



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 JUILLET 2021

ceftazidime/avibactam

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des **enfants âgés de 3 mois à moins de 18 ans** atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC ou OXA-48.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge des infections à entérobactéries sensibles à la ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La HAS a élaboré en juin 2019 des recommandations pour préciser la place des carbapénèmes et de leurs alternatives dans le traitement des infections à entérobactéries et à *P. aeruginosa* chez l'adulte.

Dans les indications de l'AMM, l'utilisation des antibiotiques chez l'enfant est largement extrapolée des résultats observés chez l'adulte. Le traitement repose sur des antibiotiques adaptés aux bactéries identifiées ou probables.

Place du médicament

Comme chez l'adulte, il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftazidime-avibactam comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des entérobactéries résistantes aux C3G.

ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) est un traitement de dernier recours réservé aux enfants âgés de 3 mois à moins de 18 ans atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux carbapénèmes n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment avec un mécanisme de résistance de type KPC ou OXA-48.

► Recommandations particulières

Compte tenu des caractéristiques du produit et de la nécessité de restreindre exclusivement son utilisation en dernier recours afin de le préserver, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique, avec réévaluation systématique au bout de 48h après le début du traitement.

Motif de l'examen	Extension
Indications concernées	<p>ZAVICEFTA est indiqué chez les patients adultes, et pédiatriques âgés de 3 mois et plus, dans le traitement des infections suivantes (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>Traitement des patients adultes présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections listées ci-dessus.</p> <p>ZAVICEFTA est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes, et pédiatriques âgés de 3 mois et plus, 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 antibactériens¹.</p>
SMR	<p>IMPORTANT dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des enfants âgés de 3 mois à moins de 18 ans atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC ou OXA-48.</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du besoin médical important de disposer de nouveaux antibiotiques pour le traitement des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G), et les bactéries productrices de carbapénémases en tête des priorités de l'OMS (priorité critique), - de son activité in vitro sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), notamment de KPC et OXA-48, - de l'expérience acquise avec la ceftazidime, 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>, - des données limitées chez l'enfant et l'adolescent suggérant une efficacité comparable à celle décrite chez l'adulte, - du fait que l'association ceftazidime/avibactam soit un des rares antibiotiques actuels actifs sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases, <p>la Commission considère que, comme chez l'adulte, ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les enfants âgés de 3 mois à moins de 18 ans atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.</p>
ISP	ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Comme chez l'adulte, il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftazidime-avibactam comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des entérobactéries résistantes aux C3G.</p> <p>ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) est un traitement de dernier recours réservé aux enfants âgés de 3 mois à moins de 18 ans atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux carbapénèmes n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment avec un mécanisme de résistance de type KPC ou OXA-48.</p>

¹ Il s'agit de l'indication de l'AMM. Le laboratoire a sollicité l'inscription de l'extension d'indication dans une population plus restreinte (cf. rubrique 01 contexte)

Population cible	La population cible pédiatrique de ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) peut donc être estimée à environ 200 patients par an . Il s'agit de la limite supérieure de la population cible mais celle-ci pourrait toutefois être amenée à évoluer en fonction de l'épidémiologie de la résistance aux carbapénèmes.
Recommandations	<p>► Conditionnement Compte tenu des propriétés de stabilité chimique et physique du produit après dilution (période maximale de 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, suivie d'une période maximale de 12 heures à une température maximale ne dépassant pas 25°C), la Commission souhaite la mise à disposition d'une nouvelle présentation plus adaptée à l'usage pédiatrique en particulier chez les enfants de bas poids afin d'éviter des pertes importantes de produit.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge Compte tenu des caractéristiques du produit et de la nécessité de restreindre exclusivement son utilisation en dernier recours afin de le préserver, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique, avec réévaluation systématique au bout de 48h après le début du traitement.</p>

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) 2 g/0,5 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en pédiatrie (chez les enfants âgés de 3 mois à moins de 18 ans) obtenue le 22 octobre 2020, dans les mêmes conditions que les patients adultes.

ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) est une association fixe, administrée par voie intraveineuse, de ceftazidime (céphalosporine de 3^{ème} génération : C3G) et d'un 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 C3G 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'AMM initiale de ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) (28/06/2016) était limitée chez l'adulte au traitement des « infections suivantes : 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. »

Dans son avis initial (demande d'inscription collectivités, 30 novembre 2016², la Commission de la transparence (CT) avait conclu que le SMR de ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) était important et qu'il apportait 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.

Le 22 janvier 2020³, la Commission de la Transparence (CT) a réévalué la spécialité ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) suite à la soumission des données issues de l'étude REPROVE réalisée chez les patients atteints d'une pneumonie nosocomiale y compris les pneumonies acquises sous ventilation mécanique et suite à la publication en juin 2019 de nouvelles recommandations (HAS/SPILF/SRLF) sur l'antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa*, précisant la place des carbapénèmes et de leurs alternatives⁴.

La CT avait conclu que :

- le SMR de cette spécialité restait **important** dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC ou OXA-48 et **devenait insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.**
- ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) apportait une amélioration du service médical rendu modérée (**ASMR III**) dans la prise en charge des infections à entérobactéries sensibles à la ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux

² Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité ZAVICEFTA. 30 novembre 2016. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15531_ZAVICETFA_PIC_INS_Avis2_CT15531.pdf

³ Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité ZAVICEFTA. 22 janvier 2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18198_ZAVICETFA_PIC_REEV_AvisDef_CT18198.pdf

⁴ HAS. Recommandations de bonne pratique. Antibiothérapie des infections à entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives. Juin 2019.

carbapénèmes (méro pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

En aout 2020, une extension d'AMM a été octroyée pour le traitement des patients adultes ayant **une bactériémie associée**, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections suivantes :

- 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).

Elle repose sur une analyse des cas de bactériémies dans les études déjà évaluées par la Commission de la Transparence (Etudes RECLAIM, RECAPTURE, REPRISE et REPROVE) qui n'est pas de nature à modifier l'avis de la Commission de la Transparence en date du 22 janvier 2020³. Dans le cadre de cette nouvelle indication, le laboratoire ne revendique pas de modification des conclusions de l'avis de la CT du 22 janvier 2020³ relatif à ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam).

En octobre 2020, ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) a également obtenu une extension d'indication en pédiatrie (à partir de 3 mois), sur la base d'études de pharmacocinétiques ayant permis de définir les doses de ceftazidime/avibactam permettant d'atteindre des expositions similaires à l'adulte traité par ceftazidime/avibactam. L'efficacité et la tolérance en pédiatrie sont extrapolées des données cliniques chez l'adulte.

Ainsi, comme chez l'adulte, le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM à savoir « le traitement des enfants âgés de 3 mois à moins de 18 ans atteints d'infections causées par des germes sensibles à la ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro pénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable, notamment en cas de résistance ».

02 INDICATIONS

« ZAVICEFTA est indiqué chez les patients adultes, **et pédiatriques âgés de 3 mois et plus**, dans le traitement des infections suivantes (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)

Traitement des patients adultes présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections listées ci-dessus.

ZAVICEFTA est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes, **et pédiatriques âgés de 3 mois et plus**, 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. »

03 POSOLOGIE DANS L'EXTENSION D'INDICATION

« Il est recommandé que ZAVICEFTA soit utilisé pour le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 mois et plus 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).

Posologie

Posologie chez les adultes présentant une clairance de la créatinine (ClCr) > 50 ml/min

Le Tableau 1 indique la posologie recommandée en administration intraveineuse pour des adultes présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée > 50 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Tableau 1 Posologie recommandée chez les adultes présentant une ClCr estimée > 50 ml/min¹

Type d'infection	Dose de ceftazidime/avibactam	Fréquence	Durée de la perfusion	Durée du traitement
IIAc ^{2,3}	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	5-14 jours
IVUc, dont pyélonéphrites ³	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	5-10 jours ⁴
PN/PAVM ³	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	7-14 jours
Bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections ci-dessus	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	La durée du traitement doit être adaptée en fonction du site de l'infection.
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 ClCr 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 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.

Posologie chez les patients pédiatriques présentant une clairance de la créatinine (ClCr) > 50 ml/min/1,73 m²

Le Tableau 2 indique la posologie recommandée en administration intraveineuse pour les patients pédiatriques présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée > 50 ml/min/1,73 m² (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Tableau 2 : Posologie recommandée pour les patients pédiatriques présentant une CrCL¹ estimée > 50 ml/min/1.73 m²

Type d'infection	Groupe d'âges	Dose de ceftazidime/avibactam	Fréquence	Durée de la perfusion	Durée du traitement
IIAc ^{2,3} OU IVUc, dont pyélonéphrites ³ OU PN/PAVM ³ OU Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients pour qui	6 mois à < 18 ans	50 mg/kg/12,5 mg/kg jusqu'à un maximum de 2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	IIAc : 5 – 14 jours IVUc ⁴ : 5 – 14 jours PN/PAVM : 7 – 14 jours OTL : guidée par la sévérité de l'infection, la(les) bactérie(s) et l'évolution clinique et
			Toutes les 8 heures	2 heures	
	3 mois à < 6 mois ⁶	40 mg/kg/10 mg/kg	Toutes les 8 heures	2 heures	

les options thérapeutiques sont limitées (OTL) ^{2,3}					bactériologique du patient ⁵
---	--	--	--	--	---

¹ CICr estimée en utilisant la formule de Schwartz.

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 de traitement mentionnée peut inclure ZAVICEFTA 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.

⁶ L'expérience relative à l'utilisation de ZAVICEFTA chez des patients pédiatriques âgés de 3 mois à < 6 mois est limitée (voir rubrique 5.2).

Populations particulières

Patients âgés

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

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (CICr estimée entre > 50 et ≤ 80 ml/min) (voir rubrique 5.2).

Le Tableau 3 indique les adaptations posologiques recommandées chez les adultes présentant une CICr estimée ≤ 50 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Posologie chez les adultes présentant une CICr ≤ 50 ml/min

Tableau 3 : Posologies recommandées chez les adultes présentant une CICr estimée¹ ≤ 50 ml/min

Groupe d'âges	CICr estimée (ml/min/1,73 m ²)	Dose de ceftazidime/avibactam ²	Fréquence	Durée de la perfusion
Adultes	31-50	1 g/0,25 g	Toutes les 8 heures	2 heures
	16-30	0,75 g/0,1875g	Toutes les 12 heures	
	6-15		Toutes les 24 heures	
	Insuffisance rénale terminale incluant l'hémodialyse ³		Toutes les 48 heures	

¹ CICr estimée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault.

² Les recommandations posologiques sont basées sur une modélisation pharmacocinétique (voir rubrique 5.2).

³ La ceftazidime et l'avibactam sont éliminés par hémodialyse (voir rubriques 4.9 et 5.2). Les jours de séances d'hémodialyse, ZAVICEFTA doit être administré une fois la séance d'hémodialyse terminée.

Les Tableaux 4 et 5 indiquent les adaptations posologiques recommandées chez les patients pédiatriques présentant une CICr estimée ≤ 50 ml/min/1,73 m² selon les différents groupes d'âges (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Posologie chez les patients pédiatriques ≥ 2 ans présentant une CICr ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Tableau 4 : Posologie recommandée chez les patients pédiatriques présentant une CICr estimée¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Groupe d'âges	CICr estimée (ml/min/1,73 m ²)	Dose de ceftazidime/avibactam ²	Fréquence	Durée de la perfusion
Patients pédiatriques âgés de 2 ans à < 18 ans	31-50	25 mg/kg/6,25mg/kg jusqu'à un maximum de 1 g/0,25 g	Toutes les 8 heures	2 heures

	16-30	18,75 mg/kg/4,75 mg/kg jusqu'à un maximum de 0,75 g/0,1875g	Toutes les 12 heures
	6-15		Toutes les 24 heures
	Insuffisance rénale terminale incluant l'hémodialyse ³		Toutes les 48 heures

¹CICr estimée en utilisant la formule de Schwartz

² Les recommandations posologiques sont basées sur une modélisation pharmacocinétique (voir rubrique 5.2).

³ La ceftazidime et l'avibactam sont éliminés par hémodialyse (voir rubriques 4.9 et 5.2). Les jours de séances d'hémodialyse, ZAVICEFTA doit être administré une fois la séance d'hémodialyse terminée.

Posologie chez les patients pédiatriques < 2 ans présentant une CICr ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Tableau 5 : Posologie recommandée chez les patients pédiatriques présentant une CICr estimée¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Groupe d'âges	CICr estimée (ml/min/1,73 m ²)	Dose de ceftazidime/avibactam ²	Fréquence	Durée de la perfusion
3 à < 6 mois	31 à 50	20 mg/kg/5mg/kg	Toutes les 8 heures	2 heures
6 mois à < 2 ans		25 mg/kg/6,25mg/kg	Toutes les 8 heures	
3 à < 6 mois	16 à 30	15 mg/kg/3,75mg/kg	Toutes les 12 heures	
6 mois à < 2 ans		18,75 mg/kg/4,7mg/kg	Toutes les 12 heures	

¹CICr estimée en utilisant la formule de Schwartz

² Les recommandations posologiques sont basées sur une modélisation pharmacocinétique (voir rubrique 5.2).

Les données actuellement disponibles ne sont pas suffisantes pour recommander un schéma posologique chez les patients pédiatriques âgés de < 2 ans présentant une CICr < 16 ml/min/1,73 m².

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de ZAVICEFTA chez les patients pédiatriques âgés de < 3 mois n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

04 BESOIN MEDICAL^{3,5,6}

Dans les indications de l'AMM, l'utilisation des antibiotiques chez l'enfant est largement extrapolée des résultats observés chez l'adulte. Le traitement repose sur des antibiotiques adaptés aux bactéries identifiées ou probables.

04.1 Infections intra-abdominales compliquées (IIAc)

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

⁵ CMIT. Infections à entérobactéries. In E. PILLY : ALINEA Plus Ed ; 2018 : pp 320- 322.

⁶ Ministère du travail de l'emploi et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. 2011.

responsables sont les bacilles aérobies à Gram négatif (en particulier les entérobactéries, notamment *Escherichia coli*), les anaérobies (notamment *Bacterioides fragilis*) et à moindre degré les cocci à 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. Il est recommandé de traiter en probabiliste une infection intra-abdominale communautaire sans signes de gravité par l'une des associations suivantes : C3G non active sur *P. aeruginosa* (céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone) et métronidazole (ou ornidazole) ; ou amoxicilline-acide clavulanique et amikacine. En cas de signes de gravité une association pipéracilline/tazobactam + amikacine est recommandée. Les carbapénèmes ne sont pas recommandés dans l'antibiothérapie probabiliste d'une infection intra-abdominale communautaire. Les infections intra-abdominales nosocomiales nécessitent, du fait de la multirésistance possible des bactéries, des antibiotiques de type pipéracilline/tazobactam voire carbapénème (+ aminoside si signes de gravité).

► **Recommandations pour les infections intra-abdominales en pédiatrie⁷**

La littérature est peu abondante, et souvent de mauvaise qualité. Les données ne permettent pas de recommander une antibiothérapie plutôt qu'une autre. Néanmoins, il est fondamental en première intention de choisir un antibiotique actif sur les bacilles à Gram négatif et les germes anaérobies comme l'association amoxicilline/acide clavulanique ou pipéracilline/ tazobactam. La connaissance de l'écologie bactérienne locale des *Escherichia coli* (résistance à l'amoxicilline/acide clavulanique) pourra orienter ce choix. La toxicité otologique des aminosides chez des enfants ne doit pas être méconnue. L'utilisation en première intention des carbapénèmes est à proscrire, du fait du risque de l'émergence de résistance, et a fortiori l'ertapénème du fait de son inefficacité sur *Pseudomonas aeruginosa* et les entérocoques.

En cas de présence de facteurs de gravité (défaillance viscérale, comorbidités), ou en cas d'échec thérapeutique, il faut prendre en compte *Pseudomonas aeruginosa*.

04.2 Infections des voies urinaires compliquées (IVUc), dont 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 existent, 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).

⁷ 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.

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*.

L'antibiothérapie probabiliste doit tenir compte de ces cibles. 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). L'ajout d'un aminoside est recommandé pour les formes les plus sévères d'infections urinaires (sepsis grave, pyélonéphrites sur obstacle, ...); 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.

En cas de signes de gravité ou geste urologique urgent, les carbapénèmes peuvent être envisagés en dernier recours (en association avec un aminoside en cas de choc septique). En cas d'infections nosocomiales sévères à risque de bactéries multirésistantes (BMR), le traitement probabiliste est basé sur l'association carbapénèmes + aminosides.

04.3 Pneumonies nosocomiales dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique

La pneumonie nosocomiale est une infection respiratoire acquise après plus de 48 heures d'hospitalisation. Une pneumonie associée à la ventilation mécanique correspond à « toute pneumonie survenant chez un malade dont la respiration est assistée par une machine soit de manière invasive par l'intermédiaire d'un tube endotrachéal ou d'une trachéotomie soit de manière non invasive par l'intermédiaire d'un masque facial ou d'un autre procédé dans les 48 heures précédant la survenue de l'infection »^{8,9,10}

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 microorganismes 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). Le choix 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 > 5 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. Dans tous les cas, l'antibiothérapie initiale doit être réévaluée dès l'obtention des résultats bactériologiques avec, si possible, une désescalade.

Les principaux choix ciblant les bactéries à Gram négatif aérobies (entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa*) sont résumées ci-après :

⁸ SFAR. Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique. Mis en ligne le 03 Mars 2009 et modifié le 14 Janvier 2010. Disponible sur : <http://www.sfar.org/article/84/pneumopathie-acquise-sous-ventilation-mecanique>.

⁹ Raouf S, Baumann MH. An official multi-society statement: ventilator-associated events: the new definition. Chest 2014;145:10-2.

¹⁰ CTINILS – Définition des infections associées aux soins Mai 2007.

Infections respiratoires acquises à l'hôpital associées ou non à la ventilation mécanique

Pneumonie nosocomiale hors réanimation (et donc sans signe de gravité)		Pneumonie nosocomiale en réanimation associée ou non à la ventilation mécanique (PAVM)			
En l'absence d'antibiothérapie préalable dans le mois précédent (amoxi-clav ou C3G ou FQ) et de facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † : amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence à la céftriaxone)	Si antibiothérapie préalable dans le mois précédent (amoxi-clav ou C3G ou FQ) ou si facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † : céfépime ou pipéracilline-tazobactam	Si infection précoce (< 5 jours) et en l'absence de facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † : amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence ou ceftriaxone)	Si infection précoce avec facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † ou si infection tardive (> 5 jours) et sans colonisation à EBLSE céfépime ou ceftazidime ou pipéracilline-tazobactam	Pneumonie avec colonisation à EBLSE qu'elle soit rectale ou respiratoire Si signe de gravité, ou d'immuno-dépression carbapénème (imipénème ou méropénème)	En l'absence de signe de gravité ou d'immuno-dépression Possible bithérapie sans carbapénème comprenant l'amikacine
Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en dehors de la réanimation y compris chez les patients colonisés à EBLSE		Les carbapénèmes sont à éviter pour un premier épisode			

* : infection associée aux soins contractée dans un établissement de santé

† : facteurs de risque d'infection à *P. aeruginosa* : BPCO sévère, dilatation des bronches, mucoviscidose, colonisation à *P. aeruginosa*

04.4 Couverture du besoin médical

Le traitement de ces infections réside dans une antibiothérapie adaptée aux bactéries identifiées ou probables et à leur niveau de résistance. Il existe de nombreux choix possibles dépendant du contexte clinique et du niveau de résistance.

Pour les bactéries à Gram négatif aérobies (entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa*), le besoin thérapeutique est actuellement couvert par les antibiotiques de la classe des β -lactamines, des fluoroquinolones et des aminosides. Cependant, l'émergence de résistances (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*) est un problème préoccupant. En effet, 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 (< 1 % des entérobactéries), 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) restaient l'une des seules possibilités thérapeutiques.

Parmi les nouveaux antibiotiques¹¹ cinq antibiotiques de dernier recours ciblant ces situations cliniques ont été mis à disposition, mais seul ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) dispose d'une AMM en pédiatrie (cf. Annexe 1) :

- RECARBRIO (imipénème/cilastatine/relebactam) pour les infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes notamment par production de carbapénémases de type KPC¹²,
- VABOREM (méropénème/vaborbactam) pour les infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes notamment par production de carbapénémases de type KPC¹³,
- ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam), pour les infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes notamment par production de carbapénémases de type KPC ou OXA-48³,

¹¹ Mathieu R., Dubée V. Nouveaux antibiotiques. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/aru/nouveaux-antibiotiques>.

¹² Cf. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité RECARBRIO. 23 septembre 2020. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3211570/fr/recarbrio.

¹³ Cf. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité VABOREM. 22 janvier 2020. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152689/fr/vaborem.

- ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) pour les infections à *P. aeruginosa* résistantes aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes¹⁴.
- FETCROJA (cefiderocol) pour le traitement des patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP]) et lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable¹⁵.

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 Haut Conseil de Santé Publique, "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)".

Parmi la liste des germes résistants établie par l'OMS, la résistance aux carbapénèmes est considérée comme une priorité critique (cf. tableau 1 de l'OMS)¹⁶.

Tableau 1. Liste prioritaire de l'OMS des bactéries résistantes aux antibiotiques

Priorité	Pathogènes	Résistance
1. Critique	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapénèmes
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapénèmes
	<i>Enterobacteriaceae</i> *	Carbapénèmes, céphalosporines de 3 ^{ème} génération
2. Elevée	<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycine
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Méthicilline, vancomycine
	<i>Helicobacter pylori</i>	Clarithromycine
	<i>Campylobacter spp.</i>	Fluoroquinolones
	<i>Salmonella spp.</i>	Fluoroquinolones
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Céphalosporines de 3 ^{ème} génération, fluoroquinolones
3. Moyenne	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pénicilline
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilline
	<i>Shigella spp.</i>	Fluoroquinolones

*Incluant *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.* et *Serratia spp.*

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 actuellement un besoin important à disposer de nouveaux antibiotiques avec des profils d'efficacité, de tolérance et de résistance améliorés en particulier chez l'enfant.

En effet, parmi les cinq nouveaux antibiotiques de derniers recours (ZAVICEFTA, ZERBAXA, FETCROJA, VABOREM et RECARBRIO) approuvés récemment chez l'adulte pour le

¹⁴ Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité ZERBAXA. 22 janvier 2020 ; Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152698/fr/zerbaxa.

¹⁵ Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité FETCROJA. 20 janvier 2021. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3234207/fr/fetcroja-cefiderocol

¹⁶ Communiqué OMS. L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques. 27 février 2017. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. [Consulté le 17/11/2020].

traitement des infections résistantes aux carbapénèmes, seul ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) dispose d'une AMM en pédiatrie.

A cet égard, ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) qui dispose d'une AMM chez l'enfant (désormais dès l'âge de 3 mois), participe à la couverture du besoin thérapeutique identifié chez l'enfant.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents a été faite dans le champ de l'AMM.

Les comparateurs cliniquement pertinents de ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) dans son extension d'indication chez l'enfant âgé de 3 mois à moins de 18 ans sont les médicaments utilisés chez les patients adultes, et pédiatriques âgés de 3 mois et plus, dans le traitement des infections suivantes : 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) ; le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif pour qui les options thérapeutiques sont limitées.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
TYGACIL (tigécycline) <i>Pfizer</i> <i>Et ses</i> <i>génériques</i>	Non	« TYGACIL est indiqué chez l'adulte et l'enfant âgé de 8 ans et plus dans le traitement des infections suivantes : - Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM), à l'exception des infections du pied chez les patients diabétiques. - Infections intra-abdominales compliquées (IIAC). TYGACIL ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée. »	20/07/2016 Inscription dans l'extension d'indication à la population pédiatrique	Important dans l'extension d'indication aux enfants âgés de 8 ans et plus, dans les seules situations cliniques restreintes que sont les infections de la peau et des tissus mous et les infections intra-abdominales dans leurs formes cliniques compliquées, à germes sensibles à la tigécycline et en l'absence d'alternative thérapeutique adaptée.	Compte tenu de : - son large spectre d'activité, incluant des bactéries à Gram (+) et à Gram (-) résistantes à plusieurs antibiotiques, - mais de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique et de la tolérance chez l'enfant, notamment dans les infections sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, la Commission considère que TYGACIL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge.	Oui
COLIMYCINE (colistiméthate sodique) <i>Sanofi</i> <i>Et ses</i> <i>génériques</i>	Non	« COLIMYCINE est indiqué chez les adultes et les enfants 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. »	06/12/2017 Renouvellement d'inscription	Important	Sans objet.	Oui
INVANZ (ertapénème) <i>MSD France</i>	Non	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	23/07/2003 Inscription	Important	« Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux antibiotiques utilisés dans la prise en charge	Oui

		<p>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>			actuelle des pneumonies communautaires, des infections gynécologiques aiguës et des infections intraabdominales (ASMR V).	
<p>MERONEM (méropénème) <i>Et ses génériques</i> Pfizer</p>	Non	<p>Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 mois dans le traitement des infections suivantes :</p> <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, • 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>MERONEM peut être utilisé pour le traitement des patients neutropéniques fébriles 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 listées ci-dessus.</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens</p>	21/11/2018 Renouvellement d'inscription	Important	<p>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.</p> <p>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.</p>	Oui
<p>NEGABAN (témocilline) <i>Eumedica SA</i></p>	Non	<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. 	01/04/2015 Inscription	Important	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.	Oui

<p>RECARBRIO (imipénème/ cilastatine/ relebactam)</p> <p>MSD France</p>	<p>Non</p>	<p>RECARBRIO imipénème/cilastatine/relebactam) est 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.</p>	<p>23/09/2020 Inscription</p>	<p>Important uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association imipénème/cilastatine/relebactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC.</p> <p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.</p>	<p>RECARBRIO (imipénème/cilastatine/ relebactam) apporte, au même titre que VABOREM (méro-pénème/vaborbactam), une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des infections à entérobactéries sensibles à l'association imipénème/cilastatine/relebactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.</p>	<p>Oui</p>
<p>TAZOCILLINE (pipéracilline/ tazobactam) Et ses génériques Pfizer</p>	<p>Non</p>	<p>Chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> o 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"> o 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>02/03/2016 Renouvellement de l'inscription Extension d'indication chez les enfants âgés de 2 à 12 ans</p>	<p>Important</p>	<p>Sans objet.</p>	<p>Oui</p>
<p>TIENAM (imipénème/ cilastatine)</p>	<p>Non</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, 	<p>20/04/2016 Renouvellement d'inscription</p>	<p>Important</p>	<p>La Commission considère que l'apport thérapeutique de TIENAM dans la prise en charge des infections sévères et les infections à</p>	<p>Oui</p>

<p><i>Et ses génériques MSD France</i></p>		<ul style="list-style-type: none"> • 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>TIENAM peut être utilisé chez les patients neutropéniques présentant une fièvre dont l'origine bactérienne est suspectée. Traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections citées ci-dessus. Il convient de tenir compte des recommandations officielles relatives à l'utilisation appropriée des agents antibactériens.</p>			<p>germes multi-résistants reste important (ASMR II)</p>	
<p>VABOREM (méropénème/vaborbactam) <i>Menarini</i></p>	<p>Non</p>	<p>VABOREM est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • infections des voies urinaires compliquées (IUc), y compris les pyélonéphrites ; • infections intra-abdominales compliquées (IIAc) ; • pneumonies nosocomiales (PN), y compris les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM). <p>Traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections listées ci-dessus. VABOREM 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.</p>	<p>22/01/2020 Inscription</p>	<p>Important dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association méropénème/vaborbactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénèmecilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC. Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.</p>	<p>ASMR III dans la prise en charge des infections à entérobactéries sensibles à l'association méropénème/vaborbactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénèmecilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.</p>	<p>Oui</p>
<p>FETCROJA (céfidérol) <i>SHIONOGI SAS</i></p>	<p>Non</p>	<p>FETCROJA (céfidérol) est 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 convient de tenir compte des</p>	<p>20/01/2021 Inscription</p>	<p>Important uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment</p>	<p>ASMR IV dans la prise en charge des patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, avec un mécanisme de</p>	<p>Oui</p>

		recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens		<p>en cas d'entérobactéries et <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP]) et lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable.</p> <p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations, dont les infections à <i>Acinetobacter baumannii</i> ou <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, dans l'attente de données complémentaires.</p>	résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo- β -lactamases [NDM, VIM, IMP]) lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable	
<p>ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam)</p> <p>MSD France</p>	Oui	<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 aigües ; • Infections urinaires compliquées ; • Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) » 	22/01/2020 Réévaluation et nouvelle indication	<p>Important dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à <i>P. aeruginosa</i> sensibles au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.</p> <p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.</p>	<p>ASMR III dans la prise en charge des infections à <i>P. aeruginosa</i> sensibles au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance</p>	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Dans l'indication d'AMM évaluée, les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) sont les médicaments cités dans le tableau.

Dans l'indication d'AMM pour laquelle le laboratoire revendique le remboursement comme chez l'adulte, les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) sont les spécialités COLIMYCINE (colistiméthate sodique) et TYGACIL (tigécycline) et leurs génériques.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-unis

La spécialité ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) dispose d'une AMM aux Etats-Unis commercialisée sous le nom de la spécialité AVYCAZ. Le libellé d'AMM aux Etats-Unis¹⁷ est le suivant :

“AVYCAZ is a combination of ceftazidime, a cephalosporin, and avibactam, a beta-lactamase inhibitor, indicated for the treatment of the following infections caused by designated susceptible Gram-negative microorganisms:

- Complicated Intra-abdominal Infections (cIAI), used in combination with metronidazole, in adult and pediatric patients 3 months and older (1.1)
- Complicated Urinary Tract Infections (cUTI), including Pyelonephritis, in adult and pediatric patients 3 months and older (1.2)
- Hospital-acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (HABP/VABP) in patients 18 years and older (1.3)

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of AVYCAZ and other antibacterial drugs, AVYCAZ should be used only to treat infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria. (1.4)”

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Pas d'évaluation par le NICE des traitements antibiotiques
Allemagne	Oui	Non
Pays-Bas	Oui	Non
Belgique	Oui	Non
Espagne	En cours	En cours
Italie	Non	Non
Etats-Unis	Oui	Non

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) a déjà été évalué par la Commission de la Transparence chez l'adulte. Ces évaluations sont rappelées ci-après.

¹⁷ A noter que l'AMM n'est pas encore validée dans les indications des pneumonies chez l'enfant et dans les bactériémies chez l'adulte. Les différences entre l'AMM européenne et l'AMM américaine sont soulignées.

Date de l'avis (motif de la demande)	30 novembre 2016 Inscription
Indication	« 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. »
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	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.
ASMR (libellé)	Compte tenu : - de son activité in vitro sur <i>Pseudomonas 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>Pseudomonas 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, 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>Pseudomonas aeruginosa</i> avec une résistance documentée ou à risque de résistance aux C3G, en alternative à un traitement par carbapénème.
Etudes demandées	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.

Date de l'avis (motif de la demande)	22 janvier 2020 Réévaluation à la demande de la Commission
Indication	« 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. »
SMR (libellé)	<u>Important</u> dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-

	lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC ou OXA-48. <u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.
Place dans la stratégie thérapeutique	La HAS a publié en juin 2019 des recommandations sur l'antibiothérapie des infections à entérobactéries et <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez l'adulte précisant la place des carbapénèmes et de leurs alternatives. Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftazidime-avibactam comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des entérobactéries résistantes aux C3G et pour le traitement des infections à <i>P. aeruginosa</i> . ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) est un traitement de dernier recours réservé aux patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles au ceftazidime-avibactam et pour lesquels le recours aux carbapénèmes n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment avec un mécanisme de résistance de type KPC ou OXA-48.
ASMR (libellé)	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de son activité in vitro sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), notamment de KPC et OXA-48, - 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 ; et dans le traitement des pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, - des données cliniques limitées dans les formes sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, - du fait que l'association ceftazidime/avibactam soit un des rares antibiotiques actuels actifs sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases, la Commission considère que ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des infections à entérobactéries sensibles à la ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.
Etudes demandées	Sans objet

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Conformément aux recommandations européennes relatives à l'évaluation clinique des médicaments indiqués pour le traitement des infections bactériennes (EMA/CHMP/187859/2017), une démonstration d'efficacité dans des circonstances spécifiques chez l'adulte peut être extrapolée pour être utilisée dans les mêmes circonstances chez l'enfant.

De plus, lorsque des données non cliniques chez l'adulte sont disponibles pour identifier un dosage approprié chez l'enfant, les études doivent viser l'évaluation de la pharmacocinétique et de la sécurité du médicament chez l'enfant. Ainsi, aucune étude d'efficacité n'est requise chez les enfants, car l'efficacité peut être extrapolée à partir des données d'efficacité de l'adulte à condition que l'exposition soit similaire dans ce groupe d'âge pédiatrique.¹⁸

L'efficacité est extrapolée à partir des seules données de pharmacocinétiques et des données observées chez l'adulte.

¹⁸ Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal 5 products indicated for treatment of bacterial infections to 6 address paediatric-specific clinical data requirements - EMA/CHMP/187859/2017 – 22 mars 2018. Disponible en ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-addendum-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections_en.pdf

Aussi, l'extension d'indication de ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) chez les patients de plus de 3 mois est fondée sur les résultats d'analyses pharmacocinétiques et de deux études cliniques :

- une étude de phase I (D4280C00014) réalisée chez 32 enfants âgés de 3 mois à < 18 ans ayant une infection bactérienne suspectée ou confirmée pour laquelle ils recevaient un autre traitement antibiotique systémique, dont l'objectif principal était l'évaluation de la pharmacocinétique et la sécurité. La modélisation et les simulations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (CAZ-MS-PED-01) se sont appuyées sur les données de l'étude D4280C00014 afin de déterminer la sélection des doses pour les études de phase 2 C3591004 et C3591005.
- une étude de phase II (C3591004) dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité et la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité de la ceftazidime-avibactam en association au métronidazole, comparé au **méropénème** chez les enfants à partir de 3 mois jusqu'à 18 ans ayant des **infections intra-abdominales compliquées**.
- une étude de phase II (C3591005) dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité et la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité de la ceftazidime-avibactam, comparé au **céfépime** chez les enfants à partir de 3 mois jusqu'à 18 ans ayant des **infections des voies urinaires compliquées**.

Le laboratoire a également fourni une revue de la littérature et la description de plusieurs cas cliniques dans la population pédiatrique qui ne seront pas décrits dans cet avis.

A noter que l'extension des indications chez les patients pédiatriques âgés de 3 mois et plus, pour le traitement des pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) et des infections aérobies à Gram négatif chez les patients ayant des options de traitement limité est basée sur l'extrapolation des indications chez l'adulte.

Aussi, dans le périmètre restreint de l'indication de l'AMM pour lequel le remboursement est sollicité, à savoir « le traitement des patients âgés de 3 mois et plus atteints d'infections causées par des germes sensibles à la ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable, notamment en cas de résistance », aucune étude clinique n'a été fournie. Le profil pharmacocinétique, d'efficacité et tolérance est fondé sur l'extrapolation des données limitées chez l'adulte et l'expérience clinique de l'utilisation de la ceftazidime seule chez l'adulte et l'enfant.

8.1.1 Rappel des conclusions sur les données cliniques chez l'adulte (selon les avis précédents de la commission de la Transparence)

8.1.1.1 Avis de la Commission de la Transparence du 30 novembre 2016 (Inscription)

Dans l'avis du 30 novembre 2016, les données présentées étaient principalement 3 études de phase III :

- une étude de non-infériorité (RECLAIM)¹⁹, contrôlée, randomisée, double aveugle, double placebo, réalisée chez des patients ayant une infection intra-abdominale compliquée (IIAc) ;
- une étude de non-infériorité (RECAPTURE)²⁰, contrôlée, randomisée, double aveugle, double placebo, réalisée chez des patients ayant une infection urinaire compliquée (IVUc).
- une étude (REPRISE)²¹, contrôlée, randomisée, ouverte, spécifique n'incluant que des patients ayant une IIAc ou IVUc avec des germes résistants à la ceftazidime.

¹⁹ 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, DoubleBlind, Phase 3 Program. Clin Inf Dis 2016;62:1380-9.

²⁰ 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

²¹ Carmeli Y, Armstrong P, Laud PJ et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidimeresistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intraabdominal infections (REPRISE) : a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. Lancet Infect Dis 2016;16:661-7

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).

► 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%, IC95% = [-4,61 ; 2,89]) et confirmée dans la population MITT (82,5% versus 84,9%, différence -2,4%, IC95% = [-6,90 ; 2,10]). Les résultats de l'analyse en sous-groupe sur la population MITT ont été cohérents 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 (ceftazidime/avibactam) 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 (ceftazidime/avibactam) 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 (ceftazidime/avibactam) 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 intraabdominales sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes relevant d'un traitement par un antibiotique de la classe des carbapénèmes.

► 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%, IC95% [0,33 ; 12,36]). Les résultats sur les critères secondaires (notamment la réponse microbiologique dans les populations microbiologiquement évaluables) ont été cohérents 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.

► 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 REPRISE) contrôlée, randomisée, ouverte, évaluant ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) versus le meilleur traitement antibiotique disponible (BAT) dans le traitement d'infections dues 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 %, IC95%= [85,6 ; 94,7] de réponse favorable pour le groupe ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) versus 91,2 % dans le groupe contrôle IC95%= [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).

► 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 (ceftazidime/avibactam) dans le traitement des pneumonies nosocomiales. Ces résultats devront être confirmés lors de la présentation du rapport de l'étude REPROVE.

► 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 (ceftazidime/avibactam) (\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 ($> 10\%$).

► 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 (ceftazidime/avibactam) sur la morbi-mortalité des patients traités. En conséquence, ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) apporte une réponse au besoin médical identifié. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins. »

8.1.1.2 Avis de la Commission de la Transparence du 22 janvier 2020 (Réévaluation)

Dans l'avis du 22 janvier 2020, à l'appui de la demande de réévaluation de la CT, le laboratoire a notamment présenté les résultats de l'étude REPROVE dans les pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) et qui était encore en cours lors de l'évaluation initiale par la Commission de la transparence, ces résultats seront présentés ci-après.

► « Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM)

Efficacité

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 REPROVE) contrôlée, randomisée, double aveugle, évaluant sa non-infériorité par rapport au méropénème à la dose de 1 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 30 minutes pendant 7 à 14 jours. L'âge médian des patients inclus était de 62 ans. La majorité des patients étaient d'origine asiatique (56% dans le groupe CAZ-AVI et 54% dans le groupe méropénème). Moins de la moitié des patients avait une pneumonie sous ventilation assistée (45% dans le groupe CAZ-AVI et 43% dans le groupe méropénème). Les principaux agents pathogènes à Gram négatif isolés étaient *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa*. A noter que seulement 28% des souches étaient résistantes à la ceftazidime et il y avait très peu de patients bactériémiques dans cette étude (5%). Le critère de jugement principal était le pourcentage de guérison clinique lors de la visite d'évaluation (21 jours après le début du traitement) dans la population cMITT et la population cliniquement évaluable (CE). La non-infériorité (seuil delta = 12,5 %) a été démontrée dans la population cMITT, avec un pourcentage de guérison clinique de 68,8 % pour le groupe CAZ-AVI versus 73,0% pour le groupe méropénème (différence de 4,2%, IC95% [-10,8 ; 2,5]). Les résultats sur les critères secondaires (notamment la réponse microbiologique dans les populations microbiologiquement évaluables) ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale. La pertinence clinique et la transposabilité de ces résultats est limitée dans les infections sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes résistantes aux carbapénèmes.

Tolérance

Le profil de tolérance chez ces patients semble similaire avec celui déjà connu et compatible avec celui des antibiotiques de la classe des Bêta-lactamines. Les EI les plus fréquents, à la fin du traitement, étaient des troubles gastro-intestinaux (27,7% dans le groupe CAZ-AVI versus 28,8% dans le groupe méropénème). Au total, 18/808 patients sont décédés à la fin du traitement, suite à des EI, dont 8/405 (2,0%) patients dans le groupe ceftazidime/avibactam versus 10/403 (2,5%) patients dans le groupe méropénème

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

Aucune nouvelle donnée clinique avec un niveau de preuve satisfaisant n'a été fournie par le laboratoire dans cette indication. Selon le RCP en vigueur, son utilisation pour traiter les patients ayant 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 (cf. RCP. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les données bactériologiques et les publications récentes d'études observationnelles (ou cas cliniques) suggèrent que la ceftazidime/avibactam devraient être efficace en cas d'infection dues à certaines carbapénémases (telles que KPC et OXA-48) en l'absence de mécanisme de résistance acquis. Son incapacité à

inhiber les enzymes de classe B (métallo- β -lactamases, tels que les enzymes IMP ou NDM) et beaucoup d'enzymes de classe D, est une limite.

Discussion

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 dans le traitement des infections urinaires (incluant les pyélonéphrites), des infections intra-abdominales et des Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM). Les données sont limitées dans les formes sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes (en particulier les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi et *P. aeruginosa*) relevant d'une antibiothérapie carbapénèmes ou résistantes aux carbapénèmes. Néanmoins, les données bactériologiques et l'expérience clinique rapportée dans les études observationnelles suggèrent que la ceftazidime/avibactam devraient être efficace en cas d'infection dues à certaines carbapénémases (telles que KPC et OXA-48) en l'absence de mécanisme de résistance acquis. Son incapacité à inhiber les enzymes de classe B (métallo- β -lactamases, tels que les enzymes IMP ou NDM) et beaucoup d'enzymes de classe D, est une limite. 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).

L'intérêt potentiel du médicament réside dans la possibilité de traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à la ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance. Compte tenu des caractéristiques du produit, des données d'efficacité et de tolérance disponibles, bien que limitées ; ainsi que l'expérience clinique rapportée sur son utilisation, il est attendu un impact supplémentaire de ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) sur la morbidité des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à la ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance. En conséquence, ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) apporte une réponse au besoin médical identifié. Il est attendu un impact sur le parcours de soins et de vie des patients. »

08.2 Données cliniques en pédiatrie

8.2.1 Pharmacocinétique chez les enfants âgés de 3 mois et plus

L'extension d'AMM concerne les 4 indications chez l'adulte (IIAc, IVUc, PN dont PAVM et infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif pour qui les options thérapeutiques sont limitées) aux enfants de plus de 3 mois.

Elle a été obtenue sur la base d'une étude de phase I (D4280C00014) et deux études de phase II (C3591004 et C3591005), ainsi que sur des modélisations et simulations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

A l'issue des simulations, les schémas posologiques retenus par l'AMM sont :

- enfants âgés de 6 mois à < 18 ans : 50 mg/kg/12,5 mg/kg jusqu'à un maximum de 2 g/0,5 g toutes les 8 heures (perfusion de 2 heures)
- enfants âgés de 3 à 6 mois : 40 mg/kg/10 mg/kg toutes les 8 heures (perfusion de 2 heures)

Des ajustements de dose sont recommandés pour les patients pédiatriques ≥ 2 ans ayant une fonction rénale altérée ($\text{ClCr} \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Les doses pédiatriques proposées ont été utilisées dans les études cliniques de phase II (C3591004 et C3591005) chez des patients ayant respectivement une IIAc et une IVUc. Le but de la sélection de la dose était d'obtenir des expositions comparables à celles calculées pour les études de phase III chez les patients adultes atteints d'une IIAc, d'une IVUc et d'une PAH/PAV.

Selon le RCP en vigueur, « La pharmacocinétique de la ceftazidime et de l'avibactam a été évaluée chez des patients pédiatriques âgés de 3 mois à < 18 ans avec des infections suspectées ou confirmées après une dose unique de ceftazidime 50 mg/kg et d'avibactam 12,5 mg/kg chez les patients pesant < 40 kg ou de ZAVICEFTA 2 g/0,5 g (ceftazidime 2 grammes et avibactam 0,5 gramme) chez les patients pesant ≥ 40 kg. Les concentrations plasmatiques de ceftazidime et d'avibactam étaient similaires dans les quatre cohortes d'âges de l'étude (3 mois à < 2 ans, 2 à < 6 ans, 6 à < 12 ans et 12 à < 18 ans).

Les valeurs d'ASC0-t et de Cmax de la ceftazidime et de l'avibactam dans les deux cohortes les plus âgées (patients pédiatriques de 6 à < 18 ans), pour lesquelles le profil pharmacocinétique plasmatique a été établi à partir de prélèvements sanguins plus nombreux, étaient similaires à celles observées chez les sujets adultes sains présentant une fonction rénale normale qui avaient reçu ZAVICEFTA 2 g/0,5 g.

Les données de cette étude et des deux études de phase 2 menées chez des patients pédiatriques ayant des IIAc et des UVlc ont été regroupées avec les données de pharmacocinétique des adultes (phase 1 à phase 3) pour mettre à jour le modèle de pharmacocinétique de population, qui a été utilisé pour réaliser des simulations visant à évaluer l'atteinte des objectifs PK/PD. **Les résultats de ces simulations ont démontré que les schémas posologiques recommandés chez les patients pédiatriques ayant des IIAc, des IVUc et des PN/PAVM, y compris les adaptations posologiques chez les patients présentant une insuffisance rénale, permettaient d'obtenir des valeurs d'exposition systémique et d'atteinte des objectifs pharmacocinétiques-pharmacodynamiques (PK/PD) similaires à celles observées chez les adultes avec la dose validée de ZAVICEFTA de 2 g/0,5 g administrée sur 2 heures toutes les 8 heures.**

L'expérience relative à l'utilisation de ceftazidime et d'avibactam dans les groupes pédiatriques de 3 à < 6 mois est limitée. Les schémas posologiques recommandés sont basés sur des simulations réalisées à l'aide de modèles de pharmacocinétique de population. Les simulations ont démontré que les schémas posologiques recommandés permettaient d'obtenir des expositions comparables à celles observées dans les autres groupes d'âges, avec une atteinte des objectifs PK/PD > 90 %. Sur la base des données issues d'essais cliniques pédiatriques terminés, aucun signe de sous-exposition ou de surexposition n'a été observé chez les sujets âgés de 3 à < 6 mois aux schémas posologiques recommandés.

En outre, les données sont très limitées chez les patients pédiatriques âgés de 3 mois à < 2 ans présentant une fonction rénale altérée ($\text{ClCr} \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et il n'existe pas de données en cas d'insuffisance rénale sévère issues des essais cliniques pédiatriques terminés. Les modèles de pharmacocinétique de population pour la ceftazidime et l'avibactam ont été utilisés pour réaliser des simulations chez les patients ayant une fonction rénale altérée. »

8.2.2 Efficacité chez l'enfant

L'efficacité a été analysée de façon descriptive dans deux études cliniques comparatives de phase II, randomisées, en simple aveugle, multicentriques, l'une chez des patients âgés de 3 mois à 18 ans hospitalisés pour une IIAc (infections intra-abdominales compliquées : étude C3591004) et l'autre chez des patients âgés de 3 mois à 18 ans hospitalisés pour une IVUc (infections des voies urinaires compliquées : étude C3591005).

L'objectif principal de chaque étude était d'évaluer la sécurité et la tolérance de l'association ceftazidime/avibactam (CAZ-AVI) +/- métronidazole.

Les objectifs secondaires incluaient l'évaluation de la pharmacocinétique et de l'efficacité. L'efficacité était un critère d'évaluation descriptif dans les deux études.

► Etude C3591004 – Infections intra-abdominales compliquées (IIAc)

Un total de 83 patients a été randomisé (3 :1) pour recevoir l'association ceftazidime/avibactam pendant 2 heures + métronidazole à la dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse (couverture germes anaérobiques) pendant 20 à 30 minutes toutes les 8 heures pendant 3 jours (total : 9 doses) en comparaison au **méropénème** (MER, par voie intraveineuse en perfusion pendant 15 à 30 minutes ou jusqu'à 1 heure à la dose de 20 mg/kg toutes les 8 heures pendant 3 jours (total : 9 doses) pour les patients > 50 kg, maximum 1 g toutes les 8 heures). Les patients recevaient le traitement par voie intraveineuse pendant un maximum de 3 jours avant de passer éventuellement à un traitement par voie orale. La durée totale du traitement (c.-à-d. le médicament IV et le traitement de substitution oral) devait être comprise entre 7 et 15 jours.

Au total, 83 patients ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population de tolérance, 60 dans la population pharmacocinétique et 69 dans la population en intention de traiter microbiologiquement modifiée « microbiologique ITT²² ».

L'âge médian des patients a été de 11 ans (3 ;17) avec une majorité de garçons (ratio filles garçons 30/53) ; et 85,5% (n=71) avait une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 80 ml/min/1,73 m²). La majorité des patients avait une appendicite (n=75 ; 90,4%). L'agent pathogène *Enterobacteriaceae* le plus fréquemment isolé dans la population « microbiologique ITT » a été *Escherichia coli* (n=55 ; 79,7 %) et l'agent pathogène Gram négatif autre que les *Enterobacteriaceae* le plus fréquemment isolé a été *Pseudomonas aeruginosa* (n=23 ; 33,3 %).

Dans l'ensemble, la majorité des patients (86,9 % du groupe CAZ-AVI + métronidazole et 86,4 % du groupe MER) a reçu des antibiotiques systémiques concomitants, le plus fréquemment rapporté ayant été la gentamicine (n=22, 26,5%).

L'exposition médiane au traitement IV a été de 7 (2 ;13) jours pour les deux groupes et 69% des patients de chaque groupe a permuté pour un traitement oral afin de terminer l'étude ; et la majorité (67/83, 80,7 %) des patients ont reçu de 8 à 20 jours de traitement IV + oral.

Efficacité

Le critère principal de l'étude était l'évaluation de la sécurité et de la tolérance.

L'efficacité a été évaluée comme critère secondaire de jugement descriptif à différentes périodes de l'étude (à la fin des 72 heures de traitement, FDIV, FDT, TOC, LFU)²³ en déterminant notamment :

- la réponse clinique au traitement définie comme étant la guérison clinique (disparition de tous les signes et symptômes aigus de l'IIAc ou amélioration telle qu'aucune autre thérapie antimicrobienne n'est nécessaire).
- la réponse microbiologique (éradication ou éradication présumée).

La réponse clinique globale lors du contrôle de guérison (évaluée 8 à 15 jours après la première dose) a été de 91,8 % (56/61) dans le groupe CAZ-AVI et de 95,5 % (21/22) dans le groupe MER. La réponse microbiologique favorable lors du contrôle de guérison a été de 90% (45/50) dans le groupe CAZ-AVI et de 94,7% (18/19) dans le groupe MER.

Les résultats ont été consistants aux différentes périodes d'évaluation avec une réponse clinique (population ITT) et microbiologique (population ITT-micro) $\geq 90\%$.

► Etude C3591005 – Infections des voies urinaires compliquées (IVUc)

Un total de 97 patients a été randomisé (3 :1) pour recevoir l'association CAZ-AVI en comparaison au céfépime (CEF).

Les patients recevaient le traitement par voie intraveineuse pendant un maximum de 3 jours avant de passer éventuellement à un traitement par voie orale. La durée totale du traitement devait être comprise entre 27 et 50 jours.

²² La population micro-ITT (en intention de traiter micrologique), définie comme tous les patients randomisés infectés par un agent pathogène connu pour entraîner une IIAc.

²³ FTIV = fin du traitement par voie intraveineuse, FDT = fin de tout traitement, TOC = « test of cure » = contrôle de guérison, LFU = « late follow up » = suivi tardif.

Au total, 95 ont reçu au moins une dose traitement et ont été inclus dans la population de tolérance (67 patients dans le groupe CAZ-AVI et 28 patients dans le groupe CEF) ; 64 patients dans la population pharmacocinétique et 77 dans la population en intention de traiter microbiologiquement modifiée.

L'âge médian des patients a été de 3,9 ans (0,3 ; 17,9) avec une majorité de filles (ratio filles garçons 77/18) ; et 66,3% (n=63) avait une fonction rénale normale (clearance de la créatinine \geq 80 ml/min/1,73 m²). La majorité des patients avait une pyélonéphrite aigue (83,2%, n=79) et sans facteur de complication (77,9%, n=74) ni d'anomalies urologiques (84,2%). L'agent pathogène *Enterobacteriaceae* le plus fréquemment isolé dans la population en intention de traiter micrologique (n=77) a été *E. coli* (n=71 ; 92,2 %) et aucun patient n'était infecté par un agent pathogène Gram négatif autre qu'une *Enterobacteriaceae*.

Dans l'ensemble, 42,1% des patients (n=40) a reçu des antibiotiques systémiques de façon concomitante ; le plus fréquent ayant été le céfuroxime sodium (n=8, 8,4%).

La durée médiane d'exposition au traitement IV a été de 4 jours (1 ;11) pour le groupe CAZ-AVI et 4 jours (2 ;11) pour le groupe CEF ; 90% des patients de chaque groupe a permuté pour un traitement oral afin de terminer l'étude ; et la majorité (84/95, 88,4 %) des patients a reçu de 8 à 15 jours de traitement IV et oral.

Efficacité

Le critère principal de l'étude était l'évaluation de la sécurité et de la tolérance.

L'efficacité a été évaluée comme critère secondaire de jugement descriptif à différentes périodes de l'étude (à la fin des 72 heures de traitement, FDIV, FDT, TOC, LFU) en déterminant notamment :

- la réponse clinique au traitement définie comme étant la guérison clinique (disparition de tous les signes et symptômes aigus de l'IVUc ou amélioration telle qu'aucune autre thérapie antimicrobienne n'est nécessaire).
- la réponse microbiologique (éradication).

La réponse clinique globale lors du contrôle de guérison (TOC) a été de 86,8 % (59/68) dans le groupe CAZ-AVI et de 82,8 % (24/29) dans le groupe CEF.

La réponse microbiologique favorable lors du contrôle de guérison a été de 79,6 % (43/54) dans le groupe CAZ-AVI et de 60,9 % (14/23) dans le groupe CEF.

Les résultats ont été consistants aux différentes périodes d'évaluation avec une réponse clinique (population ITT) et une réponse microbiologique (population ITT-micro) \geq 80% dans le groupe CAZ-AVI. En revanche, la réponse microbiologique a été plus faible à la visite LFU (29,6% ; n=16/54 dans le groupe CAZ-AVI et 17,4% (n=4/23) dans le groupe CEF) probablement en raison d'un nombre important (CAZ-AVI : n = 32 ; 59,3% ; CEF : n = 14 ; 60,9%) de réponses indéterminées (culture non disponible).

08.3 Qualité de vie

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée relative à la qualité de vie chez les enfants de 3 mois à 18 ans.

08.4 Tolérance

8.4.1 Données issues des études pédiatriques

► Exposition au traitement

Considérant les données groupées des deux essais, la durée médiane d'exposition à l'association CAZ-AVI \pm MTZ était de 5 (1 à 13) jours et de 6 (2 à 13) jours pour le groupe comparatif.

► Résultats

La tolérance de l'association ceftazidime/avibactam (+/- métronidazole) a été analysée comme critère de jugement principal dans les deux études cliniques comparatives randomisées de phase II (étude C3591004 chez des patients ayant une IIAC et étude C3591005 chez des patients ayant une IVUc) analysées précédemment (cf. rubrique 8.2.2).

Sur les 178 patients randomisés dans les deux études pédiatriques, 128 ont été traités par l'association CAZ-AVI ± MTZ et 50 ont été traités par un comparateur (méro-pénème ou céfépime). Parmi les 128 patients traités par CAZ-AVI ± MTZ, 68 (53,1%) ont eu au moins un événement indésirable (EI), d'intensité modérée à sévère, mais seuls 8 EI (8 patients, 6,3%) ont été considérés comme liés au traitement. Ces derniers, à l'exception des troubles du système nerveux, sont connus chez l'adulte et sont inclus dans le RCP.

Les EI les plus fréquemment signalés (≥ 4 %) pour le groupe de traitement CAZ-AVI dans l'ensemble de la population pédiatrique ont été les vomissements (8,6 %) et la diarrhée (4,7 %), deux effets indésirables connus et courants du ceftazidime-avibactam chez les adultes.

Ces données n'ont pas mis en évidence un nouveau signal de tolérance par rapport au profil déjà observé avec l'association ceftazidime-avibactam dans la population adulte ou la ceftazidime seule chez l'adulte et l'enfant.

8.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) fait l'objet d'un PGR mis à jour en date du 14 mai 2020 dont les risques et informations manquantes sont détaillés ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Hépatotoxicité Développement de résistances bactériennes
Informations manquantes	Exposition pendant la grossesse Exposition pendant l'allaitement Exposition dans la population immunodéprimée

8.4.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance issues du dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance PSUR couvrant la période du 25 février 2019 au 24 février 2020. Durant la période de notification, aucune nouvelle information de sécurité d'emploi contribuant significativement au profil de risque de ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) n'a été identifiée.

8.4.4 Données issues du RCP

« Population pédiatrique

L'évaluation de la sécurité d'emploi chez les patients pédiatriques repose sur les données de tolérance issues de deux essais dans lesquels 61 patients (âgés de 3 ans à moins de 18 ans) ayant une IIAC et 67 patients ayant une IVUc (âgés de 3 ans à moins de 18 ans) ont reçu ZAVICEFTA. Dans l'ensemble, le profil de tolérance chez ces 128 patients pédiatriques était similaire à celui observé chez les adultes ayant une IIAC et une IVUc. »

08.5 Résumé & discussion

Il s'agit de l'évaluation de la demande d'inscription dans l'extension d'indication de ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) chez les enfants de 3 mois à 18 ans.

Aucune étude comparative de phase III n'a été réalisée chez les enfants de 3 mois à 18 ans. A noter que, dans le cadre de l'AMM et conformément aux recommandations européennes, aucune étude d'efficacité n'était requise dans cette tranche d'âge pédiatrique dans la mesure où l'efficacité peut être extrapolée à partir des données d'efficacité de l'adulte à condition que l'exposition soit similaire dans ce groupe d'âge pédiatrique.

Aussi, l'extension d'indication de ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) chez les enfants de 3 mois à 18 ans repose sur une étude de pharmacocinétique et deux études cliniques comparatives randomisées de phase II. Ces études ont permis de définir les posologies permettant d'obtenir un profil pharmacocinétique comparable à celui de l'adulte et d'évaluer la tolérance et l'efficacité.

► Efficacité

ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) a été évalué chez des patients âgés de 3 mois à 18 ans dans deux études cliniques comparatives randomisées de phase II réalisées en simple aveugle, l'une chez des patients ayant une IIAc (infections intra-abdominales compliquées) et l'autre chez des patients ayant une IVUc (infections des voies urinaires compliquées). Les patients traités par ceftazidime/avibactam dans l'étude clinique portant sur l'IIAc ont également reçu du métronidazole (administré selon le protocole local ; posologie suggérée : 10 mg/kg toutes les 8 heures, par voie intraveineuse sur 20 à 30 minutes).

L'objectif principal de chaque étude était d'évaluer la sécurité et la tolérance de l'association ceftazidime/avibactam (+/- métronidazole). Les objectifs secondaires incluaient l'évaluation de la pharmacocinétique et de l'efficacité. L'efficacité était un critère d'évaluation descriptif dans les deux études.

Chez les patients atteints d'infections intra-abdominales compliquées

Un total de 83 patients a été randomisé (3 :1) pour recevoir l'association ceftazidime/avibactam + métronidazole en comparaison au **méropénème**. Les patients recevaient le traitement par voie intraveineuse pendant un maximum de 3 jours avant de passer éventuellement à un traitement par voie orale. La durée totale du traitement (c.-à-d. le médicament IV et le traitement de substitution oral) devait être comprise entre 7 et 15 jours. L'âge médian des patients a été de 11 ans (3 ;17) avec une majorité de garçons (ratio filles garçons 30/53) ; et 85,5% (n=71) avait une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 80 ml/min/1,73 m²). La majorité des patients avait une appendicite (n=75 ; 90,4%). L'agent pathogène *Enterobacteriaceae* le plus fréquemment isolé dans la population « microbiologique ITT » a été *Escherichia coli* (n=55 ; 79,7 %) et l'agent pathogène Gram négatif autre que les *Enterobacteriaceae* le plus fréquemment isolé a été *Pseudomonas aeruginosa* (n=23 ; 33,3 %). Dans l'ensemble, la majorité des patients (86,9 % du groupe CAZ-AVI + métronidazole et 86,4 % du groupe MER) a reçu des antibiotiques systémiques concomitants, le plus fréquemment rapporté ayant été la gentamicine (n=22, 26,5%). L'exposition médiane au traitement IV a été de 7 (2 ;13) jours pour les deux groupes et 69% des patients de chaque groupe a permuté pour un traitement oral afin de terminer l'étude ; et la majorité (67/83, 80,7 %) des patients ont reçu de 8 à 20 jours de traitement IV + oral.

La réponse clinique globale lors du contrôle de guérison (évaluée 8 à 15 jours après la première dose) a été de 91,8 % (56/61) dans le groupe ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) et de 95,5 % (21/22) dans le groupe méropénème.

La réponse microbiologique favorable lors du contrôle de guérison a été de 90% (45/50) dans le groupe ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) et de 94,7% (18/19) dans le groupe méropénème.

Les résultats ont été consistants aux différentes périodes d'évaluation avec une réponse clinique (population ITT) et microbiologique (population ITT-micro) $\geq 90\%$.

Chez les patients atteints d'infections des voies urinaires compliquées

Un total de 97 patients a été randomisé (3 :1) pour recevoir l'association CAZ-AVI en comparaison au céfépime (CEF). Les patients recevaient le traitement par voie intraveineuse pendant un maximum de 3 jours avant de passer éventuellement à un traitement par voie orale. La durée totale du traitement devait être comprise entre 27 et 50 jours. L'âge médian des patients a été de 3,9 ans (0,3 ; 17,9) avec une majorité de filles (ratio filles garçons 77/18) ; et 66,3% (n=63) avait une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 80 ml/min/1,73 m²). La majorité des patients avait une pyélonéphrite aiguë (83,2%, n=79) et sans facteur de complication (77,9%, n=74) ni d'anomalies urologiques (84,2%). L'agent pathogène *Enterobacteriaceae* le plus fréquemment isolé dans la population en intention de traiter micrologique (n=77) a été *E. coli* (n=71 ; 92,2 %) et aucun patient n'était infecté par un agent pathogène Gram négatif autre qu'une *Enterobacteriaceae*. Dans l'ensemble, 42,1% des patients (n=40) a reçu des antibiotiques systémiques de façon concomitante ; le plus fréquent ayant été le céfuroxime sodium (n=8 ; 8,4%). La durée médiane d'exposition au

traitement IV a été de 4 jours (1 ;11) pour le groupe CAZ-AVI et 4 jours (2 ;11) pour le groupe CEF ; 90% des patients de chaque groupe a permuté pour un traitement oral afin de terminer l'étude ; et la majorité (84/95, 88,4 %) des patients a reçu de 8 à 15 jours de traitement IV et oral.

La réponse clinique globale lors du contrôle de guérison (TOC) a été de 86,8 % (59/68) dans le groupe ceftazidime/avibactam (CAZ-AVI) et de 82,8 % (24/29) dans le groupe céfépime. La réponse microbiologique favorable lors du contrôle de guérison (TOC) a été de 79,6 % (43/54) dans le groupe ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) et de 60,9 % (14/23) dans le groupe céfépime. Les résultats ont été consistants aux différentes périodes d'évaluation avec une réponse clinique (population ITT) et une réponse microbiologique (population ITT-micro) \geq 80% dans le groupe CAZ-AVI.

► Tolérance

L'évaluation de la sécurité d'emploi chez l'enfant repose sur les données de tolérance issues de deux études cliniques dans lesquels 61 patients (âgés de 3 ans à moins de 18 ans) ayant une IIAC et 67 patients ayant une IVUc (âgés de 3 ans à moins de 18 ans) ont reçu ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam). Dans l'ensemble, le profil de tolérance chez ces 128 enfants a été similaire à celui observé chez les adultes ayant une IIAC et une IVUc et aucun signal de tolérance n'a été identifié dans les deux études analysées. Selon le RCP, un profil de sécurité similaire est attendu pour l'indication des pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) ainsi que pour les infections aérobies à Gram négatif chez les patients dont les options de traitement sont limitées, mais aucune étude clinique n'est disponible chez les patients pédiatriques dans ces indications.

Au total, ces données n'ont pas mis en évidence un nouveau signal de tolérance par rapport au profil déjà observé dans la population adulte.

► Discussion

Au total, les données cliniques de ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) spécifiquement recueillies chez les enfants de 3 mois à moins de 18 ans sont très limitées (études descriptives portant sur un très faible effectif).

Dans le périmètre restreint de l'indication de l'AMM pour lequel le remboursement est sollicité, à savoir « le traitement des patients pédiatriques âgés de 3 mois et plus atteints d'infections causées par des germes sensibles à la ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable, notamment en cas de résistance », aucune étude clinique n'a été fournie. L'utilisation de la ceftazidime/avibactam pour traiter les patients ayant 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.

Des mises en garde ont été mentionnées dans le RCP concernant les limites des données cliniques chez l'adulte et l'enfant notamment dans les situations suivantes : patients âgés de 3 à < 6 mois et patients âgés de 3 mois à < 2 ans ayant une fonction rénale altérée ($\text{ClCr} \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). En outre, il existe un risque potentiel de surdosage, en particulier chez les patients âgés de 3 à moins de 12 mois. La prudence est requise lors du calcul du volume d'administration de la dose (cf. RCP rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

L'intérêt potentiel de ce médicament réside dans la possibilité de traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à la ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

Compte tenu des caractéristiques du produit, des données d'efficacité et de tolérance disponibles, bien que limitées ; ainsi que l'expérience clinique rapportée sur son utilisation chez l'adulte, il est attendu un impact supplémentaire de ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) sur la morbi-mortalité des enfants atteints d'infections à entérobactéries sensibles à la ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

En conséquence, ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) apporte une réponse au besoin médical identifié. Il est attendu un impact sur le parcours de soins et de vie des patients.

08.6 Programme d'études

Dans le cadre du développement pédiatrique, les études suivantes sont en cours :

Numéro d'étude	Description	Indications concernées	Date de fin avant
Etude 1	Développement d'une poudre pour solution pour perfusion de ceftazidime et d'avibactam adaptée à l'âge dans un flacon unique.	IIAc, IVUc, PN, infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif	2024
Etude C3591024	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.		Décembre 2021
Etude C3591025	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	2022
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 aérobies à Gram négatif	Septembre 2022

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) est un médicament à prescription hospitalière, ciblant les infections sévères à bactéries à Gram négatif aérobies (entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa*) nécessitant une hospitalisation et une antibiothérapie par voie intraveineuse.

Le traitement habituel de ces infections comporte en général des antibiotiques adaptés aux bactéries identifiées ou probables. Il y a de nombreux choix possibles (antibiotiques de la classe des β -lactamines, des fluoroquinolones, et des aminosides...), dépendant des bactéries et de leur niveau de résistance (cf. rubrique 05). Cependant les options thérapeutiques sont très limitées en cas de résistance aux C3G (par production de BLSE ou hyperproduction de céphalosporinases) et/ou aux carbapénèmes (antibiotiques de derniers recours).

► Chez l'adulte

La HAS a élaboré en juin 2019 des recommandations pour préciser la place des carbapénèmes et de leurs alternatives dans le traitement des infections à entérobactéries et à *P. aeruginosa* chez l'adulte⁴ :

Dans le traitement documenté des infections à entérobactéries résistantes aux C3G (par production de BLSE ou hyperproduction de céphalosporinases)

Il est recommandé de réserver les carbapénèmes aux situations cliniques et/ou microbiologiques où aucune alternative n'est possible.

En dehors du choix de la molécule, raccourcir au maximum la durée totale de l'antibiothérapie est une mesure majeure du bon usage des antibiotiques.

Béta-lactamines alternatives aux carbapénèmes : indications et posologie chez l'adulte

Béta-lactamine	Situation clinique	Posologie
céfépime	Infections à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinases sans production de BLSE, quel que soit le site de l'infection	A forte posologie (4 à 6 g/j chez le patient sans insuffisance rénale) sous surveillance neurologique
pipéracilline-tazobactam	Infections à EBLSE sans signe de gravité, avec ou sans bactériémie pour une infection d'origine non urinaire, une CMI est nécessaire et doit être ≤ 4 mg/L	Perfusion prolongée ou continue sur 24 heures après une première dose de 4 g sur 30 minutes, avec une posologie élevée (au moins 16 g/j chez le patient ayant une fonction rénale normale en cas de poids > 60 kg)
témocilline	IU à entérobactéries résistantes aux C3G Utilisation dans les autres indications à envisager après avis spécialisé	Entre 4 g/j et 6 g/j chez le patient sans signes de gravité 6 g/j et en perfusion continue après une dose de charge de 2 g chez le patient avec signes de gravité
céfoxitine	Infections urinaires à <i>E. coli</i> BLSE sans signes de gravité	A posologie élevée (100 mg/kg/j sans dépasser 8 g/j), en perfusion prolongée ou continue après une dose de charge initiale de 2 g.
amoxicilline-acide clavulanique	Pyélonéphrites aiguës simples, sans signe de gravité, à <i>E. coli</i> BLSE <i>Attention : ne pas utiliser les concentrations critiques établies pour les cystites</i>	Traitement initial en perfusion à la posologie de 2 grammes d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour En relais d'une antibiothérapie parentérale efficace : par voie orale, à la posologie de 1 gramme d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour

Il est recommandé de ne pas utiliser comme alternative aux carbapénèmes les associations ceftazidime/avibactam (ZAVICEFTA) ou ceftolozane/tazobactam (ZERBAXA) afin de préserver leur activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes.

Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftazidime/avibactam, une des rares molécules actuelles actives sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases, pour le traitement des infections à entérobactéries résistantes aux C3G.

Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftolozane/tazobactam, une des rares molécules actuelles actives sur les souches de *P. aeruginosa* résistantes aux autres bêta-lactamines, pour le traitement des infections à entérobactéries résistantes aux C3G.

Dans le traitement des infections à *P. aeruginosa*

Avant réception de l'antibiogramme, le choix de la bêta-lactamine dépend des données d'épidémiologie locale, des données microbiologiques disponibles chez le patient et des antibiothérapies déjà reçues par celui-ci.

Il est recommandé de privilégier un antibiotique n'ayant pas été prescrit dans le mois précédent et d'éviter les carbapénèmes si d'autres molécules sont possibles.

Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en probabiliste chez un patient traité par un carbapénème (y compris l'ertapénème) dans le mois précédent.

Il est recommandé d'initier une bithérapie (avec un aminoside, amikacine ou tobramycine) jusqu'à réception de l'antibiogramme en cas d'infection à *P. aeruginosa* avec signes de gravité. (Grade B)

Les associations ceftazidime/avibactam et ceftolozane/tazobactam ne sont pas recommandées en traitement probabiliste.

Après réception de l'antibiogramme, il est recommandé de mettre en place une désescalade de l'antibiothérapie pour le traitement des infections à *P. aeruginosa* en épargnant les carbapénèmes. Une bithérapie active sur *P. aeruginosa* n'est pas recommandée.

Certaines situations cliniques ou microbiologiques (évolution défavorable, profil de résistance particulier) ainsi que le type d'infection (infection non ou insuffisamment drainée, matériel étranger) peuvent conduire à discuter la poursuite d'une bithérapie.

En cas d'infection à *P. aeruginosa* avec signes de gravité traitée par une bêta-lactamine, il est recommandé d'optimiser l'antibiothérapie (Grade A) par :

- L'utilisation de posologies élevées ;
- L'administration par voie intraveineuse prolongée ou continue⁴ après dose de charge pour les molécules suivantes : pipéracilline/tazobactam, céfépime, ceftazidime, méropénème (Grade A) ;

- L'ajustement posologique en fonction des résultats des dosages plasmatiques (mesure de la résiduelle si perfusion prolongée, ou à l'équilibre si perfusion continue) et de la CMI estimée ou mesurée.
- Il est recommandé de suivre les durées de traitement habituellement préconisées. Raccourcir la durée de traitement au maximum est une des mesures de bon usage des antibiotiques.

Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftazidime/avibactam, une des rares molécules actuelles actives sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases, pour le traitement des infections à *P. aeruginosa*. (AE)

En l'absence de donnée écologique comparative et compte tenu de la nécessité de préserver son efficacité, il est recommandé de ne pas utiliser le ceftolozane/tazobactam dans une stratégie d'épargne des carbapénèmes. Son utilisation peut être envisagée après avis spécialisé en antibiothérapie, sur des souches avec un profil de résistance particulier (souche sensible uniquement aux carbapénèmes et au ceftolozane/tazobactam).

A noter que la prise en charge des infections à *Acinetobacter baumannii*, à entérobactéries productrices de carbapénémases ou à bacilles Gram négatif (BGN) extrêmement résistant (XDR) ou pan-résistant (PDR) aux antibiotiques, n'a pas été abordée dans ces recommandations.

► **Chez l'enfant**

Dans les indications de l'AMM, l'utilisation des antibiotiques chez l'enfant est largement extrapolée des résultats observés chez l'adulte. Le traitement repose sur des antibiotiques adaptés aux bactéries identifiées ou probables.

Place dans la stratégie thérapeutique de ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) :

Comme chez l'adulte, il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftazidime-avibactam comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des entérobactéries résistantes aux C3G.

ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) est un traitement de dernier recours réservé aux enfants âgés de 3 mois à moins de 18 ans atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux carbapénèmes n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment avec un mécanisme de résistance de type KPC ou OXA-48.

Compte tenu des caractéristiques du produit et de la nécessité de restreindre exclusivement son utilisation en dernier recours afin de le préserver, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique, avec réévaluation systématique au bout de 48h après le début du traitement.

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 de l'enfant immédiatement ou par suite de complications.
- ▶ ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) est un médicament à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de dernier recours dans les infections résistantes aux carbapénèmes.

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 activité sur les souches à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes notamment par production de carbapénémases de type KPC ou OXA-48,
 - d'un impact attendu sur la morbi-mortalité des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à la ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes n'est pas possible,
 - d'un impact attendu sur le parcours de soins et de vie des patients,
- ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZAVICEFTA (ceftazidime-avibactam) est :

- **important** dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des enfants âgés de 3 mois à moins de 18 ans atteints d'infections à entérobactéries sensibles à la ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC ou OXA-48 ;
- **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.

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 **uniquement** en dernier recours pour le traitement des enfants âgés de 3 mois à moins de 18 ans atteints d'infections à entérobactéries sensibles à la ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC ou OXA-48.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical important de disposer de nouveaux antibiotiques pour le traitement des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G), et les bactéries productrices de carbapénémases en tête des priorités de l'OMS (priorité critique),
- de son activité *in vitro* sur *Pseudomonas aeruginosa* et sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), notamment de KPC et OXA-48,
- de l'expérience acquise avec la ceftazidime, C3G largement utilisée dans le traitement des infections nosocomiales sévères dues à des bactéries à Gram négatif avec une forte suspicion de *P. aeruginosa*,
- des données limitées chez l'enfant et l'adolescent suggérant une efficacité comparable à celle décrite chez l'adulte,
- du fait que l'association ceftazidime/avibactam soit un des rares antibiotiques actuels actifs sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases,

la Commission considère que, comme chez l'adulte, ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les enfants âgés de 3 mois à moins de 18 ans atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

010.3 Population cible

La population cible de ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) correspond à l'ensemble des enfants âgés de 3 mois à 18 ans atteints d'IUC, y compris les pyélonéphrites, d'IIAc, de PN, dont les PAVM, et les infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif avec des options thérapeutiques limitées causées par des germes résistants aux carbapénèmes.

Ces patients atteints d'infections sévères sont pris en charge dans le cadre d'une hospitalisation. 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 2017.

Chez l'enfant, les sites infectieux des infections nosocomiales correspondant aux indications de ZAVICEFTA représentent : 5 à 17% des infections urinaires, 16 à 30 % des infections respiratoires et 10 à 35% des infections intra-abdominales²⁴.

D'après les données issues du PMSI, en 2019, 7,1 millions de patients ont été pris en charge dans le cadre d'une hospitalisation complète avec une proportion de 15 % d'enfants âgés de moins de 18 ans, soit un total de 1 125 000 millions d'enfants hospitalisés²⁵.

Selon les données de l'ENP des infections nosocomiales, la prévalence des infections nosocomiales chez les patients âgés de moins de 1 an était de 2,07 % et chez les patients âgés de 1 à 14 ans de 2,16 %²⁶.

Aussi, par extrapolation à partir de ces chiffres, la prévalence des infections nosocomiales chez les patients de moins de 18 ans pourrait être estimée à environ 2 % soit environ 22 000 patients.

²⁴ Raymond, J. [Epidemiology of nosocomial infections in pediatrics]. *Pathol Biol (Paris)* 48, 879-884 (2000).

²⁵ ATIH - Hospitalisation chiffres clés 2019 - données issues du PMSI 2019.

²⁶ Santé Publique France - Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, Mai - Juin 2017 - Juin 2018

Parmi les micro-organismes responsables d'infections nosocomiales les plus fréquemment rencontrés²⁶ :

- 23,59 % des infections sont dues à *Escherichia Coli*
- 5,60 % des infections sont dues à *Klebsiella pneumoniae*
- 6,28 % des infections sont dues à *Pseudomonas aeruginosa*

soit un total d'environ 7 700 infections nosocomiales causées par ces germes.

Selon les données de EARS-Net²⁷, les prévalences des souches d'*Escherichia Coli*, de *Klebsiella pneumoniae* et de *Pseudomonas aeruginosa*, possédant une résistance aux carbapénèmes en France sont respectivement de 0,047 %, 1 % et 12,7 %.

Ainsi, la population cible pédiatrique de ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) peut donc être estimée à environ 200 patients par an.

En l'état actuel de la situation épidémiologique, ces chiffres représentent toutefois la limite supérieure de population cible de ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) puisque cet antibiotique ne doit être utilisé qu'en cas d'infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif multirésistantes sensibles à l'association ceftazidime/avibactam. La taille de la population cible pourrait toutefois être amenée à évoluer en fonction de la prévalence des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Compte tenu des propriétés de stabilité chimique et physique du produit après dilution (période maximale de 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, suivie d'une période maximale de 12 heures à une température maximale ne dépassant pas 25°C), la Commission souhaite la mise à disposition d'une nouvelle présentation plus adaptée à l'usage pédiatrique en particulier chez les enfants de bas poids afin d'éviter des pertes importantes de produit.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu des caractéristiques du produit et de la nécessité de restreindre exclusivement son utilisation en dernier recours afin de le préserver, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique, avec réévaluation systématique au bout de 48h après le début du traitement.

²⁷ ECDC - Data from Surveillance Atlas of Infectious Diseases: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 29 mars 2021 Date d'examen et adoption : 07 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentation Concernée	<u>ZAVICEFTA 2g/0,5g, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> B/10 flacons en verre (CIP : 34009 300 630 6 4)
Demandeur	PFIZER SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 28/06/2016 Date des rectificatifs et teneur : 06/08/2020 (extension d'indication bactériémie) et 22/10/2020 (extension d'indication pédiatrique)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ATU nominative (Février 2015 – Janvier 2017) Médicament à prescription hospitalière (PH)
Code ATC	J Antiinfectieux généraux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01D Autre bêta-lactamines J01DD Céphalosporines de 3ème génération J01DD52 Ceftazidime en association

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

► **Annexe 1. Activité des nouveaux agents contre les bactéries à Gram négatif résistants aux carbapénèmes (Doi Y. 2019)²⁸**

Table 1. Activity and Indications of New Agents Against Carbapenem-resistant Gram-negative Pathogens

Agent	Activity						Indications (Including Expected)	Pathogen- directed Trial (Including Expected)
	Enterobacteriaceae			<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>		
	Class A Carbapenemase (eg, KPC)	Class B Carbapenemase (eg, NDM)	Class D Carbapenemase (eg, OXA-48)					
Ceftazidime- avibactam	Yes	No	Yes	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	No
Ceftolozane- tazobactam	No	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, NP	No
Meropenem- vaborbactam	Yes	No	No	No ^a	No	No	cUTI/AP	Yes
Imipenem- cilastatin- relebactam	Yes	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	Yes
Cefiderocol	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	cUTI/AP, HABP/ VABP	Yes

²⁸ Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections, Clinical Infectious Diseases, Volume 69, Issue Supplement_7, 1 December 2019, Pages S565–S575.