommandations de la Commission	<p>Compte tenu des caractéristiques du produit et des incertitudes actuelles sur l'efficacité clinique et la tolérance en cas d'infections sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique.</p> <p><u>Demande de données</u></p> <p>La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude en cours dans les pneumonies nosocomiales (étude REPROVE) dès que celles-ci seront disponibles.</p> <p>La Commission envisagera la révision de son avis selon les conclusions émises.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	28/06/2016 (procédure centralisée) Programme de surveillance du développement de la résistance bactérienne. Un rapport annuel sera soumis pendant 5 ans à partir de la date de mise sur le marché.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière
Classification ATC	J Antiinfectieux généraux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01D Autres bêta-lactamines J01DD Céphalosporines de 3 ^{ème} génération J01DD52 Ceftazidime en association

02 CONTEXTE

ZAVICEFTA est une association fixe, administrable par voie intraveineuse, de ceftazidime (céphalosporine de 3^{ème} génération) et d'un nouvel inhibiteur de β -lactamase non β -lactamine, l'avibactam.

L'avibactam est un inhibiteur de la classe des diazabicyclooctanones, qui possède une activité inhibitrice plus large que les inhibiteurs de bêta-lactamase disponibles actuellement. Il inhibe les β -lactamases des classes Ambler A et C et certaines enzymes de classe D, dont les β -lactamases à spectre étendu (BLSE), les carbapénémases KPC et OXA-48 et les enzymes AmpC. L'avibactam n'inhibe pas les enzymes de classe B (métallo- β -lactamases) et n'est pas capable d'inhiber de nombreuses enzymes de classe D.

La ceftazidime est une céphalosporine de 3^e génération largement utilisée dans le traitement d'infections souvent sévères à bacilles à Gram négatif (BGN), où son activité anti-*Pseudomonas* est particulièrement retenue. L'association à l'avibactam vise à rétablir l'activité de la C3G sur les BGN en neutralisant un certain nombre de bêta-lactamases.

L'intérêt potentiel de ZAVICEFTA réside donc par son activité sur certaines bactéries à Gram négatif résistantes, permettant de traiter les patients atteints d'infections suspectées ou documentées à EBLSE ou à *Pseudomonas aeruginosa*, dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« ZAVICEFTA est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) :

- Infections intra-abdominales compliquées (IIAc),
- Infections des voies urinaires compliquées (IVUc), dont les pyélonéphrites,
- Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM).

ZAVICEFTA est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP).

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

04 POSOLOGIE

« Il est recommandé que ZAVICEFTA soit utilisé pour le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées, uniquement après avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses (voir rubrique 4.4 du RCP).

Posologie

Le Tableau 1 indique la posologie recommandée en administration intraveineuse pour des patients présentant une clairance de la créatinine (CICr) estimée ≥ 51 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Tableau 1 : Posologie recommandée en administration intraveineuse chez les patients présentant une CICr estimée ≥ 51 ml/min¹

Type d'infection	Dose de ceftazidime/avibactam	Fréquence	Durée de la perfusion	Durée du traitement
IIA compliquées ^{2,3}	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	5-14 jours
IVU compliquées, dont pyélonéphrites ³	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	5-10 jours ⁴
Pneumonies nosocomiales, dont PAVM ³	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	7-14 jours
Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées ^{2,3}	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	Guidée par la sévérité de l'infection, la(les) bactérie(s) et l'évolution clinique et bactériologique du patient ⁵

¹ CICr estimée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault

² A utiliser en association avec le métronidazole si des bactéries anaérobies sont connues ou suspectées d'être impliquées dans l'infection.

³ A utiliser en association avec un antibiotique actif sur les pathogènes à Gram positif s'ils sont connus ou suspectés d'être impliqués dans l'infection.

⁴ La durée totale mentionnée peut inclure Zavicefta administré par voie intraveineuse suivi d'un traitement oral approprié

⁵ L'expérience relative à l'utilisation de Zavicefta pendant plus de 14 jours est très limitée.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (CICr estimée entre ≥ 51 et ≤ 80 ml/min) (voir rubrique 5.2 du RCP).

Le Tableau 2 indique les adaptations posologiques recommandées chez les patients présentant une CICr estimée ≤ 50 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Tableau 2 : Posologies recommandées en administration intraveineuse chez les patients présentant une CICr estimée ≤ 50 ml/min¹

CICr estimée (ml/min)	Schéma posologique ²	Fréquence	Durée de la perfusion (heures)
31-50	1 g/0,25 g	Toutes les 8 heures	2
16-30	0,75 g/0,1875 g	Toutes les 12 heures	2
6-15	0,75 g/0,1875 g	Toutes les 24 heures	2
IRT incluant l'hémodialyse ³	0,75 g/0,1875 g	Toutes les 48 heures	2

1 CICr estimée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault

2 Les recommandations posologiques sont basées sur une modélisation pharmacocinétique

3 La ceftazidime et l'avibactam sont éliminés par hémodialyse (voir rubriques 4.9 et 5.2 du RCP). Les jours d'hémodialyse, Zavicefta doit être administré après la fin de l'hémodialyse.

IRT = insuffisance rénale terminale.

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Zavicefta est administré par perfusion intraveineuse de 120 minutes dans un volume de perfusion de 100 ml.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration voir la rubrique 6.6 du RCP. »

05 BESOIN MEDICAL^{1,2}

05.1 Infections intra-abdominales compliquées

Les infections intra-abdominales sont une des urgences digestives les plus fréquentes et une des premières causes de choc septique. Elles constituent un mélange d'infections de conditions de survenue et de pronostic très différents, et sont avant tout des péritonites ainsi que des abcès localisés secondaires à la perforation d'un organe creux. Le pronostic est très dépendant de la rapidité de la mise en route d'un traitement médico-chirurgical efficace mais dépend aussi du terrain sur lequel ce type d'infection se développe. Les espèces bactériennes les plus fréquemment responsables sont les bacilles aérobies à Gram(-) (en particulier les entérobactéries, notamment *Escherichia coli*), les anaérobies (notamment *Bacterioides fragilis*) et à moindre degré les cocci Gram(+) aérobies (notamment les entérocoques).

L'antibiothérapie probabiliste, associée à la chirurgie lorsqu'elle est nécessaire, doit tenir compte de ces cibles.

En première intention et dans les formes peu sévères, le traitement probabiliste doit cibler les entérobactéries et les germes anaérobies. Dans les péritonites communautaires de l'adulte, plus de 75% des entérobactéries isolées sont sensibles à l'association fixe amoxicilline/acide clavulanique (AMC). Les souches résistantes à l'AMC restent sensibles dans 90 à 100 % des cas aux aminosides et aux C3G. En France, la prévalence des EBLSE dans les prélèvements des péritonites communautaires de l'adulte est faible et ne doit pas être prise en compte dans le traitement initial. En cas d'allergie aux bêta-lactamines, la lévofloxacine ou la tigécycline peuvent être des alternatives .

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

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

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

05.2 Infections urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites)

Les infections urinaires (IU) correspondent à différentes situations associant des signes cliniques, locaux ou généraux, et des signes biologiques. Elles sont le plus souvent bénignes, mais peuvent être graves en cas d'atteinte parenchymateuse (pyélonéphrites, prostatites) ou si elles surviennent sur un terrain particulier.

Cliniquement, il convient de distinguer :

- les IU « simples » encore appelées IU non compliquées. En pratique, elles ne concernent que les femmes sans terrain particulier ;
- les IU « compliquées », pour lesquelles existe, non pas nécessairement une complication constituée, mais au moins un facteur de risque de complication pouvant rendre l'infection plus sévère et le traitement plus complexe ;
- qu'elle soit initialement simple ou compliquée, l'IU peut en cas de localisation parenchymateuse s'accompagner d'un sepsis sévère et engager le pronostic vital.

Les facteurs de risque de complication des infections urinaires sont :

- une pathologie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte urologique récent...) ;
 - une situation pathologique particulière (diabète, immunodépression, insuffisance rénale...) ;
 - un terrain physiopathologique particulier (sujet âgé ayant une comorbidité, grossesse, homme).
- Par définition, les infections urinaires chez l'homme sont compliquées et toute cystite chez l'homme doit être considérée et traitée, sauf cas exceptionnel, comme une prostatite aiguë.

Les espèces bactériennes les plus fréquemment responsables d'infections urinaires sont les entérobactéries. *E. coli* est le plus souvent isolé, toutes formes cliniques confondues et quels que soient l'âge et le sexe du patient, devant *Proteus mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*.

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

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

05.3 Pneumopathies nosocomiales

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

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

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

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 »^{4,5,6}.

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 ci-après.

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.

⁴ 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>

⁵ Raouf S, Baumann MH. An official multi-society statement: ventilator-associated events: the new definition. Chest 2014;145:10-2

⁶ CTINILS – Définition des infections associées aux soins Mai 2007

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

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

² En plus des molécules sus-citées, l'**imipénème** peut être ajoutée.

³ L'association quinupristine-dalfopristine pourrait présenter une alternative

05.4 Couverture du besoin thérapeutique

Pour les cocci à Gram positif aérobies, il existe un besoin thérapeutique, en particulier pour le traitement des infections à SARM et à entérocoques résistants à la vancomycine. Le besoin thérapeutique est actuellement couvert par quelques antibiotiques d'utilisation complexe : glycopeptides (vancomycine, teicoplanine), synergistines (quinupristine-dalfopristine), oxazolidinones (linézolide), lipopeptides cycliques (daptomycine). La vancomycine est le traitement de référence.

Pour les bactéries à Gram négatif aérobies, l'émergence de résistance (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*) est un problème préoccupant. Le besoin thérapeutique est actuellement couvert par les antibiotiques de la classe des β-lactamines, des fluoroquinolones et des aminosides. Cependant, certaines entérobactéries (en particulier *Enterobacter aerogenes*, *E. coli* et *K. pneumoniae*) sont capables de produire des bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) les rendant résistantes à la plupart des β-lactamines, à l'exception des carbapénèmes. Les résistances acquises aux carbapénèmes sont rares, mais sont de plus en plus identifiées en France depuis 2009. Elles concernent en général des souches de *K. pneumoniae* (ou plus rarement *E. coli*) productrices de carbapénémases, parfois à l'origine d'épidémies dans certains hôpitaux français. Les possibilités thérapeutiques sont alors très restreintes, en raison d'une résistance à quasiment tous les antibiotiques de la famille des β-lactamines. Dans ces situations, des antibiotiques comme la colistine (voire la tigécycline) restent l'une des seules possibilités thérapeutiques.

Ces entérobactéries multirésistantes font l'objet d'une surveillance particulière en France. Le Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 souligne l'importance de réduire la pression sélective des classes d'antibiotiques les plus génératrices de résistances à savoir les carbapénèmes, les quinolones et les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G).

Selon le HCSP, face à une infection documentée à BLSE ou fortement suspectée de l'être, il conviendra de privilégier l'usage de molécules autres que les carbapénèmes; l'utilisation des carbapénèmes étant réservée à la prise en charge des infections sévères. Il convient de garder à l'esprit que l'usage des carbapénèmes est une fausse bonne solution – solution efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle mais solution à haut risque de favoriser le développement de carbapénémases (risque valant à l'échelon individuel et collectif).

En conclusion, bien qu'il existe des antibiotiques pour le traitement des infections suspectées ou documentées à EBLSE ou à *Pseudomonas aeruginosa*, l'émergence d'infections graves rares résistantes aux antibiotiques de la classe des carbapénèmes (antibiotiques de derniers recours) est préoccupante.

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

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

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

Nom (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Pris en charge Oui/ Non
MERONEM (méropénème) et ses génériques Astrazeneca Actavis Fresenius Kabi Mylan Panpharma Stravencon	NON Bêta-lactamine - Carbapénèmes	Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 mois dans le traitement des infections suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonies, y compris pneumonies communautaires et pneumonies nosocomiales (génériques) • Pneumonies sévères, y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique (Meronem), • Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose, • Infections des voies urinaires compliquées, • Infections intra-abdominales compliquées, • Infections intra- et post-partum, • Infections compliquées de la peau et des tissus mous, • Méningites bactériennes aiguës. <p>Ce médicament peut être utilisé pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée.</p>	3 février 2016	Important dans les infections broncho-pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des infections broncho-pulmonaires dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et/ou à <i>Burkholderia cepacia</i> associées à la mucoviscidose • En l'absence de démonstration d'une supériorité du méropénème par rapport aux autres carbapénèmes, les spécialités MERONEM n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de ces indications par rapport aux autres carbapénèmes. • Le méropénème n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu en termes d'efficacité et de tolérance par rapport au TIENAM (Avis du 02/07/1997). • Au vu des données bibliographiques présentées et de l'expérience clinique rapportée sur l'efficacité et la tolérance de ce produit dans le traitement des infections broncho-pulmonaires dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et/ou à <i>Burkholderia cepacia</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Remb Séc soc à 65% dans la seule indication « Traitement des infections bronchopulmonaires dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et/ou <i>Burkholderia cepacia</i> associées à la mucoviscidose ». • Agréé aux collectivités chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 mois pour les indications : infections bronchopulmonaires en cas de mucoviscidose, épisodes fébriles chez les patients neutropéniques dont l'origine bactérienne est suspectée ; et chez l'adulte pour les indications : pneumonies sévères, y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique, infections intra-abdominales compliquées.

					associées à la mucoviscidose, la Commission considère que la spécialité MERONEM apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge actuelle, compte tenu du profil de résistance évolutif de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aux carbapénèmes.	
<p>TIENAM (imipénème/ cilastatine) et ses génériques</p> <p>MSD Ranbaxy Arrow Hospira Fresenius Kabi Mylan Panpharma Actavis</p>	<p>NON Bêta-lactamine - Carbapénèmes</p>	<p>Dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant de 1 an et plus</p> <ul style="list-style-type: none"> • infections intra-abdominales compliquées, • pneumonies sévères, incluant les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique, • infections intra-partum et post-partum, • infections urinaires compliquées, • infections compliquées de la peau et des tissus mous. <p>Ce médicament peut être utilisé chez les patients neutropéniques présentant une fièvre dont l'origine bactérienne est suspectée.</p> <p>Traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections citées ci-dessus.</p>	<p>20 avril 2016</p>	<p>Important dans les indications de l'AMM</p>	<p>La Commission considère que l'apport thérapeutique de TIENAM dans la prise en charge des infections sévères et les infections à germes multi-résistants reste important (ASMR II).</p>	<p>Remb Séc soc à 65%. Agréé aux collectivités</p>
<p>INVANZ (ertapénème)</p> <p>MSD</p>	<p>NON Bêta-lactamine - Carbapénèmes</p>	<p>Chez l'enfant (âgé de 3 mois à 17 ans) et chez l'adulte pour le traitement des infections suivantes lorsqu'elles sont dues à des espèces bactériennes connues pour être sensibles ou possiblement sensibles à l'ertapénème et lorsqu'un traitement parentéral est nécessaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infections intra-abdominales • Pneumonies communautaires • Infections gynécologiques aiguës • Infections de la peau et des tissus mous du pied chez le diabétique <p>Chez l'adulte en prophylaxie des infections postopératoires en chirurgie colorectale.</p>	<p>23 juillet 2003</p>	<p>Important</p>	<p>Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux antibiotiques utilisés dans la prise en charge actuelle des pneumonies communautaires, des infections gynécologiques aiguës et des infections intraabdominales (ASMR V).</p>	<p>Agréé aux collectivités Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65%</p>

<p>NEGABAN (témocilline) <i>Eumedica SA</i></p>	<p>NON Bêta-lactamines – pénicillines à spectre étendu</p>	<p>Chez les adultes et chez les enfants, pour le traitement des infections suivantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites); • des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies. 	<p>1^{er} avril 2015</p>	<p>Important dans les indications de l'AMM</p>	<p>Pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) par rapport aux antibiotiques actuellement recommandés dans la prise en charge des infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites), les infections des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies.</p> <p>L'intérêt de la témocilline réside dans le fait qu'elle pourrait, dans certaines infections documentées, être utilisée comme alternative aux antibiotiques à spectre large, pour diminuer la pression de sélection de ces antibiotiques et favoriser leur préservation.</p>	<p>Agréé aux collectivités</p>
<p>TAZOCILLINE (pipéracilline/tazobactam) et ses génériques <i>Pfizer PFE France Hospira Fresenius Kabi Sandoz Panpharma Teva Santé Mylan</i></p>	<p>NON Bêta-lactamines – ureidopénicillines + inhibiteur de β-lactamase</p>	<p>Chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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). <p>Traitement des patients présentant une bactériémie associée à l'une des infections listées ci-dessus ou susceptible de l'être.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Enfants âgés de 2 à 12 ans • Infections intra-abdominales compliquées <p>Ce médicament peut être utilisé dans la prise en charge des enfants neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne.</p>	<p>2 mars 2016</p>	<p>Important dans les indications de l'AMM</p>	<p>La Commission considère que l'apport thérapeutique de TAZOCILLINE dans la prise en charge des infections sévères et les infections à germes multi-résistants reste important.</p>	<p>Remb Séc soc à 65% uniquement pour les adultes et les adolescents de plus de 12 ans. Agréé aux collectivités</p>

<p>TYGACIL (Tigécycline)</p> <p>Pfizer</p>	<p>NON</p> <p>Tétracyclines</p>	<p>TYGACIL est indiqué chez l'adulte et l'enfant âgé de 8 ans et plus dans le traitement des infections suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infections compliquées de la peau et des tissus mous - Infections intra-abdominales compliquées. <p>TYGACIL ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.</p> <p>La modification de RCP du 29/04/2010 exclut les infections du pied chez les patients diabétiques des infections compliquées de la peau et des tissus mous.</p>	<p>30 novembre 2011</p> <p>20 juillet 2016 (extension d'indication chez l'enfant)</p>	<p>Important dans les indications de l'AMM</p>	<p>En l'état actuel des données, TYGACIL n'a pas démontré qu'il apportait une amélioration du service médical rendu par rapport aux thérapeutiques utilisées dans la prise en charge actuelle des infections compliquées de la peau et des tissus mous ainsi que des infections intraabdominales compliquées (ASMR V). Il constitue cependant un moyen thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge de ces infections.</p>	<p>Agréé aux collectivités</p> <p>Chez l'enfant âgé de 8 ans et plus : Non agréé collectivités à la date du 24.05.16 (demande à l'étude)</p>
<p>COLIMYCINE (colistine méthane sulfonate sodique)</p> <p>Sanofi-Aventis</p>	<p>NON</p> <p>Polypeptides</p>	<p>Chez l'adulte et l'enfant dont les nouveau-nés dans le traitement des infections sévères dues à des bactéries aérobies à Gram négatif sensibles, chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP).</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>	<p>19 décembre 2012</p>	<p>Important dans les indications de l'AMM</p>	<p>NA</p>	<p>Agréé aux collectivités</p>
<p>ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam)</p> <p>MSD</p>	<p>OUI</p> <p>Bêta-lactamines – céphalosporines de 3^{ème} génération + inhibiteur de β-lactamase</p>	<p>ZERBAXA est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infections intra abdominales compliquées ; - Pyélonéphrites aiguës ; - Infections urinaires compliquées. <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.</p>	<p>6 juillet 2016</p>	<p>Important dans les indications de l'AMM</p>	<p>Compte tenu de son activité in vitro sur <i>Pseudomas aeruginosa</i> et sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (particulièrement <i>Escherichia coli</i>), mais de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique dans les infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites) et dans les infections intra-abdominales compliquées, sévères et / ou dues à bactéries multirésistantes, la Commission considère que ZERBAXA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge.</p>	<p>Agréé aux collectivités</p>

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
États-Unis	Oui	IVUc et IIAc

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance ont été évaluées dans le cadre de 3 études de phase III :

- une étude (RECLAIM)⁷ réalisée chez des patients ayant une infection intra-abdominale compliquée (IIAc)
- une étude (RECAPTURE)⁸ réalisée chez des patients ayant une infection urinaire compliquée (IVUc).
- une étude (REPRISE)⁹ spécifique n'incluant que des patients ayant une IIAc ou IVUc avec des germes résistants à la ceftazidime.

Concernant l'indication dans les pneumonies acquises à l'hôpital, des données de pharmacocinétique associées à des données d'efficacité issues du Résumé Caractéristique Produit ont été fournies, en attente des résultats définitifs de l'étude REPROVE.

Selon l'ANSM, l'indication « pneumonies nosocomiales » a été incluse dans le RCP sur la base d'une harmonisation avec FORTUM (ceftazidime).

08.1 Efficacité

8.1.1 Infections intra-abdominales compliquées

	Etude RECLAIM7
Type d'étude	Etude de phase III contrôlée, randomisée, double aveugle, double placebo.
Objectif principal de l'étude	Evaluer la non-infériorité de ceftazidime/avibactam (CAZ-AVI) + métronidazole (MTZ) sur le méropénème en terme de guérison clinique lors de la visite d'évaluation (28 à 35 jours après le début du traitement) dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées.
Date et durée de l'étude	Du 22 mars 2012 au 7 avril 2014.
Cadre de l'étude	136 centres, répartis dans 30 pays (58,9% des patients en Europe de l'Est, 16,6% en Europe de l'Ouest et Amérique du Nord, 24,5% dans le reste du monde).
Méthode	
Critères d'inclusion	Patients hospitalisés, âgés de 18 ans à 90 ans (18 à 65 ans en Inde), ayant un diagnostic d'infection intra-abdominale compliquée nécessitant une intervention chirurgicale ou un drainage percutané dans les 24 heures avant ou après la randomisation.

⁷ Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus Meropenem in the treatment of Complicated Intra-Abdominal Infection – Results from a randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. Clin Inf Dis 2016;62:1380-9.

⁸ Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P et al. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. Clin Infect Dis 2016;63:754-62.

⁹ Carmeli Y, Armstrong P, Laud PJ et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE) : a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. Lancet Infect Dis 2016;16:661-7

Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Perforation traumatique de l'intestin ou perforation d'ulcère gastroduodéal pris en charge chirurgicalement respectivement dans les 12 h ou les 24 h. - Pathologie intra-abdominale pour laquelle l'étiologie infectieuse est peu probable, - Abscès de la paroi ou obstruction/ischémie intestinale sans perforation, - Cholécystite simple ou gangrenée, sans rupture, - Appendicite simple, - Cholangite suppurative aigue, - Pancréatite nécrosante infectée ou abcès pancréatique.
Groupes de traitement	<p>Randomisation 1:1 Stratification par sévérité à l'inclusion (APACHE II¹⁰ ≤10 ou >10-30), par région (Europe de l'Ouest/Amérique du Nord, Europe de l'Est, Reste du monde).</p> <ul style="list-style-type: none"> - CAZ-AVI (2 g de CAZ + 500 mg d'AVI) 3 fois par jour en perfusion de 2 h + Métronidazole 500 mg 3 fois par jour en perfusion de 1 h ; - Méropénème (1 g) 3 fois par jour en perfusion de 30 min. <p>Durée du traitement : de 5 à 14 jours. Adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale.</p>
Traitements associés	Métronidazole dans le groupe CAZ-AVI du fait de l'absence d'efficacité de la ceftazidime sur les germes anaérobies.
Critère de jugement principal	<p>Guérison clinique à la visite d'évaluation 28 à 35 jours après le début du traitement dans la population en MITT et CE.</p> <p>La guérison clinique était définie par la disparition complète ou l'amélioration significative des signes et symptômes d'infection, telle qu'un traitement antimicrobien, un drainage ou une intervention chirurgicale n'était plus nécessaire. Cette évaluation était réalisée par un groupe indépendant de trois experts chirurgiens et au moins un expert radiologue, en aveugle du traitement administré.</p>
Parmi les critères de jugement secondaires, notamment	<ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients avec une réponse microbiologiquement favorable à la fin du traitement (EOT), 28-35 jours après le début du traitement (TOC) et à la fin du suivi J42 –J49 (LFU) dans les populations mMITT, ME. - Guérison clinique chez les patients infectés par un germe résistant à CAZ, 28-35 jours après le début du traitement (TOC), dans la population mMITT. - Tolérance avec évaluation des événements indésirables (EI), des événements indésirables graves (EIG), décès, raisons d'arrêt du traitement à l'étude.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>La taille de l'échantillon de l'étude a été calculée pour fournir avec une puissance de 95%, une marge de non-infériorité de -12,5%.</p> <p>En prenant comme hypothèses l'atteinte d'un taux de guérison de 70% dans la population en mMITT, 80% des patients randomisés analysés dans la population en mMITT, 553 patients devaient être randomisés dans chaque groupe.</p> <p>1066 patients ont été randomisés (532 dans le groupe CAZ-AVI et 534 dans le groupe méropénème).</p>
Analyse statistique	<p>CAZ-AVI était considéré comme non inférieur au traitement de comparaison si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les taux de succès cliniques de CAZ-AVI et de méropénème était supérieure à -12,5%.</p> <p>Populations analysées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population MITT (ITT modifiée) : ensemble des patients randomisés avec diagnostic d'infection intra-abdominale compliquée ayant reçu au moins une dose de traitement. - Population mMITT (ITT modifiée microbiologique) : population MITT avec au moins un pathogène responsable de l'infection identifié. Les patients chez lesquels les espèces bactériennes identifiées n'étaient censées répondre à aucun des traitements à l'étude étaient exclus (ex : <i>Acinetobacter spp</i>, ...). - Population cliniquement évaluable (CE) : population ayant un diagnostic d'infection intra-abdominale compliquée, ayant reçu au moins 48 heures de traitement ou moins de 48 heures en cas d'arrêt de traitement pour événement indésirable. - Population microbiologiquement évaluable (ME) : sous-groupe de la population CE avec au moins une bactérie aérobie à Gram négatif identifiée à la culture initiale et sensible aux deux traitements à l'étude. - Population de tolérance : tous les patients ayant reçu le traitement à l'étude.

¹⁰ Knaus W, Draper E, Wagner D. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;13:818-29.

Aucune analyse n'a été prévue dans la population per protocole, cependant les analyses réalisées dans les populations CE et ME peuvent être considérées comme conservatrices.

Résultats :

Parmi les patients randomisés (N=1066), 23 n'ont pas été inclus dans l'analyse MITT (12 dans le groupe CAZ-AVI et 11 dans le groupe méropénème) : 8 n'ont pas reçu le traitement et 15 ne remplissaient pas les critères d'infection.

Les différentes populations analysées sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Populations prises en compte dans l'analyse

	CAZ-AVI + MTZ N	Méropénème n
Randomisés	532	534
Tolérance*	529	529
MITT	520	523
mMITT	413	410
CE	410	416
ME	265	287

*patients ayant reçu au moins une dose de traitement

► Caractéristiques des patients

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et médicales des patients ont été comparables dans les 2 groupes. L'âge médian des patients a été de 51 ans (24% ≥ 65 ans) et 63,1% étaient des hommes. L'infection la plus fréquente a été la perforation appendiculaire/abcès péri-appendiculaire (41,9% pour le groupe CAZ-AVI vs 40,7% pour le groupe méropénème), suivi par la perforation gastrique ou duodénale (18,5% vs 18,9%) et la cholécystite (16,7% vs 14,7%). Le score APACHE II moyen a été de 6,6 (médiane = 6) avec un score > 10 pour 15,2% des patients. Une bactériémie a été présente chez 3,5% des patients.

La durée moyenne de l'antibiothérapie a été comprise entre 8 et 9 jours, et 62,2 % des patients recevaient un antibiotique par voie parentérale dans les 72 h avant l'inclusion (56% dans les 24 h). Le statut rénal était normal ou au stade insuffisance rénale légère pour 91,5 % des patients.

Un germe a été identifié à l'inclusion chez 79,7% des patients. Les infections étaient polymicrobiennes dans environ 40% des cas et *Escherichia coli* était l'agent pathogène le plus fréquemment identifié. La répartition des souches est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4 : souches identifiées à l'inclusion (mMITT)

	CAZ-AVI n = 413 n (%)	Méropénème n = 410 n (%)
<i>Enterobacteriaceae</i>	334 (80,9)	353 (86,1)
<i>Escherichia coli</i>	271 (65,6)	285 (69,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	51 (12,3)	49 (12,0)
Gram négatif autre qu' <i>Enterobacteriaceae</i>	42 (10,2)	51 (12,4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	35 (8,5)	36 (8,8)
Gram positives aérobies	157 (38,0)	156 (38,0)
<i>Streptococcus anginosus group</i>	72 (17,4)	61 (14,9)
Anaérobies	134 (32,4)	126 (30,7)
<i>Bacteroides fragilis</i>	52 (12,6)	47 (11,5)

► Critère de jugement principal

La non-infériorité de CAZ-AVI + MTZ versus le méropénème a été démontrée dans la population CE (91,7% versus 92,5%, différence -0,8%, IC_{95%} = [-4,61 ; 2,89]) et confirmée dans la population MITT (82,5% versus 84,9%, différence -2,4%, IC_{95%} = [-6,90 ; 2,10]).

Les résultats de l'analyse en sous-groupe sur la population MITT ont été consistants avec ceux de l'analyse principale, excepté pour les patients ayant une insuffisance rénale modérée à l'inclusion (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min) pour lesquels la réponse a été en faveur du groupe méropénème (48,8 % versus 74,4 % ; différence de -25,6%, IC_{95%} : [-44,53 ; -4,78]).

► Critères secondaires de jugement

Les résultats sur les critères secondaires ont été consistants avec ceux de l'analyse principale (Tableaux 5 et 6).

Tableau 5 : Patients avec une réponse microbiologique favorable

	CAZ-AVI + MTZ n/N (%)	Méropénème n/N (%)	Différence (IC _{95%})
mMITT			
EOT*	362/413 (87,7)	379/410 (92,4)	-4,8 (-8,97 ; -0,71)
TOC*	337/413 (81,6)	349/410 (85,1)	-3,5(-8,64 ; 1,58)
LFU*	340/413 (82,3)	347/410 (84,6)	-2,3 (-7,41 ; 2,79)
ME			
EOT*	284/301 (94,4)	323/330 (97,9)	-3,5 (-6,97 ; -0,57)
TOC*	244/265 (92,1)	272/287 (94,8)	-2,7 (-7,13 ; 1,47)
LFU*	242/264 (91,7)	265/281 (94,3)	-2,6 (-7,20 ; 1,69)

*EOT : à la fin du traitement, TOC : 28-35 jours après le début du traitement, LFU : à la fin du suivi (J42-J49)

Tableau 6 : Succès à la visite de contrôle (J28-J35) pour les souches à Gram négatif CAZ-sensibles ou CAZ-résistantes (population mMITT)

	CAZ-AVI + MTZ n/N (%)	Méropénème n/N (%)	Différence % (IC _{95%})
Toutes (CAZ-S)	237/289 (82,0)	256/292 (87,7)	-5,7 (-11,57 ; 0,17)
Toutes (CAZ-R)	39/47 (83,0)	55/64 (85,9)	-3,0 (-17,89 ; 10,60)
Enterobacteriaceae (CAZ-S)	229/279 (82,1)	245/280 (87,5)	-5,4 (-11,45 ; 0,54)
Enterobacteriaceae (CAZ-R)	36/44 (81,8)	53/62 (85,5)	-3,7 (-19,31 ; 10,44)
Non-Enterobacteriaceae (CAZ-S)	31/35 (88,6)	41/43 (95,3)	-6,8 (-22,10 ; 5,99)
Non-Enterobacteriaceae (CAZ-R)	4/4 (100)	4/4 (100)	0,0 (-52,33 ; 52,33)

Dans l'analyse mMITT, pour *E. coli*, les taux de succès à la visite de contrôle ont été de 80,4% dans le groupe CAZ-AVI + MTZ versus 87,0% dans le groupe méropénème. Pour *K. pneumoniae*, les taux de succès ont été comparables (78,4% versus 75,5%), tandis que pour *P. aeruginosa*, les taux de succès ont été 85,7% versus 94,4%. Des résultats comparables ont été observés dans les analyses ME et eME.

Dans les analyses ME et eME les taux de succès cliniques à la visite de contrôle pour les *Enterobacteriaceae* (CAZ-R) ont été de 90,9% versus 98% et 88,6% versus 98%, respectivement.

8.1.2 Infections urinaires compliquées

Etude RECAPTURE ⁸	
Type d'étude	Etude de phase III contrôlée, randomisée, double aveugle, double placebo.
Objectif principal de l'étude	Evaluer la non-infériorité de CAZ-AVI sur le doripénème en termes de réponse microbiologique dans le traitement des infections urinaires compliquées.
Date et durée	Du 10 octobre 2012 au 18 août 2014.

Cadre de l'étude	160 centres, répartis dans 25 pays (75% des patients en Europe de l'Est, 5% en Europe de l'Ouest et Amérique du Nord, 20% reste du monde).
Méthode	
Critères d'inclusion	<p>Patient hospitalisé, âgés de 18 ans à 90 ans, avec des signes et symptômes d'infection urinaire basse compliquée ou pyélonéphrite aiguë grave (nécessitant une hospitalisation pour un traitement par voie intraveineuse), accompagnée d'une pyurie (> 10 globules blancs par champs) et une culture urinaire positive dans les 48 h suivant l'inclusion ($\geq 10^5$ UFC/ml pour un germe responsable d'infections urinaires, connu pour être sensible au traitement antibiotique à l'étude).</p> <p>Le diagnostic d'infection urinaire compliquée reposait sur la présence d'au moins deux symptômes qualifiants (dont au moins un dans le groupe A) et d'un facteur de complication :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes qualifiant : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe A : symptômes survenus ou s'aggravant dans les 7 jours précédant l'inclusion : dysurie, impériosités, pollakiurie et douleur sus-pubienne ; - Groupe B : fièvre (> 38°C, frissons, chaleur), nausées et/ou vomissements. • Facteurs de complication : <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents de rétention urinaire chronique (Homme) ; - Uropathie obstructive, prévue pour être levée médicalement ou chirurgicalement avant la fin du traitement intraveineux ; - Anomalie fonctionnelle ou anatomique du tractus urogénital ; - Utilisation intermittente de cathétérisation de la vessie ou cathétérisation de la vessie > 48 h avant le diagnostic d'IUc ; - Procédure urogénitale (cystoscopie ou chirurgie urogénitale) dans les 7 jours précédant l'inclusion dans l'étude.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Obstruction complète d'une partie du tractus urinaire, - Abscès péri ou intra-rénal, - Clairance créatinine ≤ 30 ml/min, - Infection due à un germe à Gram positif, - Infection due à un germe à Gram négatif résistant à CAZ-AVI ou à doripénème, - Infection avec plus de 2 germes identifiés.
Groupes de traitement	<p>Randomisation 1:1</p> <p>Stratification par type d'infection à l'inclusion (pyélonéphrite / infection urinaire compliquée sans pyélonéphrite) et par région (Europe de l'Ouest/Amérique du Nord, Europe de l'Est, Reste du monde).</p> <ul style="list-style-type: none"> - CAZ-AVI (2 g de CAZ + 500 mg d'AVI) 3 fois par jour en perfusion de 2 h ; - Doripénème (500 mg) 3 fois par jour en perfusion de 1 h. <p>Durée du traitement : 5 à 14 jours. En cas d'insuffisance rénale, adaptation des doses.</p>
Critère de jugement principal	<p>Proportion de patients ayant une réponse microbiologique favorable lors de la visite d'évaluation (21 à 25 jours après le début du traitement) dans la population en mMITT.</p> <p>La réponse microbiologique favorable était définie par une culture urinaire comportant moins de 10^4 CFU/ml du germe identifié à l'inclusion et l'absence de bactériémie.</p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients ayant une réponse microbiologique favorable dans la population en mMITT et eME à la fin du traitement (EOT) et à la fin du suivi J45-J52 (LFU). - Proportion de réponse microbiologique favorable par patient lors de la visite d'évaluation (TOC) pour les patients infectés par des germes résistant à la ceftazidime dans la population en mMITT. - Tolérance avec évaluation des événements indésirables (EI), des événements indésirables graves (SAE), décès, raisons d'arrêt du traitement à l'étude.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>La taille de l'échantillon a été calculée pour fournir avec une puissance de 95% une marge de non-infériorité de 12,5%. En prenant comme hypothèse l'atteinte d'un taux de guérison de 73,5% dans la population en mMITT, 85% des patients randomisés analysés dans la population en mMITT, 482 patients par groupe étaient nécessaires.</p> <p>Le nombre de patients à inclure était de 964 au total. 1033 patients ont été randomisés (516 dans le groupe CAZ-AVI et 517 dans le groupe doripénème).</p>
Analyse statistique	<p>CAZ-AVI était considéré comme non inférieur au traitement de comparaison si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les taux de réponse microbiologiques favorables de CAZ-AVI et doripénème était supérieure à -12,5%.</p> <p>Populations analysées :</p> <p>Population en mMITT (ITT modifiée microbiologique) : ensemble des patients randomisés avec diagnostic d'infection urinaire compliquée ayant une culture urinaire positive à l'inclusion (> 10^5 CFU/ml d'un pathogène à Gram négatif) (un patient identifié avec un</p>

pathogène à Gram positif ou a priori non sensible aux 2 traitements à l'étude, par ex. *Acinetobacter*, ...était exclu de cette population d'analyse).

- Population microbiologiquement évaluable (ME) correspondait à un sous-groupe de la population mMITT ayant reçu au moins 48 heures de traitement ou moins de 48 heures en cas d'arrêt de traitement pour événement indésirable. Le ou les germes identifiés devaient être sensibles aux 2 traitements à l'étude.
- Population microbiologiquement évaluable étendue (eME) correspondait à un sous-groupe de la population ME ; la sensibilité des souches identifiées n'était pas prise en compte.
- Population de tolérance comprenait tous les patients ayant reçu du traitement à l'étude.

Aucune analyse n'a été prévue dans la population per protocole, cependant les analyses réalisées dans les populations ME peuvent être considérées comme conservatrices.

Résultats :

Parmi les patients randomisés (1033), 223 (21,6%) n'ont pas été inclus dans l'analyse mMITT (123 dans le groupe CAZ-AVI et 100 dans le groupe doripénème), dont 207 pour cause de culture urinaire $\leq 10^5$ UFC/ml bactéries à Gram négatif.

Les différentes populations analysées sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Populations prises en compte dans l'analyse

	CAZ-AVI	Doripénème
Randomisés	516	517
mMITT	393	417
ME	286	298
eME	292	311

Caractéristiques des patients

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et médicales des patients ont été similaires dans les 2 groupes de traitement.

L'âge médian des patients inclus a été de 55 ans (32,1% ≥ 65 ans) et la majorité était des femmes (70%). Le type d'infection le plus fréquemment traité a été la pyélonéphrite aigue sans facteur de complication (62,1%), suivie par l'IUc sans pyélonéphrite (28,0%) et la pyélonéphrite aigue avec au moins un facteur de complication (9,9%). Une bactériémie a été présente chez 8,8% des patients et 90% des patients avaient une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère.

Escherichia coli a été l'agent pathogène le plus fréquemment identifié dans les cultures (74%). Les infections à Enterobacteriaceae BLSE+ (19%) et à *Pseudomonas aeruginosa* (5%) ont été peu fréquentes. Les principales souches identifiées dans les urines lors de l'inclusion des patients (population en mMITT) sont regroupées dans le tableau 8.

Tableau 8 : souches identifiées dans les urines lors de l'inclusion (mMITT)

	CAZ-AVI n = 393 n (%)*	Doripénème n = 417 n (%)*
Enterobacteriaceae	376 (95,7)	396 (95,0)
<i>Escherichia coli</i>	292 (74,3)	306 (73,4)
Enterobacteriaceae BLSE+	73 (18,6)	82 (19,7)
Germes à Gram négatif autre qu'Enterobacteriaceae	18 (4,6)	21 (5,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18 (4,6)	20 (4,8)

*La somme des pourcentages est supérieure à 100 ; certaines infections comportaient plusieurs germes.

Critère de jugement principal

La non-inferiorité (seuil delta = 12,5%) de CAZ-AVI versus le doripénème a été démontrée dans la population mMITT (77,4% versus 71,0%, différence 6,4%, IC_{95%} = [0,33 ; 12,36]).

Les résultats dans les sous-groupes ont été consistants avec ceux de l'analyse principale, notamment pour le sexe, l'âge, le type d'infection à l'inclusion, la présence de facteurs de complication, la présence de bactériémie.

► Critères secondaires de jugement

Les résultats sur les critères secondaires ont été consistants avec ceux de l'analyse principale (Tableaux 9 et 10).

Tableau 9 : patients avec une réponse microbiologiquement favorable

	CAZ-AVI n/N (%)	Doripénème n/N (%)	Différence % [IC 95%]
mMITT			
EOT	374/393 (95,2)	395/417 (94,7)	0,4 [-2,70 ; 3,56]
LFU	268/393 (68,2)	254/417 (60,9)	7,3 [0,68 ; 13,81]
eME			
EOT	335/336 (99,7)	369/371 (99,5)	0,2 [-1,17 ; 1,68]
TOC	243/292 (83,2)	236/311 (75,9)	7,3 [0,88 ; 13,74]
LFU	184/251 (73,3)	173/272 (63,6)	9,7 [1,72 ; 17,55]

*EOT : à la fin du traitement, TOC : 21-25 jours après le début du traitement, LFU : à la fin du suivi (J45 –J52)

Tableau 10 : réponse microbiologique au TOC en fonction de la résistance initiale à CAZ (CAZ-S et CAZ-R) (mMITT)

	CAZ-AVI n/N (%)	Doripénème n/N (%)	Différence %	[IC95%]
Toutes (CAZ-S)	254/311 (81,7)	228/312 (73,1)	8,6	[2,03 ; 15,14]
Toutes (CAZ-R)	48/75 (64)	51/85 (60)	4,0	[-11,11 ; 18,81]
<i>Enterobacteriaceae</i> (CAZ-S)	247/301 (82,1)	217/297 (73,1)	9,0	[2,32 ; 15,66]
<i>Enterobacteriaceae</i> (CAZ-R)	43/68 (63,2)	46/79 (58,2)	5,0	[-10,87 ; 20,50]
Non- <i>Enterobacteriaceae</i> (CAZ-S)	7/10 (70,0)	11/15 (73,3)	-3,3	[-40,10 ; 30,94]
Non- <i>Enterobacteriaceae</i> (CAZ-R)	5/7 (71,4)	5/6 (83,3)	-11,9	[-54,78 ; 37,60]

8.1.3 Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif résistantes

Etude REPRISE ⁹	
Type d'étude	Etude de phase III, contrôlée, randomisée, ouverte.
Objectif principal de l'étude	Evaluer la réponse clinique par patient de CAZ-AVI versus le meilleur traitement antibiotique disponible (BAT) dans le traitement d'infections due à des bactéries CAZ-résistantes lors de la visite d'évaluation 7 à 10 jours après la dernière perfusion (TOC).
Date et durée	Du 7 janvier 2013 au 29 septembre 2014
Cadre de l'étude	53 centres, répartis dans 16 pays (80,5% des patients en Europe de l'Est, 4,8% en Europe de l'Ouest et Amérique du Nord, 14,7% dans le reste du monde).
Méthode	
Critères d'inclusion	<p>Patients hospitalisés, âgés de 18 ans à 90 ans, porteur d'une infection dont le pathogène responsable est une bactérie à Gram négatif isolée d'une culture dans les 5 jours précédant l'inclusion dans l'essai et résistant à la ceftazidime (CAZ-R) (la résistance était définie comme intermédiaire ou résistant avec la méthodologie CLSI et résistant avec EUCAST).</p> <p>Pour les patients avec une IIAc :</p> <p>Le diagnostic d'infection intra-abdominale compliquée, reposait sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • En per opératoire, l'isolement du pathogène à partir de : <ul style="list-style-type: none"> - cholécystite avec rupture gangréneuse ou perforation ou progression de l'infection au-delà de la paroi de la vésicule biliaire, - maladie diverticulaire avec perforation ou abcès, - perforation appendiculaire ou abcès péri-appendiculaire,

	<ul style="list-style-type: none"> - perforation gastrique ou duodénale (chirurgie plus de 24h après la perforation), - perforation traumatique de l'intestin (chirurgie plus de 12h après la perforation), - péritonite secondaire (excluant les péritonites spontanées infectieuses avec cirrhose ou ascite chronique), - péritonite tertiaire, - abcès intra-abdominal (y compris, du foie ou de la rate si extension au-delà de l'organe avec évidence de diffusion intrapéritonéale). <ul style="list-style-type: none"> • et la présence d'au moins un signe/symptôme de chaque groupe : <ul style="list-style-type: none"> - groupe A : température >38°C, température <35°C, GB >12 000/mm³, frissons, - groupe B : douleur abdominale, nausées, vomissements, sensibilité à la palpation, défense. <p><u>Pour les patients avec une IUc :</u> Dans les 5 jours précédant l'entrée dans l'étude : culture urinaire positive ($\geq 10^5$ UFC/ml pour un pathogène à Gram négatif responsable d'infections urinaires, connu pour être CAZ-R) accompagnée d'une pyurie (> 10 globules blancs par champs).</p> <p>La pyélonéphrite aigue ou l'infection urinaire basse compliquée sans pyélonéphrite étaient définis par les caractéristiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pyélonéphrite aigue : définie par une douleur du flanc (survenue ou aggravée dans les 7 jours précédant l'inclusion ou sensibilité costo-vertébrale avec l'un des signes/symptômes suivants : température > 38°C, nausées et/ou vomissements, • IU basse compliquée avec au moins 2 symptômes qualifiants (dont au moins 1 dans le groupe A) et au moins un facteur de complication : • Symptômes qualifiant : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe A : dysurie, impériosités, pollakiurie et/ou douleur sus-pubienne, - Groupe B : température >38°C, nausées et/ou vomissements, □ Facteurs de complication : <ul style="list-style-type: none"> • Antécédents de rétention urinaire (Homme), - Uropathie obstructive, prévue pour être levée médicalement ou chirurgicalement avant la fin du traitement IV, - Anomalie fonctionnelle ou anatomique du tractus urogénital, - Utilisation intermittente de cathétérisation de la vessie ou cathétérisation de la vessie > 48 h avant le diagnostic d'IUc, - Procédure urogénitale (cystoscopie ou chirurgie urogénitale) dans les 7 jours précédant l'inclusion dans l'étude.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Score APACHE II > 30 (patient ayant une IUc), • Infection due à un germe à Gram négatif connu pour être résistant à CAZ-AVI, • Insuffisance rénale sévère, • Immunodépression (neutrophiles < 500/mm³), <ul style="list-style-type: none"> • Liés à l'IIAc : <ul style="list-style-type: none"> - Cholécystite simple ou gangrenée, sans rupture, - Appendicite simple, - Cholangite suppurative aigue, - Pancréatite nécrosante infectée ou abcès pancréatique, - Abcès de la paroi ou obstruction/ischémie intestinale sans perforation, - Greffé du foie, du pancréas ou grêle, - Chirurgie abdominale en plusieurs temps, - Allergie au métronidazole. • Lié à l'IUc : <ul style="list-style-type: none"> - Infection avec plus de deux germes identifiés, - Greffé rénal, - Obstruction suspectée ou connue d'une partie de l'arbre urinaire, - Dérivation urinaire permanente.
Groupes de traitement	<p>Randomisation 1:1 Stratification par diagnostic à l'inclusion (IIAc/IUc), et par région (Europe de l'Ouest/Amérique du Nord, Europe de l'Est, reste du monde)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe étudié : 2 g de CAZ + 500 mg d'AVI 3 fois par jour en perfusion de 2 h. <p>En cas de diagnostic d'IIAc, ajout du MTZ, 500 mg 3 fois par jour, en perfusion de 1 h ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe contrôle : meilleur traitement antibiotique disponible, basé sur le standard de soin de l'investigateur et les recommandations locales (BAT). <p>Options préférées pour les IIAc : méropénème, imipénème, doripénème, tigécycline et colistine (si colistine choisie, MTZ à ajouter pour les IIAc) et pour les IUc : méropénème, imipénème, doripénème et colistine.</p> <p>En cas d'insuffisance rénale, adaptation des doses.</p>

Critère de jugement principal	Proportion de patients avec une réponse clinique favorable dans la population en mMITT lors de la visite d'évaluation (7 à 10 jours après la dernière perfusion).
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients avec une réponse microbiologique favorable lors de l'évaluation (TOC) dans la population en mMITT - Proportion de patients guéris cliniquement par pathogène (<i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella spp</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) et par diagnostic d'entrée (IIAc/ IUc), lors de la visite d'évaluation (TOC) dans la population en mMITT et eME. - Evénements indésirables (EI), des événements indésirables graves (EIG) : incidence, sévérité. - Taux de mortalité à J28 dans les populations en mMITT et eME.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Environ 400 patients hospitalisés devaient être inclus dans l'étude (200 par groupe). Compte tenu de la difficulté à recruter un grand nombre de patients infectés par un pathogène à Gram négatif, il n'y a pas eu de calcul formel du nombre de patients nécessaires. La taille de l'échantillon est basée sur des considérations pratiques.</p> <p>333 patients ont été randomisés (165 dans le groupe CAZ-AVI et 168 dans le groupe BAT).</p>
Analyse statistique	<p>Le critère principal a été évalué en calculant l'intervalle de confiance bilatéral à 95% de la proportion de patients cliniquement guéris à la visite d'évaluation (TOC) dans chaque groupe, dans la population en mMITT. Aucune comparaison statistique formelle entre les groupes de traitement n'a été prévue.</p> <p>Les mêmes méthodes ont été utilisées pour les critères secondaires.</p> <p>Populations analysées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La population en mMITT (ITT modifiée microbiologique) utilisée pour l'évaluation du critère principal correspondait aux patients ayant un diagnostic d'IIAc ou d'IUc avec un germe à Gram négatif résistant à la ceftazidime à la culture à l'entrée dans l'étude et ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude. - La population microbiologiquement évaluable étendue (eME) correspondait à un sous-groupe de la population mMITT ayant reçu au moins 5 jours de traitement ou moins de 48 heures en cas d'arrêt de traitement pour événement indésirable. - La population de tolérance comprenait tous les patients ayant reçu le traitement à l'étude.

Résultats :

Les différentes populations analysées sont résumées dans le tableau 11. La majeure partie des patients randomisés présentaient une infection urinaire compliquée (91,9% ; 306/333 patients) plutôt qu'une infection intra-abdominale compliquée (8,1% ; 27/333 patients).

Tableau 11 : populations prises en compte dans l'analyse

	IIAc		IUc		IIAc + IUc	
	CAZ-AVI ±MTZ	BAT	CAZ-AVI	BAT	CAZ-AVI*	BAT
Randomisés	12	15	153	153	165	168
Tolérance	12	15	152	153	164	168
mMITT	10	11	144	137	154	148
eME au TOC	8	5	131	124	139	129

*plus MTZ pour les IIAc

Trente et un patients randomisés ont été exclus de l'analyse (11 dans le groupe CAZ-AVI et 20 dans le groupe BAT), tous l'ont été car le germe identifié par le laboratoire local comme résistant n'a pas été confirmé par le laboratoire central.

► Caractéristiques des patients

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient comparables entre les deux groupes de traitement.

L'âge médian des patients inclus était de 65 ans (53% ≥ 65 ans) et 55% des patients étaient des hommes. Le statut rénal était normal ou au stade d'insuffisance rénal légère pour 82% des patients.

Les infections intra-abdominales compliquées les plus fréquentes étaient les cholécystites (29%) et les abcès intra-abdominaux (29%), suivi par les péritonites secondaires (24%).

Les infections urinaires basses compliquées sans pyélonéphrite représentaient 55% des patients ayant une infection urinaire compliquée. Les pyélonéphrites représentaient 45%.

Parmi les patients randomisés dans le groupe BAT, 97% ont reçu un carbapénème, dont 96% en monothérapie.

Les souches identifiées lors de l'inclusion des patients (population mMITT) sont regroupées dans le tableau 12.

Tableau 12 : principales souches identifiées lors de l'inclusion des patients (mMITT)

	IIAc		IUc	
	CAZ-AVI ± MTZ n = 10 n (%)	BAT n = 11 n (%)	CAZ-AVI n = 144 n (%)	BAT n = 137 n (%)
Enterobacteriaceae	9 (90)	11 (100)	131 (91)	132 (96)
<i>Escherichia coli</i>	4 (40)	6 (55)	59 (41)	57 (42)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (50)	3 (27)	55 (38)	65 (47)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (30)	1 (9)	8 (6)	6 (4)
Gram négatif autre qu'Enterobacteriaceae				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (10)	1 (9)	14 (10)	5 (4)

► Critère de jugement principal

Les résultats à la visite d'évaluation (7 à 10 jours après la fin du traitement) dans la population (mMITT) ont été similaires dans les deux groupes de traitement en terme de réponse clinique favorable : 90,9 %, IC95% [85,6 ; 94,7] pour le groupe CAZ-AVI versus 91,2 %, IC95% [85,9 ; 95,0] pour le groupe BAT.

Le tableau 13 résume les résultats sur le critère principal de jugement.

Tableau 13 : Réponse clinique favorable à la visite d'évaluation (TOC) (mMITT)

	IIAc n/N (%) [IC 95%]		IUc n/N (%) [IC 95%]		IIAc + IUc n/N (%) [IC 95%]	
	CAZ-AVI*	BAT	CAZ-AVI	BAT	CAZ-AVI*	BAT
Réponse favorable	8/10 (80,0) [49,7 – 95,6]	6/11 (54,5) [27,0 – 80,0]	132/144 (91,7) [86,3 – 95,4]	129/137 (94,2) [89,3 – 97,2]	140/154 (90,9) [85,6 – 94,7]	135/148 (91,2) [85,9 – 95,0]

* ± MTZ pour les patients ayant une IIAC

► Critères secondaires de jugement

Les résultats sur les critères secondaires ont été consistants avec ceux de l'analyse principale (Tableau 14 et 15)

Tableau 14 : Réponse microbiologique (éradication) à la visite d'évaluation (TOC) dans la population mMITT

IIAc n/N (%) [IC 95%]		IUc n/N (%) [IC 95%]		IIAc + IUc n/N (%) [IC 95%]	
CAZ-AVI*	BAT	CAZ-AVI	BAT	CAZ-AVI*	BAT
8/10 (80) [49,7 – 95,6]	6/11 (54,5) [27,0 – 80,0]	118/144 (81,9) [75,1 – 87,6]	88/137 (64,2) [56,0 – 71,9]	126/154 (81,8) [75,2 – 87,3]	94/148 (63,5) [55,6 – 70,9]

* ± MTZ pour les patients ayant une IIAC

Tableau 15 : Guérison clinique par principaux pathogènes au TOC (mMITT)

	CAZ-AVI* n/N (% ; [IC 95%])	BAT n/N (% ; [IC 95%])
Pathogène à Gram négatif IIAC	8/10 (80,0 ; [49,7 - 95,6])	6/11 (54,5 ; [27,0 - 80,0])
Pathogène à Gram négatif IUc	132/144 (91,7 ; [86,3 - 95,4])	129/137 (94,2 ; [89,3 - 97,2])
<i>Enterobacteriaceae</i>		
<i>Escherichia coli</i> IIAC	3/4	2/6
<i>Escherichia coli</i> IUc	53/59 (89,8 ; [80,2 - 95,6])	54/57 (94,7 ; [86,6 - 98,5])
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IIAC	3/5	2/3
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IUc	54/55 (98,2 ; [91,8 - 99,8])	61/65 (93,8 ; [86,0 - 97,9])
Gram négatif autre qu' <i>Enterobacteriaceae</i>		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IIAC	1/1	1/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IUc	12/14 (85,7 ; [61,5 - 96,9])	5/5 (100 ; [62,1 - 100])

* ± MTZ pour les patients ayant une IIAC

8.1.4 Pneumonies nosocomiales

L'efficacité clinique de CAZ-AVI dans les pneumonies nosocomiales doit être démontrée dans l'étude clinique REPROVE. Cette étude a fait l'objet d'un communiqué de presse¹¹ annonçant des résultats positifs. REPROVE était une étude clinique de phase III randomisée en double aveugle ayant inclus 879 patients et dont le comparateur était le méropénème.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des trois études cliniques de phase III

Etude RECLAIM

Parmi les 1 066 patients randomisés, 1 058 ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans l'analyse de tolérance (529 dans chaque groupe).

La durée médiane d'exposition est de 7 jours dans le groupe CAZ-AVI et 8 jours dans le groupe méropénème.

Etude RECAPTURE

Parmi les 1 033 patients randomisés, 1 020 ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans l'analyse de tolérance (511 dans le groupe CAZ-AVI et 509 dans le groupe doripénème).

La durée médiane d'exposition est de 7 jours dans le groupe CAZ-AVI et 8 jours dans le groupe doripénème.

Etude REPRISE

Parmi les 333 patients randomisés, 332 ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans l'analyse de tolérance (164 dans le groupe CAZ-AVI et 168 dans le groupe BAT).

La durée médiane d'exposition dans les IIAC est de 10,5 jours dans le groupe CAZ-AVI + MTZ et 12 jours dans le groupe BAT. Elle a été de 10 jours dans les IUc dans les 2 groupes de traitement.

Le profil de tolérance apparaît comparable dans les différentes études et autorise leur analyse de façon groupée.

¹¹ <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2016/AstraZenecas-antibiotic-Zavicefta-met-primary-endpoints-in-Phase-III-trial-for-treatment-of-hospital-acquired-pneumonia-21072016.html>

Incidence des événements indésirables (EI) : analyse groupée des trois études

Le nombre de patients ayant rapportés des événements indésirables (EI) et des événements indésirables graves (EIG) a été comparable entre les 2 groupes de traitement des 3 études.

Tableau 16 : patients avec des événements indésirables à la fin du suivi (LFU)

	CAZ-AVI ± MTZ* n = 1204 Résultats groupés des études RECLAIM, RECAPTURE et REPRISE	Méropénème n = 529 Etude RECLAIM	Doripénème n = 509 Etude RECAPTURE	BAT n = 168 Etude REPRISE
Nombre de patients avec EI n (%)	479 (39,8)	227 (42,9)	158 (31,0)	66 (39,3)
Nombre de patients avec EIG n (%)	72 (6,0)	40 (7,6)	12 (2,4)	10 (6,0)
Nombre de patients avec sortie d'essai liée à un EI n (%)	22 (1,8)	7 (1,3)	6 (1,2)	2 (1,2)
Nombre de décès n (%)	16 (1,3)	8 (1,5)	0	4 (2,4)

* ± MTZ pour les patients ayant une IIAC

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été d'ordre digestif. La plupart des EI ont été d'intensité légère ou modérée.

Tableau 17 : nombre de patients avec EI ayant une fréquence supérieure ou égale à 2% à la dernière visite de suivi

n (%)	CAZ-AVI ± MTZ* n = 1204 Résultats groupés des études RECLAIM, RECAPTURE et REPRISE	Méropénème n = 529 Etude RECLAIM	Doripénème n = 509 Etude RECAPTURE	BAT n = 168 Etude REPRISE
Nausées	59 (4,9)	24 (4,5)	10 (2,0)	10 (6,0)
Diarrhée	59 (4,9)	17 (3,2)	6 (1,2)	8 (4,8)
Céphalées	56 (4,7)	9 (1,7)	40 (7,9)	12 (7,1)
Vomissements	30 (2,5)	10 (1,9)	N.C.	3 (1,8)
Fièvre	28 (2,3)	24 (4,5)	N.C.	2 (1,2)

* ± MTZ pour les patients ayant une IIAC

Tableau 18 : fréquence des événements indésirables d'intérêt particulier

	CAZ-AVI ± MTZ* n = 1204 Résultats groupés des études RECLAIM, RECAPTURE et REPRISE	Méropénème n = 529 Etude RECLAIM	Doripénème n = 509 Etude RECAPTURE	BAT n = 168 Etude REPRISE
Atteinte hépatique n (%)	14 (1,1)	8 (1,5)	5 (1,0)	0 (0)
Diarrhée n (%)	61 (5,1)	18 (3,4)	6 (1,2)	9 (5,9)
Diarrhée à <i>Clostridium difficile</i>	4 (0,3)	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,6)
Hypersensibilité/anaphylaxie n (%)	37 (3,1)	16 (3,0)	10 (2,0)	5 (3,0)
Atteinte hématologique n (%)	19 (1,6)	15 (2,8)	3 (0,6)	1 (0,6)
Atteinte rénale n (%)	16 (1,3)	3 (0,6)	0 (0)	2 (1,2)

Vingt-huit patients sont décédés durant les études, 16 dans le groupe CAZ-AVI ± MTZ et 12 dans les groupes témoins. Aucun décès n'a été attribué au traitement.

8.2.2 Résumé du profil de tolérance selon le RCP en vigueur

Résumé du profil de sécurité

Dans six études cliniques de phase II et de phase III, 1588 patients adultes ont été traités par ZAVICEFTA. Les effets indésirables les plus fréquents survenus chez $\geq 5\%$ des patients traités par ZAVICEFTA ont été un test direct de Coombs positif (fréquence $> 10\%$), des nausées et des diarrhées. Les nausées et la diarrhée ont été généralement d'intensité légère ou modérée.

Se reporter au RCP pour plus de précisions sur la liste tabulée des effets indésirables rapportés avec la ceftazidime seule et/ou identifiés au cours des études cliniques de phase II et de phase III menées avec Zavicefta.

8.2.3 PGR

Les risques importants listés dans le PGR européen (version 1.0 en date du 26 avril 2016) sont les suivants :

- Risques identifiés importants :

- Diarrhée à *Clostridium difficile*
- Anaphylaxie et autres réactions graves d'hypersensibilité

- Risques potentiel importants :

- Hépatotoxicité
 - Surinfection (bactérienne ou fongique)
 - Développement de résistances bactériennes
 - Chez les patients avec une altération de la fonction rénale, risque de séquelles neurologiques quand la dose n'est pas convenablement réduite
- Les informations manquantes importantes listées dans ce PGR sont les suivantes :
- Exposition pendant la grossesse
 - Exposition pendant l'allaitement
 - Altération de la fonction hépatique préexistante
 - Insuffisance rénale sévère préexistante y compris lors d'hémodialyse, de dialyse péritonéale ou tout autre traitement de suppléance rénale
 - Exposition chez la population immunodéprimée

08.3 Résumé & discussion

8.3.1 Infections intra-abdominales compliquées

L'efficacité de l'association fixe ceftazidime/avibactam (ZAVICEFTA), administrée à la dose de 2 g/0,5 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 2 heures, associé au métronidazole (500 mg toutes les 8 heures par perfusion IV de 1 heure), a été évaluée dans une étude clinique de phase III (étude RECLAIM) contrôlée, randomisée, double aveugle, évaluant sa non-infériorité sur le méropénème à la dose de 1 g toutes les 8 heures en perfusion IV de 30 minutes pendant 5 à 14 jours.

L'âge médian des patients inclus a été de 51 ans (dont 24% ≥ 65 ans). Les infections traitées étaient dans environ 41% des cas des perforations appendiculaires ou des abcès péri-appendiculaires et les germes isolés majoritairement des entérobactéries. Seulement 3,5% des patients avait une bactériémie concomitante, et environ 87 % des sujets avaient un score APACHE II < 10 (médiane = 6), reflétant ainsi des infections de faible niveau de gravité.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de guérison clinique lors de la visite d'évaluation (28 à 35 jours après le début du traitement) dans la population cliniquement évaluable (CE).

La non-infériorité (seuil delta = 12,5 %) a été démontrée dans la population CE (91,7% versus 92,5%, différence -0,8%, $IC_{95\%} = [-4,61 ; 2,89]$) et confirmée dans la population MITT (82,5% versus 84,9%, différence -2,4%, $IC_{95\%} = [-6,90 ; 2,10]$).

Les résultats de l'analyse en sous-groupe sur la population MITT ont été consistants avec ceux de l'analyse principale, excepté pour les patients ayant une insuffisance rénale modérée à l'inclusion (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min) pour lesquels la réponse a été en faveur du groupe méropénème (48,8 % versus 74,4 % ; différence de -25,6%, IC95% : [-44,53 ; -4,78]).

A noter que selon le RCP, des décès sont survenus chez 2,1 % (18/857) de l'ensemble des patients ayant reçu ZAVICEFTA et du métronidazole et chez 1,4 % (12/863) de ceux ayant reçu du méropénème. Dans le sous-groupe de patients ayant à l'inclusion une ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min, des décès sont survenus chez 16,7 % (9/54) des patients ayant reçu ZAVICEFTA et du métronidazole et chez 6,8 % (4/59) des patients ayant reçu du méropénème. Les patients avec une ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min ont reçu une dose plus faible de ZAVICEFTA que celle actuellement recommandée pour les patients de ce sous-groupe.

La pertinence clinique et la transposabilité de ces résultats sont limitées dans les infections intra-abdominales sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes relevant d'un traitement par un antibiotique de la classe des carbapénèmes.

8.3.2 Infections urinaires compliquées

L'efficacité de l'association fixe ceftazidime/avibactam (ZAVICEFTA), administrée à la dose de 2 g/0,5 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 2 heures, a été évaluée dans une étude clinique de phase III (étude RECAPTURE) contrôlée, randomisée, double aveugle, évaluant sa non-infériorité sur le doripénème à la dose de 0,5 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 1 heure pendant 5 à 14 jours.

L'âge médian des patients inclus était de 55 ans (dont 32,1 % ≥ 65 ans) et 30,2% étaient des hommes. Les infections traitées étaient majoritairement (62% des cas) des pyélonéphrites sans facteur de complication. Les germes isolés étaient majoritairement des entérobactéries, dont *Escherichia coli* dans 74% des cas. Les infections à Enterobacteriaceae BLSE+ (19%) et à *Pseudomonas aeruginosa* (5%) ont été peu fréquentes. Une bactériémie a été observée chez 8,8% des patients et 90% des patients avaient une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de guérison microbiologique lors de la visite d'évaluation (21 à 25 jours après le début du traitement) dans la population mMITT.

La non-infériorité (seuil delta = 12,5 %) a été démontrée dans la population mMITT, avec un pourcentage de guérison microbiologique de 77,4 % pour le groupe CAZ-AVI versus 71,0% pour le groupe doripénème (différence de 6,4%, IC_{95%} [0,33 ; 12,36]). Les résultats sur les critères secondaires (notamment la réponse microbiologique dans les populations microbiologiquement évaluables) ont été consistants avec ceux de l'analyse principale.

La pertinence clinique et la transposabilité de ces résultats est limitée dans les infections urinaires sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes relevant d'un traitement par un antibiotique de la classe des carbapénèmes.

8.3.3 Infections dues à des bactéries aérobies Gram négatif résistantes

L'efficacité de l'association fixe ceftazidime/avibactam (ZAVICEFTA), administrée à la dose de 2 g/0,5 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 2 heures, a été évaluée dans une étude clinique de phase III (étude REPRISÉ) contrôlée, randomisée, ouverte, évaluant ZAVICEFTA versus le meilleur traitement antibiotique disponible (BAT) dans le traitement d'infections due à des bactéries à Gram négatif isolées d'une culture dans les 5 jours précédant l'inclusion dans l'essai et résistant à la ceftazidime.

Aucune comparaison statistique formelle entre les groupes de traitement n'a été prévue dans cette étude.

La majorité des patients avaient une infection urinaire compliquée (306/333) plutôt qu'une infection abdominale compliquée (27/333). L'âge médian des patients était de 65 ans et 55% étaient des hommes. Les infections intra-abdominales compliquées étaient plus fréquemment des cholécystites (29 %), des abcès intra-abdominaux (29 %) ou des péritonites secondaires (24 %). Les infections urinaires basses compliquées étaient majoritaires (55%) parmi les infections urinaires compliquées, les pyélonéphrites représentaient 45%. Parmi les patients du groupe BAT, 97 % ont été traités par carbapénème.

Les résultats à la visite d'évaluation (7 à 10 jours après la fin du traitement) dans la population (mMITT) ont été similaires dans les deux groupes de traitement (90,9 %, IC_{95%}= [85,6 ; 94,7] de réponse favorable pour le groupe ZAVICEFTA versus 91,2 % dans le groupe contrôle IC_{95%}= [85,9 ; 95,0]).

La pertinence clinique et la transposabilité de ces résultats sont limitées dans les infections sévères dues à des bactéries multirésistantes relevant d'un traitement par un antibiotique de la classe des carbapénèmes, ainsi que dans les infections dues à des bactéries résistantes aux carbapénèmes dont la bêta-lactamase peut être inhibée par l'avibactam (OXA-48, KPC).

8.3.4 Pneumonies nosocomiales

L'activité antibactérienne, les caractéristiques pharmacocinétiques et l'expérience avec la ceftazidime seule ; ainsi que les résultats de l'étude REPROVE transmises par communiqué de presse suggèrent l'efficacité de ZAVICEFTA dans le traitement des pneumonies nosocomiales. Ces résultats devront être confirmés lors de la présentation du rapport de l'étude REPROVE.

8.3.5 Tolérance

La tolérance a été satisfaisante dans les différentes études et compatible avec celui des antibiotiques de la classe des Bêta-lactamines. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 3 % dans les essais de phase III groupés) survenus chez les patients recevant ZAVICEFTA (\pm métronidazole) ont été les nausées (7%), la diarrhée (5%), les céphalées (5%), les vomissements (2,5%) et la fièvre (2,3%) et ont été de sévérité légère ou modérée. Un test direct de Coombs positif a été également fréquemment rapporté ($> 10\%$).

En conclusion, l'efficacité de l'association ceftazidime/avibactam (2 g/0,5 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 2 heures) a été démontrée uniquement dans le traitement des infections urinaires (incluant les pyélonéphrites) et les infections intra-abdominales, de gravité modérée à faible.

Son utilisation pour traiter les patients présentant une pneumonie nosocomiale (PN), dont une pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; et pour traiter les patients présentant des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif pour qui les options thérapeutiques sont limitées, est fondée sur l'expérience avec la ceftazidime seule et sur les analyses de la relation pharmacocinétique-pharmacodynamique de la ceftazidime/avibactam.

L'efficacité clinique n'a pas été établie vis-à-vis des bactéries pathogènes à Gram négatif suivantes qui sont pertinentes au regard des indications approuvées, même si des études in vitro suggèrent que ces bactéries devraient être sensibles à la ceftazidime/avibactam en l'absence de mécanisme de résistance acquis : *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Serratia marcescens*. Par ailleurs, les données in vitro montrent que les espèces suivantes ne sont pas sensibles à la ceftazidime/avibactam : *Staphylococcus aureus* (sensible et résistant à la méticilline), *Bactéries anaérobies*, *Enterococcus spp*, *Stenotrophomonas maltophilia* et *Acinetobacter spp*.

Des mises en gardes ont été incluses dans le RCP concernant les limites des données cliniques et les effets indésirables d'intérêt particulier inclus dans le PGR. (Cf. RCP rubrique 4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

Compte tenu des caractéristiques du produit, des données d'efficacité et de tolérance disponibles, ainsi que l'expérience clinique avec la ceftazidime seule, il est attendu un impact de ZAVICEFTA sur la morbi-mortalité des patients traités.

En conséquence, ZAVICEFTA apporte une réponse au besoin médical identifié. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

08.4 Programme d'études

Dans le cadre du PAES (étude d'efficacité post-autorisation), l'étude REPROVE (D4281C0001) - étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, versus placebo, menée en groupes parallèles, comparant ceftazidime/avibactam et méropénème - va permettre de compléter les données d'efficacité, de sécurité et de tolérance de ceftazidime/avibactam dans le traitement des pneumonies nosocomiales, y compris les pneumonies acquises sous ventilation mécanique chez des patients adultes hospitalisés. Le rapport d'étude finale devra être soumis d'ici fin 2016.

Par ailleurs dans le cadre du développement pédiatrique, les études suivantes (EMA-001313-PIP01-12-M04/ 30 octobre 2015) sont en cours :

Numéro étude	Description	Indications concernées	Date de fin avant :
Etude 1	Développement d'un flacon à usage unique avec une concentration adaptée à l'âge	IIAc, IVUc, PN, infections dues à des bactéries à Gram négatif	Décembre 2021
Etude D4280C0015	Etude randomisée en aveugle versus substance active, évaluant la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'association ceftazidime/avibactam chez les enfants de 3 mois à 18 ans présentant une infection intra abdominale compliquée (IIAc)	IIAc	Décembre 2017
Etude D4280C0016	Etude randomisée en aveugle versus substance active, évaluant la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'association ceftazidime/avibactam chez les enfants de 3 mois à 18 ans présentant une infection des voies urinaires compliquée (IVUc)	IVUc	Septembre 2017
Etude D4280C0017	Etude en ouvert, randomisée versus substance active, évaluant la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'association ceftazidime/avibactam chez les enfants de moins de 3 mois présentant un sepsis d'apparition tardive	IIAc, IVUc, PN, infections dues à des bactéries à Gram négatif	Décembre 2019
Etude D4280C0028	Etude en ouvert, évaluant la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'association ceftazidime/avibactam chez les enfants de 3 mois à 18 ans présentant une pneumonie nosocomiale (dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique) documentée ou suspectée et recevant un autre traitement antibiotique systémique.	PN	Décembre 2020
Etude CAZ-MS-PED 02	Etude de recherche de dose à l'aide de modèles PK/PD dans les groupes d'âge de patients pédiatriques présentant une pneumonie nosocomiale ou des infections dues à des bactéries à Gram négatif.	PN, infections dues à des bactéries à Gram négatif	Mars 2018
Etude CAZ-MS-PED 04	Etude d'extrapolation aux patients pédiatriques présentant une pneumonie nosocomiale ou des infections dues à des bactéries à Gram négatif, des données d'efficacité et de sécurité d'emploi de l'association ceftazidime/avibactam à partir des études de phase III conduites chez les adultes et à partir du programme pédiatrique.	PN, infections dues à des bactéries à Gram négatif	Juin 2021

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 Infections intra-abdominales compliquées¹²

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

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

Les alternatives en cas d'allergie aux bêta-lactamines sont :
ciprofloxacine + amikacine + métronidazole + vancomycine ;
ou aztréonam + amikacine + métronidazole + vancomycine ;
ou, si absence d'alternative : ciprofloxacine + tigécycline.

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

09.2 Infections urinaires compliquées³

En l'absence de risque d'entérobactérie à BLSE, la ceftriaxone ou la cefotaxime font partie des traitements probabiliste de première intention des pyélonéphrites avec ou sans signe de gravité et des infections urinaires compliquées. En cas de risque d'EBLSE, le traitement probabiliste est basé sur l'association carbapénème + aminosides ou en cas d'allergie aztréonam + aminosides. En cas d'infection documentée à EBLSE, les fluoroquinolones sont préférentiellement recommandées (lévofloxacine), le sulfaméthoxazole-triméthoprime ou l'association pipéracilline-tazobactam peuvent également être proposés si la souche y est sensible.

Au vu de données cliniques présentées, ZAVICEFTA peut être proposé dans les infections urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites) à EBLSE ou à *Pseudomonas aeruginosa* sensibles.

09.3 Pneumonies nosocomiales^{4,5,6}

En cas de diagnostic de pneumonie nosocomiale, l'antibiothérapie doit être débutée de manière probabiliste, sans attendre les résultats microbiologiques (sauf exception). Le choix de l'antibiothérapie probabiliste dépend essentiellement du délai de survenue (pneumonie précoce ou tardive), de l'existence de facteurs de risques pathogènes multirésistants et de l'existence d'une antibiothérapie antérieure.

Les résultats préliminaires de l'étude clinique ainsi que les caractéristiques pharmacocinétiques de ZAVICEFTA et l'expérience clinique avec la ceftazidime seule, suggèrent qu'il peut être proposé dans le traitement des pneumonies nosocomiales à EBLSE ou à *Pseudomonas aeruginosa* sensibles. Ces considérations devront être confirmées par les résultats définitifs de l'étude clinique REPROVE.

¹² Prise en charge des infections intra-abdominales. Recommandations d'experts. P. Montravers, H. Dupont, M. Leone, JM Constantin, P-M Mertes, P-F Laterre, et al. SFAR, 2015.

09.4 Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées

Selon le RCP en vigueur (rubriques 4.2 et 4.4), il est recommandé que ZAVICEFTA soit utilisé pour le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées, uniquement après avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses.

Au total :

Dans les indications de l'AMM, ZAVICEFTA peut être proposé dans les infections dues à des bactéries à Gram négatif, en alternative à l'usage des carbapénèmes, en cas de résistance documentée ou fortement suspectée aux céphalosporines de troisième génération et lorsque l'utilisation de l'association ceftazidime/avibactam est appropriée.

Compte tenu des caractéristiques du produit et des incertitudes actuelles sur l'efficacité clinique et la tolérance en cas d'infections sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

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

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence et de la gravité des infections concernées,
- du besoin médical de disposer de nouveaux antibiotiques pour faire face à la diffusion de la résistance aux antibiotiques actuellement recommandés dans la prise en charge de ces infections,
- de la réponse au besoin identifié, en raison de son utilisation possible dans certaines situations, en alternative aux antibiotiques de la classe des carbapénèmes, en particulier dans les infections causées par les EBLSE ou par *P. aeruginosa*, afin de diminuer la pression de sélection de ces antibiotiques, favoriser leur préservation et lutter contre la sélection et la dissémination des EBLSE,

ZAVICEFTA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

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

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de son activité *in vitro* sur *Pseudomonas aeruginosa* et sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE),
- de l'expérience acquise avec la ceftazidime, céphalosporine de troisième génération (C3G) largement utilisée dans le traitement des infections nosocomiales sévères dues à des bactéries à Gram négatif avec une forte suspicion de *P. aeruginosa*,
- de son efficacité démontrée dans les infections urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites) et dans les infections intra-abdominales compliquées, de gravité modérée à faible, en particulier sur les souches résistantes à la ceftazidime,
- mais de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique dans les formes sévères et/ou dues à bactéries multirésistantes,

la Commission considère que ZAVICEFTA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des infections causées par les EBLSE ou par *P. aeruginosa* avec une résistance documentée ou à risque de résistance aux C3G, en alternative à un traitement par carbapénème.

010.3 Population cible

La population cible de ZAVICEFTA est représentée par les patients adultes atteints d'« infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites), et d'infections intra-abdominales compliquées », de « pneumonies nosocomiales » dues à des bactéries à Gram négatif sensibles, et prises en charge dans le cadre d'une hospitalisation. ZAVICEFTA est également indiqué dans le « traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées ».

Il s'agit d'un antibiotique qui cible des infections sévères et ou dues à des bactéries multirésistantes dans le cadre d'une stratégie d'épargne des antibiotiques de la classe des carbapénèmes.

Une quantification de cette population a été estimée à partir d'une analyse :

- de l'Enquête Nationale de Prévalence (ENP) des infections nosocomiales (IN) et des traitements anti-infectieux en établissement de santé conduite en 2012,
- de la base nationale du programme de médicalisation des systèmes d'information-médecine chirurgie obstétrique (PMSI-MCO) de 2015.

En mai et juin 2012, l'enquête nationale de prévalence (ENP) des infections nosocomiales (IN) et des traitements anti-infectieux a inclus 1 938 établissements de santé et 300 330 patients. Les sites infectieux correspondant aux indications de ZAVICEFTA représentaient environ 50% des infections : infection urinaire (29,9%, soit une prévalence de 1,6%), pneumonie (16,7% ; soit une prévalence 0,9%), infection du tractus gastro-intestinal (4,8%, soit une prévalence de 0,3%).

Dans cette enquête, la prévalence de prescription des antibiotiques de la classe des carbapénèmes était de 0,5%. A titre indicatif, celle des antibiotiques de la classe des C3G injectables était de 0,3 %.

Si on applique ces chiffres à l'ensemble des séjours hospitaliers de plus de 48 heures (11 203 729 séjours en 2015), on peut estimer à environ 56 000 le nombre de patients traités par carbapénèmes. Si on considère que les indications concernées par ZAVICEFTA regroupent environ 50% des infections, la population cible peut être estimée à environ 28 000 patients.

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

Conclusion : la population cible de ZAVICEFTA est au maximum de 28 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Compte tenu des caractéristiques du produit et des incertitudes actuelles sur l'efficacité clinique et la tolérance en cas d'infections sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique.

Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude en cours dans les pneumonies nosocomiales (étude REPROVE) dès que celles-ci seront disponibles. La Commission envisagera la révision de son avis selon les conclusions émises.