

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
5 avril 2017***Date d'examen par la Commission : 5 avril 2017***ceftaroline****ZINFORO 600 mg, poudre pour perfusion à diluer pour perfusion**

Flacon, B/10 (CIP : 34009 268 184 3 2)

Laboratoire PFIZER PFE FRANCE

Code ATC	J01DI02 (Autres céphalosporines)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Zinforo est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes et les <u>enfants à partir de l'âge de 2 mois</u> (voir rubriques 4.4 et 5.1): <ul style="list-style-type: none">• Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM)• Pneumonies communautaires (PC). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens. »

SMR	<p>Le service médical rendu par ZINFORO est important dans le traitement des infections compliquée de la peau et des tissus mous chez l'enfant à partir de l'âge de 2 mois</p> <p>Le service médical rendu par ZINFORO est insuffisant dans le traitement des pneumonies communautaires chez l'enfant à partir de l'âge de 2 mois.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de son activité sur le staphylocoque résistant à la méticilline et d'une efficacité clinique non inférieure à celle de l'association vancomycine/aztréonam chez l'adulte ayant une infection cutanée ou des tissus mous de gravité faible à modérée, - d'un profil de tolérance satisfaisant et comparable à celui des céphalosporines injectables actuellement commercialisées, - d'une simplification de traitement (réduction du nombre d'injections et moins de surveillance que la vancomycine), <p>la Commission considère que ZINFORO apporte chez l'enfant à partir de l'âge de 2 mois, comme chez l'adulte, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des infections compliquées de la peau et des tissus mous.</p>
ISP	<p>ZINFORO n'est pas susceptible d'avoir un impact positif sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La ceftaroline, associée aux soins, peut être proposée dans les infections cutanées non nécrosantes pour lesquelles une infection staphylococcique est prouvée ou suspectée (infections suppuratives) et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée, sans notion de colonisation antérieure à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p> <p>Il faut en effet noter l'absence d'activité de la ceftaroline sur des germes, certes minoritaires dans les ICPTM, tels que le <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et les anaérobies impliqués dans des infections de formes nécrosantes.</p> <p>Dans le traitement des PAC, la ceftaroline n'a pas démontré son intérêt en raison :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de donnée d'efficacité en cas de pneumopathies à <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline et à <i>Streptococcus pneumoniae</i> non sensible à la pénicilline, - d'un risque de sélection de résistance dû à un spectre d'activité trop large de l'antibiotique. <p>En conséquence, la ceftaroline n'a pas de place dans les PAC compte tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques plus simples d'emploi et de spectre d'activité moins large.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 23/08/2012 Extension d'indication : 01/06/2016
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière
Classification ATC	2017 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01D Autres bêta-lactamines L04DI Autres céphalosporines L01DI02 ceftaroline fosamil

02 CONTEXTE

ZINFORO dont le principe actif est la ceftaroline est une bêta-lactamine de la famille des céphalosporines, injectable, ayant un spectre d'activité large incluant :

- les cocci Gram positif : *Staphylococcus aureus* (y compris les souches résistantes à la méticilline), *Streptococcus spp*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogènes*, *Streptococcus agalactiae*, Groupe des *Streptococcus anginosus* (incluant *S. anginosus*, *S. intermedius* et *S. constellatus*), *Streptococcus dysgalactiae*
- les bactéries Gram négatif : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*.

Elle n'a aucune activité sur *Pseudomonas aeruginosa* ou les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (BLSE), les entérocoques, *Légionella spp*, *Mycoplasma spp*, *Proteus spp*, *chlamydophila spp*.

La Commission de la Transparence a examiné l'inscription de la spécialité chez l'adulte en janvier 2013¹ et a considéré que le service médical rendu était :

- « important dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) ; Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important dans les infections de gravité modérée. Dans les formes plus graves requérant une hospitalisation en unité de soins intensifs ou réanimation et/ou dues à des bactéries multi-résistantes, le rapport efficacité/effets indésirables reste à préciser.
 - insuffisant dans le traitement des pneumonies aiguës communautaires (PAC).
Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est mal établi.
La ceftaroline n'a pas de place dans cette indication au regard des alternatives thérapeutiques existantes plus simples d'emploi et de spectre plus étroit, d'autant plus qu'il manque des données sur l'efficacité dans les pneumonies communautaires à SARM et vis-à-vis des souches de *S. pneumoniae* non sensibles à la pénicilline. »
- « Compte tenu :
- de son activité sur le staphylocoque résistant à la méticilline et d'une efficacité clinique non inférieure à celle de l'association vancomycine/aztréonam chez des patients atteints, d'infections cutanées ou des tissus mous de gravité modérée à faible,

¹ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12539_ZINFORO_Insc_Avis2_CT%2012539.pdf

- d'un profil de tolérance satisfaisant et comparable à celui des céphalosporines injectables actuellement commercialisées,
- d'une simplification de traitement (réduction du nombre d'injections et moins de surveillance que la vancomycine), »

la Commission a considéré que ZINFORO apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Le laboratoire demande l'inscription de la spécialité dans l'extension d'indication chez l'enfant à partir de l'âge de 2 mois, approuvée le 1^{er} juin 2016.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Zinforo est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 2 mois (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM)
- Pneumonies communautaires (PC).

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

04 POSOLOGIE

« Adultes et adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel \geq 33 kg : voir Tableau 1.

Tableau 1 : Posologie chez les adultes et les adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel \geq 33 kg

Infection	Dosage	Fréquence	Durée de perfusion (minutes)	Durée de traitement (jours)
ICPTM	600 mg	Toutes les 12 heures	60	5-14
PC	600 mg	Toutes les 12 heures	60	5-7

Enfants âgés de 2 mois à < 12 ans et adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel < 33 kg : voir Tableau 2. Les durées de traitements recommandées sont les mêmes que celles mentionnées dans le Tableau 1.

Tableau 2 : Posologie chez les enfants âgés de 2 mois à < 12 ans et chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel < 33 kg

Age et poids corporel	Dosage	Fréquence	Durée de perfusion (minutes)
\geq 12 ans à < 18 ans et poids corporel < 33 kg	12 mg/kg [*]	Toutes les 8 heures	60
\geq 2 ans à < 12 ans	12 mg/kg [*]	Toutes les 8 heures	60
\geq 2 mois à < 2 ans	8 mg/kg	Toutes les 8 heures	60

* La dose administrée toutes les 8 heures ne doit pas excéder 400 mg.

Populations particulières

[...]

Insuffisance rénale

La dose doit être ajustée lorsque la clairance de la créatinine (ClCr) est \leq 50 ml/min, comme mentionné dans les Tableaux 3 et 4 (voir rubrique 5.2). Les doses recommandées pour les enfants

et les adolescents sont basées sur la modélisation pharmacocinétique. Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander des adaptations posologiques chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel < 33 kg et chez les enfants âgés de 2 à 12 ans avec une insuffisance rénale terminale.

Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander des ajustements de posologie chez les enfants âgés de 2 mois à < 2 ans présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale.

Tableau 3 : Posologie chez les adultes et les adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel ≥ 33 kg présentant une insuffisance rénale

Clairance de la créatinine ^a (ml/min)	Dosage	Fréquence	Durée de perfusion (minutes)
> 30 à ≤ 50	400 mg	Toutes les 12 heures	60
≥ 15 à ≤ 30	300 mg	Toutes les 12 heures	60
Insuffisance rénale terminale, y compris hémodialyse ^b	200 mg	Toutes les 12 heures	60

^a calculée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault

^b Les jours d'hémodialyse, Zinforo doit être administré après l'hémodialyse

Tableau 4 : Posologie chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans et les adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel < 33 kg présentant une insuffisance rénale

Clairance de la créatinine ^a (ml/min)	Age et poids corporel	Dosage ^b	Fréquence	Durée de perfusion (minutes)
> 30 à ≤ 50	≥ 12 ans à < 18 ans et poids corporel < 33 kg	8 mg/kg ^c	Toutes les 8 heures	60
	≥ 2 ans à < 12 ans	8 mg/kg ^c	Toutes les 8 heures	60
≥ 15 à ≤ 30	> 12 ans à < 18 ans et poids corporel < 33 kg	6 mg/kg ^d	Toutes les 8 heures	60
	≥ 2 ans à < 12 ans	6 mg/kg ^d	Toutes les 8 heures	60

^a Calculée sur base de la formule de Schwartz

^b La dose est basée sur la CICr. La CICr doit être étroitement surveillée et la dose doit être ajustée en fonction des changements de la fonction rénale.

^c La dose administrée toutes les 8 heures ne doit pas excéder 300 mg.

^d La dose administrée toutes les 8 heures ne doit pas excéder 200 mg.

[...]

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Zinforo chez les enfants âgés de moins de 2 mois n'ont pas encore été établies. »

05 BESOIN MEDICAL

Le traitement des ICPTM et des pneumonies communautaires repose sur des antibiotiques adaptés aux bactéries identifiées ou probables. Les raisonnements appliqués en pédiatrie à l'antibiothérapie de ces infections suspectées ou documentées sont très souvent issus des extrapolations des résultats obtenus chez l'adulte.

Pour les cocci aérobies à Gram positif, il existe un besoin thérapeutique, en particulier pour le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et à entérocoques résistants à la vancomycine (ERV). De même, pour les bactéries aérobies à Gram négatif, l'émergence de résistance (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*) est

un problème préoccupant. Il persiste aujourd'hui un besoin important de nouveaux antibiotiques avec des profils d'efficacité, de tolérance et de résistance améliorés.

05.1 Infections compliquées de la peau et des tissus mous^{2,3,4}

Les infections compliquées de la peau et des tissus mous sont constituées d'entités cliniques très différentes dont les conditions de survenue, la prise en charge thérapeutique et le pronostic sont variables depuis l'abcès cutané, les plaies infectées jusqu'aux formes les plus graves, les dermohypodermes bactériennes et fasciites nécrosantes.

La notion d'« infection compliquée » fait référence aux recommandations de 1998 de la Food and Drug Administration.⁵ Ces définitions ont été revues en 2010⁶ pour laisser la place à la notion d'« infection aiguë » de la peau et des tissus mous (cf. Annexe).

Les infections bactériennes cutanées sont essentiellement dues à *Staphylococcus aureus* et à *Streptococcus pyogène*.

Chez l'enfant, un traitement par voie parentérale est recommandé dans les dermohypodermes avec facteurs de risque ou signes de gravité ; l'association amoxicilline/acide clavulanique IV est le traitement de première intention. Ce traitement sera associé à la clindamycine en cas d'infections cutanées avec syndrome toxinique, de dermohypodermes bactériennes nécrosantes ou de fasciites nécrosantes dont la prise en charge est médico-chirurgicale. L'antibiothérapie doit être adaptée après identification bactériologique. En cas d'infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, la vancomycine est préconisée.

05.2 Pneumonie aiguë communautaire^{7,8,9}

Le traitement des infections aiguës du parenchyme pulmonaire acquises en milieu extra-hospitalier est habituellement probabiliste. Après 48-72h, l'antibiothérapie empirique est réévaluée et adaptée à la réponse clinique et au résultat de la culture microbiologique et de la sensibilité du pathogène éventuellement isolé. Les situations d'urgence sont liées à la sévérité de la détresse respiratoire aiguë. *Streptococcus pneumoniae* est la principale bactérie responsable des pneumopathies communautaires de l'enfant. La vaccination par le vaccin anti-pneumococcique a permis de réduire l'incidence globale de ces infections.

L'amoxicilline par voie orale est le traitement de première intention. Chez l'enfant âgé de plus de 3 ans, un macrolide est recommandé devant un tableau évocateur de bactéries atypiques (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*). Chez l'enfant âgé de plus de 6 ans, la pristinaquine per os, active sur le pneumocoque et les bactéries atypiques est une alternative en cas d'allergie aux bêta-lactamines ou d'échec au traitement.

² Lorrot M, Bourrat E, Doit C, et al. Infections superficielles de la peau et dermo-hypodermes bactériennes. Arch Pédiatr 2014 ;21 :906-12.

³ Cohen R. Guide de prescription d'antibiotique en pédiatrie GPIP. Archives de pédiatrie juin 2016.

⁴ Stevens, D. L. et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 2014 ;59 : e10-e52.

⁵ Uncomplicated and complicated skin and skin structure infections-developing antimicrobial drugs for treatment-Guidance for Industry - FDA July 1998. Disponible sur : <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/2566dft.pdf>

⁶ Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment. Octobre 2013.

Disponible sur : <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071185.pdf>

⁷ Cohen R. Guide de prescription d'antibiotique en pédiatrie GPIP. Archives de pédiatrie juin 2016

⁸ Bradley, J. S. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 2011;53: e25-76

⁹ Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in children: update 2011. Thorax 2011;66:ii1-ii23.

Un traitement par voie parentérale par amoxicilline/acide clavulanique est préconisé dans les pleuropneumopathies sans éléments de gravité, avant identification microbiologique. En fonction des germes identifiés, un traitement par amoxicilline (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogène*), cloxacilline (*Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline) ou l'association vancomycine/clindamycine (*Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline) est recommandé.

Dans les pneumonies ou pleuropneumopathies sévères avec signes de gravité, avant diagnostic bactériologique, l'association amoxicilline-acide clavulanique/vancomycine/clindamycine pourra être proposée. Un traitement empirique par une céphalosporine de 3^e génération (céfotaxime ou ceftriaxone) par voie parentérale peut être une alternative à l'association amoxicilline/acide clavulanique dans ces infections sévères.

En fonction de l'identification microbiologique, la cloxacilline (*S. aureus* meti-S), l'amoxicilline (*S. pyogène*) ou la vancomycine (*S. aureus* meti-R) associés à la clindamycine sont recommandés.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Antibiotiques indiqués dans les infections de la peau et des tissus mous, actifs sur le SARM

Nom commercial DCI Voie d'administration Laboratoire	CPT*	Indication relative aux infections de la peau et des tissus mous	Prise en charge SMR
ZYVOXID Linézolide et génériques IV / orale Pfizer PFE France	Oxazolidinones	ICPTM** uniquement lorsque l'infection a été microbiologiquement documentée à bactérie à Gram positif sensible.	Collectivités (2002) SMR : important
SIVEXTRO Tédizolide IV / orale MSD France		IBAPTM*** chez les adultes	Collectivités (2015) SMR important, uniquement chez les patients adultes ayant des infections sans notion de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée (infections suppuratives) et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée. ASMR V (CT du 21/10/2015)
TARGOCID Téicoplanine IV / IM Sanofi-Aventis France	Glycopeptides	ICPTM chez les adultes et les enfants dès la naissance.	Collectivités (1988) SMR : important
Vancomycine (Génériques de VANCOCINE) IV		Infections sévères à staphylocoques, y compris les staphylocoques résistants à la méticilline, à streptocoques (y compris l'entérocoque); ou chez les sujets allergiques aux bêta-lactamines.	Collectivités (1987) SMR : important

ORBACTIV Oritavancine IV <i>The Medicines Company France SAS</i>		IBAPTM*** chez les adultes	Collectivités (2015) SMR important, uniquement chez les patients adultes ayant des infections d'un certain degré de gravité, pour les lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée (infections suppuratives) et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée. ASMR V (CT du 18/11/2015)
XYDALBA Dalbavancine IV <i>Correvio</i>		IBAPTM*** chez l'adulte	SMR important, uniquement chez les patients adultes ayant des infections d'un certain degré de gravité, pour les lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée. ASMR V (CT du 14/12/2016)
CUBICIN Daptomycine IV <i>MSD France</i>	Lipopeptide cyclique	ICPTM chez l'adulte et l'enfant (de 1 à 17 ans)	Collectivités (2007) SMR : important chez l'adulte Le laboratoire n'a pas demandé l'inscription chez l'enfant (CT du 19/10/2016)
TYGACIL Tigécycline IV <i>Pfizer PFE France</i>	Tétracycline	ICPTM chez l'adulte ICPTM chez l'enfant âgés de 8 ans et plus TYGACIL ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée	Collectivités (2007) SMR important SMR important dans les formes cliniques compliquées, à germes sensibles à la tigécycline et en l'absence d'alternative thérapeutique adaptée. ASMR V (CT du 20/07/2016)
SYNERCID Quinupristine- dalfopristine IV <i>Nordic Pharma</i>	Synergistine	ICPTM dues à des bactéries à Gram positif sensibles et lorsqu'un traitement intraveineux est approprié. SYNERCID doit être prescrit uniquement dans les cas documentés où aucun autre antibiotique n'est actif sur la (les) bactérie(s) responsable(s) de l'infection ou en l'absence de tout autre	Collectivités (2000) SMR : important
PYOSTACINE Pristinamycine orale <i>Sanofi-Aventis France</i>	Streptogramine	Infections de la peau et des tissus mous chez l'adulte et chez l'enfant.	Sécurité sociale (1972) Collectivités (1982) SMR : important
DALACINE Clindamycine IV / orale <i>Pfizer PFE France</i>	Lincosamide	Infections sévères, dues à des germes définis comme sensibles dans leurs manifestations cutanées.	Sécurité sociale (1997) Collectivités (1982) SMR : important

*Classe pharmaco-thérapeutique

**Infections compliquées de la peau et des tissus mous

***infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus

Les spécialités SIVEXTRO, ORBACTIV, XYDALBA n'ont pas l'indication chez l'enfant. Les RCP de ZYVOXID et de SYNERCID ne comportent pas de recommandation posologique chez l'enfant.

Antibiotiques indiqués dans les infections de la peau et des tissus mous, mais non actifs sur le SARM

DCI	Nom commercial (laboratoire)
Penicilline sensible aux pénicillinases	
pénicilline G	EXTENCILLINE (Delbert)
pénicilline V	ORACILLINE (UCB Pharma SA)
Aminopénicilline	
Amoxicilline	CLAMOXYL (GlaxoSmithKline), génériques
Pénicilline M	
Cloxacilline	ORBENINE (Astellas Pharma), génériques
Aminopénicilline + inhibiteur bêtalactamase	
Amoxicilline+ acide clavulanique	AUGMENTIN (GlaxoSmithkline), CIBLOR (Pierre Fabre Médicament), génériques
Pipéracilline-Tazobactam	TAZOCILLINE (Pfizer PFE France), génériques
Carbapénème	
Imipénème/cilastatine	TIENAM (MSD France), génériques

06.2 Pneumonies communautaires

Céphalosporines indiquées dans le traitement de la pneumonie aiguë communautaire dans le cadre d'une hospitalisation :

Nom commercial (DCI) Voie d'administration Laboratoire	Indications relatives à la pneumonie communautaire	Prise en charge
ROCEPHINE (ceftriaxone) et génériques IV Roche	Infections respiratoires basses, dans les formes sévères, en particulier chez les sujets à risque (sujet âgé, alcoolique, immunodéprimé, tabagique et insuffisant respiratoire...) notamment pour les pneumonies bactériennes (pneumocoque, présumées à bacilles Gram -).	Collectivités et Sécurité sociale (1984)
AXEPIM (céfépime) et génériques IV Bristol-Myers Squibb	Infections respiratoires basses communautaires et pneumonies sévères.	Collectivités (1993) Sécurité sociale (2007)
CLAFORAN (céfotaxime) et génériques IV Sanofi Aventis France	Infections sévères dues aux germes sensibles au céfotaxime, en particulier les septicémies, les endocardites et les méningites, à l'exclusion de celles à <i>Listeria monocytogenes</i> .	Collectivités (1982)
MABELIO (ceftobiprole) IV Novex Pharma	- Pneumonies nosocomiales (PN) à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) - Pneumonies communautaires (PC)	Collectivités (2014) SMR modéré ASMR V SMR insuffisant (CT du 28/05/2014)

Les spécialités AXEPIM et MABELIO n'ont pas l'indication chez l'enfant.

Autres antibiotiques indiqués dans les pneumonies aiguës communautaires :

DCI	Nom commercial (laboratoire)
Aminopénicilline	
Amoxicilline	CLAMOXYL (GlaxoSmithKline) et génériques
Aminopénicilline + inhibiteur bêta-lactamase	
Amoxicilline+ acide clavulanique	AUGMENTIN (GlaxoSmithKline) et génériques CIBLOR (Pierre Fabre Médicament) et génériques
Pipéracilline-Tazobactam	TAZOCILLINE (Pfizer PFE France) et génériques
Carbapénème	
Imipénème	TIENAM (MSD France) et génériques
Fluoroquinolones	
Moxifloxacine	IZILOX / OCTEGRA (Bayer Santé) et génériques
Lévofloxacine	TAVANIC (Sanofi-Aventis France) et génériques
Macrolides	
Erythromycine	ERYTHROCINE (CSP) / PROPIOCINE (Sanofi-Aventis France) et génériques
Spiramycine	ROVAMYCINE (Sanofi-Aventis France) et génériques
Josamycine	JOSACINE (Astellas Pharma)
Roxitromycine	CLARAMID (Pfizer Holding France) et génériques RULID (Sanofi-Aventis France) et génériques
Clarithromycine	NAXY (Cephalon France), ZECLAR, MONOZECLAR (Mylan Medical SAS) et génériques
Dirithromycine	DYNABAC (Almirall SAS)
Kétolides	
Télithromycine	KETEK (Sanofi-Aventis France)
Synergistine	
Pristinamycine	PYOSTACINE (Sanofi-Aventis France)
Glycopeptide	
Teicoplanine	TARGOCID (Sanofi-Aventis France)
Vancomycine	Génériques de VANCOCINE
Oxazolidinone	
Linézolide	ZYVOXID (Pfizer PFE France) et génériques

06.3 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents car aucun antibiotique ne couvre à lui seul l'ensemble des bactéries impliquées dans ces infections. La pertinence de leur utilisation est fonction des bactéries identifiées ou probables et du niveau de résistance de ces bactéries.

Etant donné l'activité de la ceftaroline *in vitro* sur le SARM, les comparateurs les plus pertinents dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous sont les antibiotiques actifs sur ce

germe indiqués chez l'enfant de type vancomycine et teicoplanine (glycopeptides), daptomycine et clindamycine (à activité antitoxinique). La ceftaroline est la seule céphalosporine active sur le SARM ayant l'AMM dans l'indication.

Les céphalosporines de 3^{ème} génération injectables ne sont pas recommandées en première intention dans les pneumonies aiguës communautaires. De plus, ces céphalosporines ne sont pas actives sur le SARM. Etant donné l'activité de la ceftaroline *in vitro* sur le SARM, les comparateurs les plus pertinents sont les antibiotiques actifs sur ce germe indiqués chez l'enfant de type glycopeptides (vancomycine et teicoplanine).

On peut noter que la ceftaroline n'est pas active sur *Pseudomonas aeruginosa* (pathogène rare dans les pneumonies communautaires), contrairement au céfépime et au ceftobiprole.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge du médicament en Europe dans les indications

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Adulte	Enfant
Allemagne	Oui	Oui
Autriche	Oui	Oui
Belgique	Oui	Oui
République Tchèque	Oui	Oui
Danemark	Oui (produit hospitalier, pas de remboursement requis)	Oui
Finlande	Oui	Oui
Pays-Bas	Oui	Oui
Royaume-Uni	Oui	En Angleterre
Irlande	Oui	Non
Espagne	Oui	Non
Suède	produit hospitalier	Oui
Grèce	Oui (non commercialisé)	Non
Italie	Oui	Non
Islande	produit hospitalier	Oui
Luxembourg	Oui	Oui
Hongrie	Oui (non commercialisé)	Non
Norvège	Oui (produit hospitalier, pas de remboursement requis)	Oui
Pologne	Oui (non officiellement remboursé, mais financé par NHF)	Oui (financé par le NHF)
Portugal	Oui (produit hospitalier, pas de remboursement requis)	Oui
Slovaquie	Oui (non commercialisé)	Non

► Avis de l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA)

La ceftaroline est commercialisé aux Etats-Unis sous le nom de TEFLARO (laboratoire Allergan) et est indiquée chez l'adulte et l'enfant à partir de l'âge de 2 mois dans :

- le traitement des infections aiguës de la peau et des tissus mous causées par les isolats sensibles des microorganismes Gram positifs et Gram négatifs suivants : *Staphylococcus aureus* (sensibles ou résistants à la méticilline), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Klebsiella oxytoca*.

- le traitement des pneumonies communautaires causées par les isolats sensibles des microorganismes Gram positifs et Gram négatifs suivants : *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (sensible à la méticilline uniquement), *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* et *Escherichia coli*.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données de deux études ouvertes de pharmacocinétique dose unique chez l'enfant âgé de moins de 12 ans (P903-21) et l'adolescent âgé de 12 à 17 ans (P903-15) hospitalisés et traités pour tout type d'infection ont été prises en compte dans la détermination des posologies pédiatriques. Ces études ne seront pas décrites ici. (réf. EPAR¹⁰)

08.1 Efficacité

8.1.1 Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Une étude clinique d'efficacité (P903-23) a été réalisée dans les infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'enfant.

Etude P903-23¹¹

Type de l'étude	Etude randomisée, simple aveugle, contrôlée versus vancomycine ou céfazoline (± aztréonam)
Dates de l'étude	Août 2012 - mai 2014
Objectif de l'étude	Evaluation de la tolérance et de l'efficacité de la ceftaroline versus comparateur actif (vancomycine ou céfazoline ± aztréonam 30 mg/kg / 8h) et de la pharmacocinétique du produit chez l'enfant âgés de 2 mois à 18 ans ayant une infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous (IBAPTM).
Critères de sélection	<ul style="list-style-type: none"> - IBAPTM (infection bactérienne aiguë de la peau et tissus mous (abcès, infection de plaie ou dermohypodermite) nécessitant un traitement antibactérien - Site de l'érythème, l'œdème ou l'induration mesurable impliquant une partie profonde et extensive du tissu mou ou nécessitant une geste thérapeutique chirurgicale important - Au moins l'un des signes locaux ou symptômes d'infection aiguë suivants datant de moins de 10 jours, en plus de l'érythème : drainage ou écoulement purulent ou séro-purulent, œdème/induration, fluctuation et/ou chaleur localisée - Au moins l'un des signes suivants : fièvre (>38°C) ou hypothermie (<35°C), GB > 12 000/mm³, plus de 10% de forme immature de polynucléaires neutrophiles, et/ou lymphangite
Cadre et lieu de l'étude	38 centres, 9 pays (USA, Pologne, Argentine, Afrique du Sud, Chili, Géorgie, Espagne, Lettonie, Lituanie), patients hospitalisés
Traitements étudiés	Ceftaroline fosamil IV / 8 h - âge ≥ 6 mois : 12 mg/kg (poids ≤ 33 kg) ou 400 mg (poids > 33 kg) - âge < 6 mois : 8 mg/kg Vancomycine IV 15 mg/kg / 6 h ou céfazoline IV 75 mg/kg/jour / 8 h. La durée totale de traitement était de 5 à 14 jours avec un minimum de 3 jours de

¹⁰ European Public Assessment Report - EMA/CHMP/325573/2016 - 28 April 2016

¹¹ Korcowski, B. *et al.* A multicenter, randomized, observer-blinded, active-controlled study to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus comparator in pediatric patients with acute bacterial skin and skin structure infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2016 ;**35** : e239-247

	traitement IV.
Traitements associés	<p>Les patients du groupe comparateur pouvaient recevoir à tout moment aztréonam IV 30 mg/kg toutes les 8 heures si une infection à Gram négatif était identifiée ou suspectée.</p> <p>Un relai oral par céfalexine 25 mg/kg / 6 h, clindamycine 10 mg/kg / 8 h, ou linézolide 600 mg / 12 h [Cohorte 1] ou 10 mg/kg / 8 h [Cohortes 2, 3 et 4]) était autorisé à partir du 4^{ème} jour de traitement.</p>
Randomisation	<p>Randomisation 2:1</p> <p>Stratification sur l'âge : 12 à 18 ans (cohorte 1), 6 à 12 ans (cohorte 2), 24 mois à 6 ans (cohorte 3) et 2 à 24 mois (cohorte 4)</p>
Analyse des résultats	<p>Analyse en intention de traiter (ITT) : 110 ceftaroline fosamil (110 patients) ; contrôle (53 patients)</p> <p>Populations analysées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intention de traiter modifiée (MITT) : patients randomisés ayant un diagnostic confirmé d'IBAPTM et ayant reçu au moins une dose de traitement (159 patients) - Intention de traiter modifiée microbiologique (mMITT) : au moins un pathogène responsable de l'infection identifié (74 patients) - Cliniquement évaluable (CE) : 141 patients - Microbiologiquement évaluable (ME) : 63 patients
Nombre de sujets analysés	<p>163 patients randomisés : ceftaroline fosamil (110 patients), contrôle (53 patients)</p> <p>159 patients ont reçu au moins une dose de traitement IV.</p>
Caractéristiques des patients	<p>Age médian : 7 ans (0,2 à 17)</p> <p>Cellulite ou érysipèle 66%, abcès majeur 25% (drainé dans environ 20% des cas)</p> <p>Un geste chirurgical sur le site de l'infection a été pratiqué dans les 48h respectivement chez 15% et 12% des patients sous ceftaroline et sous contrôle.</p> <p>Pathogènes identifiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Staphylococcus aureus</i>, ceftaroline 40% (43/107) versus contrôle 42% (22/52) dont respectivement 42% (18/43) et 32% (7/22) résistants à la méticilline, traités par vancomycine IV dans le groupe contrôle - <i>Streptococcus pyogènes</i> : 12% versus 2% - Gram négatifs : 2,8% versus 1,9%
Durée du traitement	<p>Durée médiane de traitement : IV 5 jours (1 à 14), oral 8 jours (2 à 17). 67% des patients recevaient un traitement antibiotique dans les 96 h avant randomisation.</p> <p>Relai par voie orale : ceftaroline 65/106 (61%), contrôle 28/53 (53%) par céfalexine dans respectivement 63% et 61% des cas, par clindamycine dans 32% et 29% des cas</p>
Résultats de tolérance	<p>Les 159 patients ayant reçu au moins une dose de traitement IV ont été analysés.</p> <p>Au moins un événement indésirable rapporté (ceftaroline 48% versus contrôle 43% des patients) : diarrhée 7,5% versus 15%, vomissements 6,6% versus 15%, rash 7,5% versus 3,8%</p> <p>Six événements graves chez 5 patients (ceftaroline 4, contrôle 1). Deux événements ont été considérés comme étant reliés au traitement IV sous ceftaroline (colite à <i>Clostridium difficile</i>, hypersensibilité). Deux patients ont arrêté le traitement IV pour EIG sous ceftaroline (hypersensibilité, ostéomyélite). Test de Coombs direct positif : 17% (17/99) versus 4% (2/48)</p>
Résultats d'efficacité	<p>Réponse clinique à J3 (réduction de la surface infectée \geq 20%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - MITT : 85% dans les 2 groupes - mMITT : Patients résistants à la méticilline : 94% ceftaroline (n=17/18) versus 86% contrôle (n=6/7) <p>Guérison clinique 8 à 15 jours après la dernière dose de traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> - MITT : 94% and 87% - mMITT : Patients résistants à la méticilline : 89% (n=16/18) versus 57% (n=4/7) <p>Guérison dans les 24 h après la dernière dose IV : 36% versus 40%</p> <p>Guérison dans les 48 h après la dernière dose de traitement : 96% versus 89%</p>

Réponse microbiologique favorable (éradication ou éradication présumée) 8 à 15 jours après la dernière dose de traitement (mMITT) : 49/52 (94%) versus 18/22 (82%)

8.1.2 Pneumonies communautaires

Deux études (P903-31 et P903-24) ont été réalisées chez l'enfant dans la pneumonie aiguë communautaire. L'étude P903-24¹² ne sera pas détaillée ; elle n'a évalué qu'un très faible nombre de patients (30 patients répartis sur 11 centres) ayant une PAC traitée par ceftaroline à des posologies hors AMM.

► Etude 903-31¹³

Type de l'étude	Etude randomisée, simple aveugle, contrôlée versus ceftriaxone
Dates de l'étude	Janvier 2013 - avril 2014
Objectif de l'étude	Evaluation de la tolérance et de l'efficacité de la ceftaroline versus ceftriaxone et de la pharmacocinétique du produit chez l'enfant âgé de 2 mois à 18 ans ayant une pneumonie communautaire (PAC)
Critères de sélection	<ul style="list-style-type: none"> - PAC (pneumonie aiguë communautaire) nécessitant une hospitalisation d'au moins 3 jours, un minimum de 3 jours de traitement antibactérien IV et une durée totale de traitement (IV et oral) > 5 jours et < 21 jours - CABP avec présence des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> . Fièvre (température > 38°C) ou hypothermie (température < 35°C), . Nouvel infiltrat pulmonaire compatible avec une pneumonie bactérienne, - Apparition aiguë ou aggravation dans les 5 jours précédant la randomisation d'au moins 2 des signes ou symptômes de PAC (toux, tachypnée, dyspnée, geignement, production d'expectorations, douleur thoracique, cyanose, présence de zones de consolidation parenchymateuse, travail respiratoire accru). - Présence d'au moins l'un des signes suivants : pathogène respiratoire identifié ou isolé, leucocytose (GB > 15 000/mm³), > 15% de forme immature de polynucléaires neutrophiles, leucopénie (< 4500 WBC/mm³), hypoxémie
Cadre et lieu de l'étude	34 centres, 8 pays (USA, Pologne, Grèce, Bulgarie, Géorgie, Espagne, Hongrie, Ukraine), patients hospitalisés
Traitements étudiés	Ceftaroline fosamil IV / 8 h - âge ≥ 6 mois : 12 mg/kg (poids ≤ 33 kg) ou 400 mg (poids > 33 kg), âge < 6 mois : 8 mg/kg Ceftriaxone IV 75 mg/kg / 12 h (max. 4g/jour) La durée totale de traitement était de 5 à 14 jours avec un minimum de 3 jours de traitement IV.
Traitements associés	Un relai oral par amoxicilline/acide clavulanique jusqu'à 90 mg/kg/jour était autorisé à partir du 4 ^{ème} jour de traitement.
Randomisation	Randomisation 3:1 Stratification sur l'âge : 12 à 18 ans (cohorte 1), 6 à 12 ans (cohorte 2), 24 mois à 6 ans (cohorte 3) et 2 à 24 mois (cohorte 4)
Analyse des résultats	Analyse en intention de traiter (ITT) : ceftaroline fosamil (122 patients), ceftriaxone (39 patients)

¹² Blumer, J. L. *et al.* A Multicenter, randomized, observer-blinded, active-controlled study evaluating the safety and effectiveness of ceftaroline compared with ceftriaxone plus vancomycin in pediatric patients with complicated community-acquired bacterial pneumonia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2016;**35**: 760-6.

¹³ Cannavino, C. R. *et al.* A randomized, prospective study of pediatric patients with community-acquired pneumonia treated with ceftaroline versus ceftriaxone. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2016;**35**: 752-759

	<p>Populations analysées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intention de traiter modifiée (MITT) : patients randomisés ayant un diagnostic confirmé de PAC et ayant reçu au moins une dose de traitement (107 patients) - Intention de traiter modifiée microbiologique (mMITT) : au moins un pathogène responsable de l'infection identifié (33 patients) - Cliniquement évaluable (CE) : 134 patients - Microbiologiquement évaluable (ME) : 32 patients
Nombre de sujets analysés	161 patients randomisés : ceftaroline fosamil (122 patients), ceftriaxone (39 patients) 160 patients ont reçu au moins une dose de traitement IV.
Caractéristiques des patients	<p>Age médian : 3 ans (0,2 à 17)</p> <p>44% et 47% des patients avaient reçu des antibiotiques avant inclusion</p> <p>Présence d'un épanchement pleural chez 11% versus 16% des patients</p> <p>Pathogènes identifiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - respiratoire : au moins un pathogène typique : 2/8 prélèvements versus 2/3, <i>Staphylococcus aureus</i> 2 (sous ceftaroline), <i>Streptococcus pneumoniae</i> 1 (sous ceftriaxone), Gram négatifs 1 (sous ceftriaxone) - hémoculture : positive 4/104 versus 2/33, <i>Staphylococcus aureus</i> 1 sous ceftaroline (résistant à la méticilline), <i>Streptococcus pneumoniae</i> 2 versus 2, gram négatif 1 sous ceftaroline
Durée du traitement	<p>Durée médiane de traitement : IV 5 j versus 6 j (1 à 14), oral 6 jours (2 à 12). 45% des patients recevaient un traitement antibiotique dans les 96 h avant randomisation.</p> <p>Relai par voie orale : ceftaroline 79 (65%), ceftriaxone 25 (64%)</p>
Résultats de tolérance	<p>Les 160 patients ayant reçu au moins une dose de traitement IV ont été analysés.</p> <p>Au moins un événement indésirable rapporté (ceftaroline 45,5% versus contrôle 46,2% des patients) : diarrhée 8,3% versus 5%, vomissements 3,3% versus 5%.</p> <p>Au moins un événement indésirable grave : 6 patients ceftaroline et 1 patient ceftriaxone. Aucun événement n'a été considéré comme étant relié au traitement. Deux patients ont arrêté le traitement IV pour EIG sous ceftaroline (céphalées, diagnostic de maladie de Kawasaki). Test de Coombs direct positif : 17% (19/112) versus 3% (1/37).</p>
Résultats d'efficacité	<p>Réponse clinique à J4 [amélioration d'au moins 2 des 7 symptômes (toux, dyspnée, douleur thoracique, production d'expectorations, frissons, sensation de chaleur/fièvre et intolérance à l'exercice ou léthargie et aucune aggravation de l'un de ces symptômes] : 69,2% versus 66,7% (MITT)</p> <p>Guérison clinique 8 à 15 jours après la dernière dose de traitement : 87,9% et 88,9%</p> <p>Guérison dans les 24 h après la dernière dose IV : 25,2% versus 22,2%</p> <p>Guérison dans les 48 h après la dernière dose de traitement : 91,6% versus 88,9%</p> <p>Réponse microbiologique favorable (éradication ou éradication présumée) 8 à 15 jours après la dernière dose de traitement (mMITT) : 19/24 (79,2%) versus 7/9 (77,8%)</p>

08.2 Tolérance

► Données issues des études cliniques

Les données de tolérance chez l'enfant sont issues des données des études P903-23 et P903-31 dans lesquelles 227 patients pédiatriques âgés de 2 mois à 17 ans présentant une ICPTM ou une PAC ont reçu ZINFORO. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des diarrhées (7,5% dans l'étude 903-23 et 8,3% dans l'étude 903-31), des vomissements (respectivement 3% et 7%) et des rashes (7,5% dans l'étude 903-23). Le profil de sécurité chez ces enfants a été globalement similaire à celui observé dans la population adulte.

► PBRER - Modifications de RCP

Le laboratoire a fourni le PBRER couvrant la période du 29 avril 2015 au 28 octobre 2015.

Depuis l'inscription de ZINFORO chez l'adulte en 2013, des modifications du RCP concernant les rubriques 4.8 Effets indésirables et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ont été notifiées avec ajout de :

- neutropénie (peu fréquent) - 30 octobre 2014
- éosinophilie (fréquence indéterminée) - 19 novembre 2015
- agranulocytose (rare) - 25 février 2016

et modification du paragraphe « Séroconversion du test direct à l'antiglobuline (test de Coombs) et risque potentiel d'anémie hémolytique » - 24 septembre 2015 :

Un test direct à l'antiglobuline (TDA) peut devenir positif lors d'un traitement par céphalosporines. L'incidence des séroconversions de TDA chez les patients recevant de la ceftaroline fosamil était de 10,7 % dans les 4 études pivots poolées, avec administration toutes les 12 heures (600 mg administrés sur une période de 60 minutes toutes les 12 heures) et de 32,3% dans une étude chez des patients recevant la ceftaroline fosamil toutes les 8 heures (600 mg administrés sur une période de 120 minutes toutes les 8 heures), (voir rubrique 4.8). Dans les études cliniques, aucune hémolyse n'a été observée chez les patients ayant développé un TDA positif sous traitement. Cependant, la possibilité qu'une anémie hémolytique survienne lors d'un traitement par céphalosporines incluant Zinforo ne peut être exclue. Cette éventualité devra être explorée chez les patients développant une anémie pendant ou après un traitement par Zinforo.

► Plan de Gestion des risques (1^{er} juillet 2016)

Risques important identifiés :

- Diarrhée associée au *Clostridium difficile*,
- Hypersensibilité/anaphylaxie

Risques potentiels identifiés :

- développement de résistance bactérienne,
- convulsions,
- toxicité hépatique,
- anémie hémolytique,
- insuffisance rénale (incluant de potentielles interactions avec des agents néphrotoxiques),
- utilisation hors AMM

Du fait des critères de non inclusion dans les études, on note : concernant les ICPTM,

- l'absence de données chez le patient immunodéprimé, dans le sepsis sévère/le choc septique, la fasciite nécrosante, l'abcès périréctal et les brûlures étendues du 3^{ème} degré.
- des données limitées dans le traitement de l'infection du pied diabétique.

concernant les pneumonies communautaires,

- l'absence de données chez le patient immunodéprimé, dans le sepsis sévère/choc septique, les patients ayant une maladie pulmonaire grave sous-jacente, les patients ayant un index de sévérité (Port Score) de classe V, et/ou une PAC nécessitant une ventilation à l'admission, la PAC due à *S. aureus* résistant à la méticilline ou les patients nécessitant des soins intensifs.

Information manquantes :

- patients immunodéprimés
- allaitement
- exposition en population pédiatrique
- trouble épileptique pré-existant
- insuffisance hépatique pré-existante importante
- exposition au cours de la grossesse
- efficacité dans la PAC à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (MRSA)

Le plan de pharmacovigilance comprend un programme de surveillance des résistances inclut annuellement dans le PSUR.

08.3 Résumé & discussion

ZINFORO (ceftaroline) est une bêta-lactamine injectable de la famille des céphalosporines de 3^{ème} génération, ayant un spectre large, active sur le SARM.

Son développement chez l'enfant repose principalement sur 3 études cliniques (P903-23, P903-31 et P903-24). Des adaptations posologiques sont nécessaires chez les enfants âgés de 2 mois à 12 ans et chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans avec un poids corporel inférieur à 33 kg (voir paragr. 04).

Dans l'infection compliquée de la peau et des tissus mous, ZINFORO a montré une efficacité non inférieure à celle de l'association vancomycine/aztréonam chez l'adulte.

L'efficacité de la céftaroline par voie injectable chez l'enfant ayant une IBAPTM (n=110) a été évalué versus vancomycine ou céfazoline ± aztréonam (n=53). Il s'agit de l'étude P903-23, randomisée (2:1), simple aveugle réalisée chez des patients hospitalisés âgés de 2 mois à 17 ans. La durée totale de traitement était de 5 à 14 jours avec un minimum de 3 jours de traitement IV. Un relai par un antibiotique administré par voie orale (céfalexine, clindamycine ou linézolide) était autorisé à partir du 4^{ème} jour. Les cellulites extensives et les érysipèles représentaient 66% des infections, les abcès majeurs 25%.

Administré aux posologies retenues par l'AMM, une réponse clinique à J3 (réduction de la surface infectée ≥ 20%) a été observée dans 85% des cas dans les deux groupes de traitement et de 94% (17/18) dans le groupe ceftaroline versus 86% (6/7) dans le groupe contrôle chez les patients ayant un *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline identifié. Une guérison clinique 8 à 15 jours après la dernière dose de traitement a été observée respectivement dans 94% et 87% des cas et dans 89% (16/18) et 57% (4/7) des cas.

Les données sont actuellement insuffisantes pour évaluer son apport thérapeutique dans la prise en charge des infections cutanées et des tissus mous sévères et/ou dues à des bactéries à Gram positif multirésistantes.

L'étude P903-31 a évalué l'efficacité de la céftaroline par voie injectable (n=122) versus ceftriaxone (n=39) au cours d'une étude randomisée (3:1), simple aveugle réalisée chez des enfants hospitalisés âgés de 2 mois à 17 ans ayant une pneumonie aiguë communautaire (PAC). La durée totale de traitement était de 5 à 14 jours avec un minimum de 3 jours de traitement IV. Un relai par amoxicilline/acide clavulanique était autorisé à partir du 4^{ème} jour.

Administré aux posologies retenues par l'AMM, une réponse clinique à J4 a été observée dans 69,2% versus 66,7% des cas. Une guérison clinique 8 à 15 jours après la dernière dose de traitement a été obtenue dans 87,9% et 88,9% des cas. Un pathogène typique n'a été identifié que chez 20% des patients (33 patients) ; il faut noter le faible nombre d'infections à *Staphylococcus aureus* (2 patients) et à *Streptococcus pneumoniae* (4 patients) identifiées.

Le profil de tolérance observé dans ces études a été globalement similaire à celui observé chez l'adulte. Les événements indésirables les plus fréquents ont été les diarrhées : 9% de faible intensité sous ceftaroline versus 4,8% d'intensité modérée sous vancomycine ou céftazoline (cohorte 24 mois à 6 ans) et respectivement 17% versus 14,3% de faible intensité (cohorte 2 à 24 mois) dans l'étude P903-31. La fréquence de cet événement indésirable dans les études chez l'adulte a été de l'ordre de 4 à 5%. Un pourcentage de test de coombs élevé déjà noté chez l'adulte a été observé chez l'enfant ; aucune hémolyse n'a été observée chez les patients ayant développé un test direct à l'antiglobuline positif sous traitement.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, ZINFORO peut apporter une réponse au besoin de santé médical dans les ICPTM de l'enfant nécessitant un traitement par voie parentérale.

ZINFORO n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des pneumonies communautaires de l'enfant au regard des alternatives thérapeutiques existantes plus simples d'emploi et de spectre d'activité moins large. La spécialité n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical dans

l'indication compte tenu de l'absence de donnée d'efficacité dans les pneumonies à SARM et à *S. pneumoniae* non sensibles à la pénicilline.

08.4 Programme d'études

Deux études cliniques sont en cours :

- une étude de phase III (D3720C00009), ouverte, multicentrique ayant pour objectif d'évaluer la tolérance, l'efficacité et la pharmacocinétique de la ceftaroline/ampicilline (\pm aminoglycoside) chez des nouveau-nés et nourrissons traités pour une septicémie d'apparition tardive est en cours. Cette étude prévoit d'inclure un minimum de 24 patients répartis en 3 cohortes. (rapport clinique prévu pour 2^{ème} trimestre 2017)
- une étude de phase IV (D3720C00017), randomisée, simple aveugle ayant pour objectif d'évaluer la tolérance, l'efficacité et la pharmacocinétique de la ceftaroline versus comparateur dans la population pédiatrique ayant une infection compliquée de la peau et des tissus mous est en cours. (rapport clinique prévu pour fin 2018)

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

ZINFORO (ceftaroline) est indiqué dans le traitement des « infections compliquées de la peau et des tissus mous » (ICPTM) et dans le traitement des « pneumonies aiguës communautaires (PAC) ». Il s'agit d'un médicament à prescription hospitalière, ciblant les infections sévères nécessitant une antibiothérapie par voie intraveineuse.

Le traitement habituel de ces infections comporte des antibiotiques adaptés aux bactéries identifiées ou probables. Il y a de nombreux choix possibles, dépendant des bactéries et de leur niveau de résistance (cf. paragr. 06).

09.1 Infections aiguës de la peau et des tissus mous à SARM

Dans le traitement des infections aiguës à SARM, le besoin thérapeutique chez l'enfant est actuellement couvert par quelques antibiotiques injectables : vancomycine et teicoplanine (glycopeptides), quinupristine-dalfopristine, daptomycine et clindamycine. La vancomycine est le traitement de référence.

La ceftaroline, associée aux soins, peut être proposée dans les infections cutanées non nécrosantes pour lesquelles une infection staphylococcique est prouvée ou suspectée (infections suppuratives) et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée, sans notion de colonisation antérieure à *Pseudomonas aeruginosa*.

Il faut en effet noter l'absence d'activité de la ceftaroline sur des germes, certes minoritaires dans les ICPTM, tels que le *Pseudomonas aeruginosa* et les anaérobies impliqués dans des infections de formes nécrosantes.

09.2 Pneumonie aiguë communautaire

Dans le traitement des PAC, la ceftaroline n'a pas démontré son intérêt en raison :

- de l'absence de donnée d'efficacité en cas de pneumopathies à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline et à *Streptococcus pneumoniae* non sensible à la pénicilline,
- d'un risque de sélection de résistance dû à un spectre d'activité trop large de l'antibiotique.

En conséquence, la ceftaroline n'a pas de place dans les PAC compte tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques plus simples d'emploi et de spectre d'activité moins large.

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Infections compliquées de la peau et des tissus mous

► Les infections compliquées de la peau et des tissus mous sont constituées d'entités cliniques très différentes dont les conditions de survenue, la prise en charge thérapeutique et le pronostic sont variables depuis l'ulcère, les plaies infectées, les abcès, l'érysipèle et les pieds diabétiques jusqu'aux formes les plus graves, les dermohypodermes bactériennes et fasciites nécrosantes.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité est important dans les infections de gravité modérée. Dans les formes plus graves requérant une hospitalisation en unité de soins intensifs ou réanimation et/ou dues à des bactéries multi-résistantes, le rapport efficacité/effets indésirables reste à préciser.

► Il existe des antibiothérapies alternatives, y compris pour les germes multi-résistants.

► Cette spécialité peut être proposée dans les infections cutanées non nécrosantes pour lesquelles une infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline est prouvée ou suspectée.

► 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 l'absence de donnée d'efficacité dans des formes plus graves d'ICPTM, ZINFORO n'est pas susceptible d'avoir un impact positif sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZINFORO est important dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'enfant à partir de l'âge de 2 mois.

10.1.2 Pneumonies aiguës communautaires

► La pneumonie aiguë, définie comme une infection du parenchyme pulmonaire d'évolution aiguë, est dite communautaire si elle est acquise en milieu extra-hospitalier ou si, à l'hôpital, elle survient avant la 48ème heure suivant l'admission. Il s'agit d'une affection potentiellement grave pouvant engager le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité est mal établi.

► Il existe des alternatives thérapeutiques, y compris pour les germes multi-résistants.

► La ceftaroline n'a pas de place dans cette indication au regard des alternatives thérapeutiques existantes plus simples d'emploi et de spectre moins large. Il manque des données sur l'efficacité dans les pneumonies communautaires à SARM et à *S. pneumoniae* non sensibles à la pénicilline.

► 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,
- d'une transposabilité des données expérimentales qui n'est pas assurée, en particulier du fait du critère de non-inclusion des pneumopathies à SARM dans les études et du risque à long terme de sélection de résistance en raison du spectre d'activité large de la ceftaroline, ZINFORO n'est pas susceptible d'avoir un impact positif sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZINFORO est insuffisant dans le traitement des pneumonies communautaires chez l'enfant à partir de l'âge de 2 mois.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'enfant à partir de 2 mois.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des pneumonies communautaires chez l'enfant à partir de 2 mois.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Compte tenu :

- de son activité sur le staphylocoque résistant à la méticilline et d'une efficacité clinique non inférieure à celle de l'association vancomycine/aztréonam chez l'adulte ayant une infection cutanée ou des tissus mous de gravité faible à modérée,
- d'un profil de tolérance satisfaisant et comparable à celui des céphalosporines injectables actuellement commercialisées,
- d'une simplification de traitement (réduction du nombre d'injections et moins de surveillance que la vancomycine),

la Commission considère que ZINFORO apporte chez l'enfant à partir de l'âge de 2 mois, comme chez l'adulte, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des infections compliquées de la peau et des tissus mous.

10.2.2 Pneumonies communautaires

Sans objet

010.3 Population cible

10.3.1 Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Cette indication fait référence à différents types d'infections pour lesquelles l'épidémiologie n'est pas bien connue.

ZINFORO est un médicament à prescription hospitalière, ciblant les infections nécessitant un traitement par voie parentérale.

Selon les données de la base nationale PMSI-MCO (ATIH 2014), le nombre de séjours hospitaliers (diagnostic principal ou diagnostic associé) chez les patients âgés de moins de 18 ans est de 975 séjours pour les trois ICPTM principales : dermohypodermite bactérienne (947 séjours), dermohypodermite bactérienne nécrosante (22 séjours) et fasciite nécrosante (6 séjours).

La population cible pédiatrique (enfants à partir de l'âge de 2 mois) peut être estimée à un maximum de 1 000 patients dans l'indication des infections compliquées de la peau et des tissus mous.

10.3.2 Pneumonies communautaires

Sans objet

Evolution de la terminologie des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous

Caractéristiques des patients inclus dans les essais cliniques

Infection compliquée de la peau et des tissus mous Recommandations FDA de 1998	Infection aiguë de la peau et des tissus mous Recommandations FDA de 2013
<p>Infections impliquant les tissus profonds ou nécessitant une intervention chirurgicale. Cette définition comprend les infections nécrosantes des tissus cutanés et sous cutanés.</p> <p><u>Exemples :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - abcès cutanés majeurs - plaies infectées : <ul style="list-style-type: none"> infection du site opératoire ulcères infectés infections du pied diabétique brûlures morsures d'animaux - fasciites nécrosantes <p>Il n'y a aucune exigence de taille minimale.</p>	<p>Conditions listées ci-dessous avec une surface de lésion minimale d'environ 75 cm² :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cellulites/érysipèles, - infections de plaies, - abcès cutanés majeurs. <p>Infections aiguës</p> <p>Agents pathogènes responsables spécifiées dans la définition : bactéries Gram positif (incluant les SARM) et Gram négatif.</p> <p><u>Exclusion des études cliniques :</u> infections aiguës nécessitant un traitement complexe (pied diabétique, brûlure infectée, fasciites nécrosantes, ulcères infectés).</p>