

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ZINFORO (ceftaroline), céphalosporine

Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge des infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'enfant à partir de l'âge de 2 mois

Intérêt clinique insuffisant dans les pneumonies communautaires en raison de l'existence d'alternatives thérapeutiques plus simples d'emploi et de spectre thérapeutique moins large

L'essentiel

- ▶ ZINFORO a désormais l'AMM dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous et des pneumonies communautaires des enfants à partir de l'âge de 2 mois.
- ▶ La ceftaroline est une bêta-lactamine de la famille des céphalosporines de 3^{ème} génération, ayant un spectre large, active sur le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).
- ▶ ZINFORO peut être proposé dans des infections compliquées de la peau et des tissus mous prouvées ou suspectées à SARM, non nécrosantes.
- ▶ Il n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des pneumonies communautaires.

Indications préexistantes*

- ZINFORO a l'AMM dans les mêmes indications chez l'adulte.

Stratégie thérapeutique

- **Infections compliquées de la peau et des tissus mous de l'enfant**
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 1^{er} intention. Ce traitement sera associé à la clindamycine en cas d'infections cutanées avec syndrome toxique, 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 le traitement de référence.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
ZINFORO associé aux soins, peut être proposé 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*. La ceftaroline est inactive sur des germes, certes minoritaires dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous, tels que le *Pseudomonas aeruginosa* et les anaérobies impliqués dans des infections de formes nécrosantes.
- **Pneumonies communautaires de l'enfant**
L'amoxicilline par voie orale est le traitement de 1^{er} intention des pneumonies communautaires de l'enfant. Chez l'enfant âgé de plus de 3 ans, un macrolide est recommandé devant un tableau évocateur de bactéries atypiques (*Mycobacterium pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*). Chez l'enfant âgé de plus de 6 ans, la pristinamycine per os, active sur le pneumocoque et les bactéries atypiques est une alternative.
Un traitement par voie parentérale par amoxicilline/acide clavulanique est préconisé dans les pleuropneumopathies sans éléments de gravité avant identification microbiologique. Dans les pneumonies ou

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

pleuropneumopathies sévères avec signes de gravité, avant identification microbiologique, 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 dans ces infections sévères. L'antibiothérapie sera adaptée en fonction des germes identifiés.

■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

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. Ce médicament 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 *Streptococcus pneumoniae* non sensibles à la pénicilline.

Données cliniques

■ **Infections compliquées de la peau et des tissus mous de l'enfant**

Dans l'infection compliquée de la peau et des tissus mous, la ceftaroline IV a montré une efficacité non inférieure à celle de l'association vancomycine/aztréonam chez l'adulte. Une étude randomisée (2:1) en simple aveugle a évalué l'efficacité de la ceftaroline par voie injectable (n=110) versus vancomycine ou céfazoline ± aztréonam (n=53) chez des patients hospitalisés âgés de 2 mois à 17 ans ayant une infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous. 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%. Une guérison clinique 8 à 15 jours après la dernière dose de traitement a été observée dans 94% des cas dans le groupe ceftaroline et 87% des cas dans le groupe contrôle et respectivement dans 89% (16/18) et 57% (4/7) des cas chez les patients ayant un *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

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

■ **Pneumonies communautaires de l'enfant**

Une étude randomisée (3:1) en simple aveugle a évalué l'efficacité de la ceftaroline par voie injectable (n=122) versus ceftriaxone (n=39) chez des patients hospitalisés âgés de 2 mois à 17 ans ayant une pneumonie aiguë communautaire. Un relai par amoxicilline/acide clavulanique était autorisé à partir du 4^{ème} jour. Une guérison clinique 8 à 15 jours après la dernière dose de traitement a été obtenue dans 87,9% des cas dans le groupe ceftaroline et 88,9% des cas dans le groupe contrôle. 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.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription hospitalière

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ZINFORO chez les enfants à partir de l'âge de 2 mois est :
 - important dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous,
 - insuffisant dans les pneumonies communautaires.
- ZINFORO apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des infections compliquées de la peau et des tissus mous.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital chez les enfants à partir de l'âge de 2 mois dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous
- Avis défavorable à la prise en charge à l'hôpital chez les enfants à partir de l'âge de 2 mois dans les pneumonies communautaires



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 5 avril 2017 (CT-15913) disponible sur 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 »