HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
22 JANVIER 2020

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

Réévaluation

L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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 (méropénème 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 cliniques.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique modéré 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 (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La HAS a publié en juin 2019 des recommandations sur l'antibiothérapie des infections à entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte précisant la place des carbapénèmes et de leurs alternatives.

Place du médicament

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 *P. aeruginosa*.

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.

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	**Réévaluation à la demande de la Commission**
Indications concernées	**« 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	**<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 (méropénème 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 clinques.**
ASMR	**Compte tenu :** **- 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, céphalosporine de troisième génération (C3G) largement utilisée dans le traitement des infections nosocomiales sévères dues à des bactéries à Gram négatif avec une forte suspicion de *P. aeruginosa,*** **- de son efficacité démontrée dans les infections urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites) et dans les infections intra-abdominales compliquées, de gravité modérée à faible, en particulier sur les souches résistantes à la ceftazidime ; 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 carbapénèmases,** **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 (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.**
ISP	**ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique**
Place dans la stratégie thérapeutique	**La HAS a publié en juin 2019 des recommandations sur l'antibiothérapie des infections à entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* 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 *P. aeruginosa*.** **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.**
Population cible	**La population cible de ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) qui correspond aux patients adultes atteints d'infections dues à des entérobactéries productrices**

	de carbapénémases de type KPC ou OXA-48 ne peut pas être déterminée avec précision, mais elle peut être estimée de l'ordre de 1000 patients par an.
Recommandations	**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.**

01 CONTEXTE

ZAVICEFTA est une association fixe, administrée par voie intraveineuse, de ceftazidime (céphalosporine de 3ème génération) 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 béta-lactamase disponibles actuellement. Il inhibe les β-lactamases des classes Ambler A et C et certaines enzymes de classe D, dont les β-lactamases à spectre étendu (BLSE), les carbapénémases KPC et OXA-48 et les enzymes AmpC. L'avibactam n'inhibe pas les enzymes de classe B (métallo-β-lactamases) et n'est pas capable d'inhiber de nombreuses enzymes de classe D.
La ceftazidime est une céphalosporine de 3e génération (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.

Dans son avis d'inscription du 30/11/2016[1], la Commission avait considéré que le service médical rendu (SMR) par ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) était important dans les indications de l'AMM et que ZAVICETA (ceftazidime/avibactam) 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, compte tenu :

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

Dans cet avis, la Commission avait souhaité être destinataire des résultats de l'étude en cours dans les pneumonies nosocomiales (étude REPROVE) dès que celles-ci seraient disponibles afin d'envisager la révision de son avis selon les conclusions émises.

Aussi, ce dossier concerne :

- d'une part, la soumission à la Commission 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 d'autre part, une réévaluation à la demande de la commission de la Transparence, à la suite de 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 alternatives[2] :

[1] HAS. Avis de la commission de la Transparence sur ZAVICEFTA en date du 30/11/2016.
[2] 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.

Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftazidime/avibactam, une des rares molécules actuelles actives sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases :

- **comme alternative aux carbapénèmes afin de préserver son efficacité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes,**
- **pour le traitement des infections à entérobactéries résistantes aux C3G et pour le traitement des infections à *P. aeruginosa.***

Un tableau de synthèse sur l'activité des nouveaux agents contre les bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes est présenté en annexe titre indicatif (cf. annexe 1).

02 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

02.1 Indications

« 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 ».

02.2 Posologie

Cf. RCP en annexe.

03 BESOIN MEDICAL [1,3,4]

03.1 Infections intra-abdominales compliquées

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

[3] CMIT. Infections à entérobactéries. In E. PILLY : ALINEA Plus Ed ; 2018 : pp 320- 322
[4] Ministère du travail de l'emploi et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. 2011

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 recommandées 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).

03.2 Infections urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites)

Les infections urinaires (IU) correspondent à différentes situations associant des signes cliniques, locaux ou généraux, et des signes biologiques. Elles sont le plus souvent bénignes, mais peuvent être graves en cas d'atteinte parenchymateuse (pyélonéphrites, prostatites) ou si elles surviennent sur un terrain particulier.
Cliniquement, il convient de distinguer :
- les IU « simples » encore appelées IU non compliquées. En pratique, elles ne concernent que les femmes sans terrain particulier ;
- les IU « compliquées », pour lesquelles 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).
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 pneumonia*.
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 une 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.

03.3 Pneumopathies nosocomiales

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 »[5,6,7].

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 48ème heure et le 5ème 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 5ème jour, dues à des micro-organismes d'origine hospitalière : flore exogène (*Pseudomonas, Acinetobacter,* Staphylocoques méti-R*, Klebsiella, Enterobacter, Serratia*).

L'antibiothérapie doit être débutée dès le diagnostic posé, sans attendre les résultats microbiologiques (sauf exception). 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 :

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 *P. aeruginosa* † : amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur *P. aeruginosa* (céfotaxime de préference à la ceftriaxone)	Si antibiothérapie préalable dans le mois précédent (amoxi-clav ou C3G ou FQ) ou si facteur de risque de *P. aeruginosa* † : céfépime ou pipéracilline-tazobactam	Si infection précoce (< 5 jours) et en l'absence de facteur de risque de *P. aeruginosa*†: amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur *P. aeruginosa* (céfotaxime de préférence ou ceftriaxone)	Si infection précoce avec facteur de risque de *P. aeruginosa* † 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

[5] SFAR. Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique. Mis en ligne le 03 Mars 2009 et modifié le 14 Janvier 2010. Disponible en ligne : [URL] : http://www.sfar.org/article/84/pneumopathie-acquise-sous-ventilation-mecanique

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

[7] CTINILS – Définition des infections associées aux soins Mai 2007

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*				

03.4 Couverture du besoin thérapeutique

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) restent l'une des seules possibilités thérapeutiques.
Ces entérobactéries multirésistantes font l'objet d'une surveillance particulière en France. Le Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 souligne l'importance de réduire la pression sélective des classes d'antibiotiques les plus génératrices de résistances à savoir les carbapénèmes, les quinolones et les céphalosporines de 3ème génération (C3G).
Selon le haut conseil de la santé publique -HCSP, « face à une infection documentée à BLSE ou fortement suspectée de l'être, il conviendra de privilégier l'usage de molécules autres que les carbapénèmes; l'utilisation des carbapénèmes étant réservée à la prise en charge des infections sévères. Il convient de garder à l'esprit que l'usage des carbapénèmes est une fausse bonne solution – solution efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle mais solution à haut risque de favoriser le développement de carbapénémases (risque valant à l'échelon individuel et collectif) ».

En conclusion, bien qu'il existe des antibiotiques pour le traitement des infections suspectées ou documentées à EBLSE ou à *Pseudomonas aeruginosa*, l'émergence d'infections graves rares résistantes aux antibiotiques de la classe des carbapénèmes (antibiotiques de derniers recours) est préoccupante.
Aussi, il persiste encore un besoin important de nouveaux antibiotiques avec des profils d'efficacité, de tolérance, de résistance améliorés.

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

04.1 Médicamenteux

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

Nom (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis de la CT, SMR, ASMR (libellé)	Pris en charge Oui/ Non
MERONEM (méropénème) et ses génériques *Pfizer* *Actavis* *Fresenius Kabi* *Mylan* *Panpharma* *Stravencon*	Non **Bêta-lactamine - Carbapénèmes**	Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 mois dans le traitement des infections suivantes : • 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. Ce médicament peut être utilisé pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée. Traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus.	Date de l'avis : 3 février 2016 SMR : Important ASMR : - Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des infections broncho-pulmonaires dues à Pseudomonas aeruginosa et/ou à Burkholderia cepacia associées à la mucoviscidose. - En l'absence de démonstration d'une supériorité du méropénème par rapport aux autres carbapénèmes, les spécialités MERONEM n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de ces indications par rapport aux autres carbapénèmes.	Séc soc : 65%. Collectivités
TIENAM (imipénème/ cilastatine) et ses génériques *MSD France* *Ranbaxy* *Arrow Génériques* *Pfizer* *Fresenius Kabi* *Mylan* *Panpharma* *Actavis*	Non **Bêta-lactamine - Carbapénèmes**	Dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant de 1 an et plus • infections intra-abdominales compliquées, • pneumonies sévères, incluant les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique, • infections intra-partum et post-partum, • infections urinaires compliquées, • infections compliquées de la peau et des tissus mous. Ce médicament peut être utilisé chez les patients neutropéniques présentant une fièvre dont l'origine bactérienne est suspectée.	Date de l'avis : 20 avril 2016 SMR : Important ASMR : « La Commission considère que l'apport thérapeutique de TIENAM dans la prise en charge des infections sévères et les infections à germes multi-résistants reste important (ASMR II) ».	Séc soc : 65%. Collectivités

		Traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections citées ci-dessus.		
INVANZ (ertapénème) *MSD France*	Non **Bêta-lactamine** **-** **Carbapénèmes**	Chez l'enfant (âgé de 3 mois à 17 ans) et chez l'adulte pour le traitement des infections suivantes lorsqu'elles sont dues à des espèces bactériennes connues pour être sensibles ou possiblement sensibles à l'ertapénème et lorsqu'un traitement parentéral est nécessaire • Infections intra-abdominales • Pneumonies communautaires • Infections gynécologiques aiguës • Infections de la peau et des tissus mous du pied chez le diabétique Chez l'adulte en prophylaxie des infections postopératoires en chirurgie colorectale.	Date de l'avis : 23 juillet 2003 SMR : Important ASMR : « Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux antibiotiques utilisés dans la prise en charge actuelle des pneumonies communautaires, des infections gynécologiques aiguës et des infections intraabdominales (ASMR V). »	Collectivités Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65%
NEGABAN (témocilline) *Eumedica SA*	Non **Bêta-lactamines – pénicillines à spectre étendu**	Chez les adultes et chez les enfants, pour le traitement des infections suivantes • des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites); • des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies.	Date de l'avis : 1er avril 2015 SMR : Important ASMR : « Absence d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) par rapport aux antibiotiques actuellement recommandés dans la prise en charge des infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites), les infections des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies. » L'intérêt de la témocilline réside dans le fait qu'elle pourrait, dans certaines infections documentées, être utilisée comme alternative aux antibiotiques à spectre large, pour diminuer la pression de sélection de ces antibiotiques et favoriser leur préservation.	Collectivités
TAZOCILLINE (pipéracilline/ tazobactam) et ses génériques *Pfizer* *Fresenius Kabi* *Sandoz* *Panpharma* *Teva Santé* *Mylan*	Non **Bêta-lactamines – ureidopénicillines + inhibiteur de β-lactamase**	Chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans ○ 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). Traitement des patients présentant une bactériémie associée à l'une des infections listées ci-dessus ou susceptible de l'être. ○ Enfants âgés de 2 à 12 ans • Infections intra-abdominales compliquées	Date de l'avis : 2 mars 2016 SMR : Important ASMR : « La Commission considère que l'apport thérapeutique de TAZOCILLINE dans la prise en charge des infections sévères et les infections à germes multi-résistants reste important. »	Séc soc : 65%. Collectivités

		Ce médicament peut être utilisé dans la prise en charge des enfants neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne.		
TYGACIL (Tigécycline) *Pfizer*	Non **Tétracyclines**	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, à l'exception des infections du pied chez les patients diabétiques. - Infections intra-abdominales compliquées. TYGACIL ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.	Date de l'avis : 30 novembre 2011 et 20 juillet 2016 (extension d'indication chez l'enfant) SMR : Important ASMR : « En l'état actuel des données, TYGACIL n'a pas démontré qu'il apportait une amélioration du service médical rendu par rapport aux thérapeutiques utilisées dans la prise en charge actuelle des infections compliquées de la peau et des tissus mous ainsi que des infections intraabdominales compliquées (ASMR V). Il constitue cependant un moyen thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge de ces infections. »	Collectivités Chez l'enfant âgé de 8 ans et plus : Non agréé collectivités à la date du 24.05.16 (demande à l'étude)
COLIMYCINE (colistine méthane sulfonate sodique) *Sanofi-Aventis*	Non **Polypeptides**	Chez l'adulte et l'enfant dont les nouveau-nés dans le traitement des infections sévères dues à des bactéries aérobies à Gram négatif sensibles, chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP).	Date de l'avis : 19 décembre 2012 SMR : Important ASMR : NA	Collectivités
ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) *MSD France*	Oui **Bêta-lactamines – céphalosporines de 3ème génération + inhibiteur de β-lactamase**	ZERBAXA est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes : - Infections intra abdominales compliquées ; - Pyélonéphrites aigües ; - Infections urinaires compliquées.	Date de l'avis : 6 juillet 2016 SMR : Important dans les indications de l'AMM ASMR : « Compte tenu de son activité in vitro sur *P. aeruginosa* et sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (particulièrement Escherichia coli), mais de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique dans les infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites) et dans les infections intra-abdominales compliquées, sévères et / ou dues à bactéries multirésistantes, la Commission considère que ZERBAXA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge. »	Collectivités
VABOREM (méropénème/vaborbactam) *Menarini*	Non **carbapénème + inhibiteur non bêta-lactamine des sérines-bêta-lactamases de classe A et de classe C**	VABOREM est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections : - 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). Traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections listées ci-dessus.	En cours	NA

		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 ».		

04.2 Non Médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents. Cependant, comme les spécialités TYGACIL (tigécycline) et COLIMYCINE (colistine), les spécialités VABOREM (méropénème/vaborbactam), ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam), et ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) sont des antibiotiques de dernier recours lorsque les autres médicaments ne sont pas appropriés (en cas de résistance notamment).

05 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

05.1 AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	Oui (date)/ Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulière(s)
Etats-Unis	Oui (25/02/2015)	La FDA a approuvé Avycaz chez les adultes dans le traitement des infections suivantes : - infections intra-abdominales compliquées (IIAc) en association au métronidazole - infections des voies urinaires compliquées (IVUc), dont les pyélonéphrites sans autre option thérapeutique ou avec des options thérapeutiques limitées.
Brésil	Oui (25/06/2018)	Soumission pour les indications IIAc, IVUc et PN
Israël	Oui (28/06/2018)	Soumission pour les indications IIAc, Pneumopathie nosocomiale, infection bactérienne à Gram négatif, infection à Gram négatif NOS
Australie	Oui (21/02/2019)	Soumission pour les indications IIAc, IVUc et PN y compris PAVM. ZAVICEFTA doit être utilisé en association à un antibiotique actif sur les pathogènes gram positif et/ou anaérobique lorsqu'ils sont connus ou suspectés de contribuer au processus infectieux.
Mexique	Oui (01/03/2018)	Soumission pour les indications IIAc, Pneumopathie nosocomiale, infection bactérienne à Gram négatif, infection à Gram négatif NOS

05.2 Prise en charge à l'étranger

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	Oui	AMM
Espagne	Oui	Restriction de la prise en charge des infections très graves causées par des souches résistantes aux carbapénèmes et aux bêta-lactamases de classe D d'Ambler (carbapénèmases-OXA, y compris OXA-48) lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique. Dans les recommandations de traitement empiriques, l'indication de ceftazidime - avibactam doit être limitée aux infections graves chez les patients colonisés par *Klebsiella* avec un mécanisme de résistance KPC ou d'OXA-48.
Italie	Oui	Formulaire de prescription (deuxième ligne, après l'échec du traitement de première ligne - seulement pour les IVU : Épreuve de sensibilité doit être jointe)
Etats-Unis	Oui	AMM

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	30 novembre 2016 (inscription collectivités)
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	Important
ISP	ZAVICEFTA est susceptible d'avoir un impact de santé publique.
ASMR	Compte tenu : - de son activité in vitro sur *P. aeruginosa* et sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), - de l'expérience acquise avec la ceftazidime, céphalosporine de troisième génération (C3G) largement utilisée dans le traitement des infections nosocomiales sévères dues à des bactéries à Gram négatif avec une forte suspicion de *P. aeruginosa*, - de son efficacité démontrée dans les infections urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites) et dans les infections intra-abdominales compliquées, de gravité modérée à faible, en particulier sur les souches résistantes à la ceftazidime, - mais de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique dans les formes sévères et/ou dues à bactéries multirésistantes, la Commission considère que ZAVICETA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des infections causées par les EBLSE ou par *P. aeruginosa* avec une résistance documentée ou à risque de résistance aux C3G, en alternative à un traitement par carbapénème.
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.
Recommandations	Compte tenu des caractéristiques du produit et des incertitudes actuelles sur l'efficacité clinique et la tolérance en cas d'infections sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique. <u>Demande de données</u> 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.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Rappel des conclusions précédentes (avis de la CT du 30/11/2016)

Les données présentées étaient principalement 3 études de phase III :

- **une étude de non-infériorité (RECLAIM)[8],** contrôlée, randomisée, double aveugle, double placebo, réalisée chez des patients ayant une infection intra-abdominale compliquée (IIAc) ;
- **une étude de non-infériorité (RECAPTURE)**[9], contrôlée, randomisée, double aveugle, double placebo, réalisée chez des patients ayant une infection urinaire compliquée (IVUc).
- **une étude (REPRISE)[10],** contrôlée, randomisée, ouverte, spécifique n'incluant que des patients ayant une IIAc ou IVUc avec des germes résistants à la ceftazidime.

Concernant l'indication dans les pneumonies acquises à l'hôpital, des données de pharmacocinétique associées à des données d'efficacité issues du Résumé Caractéristique Produit ont été fournies, en attente des résultats définitifs de l'étude REPROVE.
Selon l'ANSM, l'indication « pneumonies nosocomiales » a été incluse dans le RCP sur la base d'une harmonisation avec FORTUM (ceftazidime).

Infections intra-abdominales compliquées

« L'efficacité de l'association fixe ceftazidime/avibactam (ZAVICEFTA), administrée à la dose de 2 g/0,5 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 2 heures, associé au métronidazole (500 mg toutes les 8 heures par perfusion IV de 1 heure), a été évaluée dans une étude clinique de phase III (étude RECLAIM) contrôlée, randomisée, double aveugle, évaluant sa non-infériorité sur le méropénème à la dose de 1 g toutes les 8 heures en perfusion IV de 30 minutes pendant 5 à 14 jours. L'âge médian des patients inclus a été de 51 ans (dont 24% ≥ 65 ans). Les infections traitées étaient dans environ 41% des cas des perforations appendiculaires ou des abcès péri-appendiculaires et les germes isolés majoritairement des entérobactéries. Seulement 3,5% des patients avait une bactériémie concomitante, et environ 87 % des sujets avaient un score APACHE II < 10 (médiane = 6), reflétant ainsi des infections de faible niveau de gravité. Le critère de jugement principal était le pourcentage de guérison clinique lors de la visite d'évaluation (28 à 35 jours après le début du traitement) dans la population cliniquement évaluable (CE).
La non-infériorité (seuil delta = 12,5 %) a été démontrée dans la population CE (91,7% versus 92,5%, différence -0,8%, $IC_{95\%}$ = [-4,61 ; 2,89]) et confirmée dans la population MITT (82,5% versus 84,9%, différence -2,4%, $IC_{95\%}$ = [-6,90 ; 2,10]).
Les résultats de l'analyse en sous-groupe sur la population MITT ont été consistants avec ceux de l'analyse principale, excepté pour les patients ayant une insuffisance rénale modérée à l'inclusion (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min) pour lesquels la réponse a été en faveur du groupe méropénème (48,8 % versus 74,4 % ; différence de -25,6%, IC95% : [-44,53 ; -4,78]).
A noter que selon le RCP, des décès sont survenus chez 2,1 % (18/857) de l'ensemble des patients ayant reçu ZAVICEFTA et du métronidazole et chez 1,4 % (12/863) de ceux ayant reçu du méropénème. Dans le sous-groupe de patients ayant à l'inclusion une ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min, des décès sont survenus chez 16,7 % (9/54) des patients ayant reçu ZAVICEFTA et du métronidazole et chez 6,8 % (4/59) des patients ayant reçu du méropénème. Les patients avec une ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min ont reçu une dose plus faible de ZAVICEFTA que celle actuellement recommandée pour les patients de ce sous-groupe.

[8] Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus Meropenem in the treatment of Complicated Intra-Abdominal Infection – Results from a randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. Clin Inf Dis 2016;62:1380-9.
[9] 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.
[10] Carmeli Y, Armstrong P, Laud PJ et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE) : a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. Lancet Infect Dis 2016;16:661-7

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

Infections urinaires compliquées

L'efficacité de l'association fixe ceftazidime/avibactam (ZAVICEFTA), administrée à la dose de 2 g/0,5 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 2 heures, a été évaluée dans une étude clinique de phase III (étude RECAPTURE) contrôlée, randomisée, double aveugle, évaluant sa non-infériorité sur le doripénème à la dose de 0,5 g toutes les 8 heures par perfusion IV de 1 heure pendant 5 à 14 jours. L'âge médian des patients inclus était de 55 ans (dont 32,1 % ≥ 65 ans) et 30,2% étaient des hommes. Les infections traitées étaient majoritairement (62% des cas) des pyélonéphrites sans facteur de complication. Les germes isolés étaient majoritairement des entérobactéries, dont *Escherichia coli* dans 74% des cas. Les infections à *Enterobacteriaceae* BLSE+ (19%) et à *Pseudomonas aeruginosa* (5%) ont été peu fréquentes. Une bactériémie a été observée chez 8,8% des patients et 90% des patients avaient une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère. Le critère de jugement principal était le pourcentage de guérison microbiologique lors de la visite d'évaluation (21 à 25 jours après le début du traitement) dans la population mMITT. La non-infériorité (seuil delta = 12,5 %) a été démontrée dans la population mMITT, avec un pourcentage de guérison microbiologique de 77,4 % pour le groupe CAZ-AVI versus 71,0% pour le groupe doripénème (différence de 6,4%, $IC_{95\%}$ [0,33 ; 12,36]). Les résultats sur les critères secondaires (notamment la réponse microbiologique dans les populations microbiologiquement évaluables) ont été consistants avec ceux de l'analyse principale. La pertinence clinique et la transposabilité de ces résultats est limitée dans les infections urinaires sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes relevant d'un traitement par un antibiotique de la classe des carbapénèmes.

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 versus le meilleur traitement antibiotique disponible (BAT) dans le traitement d'infections due à des bactéries à Gram négatif isolées d'une culture dans les 5 jours précédant l'inclusion dans l'essai et résistant à la ceftazidime. Aucune comparaison statistique formelle entre les groupes de traitement n'a été prévue dans cette étude. La majorité des patients avaient une infection urinaire compliquée (306/333) plutôt qu'une infection abdominale compliquée (27/333). L'âge médian des patients était de 65 ans et 55% étaient des hommes. Les infections intra-abdominales compliquées étaient plus fréquemment des cholécystites (29 %), des abcès intra-abdominaux (29 %) ou des péritonites secondaires (24 %). Les infections urinaires basses compliquées étaient majoritaires (55%) parmi les infections urinaires compliquées, les pyélonéphrites représentaient 45%.
Parmi les patients du groupe BAT, 97 % ont été traités par carbapénème. Les résultats à la visite d'évaluation (7 à 10 jours après la fin du traitement) dans la population (mMITT) ont été similaires dans les deux groupes de traitement (90,9 %, $IC_{95\%}$= [85,6 ; 94,7] de réponse favorable pour le groupe ZAVICEFTA versus 91,2 % dans le groupe contrôle $IC_{95\%}$= [85,9 ; 95,0]). La pertinence clinique et la transposabilité de ces résultats sont limitées dans les infections sévères dues à des bactéries multirésistantes relevant d'un traitement par un antibiotique de la classe des carbapénèmes, ainsi que dans les infections dues à des bactéries résistantes aux carbapénèmes dont la bêta-lactamase peut être inhibée par l'avibactam (OXA-48, KPC).

Pneumonies nosocomiales

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

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 (±

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

07.2 Nouvelles données disponibles

Le laboratoire n'a fourni aucune étude clinque dans le cadre de la demande de réévaluation de la Commission de ZAVICEFTA (ceftazidime-avibactam) uniquement dans la prise en charge des infections dues à des entérobactéries ou *P. aeruginosa* avec <u>une résistance documentée aux carbapénèmes</u>.
Le laboratoire a fourni les données disponibles issues de l'ATU cf. données d'utilisation rubrique 7.4 ; et des données issues des publications de séries de cas ou d'études observationnelles qui sont présentées uniquement à titre indicatif, en raison de leurs faibles niveaux de preuve :

- Une série de cas[11] cliniques incluant 38 patients atteints d'infections (dont 15 au niveau intra-abdominal) résistantes aux carbapénèmes (causées par des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) ou *Pseudomonas aeruginosa*) et traités par CAZ-AVI comme traitement de sauvetage dans le cadre d'un programme compassionnel ; Vingt-huit patients (73.7%) ont eu une guérison clinique et/ou une réponse microbiologique à la fin du traitement, et 39,5% sont décédés (mortalité toutes causes à la fin du traitement) ;Cinq des 24 patients (20,8%) ayant une réponse microbiologique sont décédés (pour des causes non liées aux infections) et 10/14 patients (71,4%) sans réponse microbiologique sont décédés.
- Une étude prospective observationnelle[12], multicentrique (étude CRACKLE) ayant comparé l'efficacité et la tolérance de CAZ-AVI versus la colistine chez 137 patients atteints d'une infection à entérobactérie résistante aux carbapénèmes ;

[11] Temkin E et al. Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by carbapenem-resistant organisms - Antimicrobial agents and chemotherapy - 61:e01964-16- posted online 28 November 2016, doi: 10.1128/AAC.01964-16.
[12] Van Duin D et al. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae- Clinical Infectious Diseases- 2018;66(2):163–71.

- Une étude prospective observationnelle[13], non comparative, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de CAZ-AVI chez des patients atteints d'une infection à entérobactéries productrices de carbapénémases OXA-48 ;
- Six études rétrospectives :
    - Trois monocentriques[14,15,16] et une multicentrique[17] ont décrit l'expérience clinique à l'utilisation de CAZ-AVI dans les infections causées par des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC) ;
    - Une étude rétrospective, multicentrique[18] a comparé l'utilisation de CAZ-AVI aux autres traitements dans les bactériémies causées par des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) chez des patients atteints de cancers hématologiques ;
    - Une étude rétrospective[19] a comparé le succès clinique et la survie des patients sous CAZ-AVI (n=13) versus d'autres traitements (n=96) chez des patients atteints d'une bactériémie à *K. pneumoniae* résistants aux carbapénèmes.

Deux revues systématiques et des méta-analyses impliquant CAZ-AVI réalisées depuis la précédente évaluation de ZAVICEFTA par la Commission de la Transparence ont été soumises :

- Une revue systématique et méta-analyse[20] ayant comparé l'association CAZ-AVI par rapport à d'autres traitements dont les carbapénèmes chez les patients atteints d'infections graves à bactérie à Gram négatif, 12 études ont été retenues dont 9 études contrôlées randomisées et 3 études observationnelles ; cette analyse n'est pas retenue dans cet avis du fait de son faible niveau de preuve concernant les infections à ERC.
- Une revue systématique et méta-analyse[21], ayant inclus huit études contrôlées randomisées comparant ceftazidime/avibactam à une autre antibiothérapie (majoritairement un carbapénème) chez des patients traités pour des IU, IIA ou respiratoires dont des infections acquises à l'hôpital et des phénotypes de résistances spécifiques.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni 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.

[13] Sousa, A. et al. Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 73, 3170-3175, doi:10.1093/jac/dky295 (2018).
[14] Shields RK, et al. Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. Clinical Infectious Diseases 2016; 63 (12); 1615-1618.
[15] Shields RG et al. Pneumonia and renal replacement therapy are risk factors for ceftazidime-avibactam treatment failures and resistance among patients with carbapenem resistant Enterobacteriaceae infections- Antimicrob. Agents Chemother. doi:10.1128/AAC.02497-17- Posted Online 5 March 2018.
[16] Alraddadi, B. M. et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. BMC Infect Dis 2019, 772, doi:10.1186/s12879-019-4409-1.
[17] King M et al. Multicenter Study of Outcomes with Ceftazidime-Avibactam in Patients with Carbapenem- Resistant Enterobacteriaceae Infections- Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2017; 61 (7); e00449-17.
[18] Caston J et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. Int Journal of Infectious Diseases 2017; 59; 118-123.
[19] Shields RK, et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2017 ; 61 (8).00883-17
[20] Zhong, H. et al. Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents 52, 443-450, doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.07.004 (2018).
[21] Sternbach, N., et al. Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 73, 2021-2029, doi:10.1093/jac/dky124 (2018)

7.2.1 Efficacité

7.2.1.1 Pneumonies nosocomiales : étude REPROVE[22]

Référence	Etude REPROVE
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01808092
Objectif principal de l'étude	Evaluer la non-infériorité de de l'association fixe ceftazidime/avibactam par rapport au méropénème dans le traitement des pneumonies nosocomiales (PN) incluant les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM).
Type de l'étude	Etude clinique de phase III multicentrique, prospective, contrôlée, randomisée en double aveugle de non-infériorité.
Date et durée de l'étude	Date du recrutement (1er patient inclus) : 13 avril 2013 Dernier patient suivi : 7 janvier 2016

Principaux critères d'inclusion	- Patients âgés de 18 à 90 ans, dont les premiers symptômes de pneumonie ont été décelés après 48 heures d'hospitalisation ou moins de 7 jours après une sortie de l'hôpital pour une pathologie aigue ou chronique.
	- Apparition ou dégradation d'une infiltration sur la radiographie thoracique obtenue 48 heures avant la randomisation.
	- Au moins un des signes systémiques suivants :
	  - fièvre (température supérieure à 38°C), ou hypothermie (température < 35°C)
	  - globules blancs > 10000/mm3, ou < 4500/mm3,
	- Au moins deux des signes ou symptômes pulmonaires suivants :
	  - apparition ou aggravation de la toux,
	  - expectoration purulente ou sécrétions bucco-pharyngées,
	  - auscultation confirmant une pneumonie/une consolidation pulmonaire (par exemple râles, râles continus, bruits respiratoires bronchiques, matité à la percussion, égophonie),
	  - dyspnée, tachypnée ou hypoxie (saturation en oxygène < 90% ou pO2 < 60 mmHg en respirant l'air de la pièce),
	  - nécessité d'une ventilation mécanique ou, chez les patients déjà ventilés modification dans le système de ventilation nécessaire pour accroitre l'oxygénation.
	- Souche bactérienne obtenue et mise en culture 48 heures avant la randomisation et après l'apparition des signes et symptômes de pneumonie nosocomiale (idéalement avant l'administration d'antibiotique).

Principaux critères de non inclusion	- Lorsque les résultats des cultures (à tout moment et pas uniquement lors de l'inclusion) montraient que le patient avait une pneumonie nosocomiale causée par *Staphylococcus aureus* et/ou *Streptococcus pneumoniae* sans infection concomitante avec un germe à Gram négatif (les infections polymicrobiennes étaient autorisées dès lors qu'un pathogène à Gram négatif était présent). - Le patient avait une pneumonie nosocomiale causée par un germe à Gram négatif ayant démontré une résistance aux carbapénèmes. - Administration d'antibiotique supérieure à 24 heures dans les 48 heures précédant la randomisation. Néanmoins, le patient pouvait être inclus dans l'étude si la souche était résistante à tous les antibiotiques administrés.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (1 :1) dans deux groupes de traitement : - Groupe CAZ-AVI : 2 000 mg de ceftazidime et 500 mg d'avibactam (par perfusion intraveineuse de 2 h toutes les 8 h) ; - Groupe Méropénème : 1 000 mg de méropénème (par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 8 heures) pendant 7-14 jours. La randomisation a été stratifiée par type d'infection (ventilation associée ou non ventilation associée) et par région (Europe de l'est, Europe de l'ouest, chine et reste du monde) Pour les patients en attente d'identification des agents pathogènes responsables à la randomisation, le linézolide ou la vancomycine pouvaient être prescrit en ouvert

[22] Les résultats de cette étude n'ont pas été publiés.

	afin de couvrir les agents pathogènes à Gram positif ; l'amikacine pouvait être prescrit en ouvert afin de couvrir les agents pathogènes à Gram négatif pour un minimum de 48-72h.
Critère de jugement principal	Le pourcentage de guérison clinique lors de la visite d'évaluation (21 jours après la randomisation) dans la population en intention de traiter cliniquement modifiée (cMITT) et la population cliniquement évaluable (CE).
Critères de jugement secondaires	- Réponse clinique à la fin du traitement dans la population en cMITT et en CE, mMITT, ME et eME. - Réponse microbiologique lors de la visite d'évaluation et à la fin du traitement dans la population en intention de traiter microbiologiquement modifiée (mMITT), la population microbiologiquement évaluable (ME) et la population microbiologiquement évaluable étendue sans tenir compte de la sensibilité (eME), - Mortalité toutes causes lors de la visite d'évaluation et à J28 dans les populations CE, cMITT et mMITT, - Tolérance.
Méthode d'analyse des résultats	La taille de l'échantillon de l'étude a été calculée pour fournir avec une puissance de 85% et une marge de non-infériorité de -12,5% ; soit un total d'environ 790 patients, pour obtenir environ 394 patients dans la population cliniquement évaluable et 670 patients dans la population cliniquement modifiées en intention de traiter. CAZ-AVI était considéré comme non inférieur au traitement de comparaison si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les taux de guérison clinique de CAZ-AVI et de méropénème était supérieure à -12,5% dans les différentes populations d'étude.

Résultats

Caractéristiques des patients

Au total, 817 patients ont été randomisés dont 62 patients n'ont pas été inclus du fait d'une insuffisance rénale modérée à sévère ; 808 patients ont été inclus dans la population de tolérance, 726 dans la population en intention de traiter cliniquement modifiée (cMITT), 527 dans la population cliniquement évaluable et 355 dans la population en intention de traiter microbiologiquement modifiée. L'âge moyen 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 ayant une bactériémie dans cette étude (5%).

Tableau 1. Etude REPROVE - Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques	CAZ-AVI (n = 405)	Méropénème (n = 403)
Bactériémie, n (%)	22 (5,4)	18 (4,5)
Infection monomicrobienne n (%) **Infection polymicrobienne n (%)** **Absence de pathogène identifie n (%)**	132 (32,6) 69 (17,0) 204 (50,4)	121 (30,0) 84 (20,8) 198 (49,1)
Pathogène identifié: Gram positif seul n (%) Gram négatif seul n (%) Gram positif et négatif n (%)	 72 (17,8) 50 (12,3) 243 (60,0)	 82 (20,3) 50 (12,4) 248 (61,5)
Traitement antibiotique antérieur : - Absence de traitement antibiotique systémique 2 semaines avant la randomisation n (%) - Traitement antibiotique systémique administré 2 semaines avant la randomisation n (%) - Traitement antibiotique systémique administré 48 heures avant la randomisation n (%) - ≤24 heures n (%) - > 24 heures n (%)	70 (17,3) 335 (82,7) 271 (66,9) 217 (80,1) 54 (19,9)	62 (15,4) 341 (84,6) 278 (69,0) 231 (83,1) 47 (16,9)

Résultats sur le critère de jugement principal
La non-infériorité (seuil delta = 12,5 %) a été démontrée dans la population cMITT et confirmée dans la population CE en termes de guérison clinique :

- Population cMITT : 245/356 (68,8%) patients dans le groupe ceftazidime/avibactam versus 270/370 (73,0%) patients du groupe méropénème, soit une différence de : -4,2% [IC 95 % : -10,8 ; 2,5]).
- Population CE : 199/257 (77,4%) patients dans le groupe ceftazidime/avibactam versus 211/270 (78,1%) dans le groupe méropénème, soit une différence : -0,7% [IC 95 % : -7,9 ; 6,4].

Les résultats sur les critères secondaires et les analyses de sensibilité sur les facteurs de stratification, par type d'infection (ventilation associée ou non ventilation associée) et par région ont été consistants avec ceux de l'analyse principale.

7.2.1.2 Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif causées par des entérobactéries ou P. aeruginosa avec une résistance documentée aux carbapénèmes

Aucune étude clinique n'a été réalisée dans cette population.
Les publications de l'étude observationnelle prospective, non comparative de Sousa et al.[13], des séries cas et des études rétrospectives n'ont pas été détaillées en raison de leurs faibles niveaux de preuve.
Seuls les résultats de l'étude observationnelle prospective (CRACKLE)[12] sont détaillés ci-dessous à titre indicatif.
L'étude CRACKLE est une étude prospective, observationnelle, réalisée aux Etats-Unis, multicentrique (18 hôpitaux) entre décembre 2011 et mai 2016, ayant inclus des patients atteints d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes afin d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de l'association ceftazidime-avibactam. Seuls des patients traités par colistine ou ceftazidime-avibactam ont été inclus dans cette étude. Une analyse en ITT a été réalisée pour comparer les groupes de patients. Elle a été ajustée en utilisant la pondération par l'inverse du score de propension (IPTW). Le critère de jugement principal a été le taux de mortalité à l'hôpital dans les 30 jours. Au total, 137 patients ont été inclus dans l'étude, seuls 38 (28%) patients ont reçu la ceftazidime-avibactam et 99 (72%) patients la colistine, en première ligne. Près de la moitié des patients (n=63 ; 46%) avait une bactériémie, les autres types d'infections étaient respiratoire (n=30, 20%), et urinaire (n=19, 14%). Les patients étaient presque tous infectés par une souche de *K. pneumoniae* (n=133, 97%).
Après ajustement, les taux de mortalité à l'hôpital à 30 jours a été de 9% dans le groupe CAZ-AVI et de 32% dans le groupe colistine.
La population analysée pour la tolérance correspondait aux patients inclus dans l'analyse d'efficacité et sans insuffisance rénale lors de l'instauration du traitement (n=72, 26 dans le groupe CAZ-AVI et 46 dans le groupe colistine). Après ajustement, la mortalité hospitalière, la survie hospitalière avec une insuffisance rénale rapportée et la survie hospitalière sans insuffisance rénale, étaient respectivement de 9%, 5%, et 86% dans le groupe CAZ-AVI et de 25%, 13%, et 62% dans le groupe colistine.
Dans cette étude, l'association de ceftazidime-avibactam a été utilisée en monothérapie chez 37% des patients. L'interprétation de ces résultats est purement descriptive et doit se faire au regard des limites méthodologiques d'une étude observationnelle.

7.2.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été réalisée.

7.2.3 Tolérance

7.2.3.1 Données issues de l'étude REPROVE

L'incidence d'au moins un événement indésirable (EI) a été comparable entre les deux groupes de traitement ; 302/405 (75%) patients dans le groupe ceftazidime/avibactam versus 299/403 (74%) patients dans le groupe méropénème. 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). Les EI graves ont été plus fréquents dans le groupe ceftazidime/avibactam (75/405, 19%) que dans le groupe méropénème (54/403, 13%). Les événements indésirables graves reliés au traitement rapporté par les patients dans le groupe CAZ-AVI ont été : diarrhée, syndrome coronaire aigu, insuffisance hépatique aigue et tests de la fonction hépatique anormaux.
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.
Le profil de tolérance de ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) a été similaire à celui de la ceftazidime seule.

7.2.3.2 Données issues du Plan de gestion des risques

Les risques importants listés dans le PGR européen (version 2.0 en date du 20/12/2017) sont les suivants :
- Risques identifiés importants :
  - Diarrhée à Clostridium difficile
  - Hypersensibilité/Anaphylixie
- Risques potentiel importants :
  - Hépatotoxicité
  - Surinfection (bactérienne ou fongique)
  - Développement de résistances bactériennes
  - Chez les patients avec une altération de la fonction rénale, risque de séquelles neurologiques quand la dose n'est pas convenablement réduite
- Les informations manquantes importantes listées dans ce PGR sont les suivantes :
  - Exposition pendant la grossesse
  - Exposition pendant l'allaitement
  - Altération de la fonction hépatique préexistante
  - Insuffisance rénale sévère préexistante y compris lors d'hémodialyse, de dialyse péritonéale ou tout autre traitement de suppléance rénale
  - Exposition chez la population immunodéprimée

7.2.3.3 Données issues des PSUR

ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) a été autorisé pour la première fois aux Etats-Unis en février 2015 et est depuis autorisé dans plus de 47 pays.
D'après les 4 derniers PBRERs disponibles, couvrant les périodes du 25/02/2017 au 24/02/2019, l'exposition cumulée depuis le début de la commercialisation a été estimée à 43 633 patients. Au cours du dernier rapport, il n'y a eu aucun nouveau signal de tolérance.

7.2.3.4 Données issues du RCP

Globalement, aucun nouveau signal de tolérance n'a été rapporté depuis l'avis précédent (cf. annexe 2 : Tableau comparatif des modifications de RCP).

07.3 Etude post inscription

La Commission n'avait pas formulé de demande d'étude lors de l'examen de la demande d'inscription.
Selon le laboratoire, une étude observationnelle prospective française de patients traités par ZAVICEFTA en conditions réelles d'utilisation est en cours de réalisation.

L'objectif principal de l'étude est de décrire l'utilisation de ZAVICEFTA, chez les sujets hospitalisés, atteints d'une infection pour laquelle a été décidé un traitement par ZAVICEFTA, seul ou en association.

07.4 Données d'utilisation

Données d'ATU

La spécialité ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) a été mise à disposition dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative en février 2015, le premier patient en ayant bénéficié a été traité en juillet 2015. Il a été mis fin à l'ATU nominative le 15 janvier 2017. Au total, 32 patients ont été traités dans le cadre de l'ATU nominative. L'ensemble des patients traités avaient des infections à germes résistants à la ceftazidime seule et aux carbapénèmes. Cependant, les données concernant la réponse clinique au traitement n'ont pas été présentées

Données de vente

D'après les données hôpital du GERS, les unités vendues cumulées au cours de l'année 2018 de ZAVICEFTA sont 54 070 unités.

07.5 Résumé & discussion

ZAVICEFTA est une association fixe, qui s'administre par voie intraveineuse, de ceftazidime (céphalosporine de 3ème génération) 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 béta-lactamase disponibles actuellement. Il inhibe les β-lactamases des classes Ambler A et C et certaines enzymes de classe D, dont les β-lactamases à spectre étendu (BLSE), les carbapénémases KPC et OXA-48 et les enzymes AmpC. L'avibactam n'inhibe pas les enzymes de classe B (métallo-β-lactamases) et n'est pas capable d'inhiber de nombreuses enzymes de classe D.
La ceftazidime est une céphalosporine de 3e génération (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'intérêt potentiel de cette association fixe réside dans son activité sur certaines bactéries à Gram négatif résistantes, permettant de traiter les patients atteints d'infections à EBLSE ou à *Pseudomonas aeruginosa*.

Dans son avis d'inscription du 30/11/2016[23], la Commission avait considéré que le service médical rendu (SMR) par ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) était important dans les indications de l'AMM et que ZAVICETA (ceftazidime/avibactam) 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, compte tenu :

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

[23] HAS. Avis de la commission de la Transparence sur ZAVICEFTA en date du 30/11/2016.

Dans cet avis, la Commission avait souhaité être destinataire des résultats de l'étude en cours dans les pneumonies nosocomiales (étude REPROVE) dès que celles-ci seraient disponibles afin d'envisager la révision de son avis selon les conclusions émises.

Aussi, la présente évaluation concerne :

- d'une part, la soumission à la Commission 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 d'autre part, une réévaluation à la demande de la commission de la Transparence, 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 alternatives[24] :
  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 et pour le traitement des infections à *P. aeruginosa.*

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 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%, $IC_{95\%}$ [-10,8 ; 2,5]). Les résultats sur les critères secondaires (notamment la réponse microbiologique dans les populations microbiologiquement évaluables) ont été consistants avec ceux de l'analyse principale.
La pertinence clinique et la transposabilité de ces résultats est limitée dans les infections 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

[24] 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.

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 (méropénème 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 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 (méropénème 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.

07.6 Programme d'études

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

Numéro étude	Description	Indications concernées	Date de fin avant :
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.	IIAc, IVUc, PN, infections dues à des bactéries à Gram négatif	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	PN	Décembre 2020
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	PN, infections dues à des bactéries à Gram négatif	Septembre 2022

08 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).

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[2].

◗ 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

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	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

Béta-lactamine	Situation clinique	Posologie
	une infection d'origine non urinaire, une CMI est nécessaire et doit être ≤ 4 mg/L	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 E. coli 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 *E. coli* BLSE *Attention : ne pas utiliser les concentrations critiques établies pour les cystites*	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 béta-lactamine, il est recommandé d'optimiser l'antibiothérapie (Grade A) par :

- L'utilisation de posologies élevées ;
- L'administration par voie intraveineuse prolongée ou continue[2] 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.

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

Dans les indications de l'AMM, 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 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.
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.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

◗ Les affections concernées par cette spécialité engagent le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
◗ Il s'agit d'un traitement curatif.
◗ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
◗ Il existe des alternatives thérapeutiques.
◗ Il s'agit d'un traitement de 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 sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) :
- **reste important dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le 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 (méropénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC ou OXA-48 ;**
- **devient insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations clinques.**

La Commission donne un avis favorable au maintien de 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 patients atteints d'infections à entérobactéries 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 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 cliniques.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :
- **de son activité in vitro sur *Pseudomonas aeruginosa* et sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), 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 *P. aeruginosa,***
- **de son efficacité démontrée dans les infections urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites) et dans les infections intra-abdominales compliquées, de gravité modérée à faible, en particulier sur les souches résistantes à la ceftazidime ; 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 carbapénèmases,**

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 (méropénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

09.3 Population cible

La population cible de ZAVICEFTA correspond à l'ensemble des patients adultes 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, lorsque le pathogène responsable de l'infection est une entérobactérie productrice de carbapénèmases de type KPC ou OXA-48.

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[25],
- de la base nationale du programme de médicalisation des systèmes d'information-médecine chirurgie obstétrique (PMSI-MCO) de 2019.

En mai et juin 2017, l'enquête nationale de prévalence (ENP) des infections nosocomiales (IN) et des traitements anti-infectieux a inclus 403 établissements de santé et 80 898 patients. Les sites infectieux correspondant aux indications de ZAVICEFTA représentaient environ 60% des infections : infection urinaire (28,5%,), pneumonie (15,6%), infections du site opératoire touchant un organe - assimilée à une infection intra-abdominale (7,7%) et bactériémie (11,4%).

Une étude prospective nationale réalisée entre novembre 2011 et avril 2012 établit le taux d'incidence des EPC à 0,0041 pour 1 000 journées d'hospitalisation[26]. En appliquant ce taux d'incidence au nombre de journée d'hospitalisations en France (120 millions), le nombre d'infections dues à une EPC pourrait être estimée en 2012 à près de 500.

Ainsi, selon le bilan 2004-2015 de la surveillance des EPC en France, le nombre d'épisodes d'EPC augmente d'environ 135% chaque année depuis 2013[27].

---

[25] Santé Publique France (InVS). Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2017. Juin 2018.
[26] Robert J et al. Incidence rates of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae clinical isolates in France: a prospective nationwide study in 2011-12. J Antimicrob Chemother. 2014 Oct;69(10):2706-12.
[27] Santé Publique France (InVS). Episodes impliquant des EPC en France, de 2004 à 2015. Données du 31 décembre 2015.

Enfin, ZAVICEFTA n'étant recommandé que sur certaines carbapénèmases de type KPC ou OXA-48, il faut prendre en compte la répartition des infections dues à EPC en fonction du mécanisme de résistance. Le mécanisme de résistance OXA-48 est le plus fréquemment rapporté en France et le mécanisme KPC reste minoritaire pour le moment. Mais les données partielles sur la caractérisation des mécanismes de résistance ne permettent pas de quantifier avec précision et certitude la part des EPC-KPC en France. Le bilan épidémiologique national des épisodes impliquant des EPC en France mentionne une part du mécanisme KPC de 6% et une part de OXA-48 de 78%, soit environ 85% au sein des EPC.
En conclusion, la population cible de ZAVICEFTA qui correspond aux patients adultes atteints d'infections dues à des EPC de type KPC et de type OXA-48 ne peut pas être déterminée avec précision mais elle peut être estimée de l'ordre de 1000 patients par an.
En l'état actuel de la situation épidémiologique, ces chiffres représentent toutefois la limite supérieure de la population cible de ZAVICEFTA puisque cet antibiotique ne doit être utilisé qu'en cas d'infections documentées sensibles et lorsque l'utilisation de l'association ceftazidime/avibactam est appropriée. La taille de la population cible pourrait toutefois être amenée à évoluer en fonction de la prévalence des infections dues à des entérobactéries productrices de carbapénèmases de type KPC et OXA-48.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Recommandations 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.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 08/01/2020 Date d'adoption : 22/01/2020	
Parties prenantes Expertise externe	Non Oui	
Présentations concernées	ZAVICEFTA 2 g / 0,5 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion B/10 flacons en verre (CIP : 34009 300 630 6 4)	
Demandeur	PFIZER SAS	
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)	
AMM	Date initiale : 28/06/2016 (procédure centralisée) Date des rectificatifs et teneur : 03/04/2017 : transfert d'exploitant d'AstraZeneca à Pfizer PFE France. 23/02/2017 (avis CHMP) : modification des rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP pour donner suite à la soumission de l'étude REPROVE. 19/07/2017 : transfert d'AMM d'Astrazeneca AB (Suède) à Pfizer Ireland Pharmaceuticals (Irlande). 12/02/2018 : correction d'une erreur dans l'adresse du titulaire d'AMM de Operations Services Group à Operations Support Group. 14/06/2018 : modification des rubriques 4.2 et 4.8 du RCP suite au dépôt de l'étude pédiatrique C3591004. 24/10/2018 : modification de la notice pour mettre à jour le contact du représentant local en Espagne. 09/04/2019 : modification de la notice pour mettre à jour le contact du représentant local en France de Pfizer PFE à Pfizer. Spécificités : - Engagement pris dans le cadre de l'AMM de réaliser une étude d'efficacité post-autorisation (PAES) ou étude REPOVE (D4281C0001) afin de compléter l'étude d'efficacité, de sécurité et de tolérance de ceftazidime/avibactam dans le traitement des pneumonies nosocomiales, y compris les pneumonies acquises sous ventilation mécanique chez des patients adultes hospitalisés. - Programme de surveillance du développement de la résistance bactérienne. Un rapport annuel sera soumis pendant 5 ans à partir de la date de mise sur le marché. - Une étude de pharmacocinétique pédiatrique (D4280C00014) dans le cadre du plan de pharmacovigilance s'est terminée le 16 avril 2015. - Le Plan de Gestions des Risques actuellement approuvé est la version 2.0. (Cf. rubrique 7). - Pas d'activité de minimisation des risques demandée en dehors de celles classiquement effectuées.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ATU nominative (Février 2015 – Janvier 2017) Médicament à prescription hospitalière (PH)	
Classification ATC	J J01 J01D J01DD J01DD52	Antiinfectieux généraux à usage systémique Antibactériens à usage systémique Autre bêta-lactamines Céphalosporines de 3ème génération Ceftazidime en association

Annexe 1 : Activité des nouveaux agents contre les bactéries à Gram négatif résistants aux carbapénèmes

Doi Y. 2019 – Activité des nouveaux agents contre les bactéries à Gram négatif résistants aux carbapénèmes[28]

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

	Activity					
	Enterobacteriaceae					
Agent	Class A Carbapenemase (eg, KPC)	Class B Carbapenemase (eg, NDM)	Class D Carbapenemase (eg, OXA-48)	*P. aeruginosa*	*A. baumannii*	*S. maltophilia*
Ceftazidime-avibactam	Yes	No	Yes	Yes	No	No
Ceftolozane-tazobactam	No	No	No	Yes	No	No
Meropenem-vaborbactam	Yes	No	No	No[a]	No	No
Imipenem-cilastatin-relebactam	Yes	No	No	Yes	No	No

Source: Clinical Infectious Diseases 2019;69(S7):S565–75

[28] Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. Clin Infect Dis. 13 nov 2019;69(Supplement_7):S565-75.

Annexe 2 : Modifications du RCP depuis la première évaluation par la CT

RCP en vigueur lors de la première évaluation

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Le Tableau 1 indique la posologie recommandée en administration intraveineuse pour des patients

présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée ≥ 51 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Tableau 1 Posologie recommandée en administration intraveineuse chez les patients présentant une ClCr estimée ≥ 51 ml/min[1]

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

[1] 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.

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 (ClCr estimée entre ≥ 51 et ≤ 80 ml/min) (voir rubrique 5.2).

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

Dernier RCP en vigueur

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

Tableau 1 Posologie recommandée en administration intraveineuse chez les patients présentant une ClCr estimée ≥ 51 ml/min[1]

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

[1] 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.

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 (ClCr estimée entre ≥ 51 et ≤ 80 ml/min) (voir rubrique 5.2).

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

Tableau 2 Posologies recommandées en administration intraveineuse chez les patients présentant une ClCr estimée ≤ 50 ml/min[1]

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

1 ClCr estimée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault

2 Les recommandations posologiques sont basées sur une modélisation pharmacocinétique

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

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 enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans
n'ont pas encore été établies. ~~Aucune donnée n'est disponible.~~

Mode d'administration

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales peuvent survenir (voir rubriques 4.3 et 4.8).

En cas de réactions d'hypersensibilité, le traitement par Zavicefta doit être immédiatement arrêté et des mesures d'urgence appropriées doivent être instaurées.

Avant l'instauration du traitement, il devra être établi si le patient présente des antécédents de réactions d'hypersensibilité à la ceftazidime, à d'autres céphalosporines ou à tout autre antibiotique de la famille des β-lactamines. Des précautions doivent être prises si la ceftazidime/avibactam est administrée à des patients présentant des antécédents d'hypersensibilité non sévère aux pénicillines, aux monobactames ou aux carbapénèmes.

Diarrhée associée à Clostridium difficile

Une diarrhée associée à *Clostridium difficile* a été rapportée avec la ceftazidime/avibactam et sa sévérité peut varier d'une forme légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital. Ce diagnostic doit être envisagé chez les patients présentant une diarrhée pendant ou après l'administration de Zavicefta (voir rubrique 4.8). L'arrêt du traitement par Zavicefta et l'administration d'un traitement spécifique vis-à-vis de *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Les médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés.

Insuffisance rénale

La ceftazidime et l'avibactam sont éliminés par les reins. Par conséquent, la posologie doit être réduite en fonction du degré d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Des séquelles

Tableau 2 Posologies recommandées en administration intraveineuse chez les patients présentant une ClCr estimée ≤ 50 ml/min[1]

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

1 ClCr estimée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault

2 Les recommandations posologiques sont basées sur une modélisation pharmacocinétique

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

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 enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales peuvent survenir (voir rubriques 4.3 et 4.8).

En cas de réactions d'hypersensibilité, le traitement par Zavicefta doit être immédiatement arrêté et des mesures d'urgence appropriées doivent être instaurées.

Avant l'instauration du traitement, il devra être établi si le patient présente des antécédents de réactions d'hypersensibilité à la ceftazidime, à d'autres céphalosporines ou à tout autre antibiotique de la famille des β-lactamines. Des précautions doivent être prises si la ceftazidime/avibactam est administrée à des patients présentant des antécédents d'hypersensibilité non sévère aux pénicillines, aux monobactames ou aux carbapénèmes.

Diarrhée associée à Clostridium difficile

Une diarrhée associée à *Clostridium difficile* a été rapportée avec la ceftazidime/avibactam et sa sévérité peut varier d'une forme légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital. Ce diagnostic doit être envisagé chez les patients présentant une diarrhée pendant ou après l'administration de Zavicefta (voir rubrique 4.8). L'arrêt du traitement par Zavicefta et l'administration d'un traitement spécifique vis-à-vis de *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Les médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés.

Insuffisance rénale

La ceftazidime et l'avibactam sont éliminés par les reins. Par conséquent, la posologie doit être réduite en fonction du degré d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Des séquelles

neurologiques, incluant des tremblements, myoclonies, état de mal épileptique non convulsif, convulsions, encéphalopathie et coma, ont été occasionnellement rapportées avec la ceftazidime dans des cas où la posologie n'a pas été réduite chez des patients présentant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une surveillance étroite de la clairance de la créatinine estimée est conseillée. Chez certains patients, particulièrement au début du traitement de leur infection, la clairance de la créatinine estimée d'après la créatininémie peut changer rapidement. *Néphrotoxicité* Le traitement concomitant par de fortes doses de céphalosporines et de médicaments néphrotoxiques tels que les aminosides ou les diurétiques puissants (par exemple furosémide) peut entraîner une altération de la fonction rénale. *Séroconversion du test direct à l'antiglobuline (TDA ou test de Coombs) et risque potentiel d'anémie hémolytique* Une positivation du test direct à l'antiglobuline (TDA ou test de Coombs) s'observe avec l'utilisation de la ceftazidime/avibactam qui peut interférer avec le test de compatibilité sanguine et/ou provoquer une anémie hémolytique auto-immune induite par les médicaments (voir rubrique 4.8). Si la séroconversion du TDA chez des patients recevant Zavicefta a été très fréquente dans les études cliniques (les valeurs moyennes estimées des séroconversions au cours des études de phase 3 variaient de 3.2 à 20.8 % chez les patients qui avaient un test de Coombs négatif à l'inclusion et au moins à un test de suivi), aucun signe d'hémolyse n'a été observé chez les patients ayant eu un résultat positif au TDA sous traitement. Cependant, la possibilité qu'une anémie hémolytique survienne lors d'un traitement par Zavicefta ne peut être exclue. Cette éventualité devra être explorée chez les patients développant une anémie pendant ou après un traitement par Zavicefta. *Limites des données cliniques* Les études cliniques d'efficacité et de sécurité de Zavicefta ont été conduites uniquement chez les patients ayant une IIAc et une IVUc. *Infections intra-abdominales compliquées* Dans deux études menées chez des patients ayant une IIAc, le diagnostic le plus fréquent (environ 42 %) était une perforation de l'appendice ou un abcès péri-appendiculaire. Environ 87 % des patients avaient un score APACHE II ≤ 10 et 4,0 % avaient une bactériémie à l'inclusion. Des décès sont survenus chez 2,1 % (18/857) des patients ayant reçu Zavicefta et du métronidazole et chez 1,4 % (12/863) des patients ayant reçu du méropénème. Dans le sous-groupe de patients ayant à l'inclusion une ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min, des décès sont survenus chez 16,7 % (9/54) des patients ayant reçu Zavicefta et du métronidazole et chez 6,8 % (4/59) des patients ayant reçu du méropénème. Les patients avec une ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min ont reçu une dose plus faible de Zavicefta que celle actuellement recommandée pour les patients de ce sous-groupe. *Infections des voies urinaires compliquées* Dans deux études menées chez des patients ayant une IVUc, 381/1091 (34,9 %) des patients ont été inclus avec une IVUc sans pyélonéphrite alors que 710 (65,1%) ont été inclus avec une pyélonéphrite aiguë (population mMITT). Un total de 81 patients avec IVUc (7,4 %) avait une bactériémie à l'inclusion. *Pneumonies nosocomiales dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique*	neurologiques, incluant des tremblements, myoclonies, état de mal épileptique non convulsif, convulsions, encéphalopathie et coma, ont été occasionnellement rapportées avec la ceftazidime dans des cas où la posologie n'a pas été réduite chez des patients présentant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une surveillance étroite de la clairance de la créatinine estimée est conseillée. Chez certains patients, particulièrement au début du traitement de leur infection, la clairance de la créatinine estimée d'après la créatininémie peut changer rapidement. *Néphrotoxicité* Le traitement concomitant par de fortes doses de céphalosporines et de médicaments néphrotoxiques tels que les aminosides ou les diurétiques puissants (par exemple furosémide) peut entraîner une altération de la fonction rénale. *Séroconversion du test direct à l'antiglobuline (TDA ou test de Coombs) et risque potentiel d'anémie hémolytique* Une positivation du test direct à l'antiglobuline (TDA ou test de Coombs) s'observe avec l'utilisation de la ceftazidime/avibactam qui peut interférer avec le test de compatibilité sanguine et/ou provoquer une anémie hémolytique auto-immune induite par les médicaments (voir rubrique 4.8). Si la séroconversion du TDA chez des patients recevant Zavicefta a été très fréquente dans les études cliniques (les valeurs moyennes estimées des séroconversions au cours des études de phase 3 variaient de 3.2 à 20.8 % chez les patients qui avaient un test de Coombs négatif à l'inclusion et au moins à un test de suivi), aucun signe d'hémolyse n'a été observé chez les patients ayant eu un résultat positif au TDA sous traitement. Cependant, la possibilité qu'une anémie hémolytique survienne lors d'un traitement par Zavicefta ne peut être exclue. Cette éventualité devra être explorée chez les patients développant une anémie pendant ou après un traitement par Zavicefta. *Limites des données cliniques* Les études cliniques d'efficacité et de sécurité de Zavicefta ont été conduites dans les IIAc, les IVUc et les PN (y compris les PAVM). *Infections intra-abdominales compliquées* Dans deux études menées chez des patients ayant une IIAc, le diagnostic le plus fréquent (environ 42 %) était une perforation de l'appendice ou un abcès péri-appendiculaire. Environ 87 % des patients avaient un score APACHE II ≤ 10 et 4,0 % avaient une bactériémie à l'inclusion. Des décès sont survenus chez 2,1 % (18/857) des patients ayant reçu Zavicefta et du métronidazole et chez 1,4 % (12/863) des patients ayant reçu du méropénème. Dans le sous-groupe de patients ayant à l'inclusion une ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min, des décès sont survenus chez 16,7 % (9/54) des patients ayant reçu Zavicefta et du métronidazole et chez 6,8 % (4/59) des patients ayant reçu du méropénème. Les patients avec une ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min ont reçu une dose plus faible de Zavicefta que celle actuellement recommandée pour les patients de ce sous-groupe. *Infections des voies urinaires compliquées* Dans deux études menées chez des patients ayant une IVUc, 381/1091 (34,9 %) des patients ont été inclus avec une IVUc sans pyélonéphrite alors que 710 (65,1%) ont été inclus avec une pyélonéphrite aiguë (population mMITT). Un total de 81 patients avec IVUc (7,4 %) avait une bactériémie à l'inclusion. *Pneumonies nosocomiales dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique*

~~L'utilisation de la ceftazidime/avibactam pour traiter les patients présentant une pneumonie nosocomiale (PN), dont une pneumonie acquise sous ventilation mécanique, est basée sur l'expérience avec la ceftazidime seule et sur les analyses de la relation pharmacocinétique-pharmacodynamique de la ceftazidime/avibactam.~~ *Patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées* L'utilisation de la ceftazidime/avibactam pour traiter les patients présentant des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif pour qui les options thérapeutiques sont limitées, est basée sur l'expérience avec la ceftazidime seule et sur les analyses de la relation pharmacocinétique-pharmacodynamique de la ceftazidime/avibactam (voir rubrique 5.1). *Spectre d'activité de la ceftazidime/avibactam* La ceftazidime a peu ou aucune activité contre la majorité des bactéries à Gram positif et des anaérobies (voir rubriques 4.2 et 5.1). D'autres antibiotiques devront être utilisés si ces pathogènes sont connus ou suspectés d'être impliqués dans l'infection. L'avibactam est un inhibiteur de nombreuses enzymes qui inactivent la ceftazidime, dont les β-lactamases de classe Ambler A et C. L'avibactam n'inhibe pas les enzymes de classe B (métallo-β- lactamases) et n'est pas capable d'inhiber beaucoup d'enzymes de classe D (voir rubrique 5.1). *Organismes non sensibles* L'utilisation prolongée peut favoriser la prolifération d'organismes non sensibles (par exemple entérocoques, champignons), ce qui peut nécessiter l'interruption du traitement ou d'autres mesures appropriées. *Interactions avec les tests de laboratoire* La ceftazidime peut interférer avec les réactifs contenant du cuivre (solutions de Benedict, de Fehling, Clinitest) utilisées pour la détection de la glycosurie conduisant à des faux positifs. La ceftazidime n'interfère pas avec les tests enzymatiques de mesure de la glycosurie. *Régime contrôlé en sodium* Chaque flacon contient au total 6,44 mmol de sodium (environ 148 mg). Ceci doit être pris en compte lors de l'administration de Zavicefta à des patients qui suivent un régime hyposodé.	Dans une seule étude menée chez des patients présentant une pneumonie nosocomiale, 280/808 (34,7 %) avaient une PAVM et 40/808 (5,0 %) avaient une bactériémie à l'inclusion. *Patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées* L'utilisation de la ceftazidime/avibactam pour traiter les patients présentant des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif pour qui les options thérapeutiques sont limitées, est basée sur l'expérience avec la ceftazidime seule et sur les analyses de la relation pharmacocinétique-pharmacodynamique de la ceftazidime/avibactam (voir rubrique 5.1). *Spectre d'activité de la ceftazidime/avibactam* La ceftazidime a peu ou aucune activité contre la majorité des bactéries à Gram positif et des anaérobies (voir rubriques 4.2 et 5.1). D'autres antibiotiques devront être utilisés si ces pathogènes sont connus ou suspectés d'être impliqués dans l'infection. L'avibactam est un inhibiteur de nombreuses enzymes qui inactivent la ceftazidime, dont les β-lactamases de classe Ambler A et C. L'avibactam n'inhibe pas les enzymes de classe B (métallo-β- lactamases) et n'est pas capable d'inhiber beaucoup d'enzymes de classe D (voir rubrique 5.1). *Organismes non sensibles* L'utilisation prolongée peut favoriser la prolifération d'organismes non sensibles (par exemple entérocoques, champignons), ce qui peut nécessiter l'interruption du traitement ou d'autres mesures appropriées. *Interactions avec les tests de laboratoire* La ceftazidime peut interférer avec les réactifs contenant du cuivre (solutions de Benedict, de Fehling, Clinitest) utilisées pour la détection de la glycosurie conduisant à des faux positifs. La ceftazidime n'interfère pas avec les tests enzymatiques de mesure de la glycosurie. *Régime contrôlé en sodium* Chaque flacon contient au total 6,44 mmol de sodium (environ 148 mg), équivalant à 7,4 % de l'apport quotidien maximal de sodium recommandé par l'OMS. La dose quotidienne maximale de ce produit équivaut à 22,2 % de l'apport quotidien maximal de sodium recommandé par l'OMS. Ceci doit être pris en compte lors de l'administration de Zavicefta à des patients qui suivent un régime hyposodé.
4.8 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité Dans ~~six~~ études cliniques de phase II et de phase III, ~~1588~~ patients adultes ont été traités par Zavicefta. Les effets indésirables les plus fréquents survenus chez ≥ 5 % des patients traités par Zavicefta ont été un test direct de Coombs positif, des nausées et des diarrhées. Les nausées et les diarrhées ont été généralement d'intensité légère ou modérée. *Liste tabulée des effets indésirables* Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec la ceftazidime seule et/ou identifiés au cours des études cliniques de phase II et de phase III menées avec Zavicefta. Les effets indésirables sont classés en fonction de la fréquence et de la Classe de Systèmes d'Organes. Les catégories de fréquence prennent en compte les effets indésirables et/ou les anomalies biologiques potentiellement cliniquement significatives, et sont définies conformément aux conventions suivantes :	**4.8 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Dans sept études cliniques de phase II et de phase III, 2024 patients adultes ont été traités par Zavicefta. Les effets indésirables les plus fréquents survenus chez ≥ 5 % des patients traités par Zavicefta ont été un test direct de Coombs positif, des nausées et des diarrhées. Les nausées et les diarrhées ont été généralement d'intensité légère ou modérée. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec la ceftazidime seule et/ou identifiés au cours des études cliniques de phase II et de phase III menées avec Zavicefta. Les effets indésirables sont classés en fonction de la fréquence et de la Classe de Systèmes d'Organes. Les catégories de fréquence prennent en compte les effets indésirables et/ou les anomalies biologiques potentiellement cliniquement significatives, et sont définies conformément aux conventions suivantes :

Très fréquent (≥ 1/10)
Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10)
Peu fréquent (≥ 1/1 000 et < 1/100)
Rare (≥ 1/10 000 et < 1/1 000)
Très rare (< 1/10 000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 3 Fréquence des effets indésirables par classe de systèmes d'organes

Classe de Systèmes d'Organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Candidose (dont candidose vulvovaginale et candidose orale)	Colite à *Clostridium difficile* Colite pseudomem braneuse		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Test direct de Coombs positif	Eosinophilie Thrombocytose Thrombopénie	Neutropénie Leucopénie Lymphocytose		Agranulocytose Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire					Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux		Céphalées Sensations vertigineuses	Paresthésies		
Affections gastro-intestinales		Diarrhée Douleur abdominale Nausées Vomissements	Dysgueusie		

Très fréquent (≥ 1/10)
Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10)
Peu fréquent (≥ 1/1 000 et < 1/100)
Rare (≥ 1/10 000 et < 1/1 000)
Très rare (< 1/10 000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 3 Fréquence des effets indésirables par classe de systèmes d'organes

Classe de Systèmes d'Organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Candidose (dont candidose vulvovaginale et candidose orale)	Colite à *Clostridium difficile* Colite pseudomem braneuse		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Test direct de Coombs positif	Eosinophilie Thrombocytose	Neutropénie Leucopénie ~~Thrombopénie~~ Lymphocytose		Agranulocytose Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire					Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux		Céphalées Sensations vertigineuses	Paresthésies		
Affections gastro-intestinales		Diarrhée Douleur abdominale Nausées Vomissements	Dysgueusie		

Affections hépatobiliaires		Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation de l'aspartate aminotransférase Augmentation des phosphatases alcalines Augmentation des gamma-glutamyltransférases Augmentation des lactactes déshydrogénases			Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption maculo-papuleuse Urticaire Prurit			Nécrolyse épidermique toxique Syndrome de Stevens-Johnson Erythème polymorphe Angioedème Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)
Affections du rein et des voies urinaires			Augmentation de la créatininémie Augmentation de l'urémie Insuffisance rénale aiguë	Néphrite tubulo-interstitielle	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Thrombose au site de perfusion Phlébite au site de perfusion Fièvre			

Affections hépatobiliaires		Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation de l'aspartate aminotransférase Augmentation des phosphatases alcalines Augmentation des gamma-glutamyltransférases Augmentation des lactactes déshydrogénases			Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption maculo-papuleuse Urticaire	~~Prurit~~		Nécrolyse épidermique toxique Syndrome de Stevens-Johnson Erythème polymorphe Angioedème Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)
Affections du rein et des voies urinaires			Augmentation de la créatininémie Augmentation de l'urémie Insuffisance rénale aiguë	Néphrite tubulo-interstitielle	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Thrombose au site de perfusion Phlébite au site de perfusion Fièvre			

Population pédiatrique

[…]	L'évaluation de la sécurité d'emploi chez les enfants repose sur les données de tolérance issues d'un essai dans lequel 61 enfants âgés de 3 ans à moins de 18 ans ayant une IIAc ont reçu Zavicefta. Dans l'ensemble, le profil de tolérance chez ces 61 enfants était similaire à celui observé chez les adultes ayant une IIAc. […]
5.1 Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, ceftazidime, associations, Code ATC : J01DD52 *Mécanisme d'action* La ceftazidime inhibe la synthèse de la paroi cellulaire (peptidoglycanes) de la bactérie suite à sa fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP), ce qui provoque la lyse et la mort de la bactérie. L'avibactam est un inhibiteur de β-lactamases non-β-lactamine qui agit en formant un complexe covalent avec l'enzyme, qui est stable à l'hydrolyse. 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. *Résistance* Les mécanismes de résistance bactérienne susceptibles d'affecter la ceftazidime/avibactam sont notamment les PLP mutées ou acquises, la diminution de la perméabilité de la membrane externe à l'une ou l'autre des molécules, un efflux actif de l'une ou l'autre des molécules et des enzymes β-lactamases réfractaires à l'inhibition par l'avibactam et capables d'hydrolyser la ceftazidime. *Activité antibactérienne en association avec d'autres antibiotiques* Aucune synergie ou antagonisme n'a été démontré dans les études d'interaction *in vitro* avec la ceftazidime/avibactam et le métronidazole, la tobramycine, la lévofloxacine, la vancomycine, le linézolide, la colistine et la tigécycline. *Concentrations critiques* Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la ceftazidime/avibactam établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes : **Organismes** / **Sensibles** / **Résistants** *Enterobacteriaceae* / ≤ 8 mg/l / > 8 mg/l *Pseudomonas aeruginosa* / ≤ 8 mg/l / > 8 mg/l *Relation pharmacocinétique-pharmacodynamique* Pour la ceftazidime, le pourcentage de temps pendant lequel la concentration sous forme libre se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice de la ceftazidime/avibactam vis-à-vis d'une bactérie pathogène spécifique entre deux administrations (% *f*T > CMI de la ceftazidime/avibactam) est le paramètre le plus prédictif de l'activité antimicrobienne de la ceftazidime. Pour l'avibactam, le paramètre PK-PD est le pourcentage de temps pendant lequel la concentration sous forme libre de l'avibactam se situe au-dessus d'une valeur seuil entre deux administrations (% *f*T > CT). *Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques*	**5.1 Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, ceftazidime, associations, Code ATC : J01DD52 *Mécanisme d'action* La ceftazidime inhibe la synthèse de la paroi cellulaire (peptidoglycanes) de la bactérie suite à sa fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP), ce qui provoque la lyse et la mort de la bactérie. L'avibactam est un inhibiteur de β-lactamases non-β-lactamine qui agit en formant un complexe covalent avec l'enzyme, qui est stable à l'hydrolyse. 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. *Résistance* Les mécanismes de résistance bactérienne susceptibles d'affecter la ceftazidime/avibactam sont notamment les PLP mutées ou acquises, la diminution de la perméabilité de la membrane externe à l'une ou l'autre des molécules, un efflux actif de l'une ou l'autre des molécules et des enzymes β-lactamases réfractaires à l'inhibition par l'avibactam et capables d'hydrolyser la ceftazidime. Activité antibactérienne en association avec d'autres antibiotiques Aucune synergie ou antagonisme n'a été démontré dans les études d'interaction in vitro avec la ceftazidime/avibactam et le métronidazole, la tobramycine, la lévofloxacine, la vancomycine, le linézolide, la colistine et la tigécycline. *Concentrations critiques* Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la ceftazidime/avibactam établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes : Organismes Sensibles Résistants **Organismes** / **Sensibles** / **Résistants** *Enterobacteriaceae* / ≤ 8 mg/l / > 8 mg/l *Pseudomonas aeruginosa* / ≤ 8 mg/l / > 8 mg/l *Relation pharmacocinétique-pharmacodynamique* Pour la ceftazidime, le pourcentage de temps pendant lequel la concentration sous forme libre se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice de la ceftazidime/avibactam vis-à-vis d'une bactérie pathogène spécifique entre deux administrations (% fT > CMI de la ceftazidime/avibactam) est le paramètre le plus prédictif de l'activité antimicrobienne de la ceftazidime. Pour l'avibactam, le paramètre PK-PD est le pourcentage de temps pendant lequel la concentration sous forme libre de l'avibactam se situe au-dessus d'une valeur seuil entre deux administrations (% fT > CT). *Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques*

L'efficacité a été démontrée dans les études cliniques vis-à-vis de bactéries pathogènes suivantes, celles-ci étant *in vitro* sensibles à la ceftazidime/avibactam. **Infections intra-abdominales compliquées** Bactéries à Gram négatif □ *Citrobacter freundii* □ *Enterobacter cloacae* □ *Escherichia coli* □ *Klebsiella oxytoca* □ *Klebsiella pneumoniae* □ *Pseudomonas aeruginosa* **Infections des voies urinaires compliquées** Bactéries à Gram négatif □ *Escherichia coli* □ *Klebsiella pneumoniae* □ *Proteus mirabilis* □ *Enterobacter cloacae* □ *Pseudomonas aeruginosa* […]	L'efficacité a été démontrée dans les études cliniques vis-à-vis de bactéries pathogènes suivantes, celles-ci étant in vitro sensibles à la ceftazidime/avibactam. **Infections intra-abdominales compliquées** Bactéries à Gram négatif □ *Citrobacter freundii* □ *Enterobacter cloacae* □ *Escherichia coli* □ *Klebsiella oxytoca* □ *Klebsiella pneumoniae* □ *Pseudomonas aeruginosa* **Infections des voies urinaires compliquées** Bactéries à Gram négatif □ *Escherichia coli* □ *Klebsiella pneumoniae* □ *Proteus mirabilis* □ *Enterobacter cloacae* □ *Pseudomonas aeruginosa* **Pneumonies nosocomiales dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique** Bactéries à Gram négatif □ *Enterobacter cloacae* □ *Escherichia coli* □ *Klebsiella pneumoniae* □ *Proteus mirabilis* □ *Serratia marcescens* □ *Pseudomonas aeruginosa* […]