

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **ZAVICEFTA, (ceftazidime/avibactam), céphalosporine et inhibiteur de $\beta$ lactamase**

**Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge des infections causées par les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu ou par *P. aeruginosa* en alternative à un traitement par carbapénème**

#### L'essentiel

- ▶ ZAVICEFTA a l'AMM dans le traitement des infections intraabdominales compliquées, des infections urinaires compliquées dont les pyélonéphrites aiguës, des pneumonies nosocomiales dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.
- ▶ Son intérêt potentiel réside dans son activité sur certaines bactéries à Gram négatif résistantes, permettant de traiter les patients atteints d'infections suspectées ou documentées à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE) ou à *Pseudomonas aeruginosa*, dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes. Il 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.
- ▶ La documentation de son efficacité clinique est insuffisante dans les infections sévères et / ou dues à bactéries multirésistantes.

#### Stratégie thérapeutique

##### ■ Infections intra-abdominales compliquées

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

En cas de facteur de risque d'apparition de bactéries multirésistantes, le traitement repose sur une carbapénème +/- amikacine (pendant 2 à 3 jours) sur une durée de 15 +/- 8 jours.

Les alternatives en cas d'allergie aux bêta-lactamines sont :

ciprofloxacine + amikacine + métronidazole + vancomycine ;

ou aztréonam + amikacine + métronidazole + vancomycine ;

ou, si absence d'alternative : ciprofloxacine + tigécycline.

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

##### ■ Infections urinaires compliquées et pyélonéphrites aiguës

En l'absence de risque d'EBLSE, la ceftriaxone ou la cefotaxime font partie des traitements probabilistes de 1<sup>ère</sup> intention. En cas de risque d'EBLSE, le traitement probabiliste est fondé sur l'association carbapénème + aminoside ou en cas d'allergie aztréonam + aminoside. En cas d'infection documentée avec ces entérobactéries, les fluoroquinolones sont préférentiellement recommandées (lévofloxacine), le sulfaméthoxazole-triméthoprime ou l'association pipéracilline-tazobactam peuvent également être proposés si la souche y est sensible.

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

## ■ Pneumonies nosocomiales

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

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

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

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

## Données cliniques

- 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, incluant des souches résistantes aux céphalosporines de troisième génération.
- Son utilisation pour traiter les patients présentant une pneumonie nosocomiale, 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, *in vitro* 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*.
- La tolérance a été comparable à celle des bêta-lactamines. Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 3\%$  dans les essais de phase III groupés) survenus chez les patients recevant ZAVICEFTA ( $\pm$  métronidazole) ont été les nausées, la diarrhée, les céphalées, les vomissements et la fièvre et ont été de sévérité légère ou modérée. Un test direct de Coombs positif a été également fréquemment rapporté.

## Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription hospitalière

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par ZAVICEFTA est important
- ZAVICEFTA apporte une amélioration du service médical rendu\*\* mineure (ASMR IV) dans la prise en charge.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 30 novembre 2016 (CT-15531) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »