

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

MABELIO (ceftobiprole), autres céphalosporines

- **Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement des pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique par rapport aux thérapeutiques disponibles**
- **Avis défavorable au remboursement en raison d'un intérêt clinique insuffisant dans le traitement des pneumonies communautaires.**

L'essentiel

- ▶ MABELIO a l'AMM dans le traitement des pneumonies nosocomiales (PN) à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) et dans le traitement des pneumonies communautaires (PC).
- ▶ Il s'agit d'un médicament à prescription hospitalière, ciblant les infections sévères à bactéries résistantes nécessitant une hospitalisation et une antibiothérapie par voie intraveineuse.
- ▶ Son intérêt clinique est modéré dans les pneumonies nosocomiales non associées à la ventilation mécanique, et insuffisant dans le traitement des pneumonies communautaires.

Stratégie thérapeutique

- Dans le traitement des pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique, la place de MABELIO est difficile à préciser du fait de la documentation insuffisante de son efficacité clinique. MABELIO serait plus particulièrement réservé aux patients requérant un traitement par voie intraveineuse, en cas d'infections à bactéries multi-résistantes (*Staphylococcus aureus méti-R*, *Streptococcus pneumoniae péni-R*) sensibles au ceftobiprole et lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique ou lorsque les autres alternatives thérapeutiques ne peuvent être utilisées.
- Dans le traitement des pneumonies communautaires, le ceftobiprole n'a pas de place 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 clinique dans les pneumonies communautaires à SARM et vis-à-vis des souches de *S. pneumoniae* non sensibles à la pénicilline.

Données cliniques

- Dans les pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation assistée :
Le ceftobiprole a été comparé à l'association ceftazidime + linezolide chez des patients ayant une pneumonie nosocomiale, avec ou sans ventilation mécanique. La non-infériorité du ceftobiprole versus ceftazidime+linézolide a été démontrée sur le taux de guérison clinique à la visite de contrôle 7 à 14 jours après l'arrêt du traitement (critère principal de jugement).
L'AMM ne considère que les patients ayant une pneumonie nosocomiale à l'exclusion des pneumonies associées à la ventilation mécanique : une analyse en sous-groupe a montré une différence de réponse entre les patients ayant une pneumonie nosocomiale non associée à la ventilation mécanique et ceux avec une pneumonie nosocomiale associée à la ventilation mécanique :
 - Pour les patients avec une pneumonie non associée à la ventilation mécanique, une efficacité similaire a été observée entre les deux groupes de traitement (77,8% versus 76,2%, différence = 1,6%, IC95% [-6,9 ; 10,0]).
 - En revanche, chez les patients avec une pneumonie associée à la ventilation mécanique, le pourcentage de guérison clinique a été plus faible avec le ceftobiprole qu'avec l'association ceftazidime+linézolide (37,7% versus 55,9%, différence = -18,2%, IC95% [-36,4 ; -0,0]).

Dans le groupe ceftobiprole versus ceftazidime+linezolid, l'incidence des événements indésirables a été du même ordre (environ 77%), il en est de même pour les événements indésirables considérés comme liés au traitement (25%). Les événements indésirables les plus fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) (7% versus 10%) et des hyponatrémies (4% versus 3%).

■ Dans les pneumonies communautaires :

Le ceftobiprole a été comparé à la ceftriaxone associée ou non au linézolide chez des patients hospitalisés pour pneumonie communautaire. La non-infériorité du ceftobiprole versus ceftriaxone ± linézolide a été démontrée sur le taux de guérison clinique à la visite de contrôle (7 à 14 jours après la fin du traitement) (critère de jugement principal). Cependant, la pertinence clinique de ces résultats est discutable et leur transposabilité dans les pneumonies communautaires à *S. pneumoniae* résistants à la pénicilline et/ou graves est très limitée (en termes de germes identifiés à l'inclusion et de population étudiée).

En comparaison au groupe de patients traités par ceftriaxone, ceux traités par ceftobiprole ont présenté une incidence d'événements indésirables plus élevée (70% versus 65%), il en est de même pour les événements indésirables considérés comme liés au traitement (36% versus 26%). Les événements indésirables les plus fréquents ont été : nausées (7% versus 2%), vomissements (5% versus 2%), diarrhée (5% dans les deux groupes), thromboses veineuses (3% versus 2%), céphalées (3% versus 1%).

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par MABELIO 500mg est :
 - modéré dans l'indication « traitement chez l'adulte, des pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique »
 - insuffisant dans l'indication « traitement chez l'adulte des pneumonies communautaires »
- MABELIO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistante) par rapport aux thérapeutiques utilisées dans la prise en charge actuelle des pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital dans l'indication « traitement chez l'adulte, des pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique ».



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ * 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 »