

**SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****ZINFORO** (ceftaroline), céphalosporine par voie intraveineuse**Progrès thérapeutique mineur dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous de gravité modérée à faible****Avis défavorable au remboursement dans les pneumonies communautaires****L'essentiel**

- ▶ ZINFORO est une céphalosporine I.V. à spectre large qui a l'AMM dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) et les pneumonies communautaires (PC) de l'adulte.
- ▶ Dans la prise en charge des ICPTM, en raison de son efficacité clinique et de son activité sur le staphylocoque résistant à la méticilline, il représente un progrès thérapeutique mineur, mais seulement dans les formes de gravité modérée à faible.
- ▶ D'efficacité insuffisamment documentée dans les PC, il n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

**Stratégie thérapeutique**

- D'une manière générale, le choix de l'antibiothérapie doit être fonction des bactéries identifiées ou probables et de leur niveau de résistance.
- Dans les ICPTM, les situations les plus démunies en traitement antibiotique sont les infections à entérocoques résistants à la vancomycine, à staphylocoques résistants à la méticilline (traitement de référence : vancomycine), à bactéries Gram négatif résistantes (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, acinetobacter).  
ZINFORO est une option thérapeutique dans les infections associées aux soins (nosocomiales ou non) non nécrosantes, de type cellulite extensive, abcès, plaie ou escarre surinfectée sans colonisation antérieure à pyocyanique. Dans ces infections souvent dues au staphylocoque, parfois résistant à la méticilline, il a l'avantage d'être aussi efficace que l'association vancomycine/aztréonam. En revanche, il ne doit pas être utilisé en cas d'infection des parties molles, de nécrose ou de suspicion d'infection à pyocyanique, compte tenu de sa moindre activité *in vitro* et de l'absence de données cliniques.  
ZINFORO n'est pas moins bien toléré que la vancomycine et ne nécessite pas de surveillance des concentrations plasmatiques et de la fonction rénale.
- Dans les pneumopathies communautaires (PC), ZINFORO n'a pas de place dans la prise en charge en raison de l'absence de données d'efficacité en cas de PC à staphylocoque ou à *S. pneumoniae* non sensibles à la pénicilline et de l'existence d'alternatives thérapeutiques plus simples d'emploi, de spectre plus étroit et ayant donc un moindre risque de sélection de résistances.

**Données cliniques**

- Dans les ICPTM, la ceftaroline a été non-inférieure à vancomycine ± aztréonam dans deux essais randomisés, en double aveugle, réalisés chez des patients hospitalisés. Les pourcentages de guérison clinique ont été de 91,1 % avec ceftaroline *versus* 93,3 % avec vancomycine ± aztréonam dans un essai et de 92,2 % *versus* 92,1 % dans l'autre essai. Cependant, les infections des patients inclus étaient de gravité modérée à faible, les germes étaient essentiellement des staphylocoques (73 % et 84 % des cas), dont seulement 30 % étaient résistants à la méticilline (SARM). Les données cliniques sont donc limitées dans les infections dues à des bactéries multi-résistantes (SARM, bactéries à Gram négatif, anaérobies) et dans les infections du pied chez le diabétique. Il n'y a pas de données cliniques en cas d'infections graves (dermohypodermes nécrosantes dont les fasciites nécrosantes, brûlures étendues et du troisième degré) ou chez les patients ayant un pronostic sévère (choc septique associé, immunodépression etc.).

- Dans les PC, la ceftaroline a été non-inférieure à la ceftriaxone dans deux essais randomisés, en double aveugle, réalisés chez des patients hospitalisés. Les pourcentages de guérison clinique ont été de 86,6 % avec ceftaroline vs 78,2 % avec ceftriaxone dans un essai et de 82,1 % vs 77,2 % dans l'autre essai.  
Cependant, l'efficacité clinique de la ceftaroline n'est pas établie en cas de PC due à *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline, dont très peu ont été incluses dans les essais, ou en cas de PC due à un staphylocoque résistant à la méticilline. De plus, seules des PC peu graves ayant été incluses dans les essais, l'intérêt de la ceftaroline n'est pas établi dans ces situations, nécessitant ventilation assistée ou avec sepsis sévère ou choc septique ou chez des patients immunodéprimés ou porteurs d'une maladie pulmonaire grave sous-jacente.
- Ces études ont mis en évidence les effets indésirables habituels (nausées, diarrhée, prurit), peu graves mais fréquents, des céphalosporines. Comme avec les autres bêta-lactamines, des réactions d'hypersensibilité et des colites à *Clostridium difficile*, graves mais peu fréquentes, ont été observées au cours des essais cliniques.

## Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par ZINFORO est important dans les 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 des patients atteints d'infections cutanées ou des tissus mous de gravité modérée à faible ;
    - d'un profil de tolérance satisfaisant et comparable à celui des céphalosporines injectables actuellement commercialisées,
    - d'une simplification du traitement (réduction du nombre d'injections et moindre surveillance qu'avec la vancomycine), 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 de gravité modérée à faible.
  - Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital dans cette indication.
- Le service médical rendu\* par ZINFORO est insuffisant dans les pneumonies communautaires pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives existantes.
  - Avis défavorable à la prise en charge à l'hôpital dans cette indication.

\* 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 solidarité nationale.

\*\* 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 ».

