

Source : EMA/EPAR Zavicefta® [rév. 12 du 26/10/2021](#)

INDICATIONS AMM

• Traitement des patients adultes atteints :

- d'infections intra-abdominales compliquées (IIAc)
- d'infections des voies urinaires compliquées (IVUc), dont les pyélonéphrites
- de pneumonies nosocomiales (PN), dont celles acquises sous ventilation mécanique (PAVM)
- d'infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées.

AMM européenne	■ 23/06/2016
Avis HAS/CT	■ 30/11/2016 (inscription); 22/01/2020 (réévaluation)
Agrément aux collectivités	■ 11/09/2020 (restriction par rapport à AMM : uniquement en dernier recours)
Liste en sus	■ 11/09/2020 (restriction par rapport à AMM : uniquement en dernier recours)

SMR important, ASMR III (modérée) dans les indications AMM **UNIQUEMENT en dernier recours** pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association ceftazidime/avibactam et pour lesquels le **recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes** (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n'est **pas envisageable en cas de résistance**, notamment par production de carbapénémases de type KPC ou OXA-48.
SMR insuffisant dans les autres situations cliniques.

Place dans la stratégie thérapeutique : ne doit pas être utilisé comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des Entérobactéries résistantes aux C3G et pour le traitement des infections à *P. aeruginosa*.

Pertinence scientifique :

► **Pour les IIAc :** Etude **RECLAIM** (Qin X et al. 2017) de phase III, contrôlée, randomisée, double aveugle, double placebo, évaluant sa non-infériorité sur le méropénème à la dose de 1g/8h en perfusion IV de 30 min pendant 5 à 14 j. **Résultats :** La non-infériorité (seuil delta = 12,5 %) a été démontrée dans la population cliniquement évaluable (91,7% vs 92,5%, différence -0,8%, IC_{95%} = [-4,61; 2,89]) et confirmée dans la population mMITT (82,5% vs 84,9%, différence -2,4%, IC_{95%} = [-6,90; 2,10]).

► **Pour les IVUc :** Etude **RECAPTURE** (Wagenlehner FM et al. 2016) de phase III contrôlée, randomisée, double aveugle, évaluant sa non-infériorité sur le doripénème à la dose de 0,5g/8h par perfusion IV de 1 h pendant 5 à 14 j. 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. **Résultats :** 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]).

► **Pour les infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif résistantes :** Etude **REPRISE** (Carmeli Y et al., 2016) de phase III contrôlée, randomisée, ouverte, évaluant ZAVICEFTA versus le meilleur traitement antibiotique disponible (BAT) dans le traitement d'infections dues à des bactéries à Gram négatif isolées d'une culture dans les 5 jours précédant l'inclusion dans l'essai et résistant à la ceftazidime. **Résultats :** 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]).

• Traitement des patients pédiatriques âgés de 3 mois à moins de 18 ans, atteints :

- d'infections intra-abdominales compliquées (IIAc)
- d'infections des voies urinaires compliquées (IVUc), dont les pyélonéphrites,
- de pneumonies nosocomiales (PN), dont celles acquises sous ventilation mécanique (PAVM)
- d'infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées.

AMM européenne	■ 22/10/2020
Avis HAS/CT	■ 07/07/2021
Agrément aux collectivités	■ 01/03/2022 (restriction par rapport à AMM : uniquement en dernier recours)
Liste en sus	■ 01/03/2022 (restriction par rapport à AMM : uniquement en dernier recours)

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

SMR insuffisant dans les autres situations cliniques.

Place dans la stratégie thérapeutique : ne doit pas être utilisé comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des Entérobactéries résistantes aux C3G et pour le traitement des infections à P. aeruginosa.

Pertinence scientifique :

Deux études cliniques comparatives de phase II, randomisées (3:1), en simple aveugle, multicentriques, chez des patients âgés de 3 mois à 18 ans hospitalisés. L'efficacité a été évaluée comme critère secondaire de jugement descriptif à différentes périodes de l'étude (à la fin des 72 heures de traitement, FDIV, FDT, TOC, LFU)¹ en déterminant notamment :

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

► **Etude C3591004** (Bradley JS et al. 2019) [IIAc, n=83, ceftazidime/avibactam + métronidazole (CAZ-AVI) versus méro-pénème (MER)]. La réponse clinique globale lors du contrôle de guérison (évaluée 8 à 15 jours après la première dose) a été de 91,8 % (56/61) dans le groupe CAZ-AVI et de 95,5 % (21/22) dans le groupe MER. La réponse microbiologique favorable lors du contrôle de guérison a été de 90% (45/50) dans le groupe CAZ-AVI et de 94,7% (18/19) dans le groupe MER. Les résultats ont été consistants aux différentes périodes d'évaluation avec une réponse clinique (population ITT) et microbiologique (population ITT-micro²) ≥ 90%.

► **Etude C3591005** (Bradley JS et al. 2019) [IVUc, n=97, ceftazidime/avibactam (CAZ-AVI) versus céfépime (CEF)]. La réponse clinique globale lors du contrôle de guérison (TOC) a été de 86,8 % (59/68) dans le groupe CAZ-AVI et de 82,8 % (24/29) dans le groupe CEF. La réponse microbiologique favorable lors du contrôle de guérison a été de 79,6 % (43/54) dans le groupe CAZ-AVI et de 60,9 % (14/23) dans le groupe CEF. Les résultats ont été consistants aux différentes périodes d'évaluation avec une réponse clinique (population ITT) et une réponse microbiologique (population ITT-micro) ≥ 80% dans le groupe CAZ-AVI. En revanche, la réponse microbiologique a été plus faible à la visite LFU (29,6% ; n=16/54 dans le groupe CAZ-AVI et 17,4% (n=4/23) dans le groupe CEF) probablement en raison d'un nombre important (CAZ-AVI : n = 32 ; 59,3% ; CEF : n = 14 ; 60,9%) de réponses indéterminées (culture non disponible).

- **Traitement des patients adultes présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections suivantes : IIAc, IVUc, PN, PAVM.**

AMM européenne	■ 06/08/2020
Avis HAS/CT	■ NON
Agrément aux collectivités	■ NON
Liste en sus	■ NON

Références bibliographiques :

Bradley JS, Armstrong J, Arrieta A, Bishai R, Das S, Delair S, Edeki T, Holmes WC, Li J, Moffett KS, Mukundan D, Perez N, Romero JR, Speicher D, Sullivan JE, Zhou D. Phase I Study Assessing the Pharmacokinetic Profile, Safety, and Tolerability of a Single Dose of Ceftazidime-Avibactam in Hospitalized Pediatric Patients. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Sep 23;60(10):6252-9. doi: 10.1128/AAC.00862-16. PMID: 27503642; PMCID: PMC5038276.

Bradley JS, Broadhurst H, Cheng K, Mendez M, Newell P, Prchlik M, Stone GG, Talley AK, Tawadrous M, Wajsbrot D, Yates K, Zuzova A, Gardner A. Safety and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole in the Treatment of Children ≥3 Months to <18 Years With Complicated Intra-Abdominal Infection: Results From a Phase 2, Randomized, Controlled Trial. Pediatr Infect Dis J. 2019 Aug;38(8):816-824. doi: 10.1097/INF.0000000000002392. PMID: 31306396.

¹ FTIV = fin du traitement par voie intraveineuse, FDT = fin de tout traitement, TOC = « test of cure » = contrôle de guérison, LFU = « late follow up » = suivi tardif.

² La population micro-ITT (en intention de traiter microbiologique), définie comme tous les patients randomisés infectés par un agent pathogène connu pour entraîner une IIAc.

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale
CEFTAZIDIME, AVIBACTAM

Nom commercial
ZAVICEFTA®

OMEDIT IDF 2022

Version : 5

Création : Septembre 2020
Révision : Mars 2022

Bradley JS, Roilides E, Broadhurst H, Cheng K, Huang LM, MasCasullo V, Newell P, Stone GG, Tawadrous M, Wajsbrodt D, Yates K, Gardner A. Safety and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Children ≥ 3 Months to < 18 Years With Complicated Urinary Tract Infection: Results from a Phase 2 Randomized, Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Sep;38(9):920-928. doi: 10.1097/INF.0000000000002395. PMID: 31335570.

Qin X, Tran BG, Kim MJ, Wang L, Nguyen DA, Chen Q, Song J, Laud PJ, Stone GG, Chow JW. A randomised, double-blind, phase 3 study comparing the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem for complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults in Asia. *Int J Antimicrob Agents.* 2017 May;49(5):579-588. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.010. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28363526.

Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, Yates K, Gasink LB. 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 Sep 15;63(6):754-762. doi: 10.1093/cid/ciw378. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27313268; PMCID: PMC4996135.

Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, Gasink LB. 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 Jun;16(6):661-673. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30004-4. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27107460.