



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 SEPTEMBRE 2020

ceftaroline
ZINFORO 600 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Extension d'indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) chez les enfants de la naissance à 2 mois.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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^{ère} 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 du médicament

ZINFORO (ceftaroline) peut être proposé dans les infections cutanées associées aux soins 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 noter l'absence d'activité de ZINFORO sur des germes, certes minoritaires dans les ICPTM, tels que le *Pseudomonas aeruginosa* et les anaérobies impliqués dans des infections de formes nécrosantes.

Sa prescription dans la population pédiatrique doit tenir compte d'un risque potentiel de survenue majorée d'effets indésirables en raison d'une surexposition médicamenteuse, en particulier chez les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adolescents pesant moins de 33 kg. Une mise en garde spécifique a été ajoutée aux rubriques 4.2 et 5.2 du RCP.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication(s) concernée(s)	L'indication concernée par la demande est restreinte par rapport à l'AMM (le laboratoire ne sollicite pas l'inscription dans les pneumonies communautaires chez les enfants de la naissance à moins de 2 mois) : « ZINFORO est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes : • Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.¹ »
SMR	IMPORTANT dans la prise en charge des ICPTM chez les enfants de la naissance à moins de 2 mois.
ASMR	Compte tenu : - de l'activité de la ceftaroline sur le staphylocoque résistant à la méticilline et de son efficacité clinique non inférieure à celle de l'association vancomycine/aztréonam démontrée chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 mois 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 du traitement au regard de la vancomycine (réduction du nombre d'injections et moins de surveillance), Malgré, - l'absence de données d'efficacité ainsi que des données de tolérance très limitées chez l'enfant de la naissance à 2 mois mais tenant compte de l'expérience clinique avec la ceftaroline chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 mois, La Commission considère que ZINFORO apporte chez les enfants de la naissance à moins de 2 mois, comme chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 mois, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des infections compliquées de la peau et des tissus mous.
ISP	Il n'est pas attendu d'impact de ZINFORO sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	ZINFORO (ceftaroline) peut être proposé dans les infections cutanées associées aux soins 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>. Il faut noter l'absence d'activité de ZINFORO 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. Sa prescription dans la population pédiatrique doit tenir compte d'un risque potentiel de survenue majorée d'effets indésirables en raison d'une surexposition médicamenteuse, en particulier chez les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adolescents pesant moins de 33 kg. Une mise en garde spécifique a été ajoutée aux rubriques 4.2 et 5.2 du RCP. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.
Population cible	L'extension d'indication à la population pédiatrique de moins de 2 mois n'est pas de nature à modifier sensiblement la population cible de ZINFORO. Cette population ne devrait pas excéder plus de 5 cas par an en France.

¹ L'indication de l'AMM est plus large, elle inclut les pneumonies communautaires, cf. rubrique 2.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis définitif

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics de **ZINFORO (ceftaroline) 600 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**, dans l'indication de traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) chez les enfants de la naissance à moins de 2 mois.

Cette demande fait suite à l'obtention d'une extension d'AMM le 25 juillet 2019 dans le « traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) et des pneumonies communautaires (PC) chez les nouveau-nés et les nourrissons ».

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 à Gram positif : *Staphylococcus aureus* (y compris les souches résistantes à la méticilline), *Streptococcus spp*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, Groupe des *Streptococcus anginosus* (incluant *S. anginosus*, *S. intermedius* et *S. constellatus*), *Streptococcus dysgalactiae*
- les bactéries à 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 étendu (BLSE), les entérocoques, *Légionella spp*, *Mycoplasma spp*, *Proteus spp*, *Chlamydomphila spp*.

Pour rappel, ZINFORO (ceftaroline) est actuellement remboursable dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) chez l'adulte et chez l'enfant à partir de l'âge de 2 mois.

La Commission lors de ses deux précédentes évaluations (avis du 9 janvier 2013² chez l'adulte puis avis du 5 avril 2017³ chez l'enfant à partir de l'âge de 2 mois) avait considéré :

- un service médical rendu (SMR) important dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) et insuffisant dans le traitement des pneumonies aiguës communautaires,
- une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des ICPTM.

Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription dans l'extension d'indication au « traitement des pneumonies communautaires (PC) chez les nouveau-nés et les nourrissons » le SMR ayant été considéré par la Commission dans ses avis précédents comme insuffisant dans cette indication chez l'adulte et l'enfant. **La Commission prend acte du fait que le laboratoire ne demande pas l'inscription de la spécialité ZINFORO (ceftaroline) dans les PC chez les nouveau-nés et les nourrissons. Elle rappelle que de ce fait cette spécialité n'est pas prise en charge dans cette indication.**

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **ZINFORO est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes :**

- **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. »

² Avis de la Commission du 9 janvier 2013. Site HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12539_ZINFORO_Insc_Avis2_CT%2012539.pdf

³ Avis de la Commission du 5 avril 2017. Site HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15913_ZINFORO_PIS_EI_Avis2_CT15913.pdf

03 POSOLOGIE

« Les durées de traitements recommandées sont de 5 – 14 jours pour les ICPTM et de 5 – 7 jours pour les PC.

Tableau 1. Posologie chez les adultes présentant une fonction rénale normale, clairance de la créatinine (ClCr) > 50 mL/min

Indications	Posologie (mg/perfusion)	Durée de perfusion (minutes)/fréquence
<u>Dose standard^a</u> Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) Pneumonies communautaires (PC)	600 mg	5 – 60 minutes ^b /toutes les 12 heures
<u>Dose élevée^b</u> ICPTM confirmées ou suspectées d'être dues à <i>S. aureus</i> avec une CMI de la ceftaroline = 2 mg/L ou 4 mg/L ^c		120 minutes/toutes les 8 heures

^a Pour les patients ayant une clairance de la créatinine supranormale et recevant une dose standard, une durée de perfusion de 60 minutes pourrait être préférable.

^b Les durées de perfusion inférieures à 60 minutes et les doses élevées recommandées reposent uniquement sur des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Voir rubriques 4.4 et 5.1.

^c Pour le traitement de *S. aureus* dont la CMI de la ceftaroline est ≤ 1 mg/L, la dose standard est recommandée.

Tableau 2. Posologie chez les patients pédiatriques présentant une fonction rénale normale, clairance de la créatinine (ClCr) > 50 mL/min*

Indications	Groupe d'âge	Posologie (mg/perfusion)	Durée de perfusion (minutes)/fréquence
<u>Dose standard^a</u> Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) Pneumonies communautaires (PC)	Adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel ≥ 33 kg	600 mg	5 – 60 minutes ^b /toutes les 12 heures
	Adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel < 33 kg et enfants âgés de ≥ 2 ans à < 12 ans	12 mg/kg jusqu'à un maximum de 400 mg	5 – 60 minutes ^b /toutes les 8 heures
	Nourrissons âgés de ≥ 2 mois à < 2 ans	8 mg/kg	5 – 60 minutes ^b /toutes les 8 heures
	Nouveau-nés depuis la naissance à < 2 mois^b	6 mg/kg	60 minutes/toutes les 8 heures
<u>Dose élevée^b</u> ICPTM confirmées ou suspectées d'être dues à <i>S. aureus</i> avec une CMI de la ceftaroline = 2 mg/L ou 4 mg/L ^c	Enfants et adolescents âgés de ≥ 2 ans à < 18 ans	12 mg/kg jusqu'à un maximum de 600 mg	120 minutes/toutes les 8 heures
	Nourrissons âgés de ≥ 2 mois à < 2 ans	10 mg/kg	120 minutes/toutes les 8 heures

^a Pour les patients ayant une clairance de la créatinine supra-normale et recevant une dose standard, une durée de perfusion de 60 minutes pourrait être préférable.

^b Les durées de perfusion inférieures à 60 minutes, la posologie chez le nouveau-né, et les doses élevées recommandées reposent uniquement sur des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Voir rubriques 4.4 et 5.1.

^c Pour le traitement de *S. aureus* dont la CMI de la ceftaroline est ≤ 1 mg/L, la dose standard est recommandée.

* Calculé à l'aide de la formule de Schwartz (en mL/min/1,73 m²) pour les patients pédiatriques

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées présentant des valeurs de clairance de la créatinine > 50 mL/min (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

La dose doit être ajustée lorsque la clairance de la créatinine (ClCr) est ≤ 50 mL/min, comme mentionné dans les Tableaux 3 et 4 (voir rubrique 5.2). Les durées de traitements recommandées sont de 5 – 14 jours pour les ICPTM et de 5 – 7 jours pour les PC.

Tableau 3. Posologie chez les adultes présentant une altération de la fonction rénale, clairance de la créatinine (ClCr) ≤ 50 mL/min

Indications	Clairance de la créatinine (mL/min) ^a	Posologie (mg/perfusion)	Durée de perfusion (minutes)/fréquence
<u>Dose standard</u> Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM), Pneumonies communautaires (PC).	> 30 à ≤ 50	400 mg	5 – 60 minutes ^c /toutes les 12 heures
	≥ 15 à ≤ 30	300 mg	
	IRT, y compris hémodialyse ^b	200 mg	
<u>Dose élevée^c</u> ICPTM confirmées ou suspectées d'être dues à <i>S. aureus</i> avec une CMI de la ceftaroline = 2 mg/L ou 4 mg/L ^d	> 30 to ≤ 50	400 mg	120 minutes/toutes les 8 heures
	≥ 15 to ≤ 30	300 mg	
	IRT, y compris hémodialyse ^b	200 mg	

^a Calculée à l'aide de la formule Cockcroft-Gault pour les adultes. La dose est basée sur la ClCr. La ClCr doit être étroitement surveillée et la dose doit être ajustée en fonction des changements de la fonction rénale.

^b La ceftaroline est hémodialysable; ZINFORO doit donc être administré après l'hémodialyse, les jours d'hémodialyse.

^c Les durées de perfusion inférieures à 60 minutes et les doses élevées recommandées reposent uniquement sur des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Voir rubriques 4.4 et 5.1.

^d Pour le traitement de *S. aureus* dont la CMI de la ceftaroline est ≤ 1 mg/L, la dose standard est recommandée.

Les posologies recommandées pour les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adolescents sont basées sur la modélisation pharmacocinétique (PK).

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 (IRT).

Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander des ajustements de posologie chez les patients pédiatriques < 2 ans présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale (IRT).

Tableau 4. Posologie chez les patients pédiatriques présentant une altération de la fonction rénale, clairance de la créatinine (ClCr) ≤ 50 mL/min

Indications	Groupe d'âge	Clairance de la créatinine (mL/min) ^a	Posologie (mg/perfusion)	Durée de perfusion (minutes)/fréquence
<u>Dose standard</u> Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) Pneumonies communautaires (PC)	Adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel ≥ 33 kg	> 30 à ≤ 50	400 mg	5 – 60 minutes ^c /toutes les 12 heures
		≥ 15 à ≤ 30	300 mg	
		IRT, y compris hémodialyse ^b	200 mg	
	Adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel < 33 kg et enfants âgés de ≥ 2 ans à < 12 ans	> 30 à ≤ 50	8 mg/kg jusqu'à un maximum de 300 mg	5 – 60 minutes ^c /toutes les 8 heures
		≥ 15 à ≤ 30	6 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg	
<u>Dose élevée^c</u> ICPTM confirmées ou suspectées d'être dues à <i>S. aureus</i> avec une CMI de la ceftaroline = 2 mg/L ou 4 mg/L ^d	Enfants et adolescents âgés de ≥ 2 ans à < 18 ans	> 30 à ≤ 50	10 mg/kg jusqu'à un maximum de 400 mg	120 minutes/toutes les 8 heures
		≥ 15 à ≤ 30	8 mg/kg jusqu'à un maximum de 300 mg	

^a Calculée à l'aide de la formule de Schwartz pour les patients pédiatriques (en mL/min/1,73 m²). La dose est basée sur la ClCr. La ClCr doit être étroitement surveillée et la dose doit être ajustée en fonction des changements de la fonction rénale.

^b La ceftaroline est hémodialysable; ZINFORO doit donc être administré après l'hémodialyse, les jours d'hémodialyse.

^c Les durées de perfusion inférieures à 60 minutes et les doses élevées recommandées reposent uniquement sur des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Voir rubriques 4.4 et 5.1.

^d Pour le traitement de *S. aureus* dont la CMI de la ceftaroline est ≤ 1 mg/L, la dose standard est recommandée.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

04 BESOIN MEDICAL

Le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) 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. Les infections compliquées de la peau et des tissus mous^{4,5,6,7} 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.⁸ Ces définitions ont été revues en 2013⁹ 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 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.

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.**

⁴ Lorrot M, Bourrat E, Doit C, et al. Infections superficielles de la peau et dermo-hypodermes bactériennes. Arch Pédiatr 2014 ;21 :906-12.

⁵ Cohen R. Guide de prescription d'antibiotique en pédiatrie GPIP. Archives de pédiatrie juin 2016.

⁶ 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.

⁷ HAS. Recommandations de bonne pratique. Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes. Février 2019.

⁸ 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>

⁹ Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment. October 2013.

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

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de ZINFORO (ceftaroline) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisées dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) chez les enfants de la naissance à moins de 2 mois.

05.1 Médicaments

Les médicaments ayant l'AMM dans la prise en charge des enfants de la naissance à moins de 2 mois atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) sont les antibiotiques cités dans le tableau ci-dessous.

05.2 Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Tableau 1. Comparateurs de ZINFORO dans les infections de la peau et des tissus mous, actifs sur le SARM

Nom (DCI) Voie d'administration Laboratoire	CPT* identique Oui/Non	Indication relative aux infections de la peau et des tissus mous	Prise en charge SMR
ZYVOXID (Linézolide) et génériques IV / orale Pfizer	Non Oxazolidinones	ICPTM** uniquement lorsque l'infection a été microbiologiquement documentée à bactérie à Gram positif sensible.	Collectivités (2002) SMR : important
TARGOCID (Téicoplanine) IV / IM Sanofi-Aventis France	Non 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
SYNERCID (Quinupristine-dalfopristine) IV Nordic Pharma	Non 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 médicament adapté.	Collectivités (2000) SMR : important
PYOSTACINE (Pristinamycine) orale Sanofi-Aventis France	Non 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 Pfizer	Non Lincosamide	Infections sévères, dues à des germes définis comme sensibles dans leurs manifestations cutanées.	Sécurité sociale (1972) Collectivités (1982) SMR : important

*classe pharmaco-thérapeutique

**Infections compliquées de la peau et des tissus mous

A noter que les RCP de ZYVOXID et de SYNERCID ne comportent pas de recommandation posologique chez l'enfant.

Tableau 2. 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), génériques
Carbapénème	
Imipénème/cilastatine	TIENAM (MSD France), génériques

05.3 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau 1 ci-dessus sont tous cliniquement pertinents.

06 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Informations communiquées par le laboratoire

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Libellé de l'AMM
Allemagne	Oui	Libellé de l'AMM
Pays-Bas	En cours	Libellé de l'AMM
Belgique	Oui	Libellé de l'AMM
Espagne	Oui	Population restreinte aux ICPTM
Italie	Oui	Prescription restreinte à la deuxième ligne de traitement

États-Unis : ZINFORO dispose d'une AMM.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 9 Janvier 2013 (Inscription)
Indication	« Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM), - Pneumonies communautaires (PC). »
SMR (libellé)	« - important dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) - insuffisant dans le traitement des pneumonies aiguës communautaires (PAC). »
Place dans la stratégie thérapeutique	« Dans le traitement des ICPTM, la ceftaroline peut être proposée dans les infections associées aux soins (nosocomiales ou non) non nécrosantes de type cellulites extensives, abcès, plaies ou escarres surinfectées sans notion de colonisation antérieure à pyocyanique. Elle a l'avantage d'être aussi efficace qu'une association d'antibiotique de type vancomycine/aztréonam. En revanche, en cas d'infection des parties molles et/ou cutanée avec nécrose ou de suspicion d'infection à pyocyanique, l'efficacité sera potentiellement moins bonne en raison de la moindre activité In vitro et de l'absence de données cliniques. La ceftaroline n'est pas moins bien tolérée que la vancomycine et ne nécessite pas de surveillance des concentrations plasmatiques et de la fonction rénale. <u>Dans le traitement des PAC</u> La ceftaroline n'a pas démontré d'intérêt dans les pneumopathies communautaires en raison : - de l'absence de données d'efficacité en cas de pneumopathies à staphylocoque et à <i>S. pneumoniae</i> non sensibles à la pénicilline, - d'un risque de sélection de résistance dû à son spectre trop large. 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 plus étroit. »
ASMR (libellé)	« 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 de traitement (réduction du nombre d'injections et moins de surveillance que la vancomycine), La Commission considère que 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 ». »
Etudes demandées	Sans objet.

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 5 Avril 2017 (Extension d'Indication)
Indication	« ZINFORO est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 2 mois (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. »
SMR (libellé)	« 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. 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. »
Place dans la stratégie thérapeutique	« 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>. 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. 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 <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. 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. »
ASMR (libellé)	« 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. »
Etudes demandées	Sans objet.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A noter que, conformément aux recommandations européennes¹⁰, aucune étude d'efficacité n'est requise chez les enfants, car l'efficacité peut être extrapolée à partir des données d'efficacité de l'adulte et des enfants plus âgés à condition que l'exposition soit similaire dans ce groupe d'âge pédiatrique.

Aussi, l'extension d'indication de ZINFORO (ceftaroline) chez les enfants de la naissance à moins de 2 mois est fondée sur une étude de pharmacocinétique (C266102) dont l'objectif était de définir les posologies permettant d'obtenir un profil pharmacocinétique comparable à celui des adultes et des enfants à partir de 2 mois ainsi que d'évaluer la tolérance de ZINFORO à la dose finale déterminée.

L'efficacité est extrapolée à partir des données chez l'adulte et l'enfant de 2 mois à 17 ans.

08.1 Pharmacocinétique

Selon le RCP en vigueur (rubrique 5.2 du RCP) :

« Des adaptations posologiques sont nécessaires pour les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adolescents avec un poids corporel < 33 kg (voir rubrique 4.2 du RCP). »

08.2 Efficacité clinique

Il n'existe pas de données d'efficacité avec la ceftaroline (ZINFORO) chez les patients âgés de la naissance à moins de deux mois atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous. L'efficacité de la ceftaroline chez l'enfant de la naissance à moins de 2 mois repose donc uniquement

¹⁰ EMA. EMA addendum Guidance effective 01 May 2014. (2014). <https://www.ema.europa.eu/en/paediatrics-regulatory-procedural-guidance>

sur l'extrapolation des données de l'adulte et de l'enfant de 2 mois à 17 ans à l'enfant de la naissance à moins de 2 mois.

8.2.1 Données chez l'adulte : rappel des conclusions de la Commission (Avis du 9 janvier 2013 – Inscription collectivités)

L'efficacité de la ceftaroline (ZINFORO) par voie injectable a été évaluée chez des patients adultes hospitalisés ayant une infection compliquée de la peau et des tissus mous (ICPTM) dans le cadre des études de phase III CANVAS 1¹¹ et CANVAS 2¹² : études randomisées en double aveugle et contrôlée versus l'association vancomycine/aztréonam.

La ceftaroline (ZINFORO) (600 mg/12 heures, pendant en moyenne 7 à 8 jours) a été non-inférieure (seuil delta = 10 %) à la vancomycine 1 g x2 / j ($\pm$ aztreonam 1 g x2 / j) dans les études CANVAS I (N = 702) et CANVAS II (N = 694). Dans la population cliniquement évaluable (patients ayant reçu au moins une dose de ceftaroline et pour lesquels le devenir clinique était connu) les pourcentages de guérison clinique, 8 à 15 jours après l'arrêt du traitement (critère principal) ont été chez les patients traités par ceftaroline versus ceux traités par vancomycine $\pm$ aztreonam de 91,1% versus 93,3% dans un essai et de 92,2% versus 92,1% dans l'autre essai. Dans la population en intention de traiter (mITT, patients ayant reçu au moins une dose de traitement) ces pourcentages de guérison ont été de 86,6% versus 85,6% et de 85,1% versus 85,5%.

La pertinence clinique de ces résultats est discutable et leur transposabilité est limitée dans les infections cutanées sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes.

En effet,

- D'une part, en termes de germes identifiés à l'inclusion : Les germes étaient essentiellement des staphylocoques (73 – 84 %) et dans seulement environ 30 % des staphylocoques résistants à la méticilline (SARM) ce qui limite les conclusions de l'efficacité sur le SARM par rapport au traitement de référence actuel représenté par la vancomycine. L'efficacité de la ceftaroline sur les bactéries à Gram négatif versus vancomycine/aztréonam n'est pas établie en dehors du fait que les infections à *Pseudomonas aeruginosa* n'ont pas été incluses dans les essais (non efficacité de la ceftaroline sur *Pseudomonas aeruginosa*). En effet, il y a eu très peu (environ 20 %) d'infections dues à des bactéries à Gram négatif et moins de 40 % des patients ont reçu de l'aztréonam pendant $\geq$ 5 jours (dont l'intérêt est de couvrir les bactéries à Gram négatif, la vancomycine n'étant pas active sur ces germes) ; la dose d'aztréonam (1 g x2 / j) était plus faible que celle recommandée en Europe (1 g x3 / j ou 2 g x2 / j). L'efficacité clinique de la ceftaroline n'est pas établie sur les infections à anaérobies puisqu'elles ont été exclues des études même si ces germes devraient être sensibles à la ceftaroline en l'absence de résistance acquise (données In vitro).
- D'autre part en termes de population étudiée : La population comporte essentiellement des infections peu graves (dermohypodermes non nécrosantes 36 %, abcès 34 %, plaies 15 %) et pas d'infections cutanées graves (dermohypodermes nécrosantes dont les fasciites nécrosantes) suspectes d'être dues à un SARM ou de patients immunodéprimés. Les signes généraux d'infection (présence des critères du SRIS19) n'ont été observés que chez 23 % des patients dont très peu étaient bactériémiques.

8.2.2 Données chez l'enfant de 2 mois à 17 ans : rappel des conclusions de la Commission (Avis du 5 avril 2017 – Inscription collectivités)

L'efficacité de la ceftaroline (ZINFORO) par voie injectable a été évaluée chez l'enfant âgés de 2 mois à 17 ans ayant une infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous (IBAPTM) dans

¹¹ Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH et al. CANVAS 1 : the first Phase III, randomized, double blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infection. J Antimicrob Chemother 2010 ;65 (suppl 4) :iv41-51.

¹² Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH et al. CANVAS 2 : the second Phase III, randomized, double blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infection. J Antimicrob Chemother 2010 ;65 (suppl 4) :iv53- 65.

le cadre de l'étude P903-23¹³ : étude randomisée en simple aveugle, contrôlée versus vancomycine ou céfazoline ($\pm$ aztréonam).

Administré aux posologies retenues par l'AMM, une réponse clinique à J3 (réduction de la surface infectée $\geq 20\%$) 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.

08.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'est disponible chez les enfants de la naissance à moins de deux mois atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous.

08.4 Tolérance

Le profil de tolérance de la ceftaroline (ZINFORO) chez l'enfant de la naissance à moins de 2 mois repose sur l'analyse des données de l'étude C2661002 ainsi que sur l'extrapolation des données de l'adulte et de l'enfant de 2 mois à 17 ans à l'enfant de la naissance à moins de 2 mois.

8.4.1 Données chez l'adulte : rappel des conclusions de la Commission (Avis du 9 janvier 2013 – Inscription collectivités)

La tolérance de la ceftaroline (ZINFORO) par voie injectable a été évaluée chez des patients adultes hospitalisés ayant une infection compliquée de la peau et des tissus mous (ICPTM) dans le cadre des études de phase III CANVAS 1 et CANVAS 2 : études randomisées en double aveugle et contrôlée versus l'association vancomycine/aztréonam.

L'incidence des événements indésirables (EI) était d'environ 45 – 47 %. Les événements indésirables les plus fréquents des patients traités par la ceftaroline (versus comparateur) ont été les céphalées (5,2 % vs 4,5 %), les nausées (6,1 % vs 4,5 %), la diarrhée (4,9 % vs 3,8 %), le prurit généralisé (3,5 % vs 8,3 %), le rash (3,3 % vs 2,6 %), les vomissements (2,9 % vs 2,6 %) et la constipation (2,6 % vs 2,6 %).

L'incidence des EI graves a été similaire dans les différents groupes de traitement (ceftaroline 4,3 % et vancomycine 4,1 %) et 6 cas dans le groupe ceftaroline ont mené à un arrêt du traitement. Il s'agissait d'un choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde, hypersensibilité et colite à *Clostridium difficile*.

Trois décès ont été observés dans le groupe ceftaroline et 0 dans le groupe vancomycine/aztréonam.

8.4.2 Données chez l'enfant de 2 mois à 17 ans : rappel des conclusions de la Commission (Avis du 5 avril 2017 – Inscription collectivités)

La tolérance de la ceftaroline (ZINFORO) par voie injectable a été évaluée dans le cadre de l'étude P903-23 : étude randomisée en simple aveugle, contrôlée versus vancomycine ou céfazoline ($\pm$ aztréonam) chez l'enfant âgés de 2 mois à 17 ans ayant une infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous (IBAPTM).

Les 159 patients ayant reçu au moins une dose de traitement IV ont été analysés. Le profil de tolérance observé dans ces études a été globalement similaire à celui observé chez l'adulte.

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% Six

¹³ Korczowski, 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

événements graves chez 5 patients (ceftaroline 4, contrôle 1). Deux événements ont été considérés comme étant reliés au traitement IV sous ceftaroline (colite à *Clostridium difficile*, 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).

8.4.3 Données chez l'enfant de la naissance à moins de 2 mois : étude C2661002

L'étude C2661002, de phase II non comparative, devait inclure 24 patients mais a été arrêtée prématurément après avoir recruté une population hétérogène de 11 nouveau-nés dont 9 à terme et 2 prématurés atteints de septicémie néonatale d'apparition tardive. Ces 11 patients inclus dans l'analyse de tolérance ont terminé l'étude et étaient stratifiés sur l'âge :

- cohorte 1 : 4 nourrissons âgés de 28 jours à 60 jours,
- cohorte 2 : 5 nouveau-nés à terme âgés de 7 à 28 jours,
- cohorte 3 : 2 prématurés (âge gestationnel $\geq$ 34 semaines et $<$ 37 semaines) âgés de 7 à 28 jours.

La ceftaroline (ZINFORO) a été administrée en 2 doses : 4 mg / kg toutes les 8 heures pour 3 patients et 6 mg / kg toutes les 8 heures pour les 8 autres patients. Les patients ont reçu la ceftaroline en association avec d'autres antibiotiques (ampicilline et aminoglycoside en option). La durée moyenne de l'exposition à la ceftaroline était de 8,5 +/- 3,53 jours (médiane : 8 jours, intervalle de 3 à 15 jours).

Il a été rapporté au moins un effet indésirable chez 45,5% patients. Aucun nouvel effet indésirable n'a été signalé. Un seul événement indésirable grave a été rapporté, une salmonellose d'intensité sévère, qui s'est résolue lors de la visite de suivi. Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude. Il n'a pas été rapporté d'événement indésirable ayant mené à l'arrêt ou l'interruption de traitement.

Ces données très limitées n'ont pas mis en évidence un nouveau signal de tolérance par rapport au profil déjà observé dans la population adulte et pédiatrique de plus de 2 mois.

8.4.4 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

ZINFORO (ceftaroline) fait l'objet d'un PGR (version 18.1) dont les risques importants et informations manquantes sont détaillés ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	- développement de résistance bactérienne - convulsions - toxicité hépatique - anémie hémolytique - insuffisance rénale (incluant de potentielles interactions avec des agents néphrotoxiques) - utilisation hors AMM
Informations manquantes	Aucune

8.4.5 Données issues du RCP

« 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents survenant chez au moins 3 % des 3242 patients environ traités par ZINFORO dans les études cliniques ont été les diarrhées, les céphalées, les nausées et les prurits et ont été généralement d'une intensité légère ou modérée. Des diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DACD) et des réactions d'hypersensibilité sévères peuvent également survenir.

Une plus grande incidence d'éruptions cutanées chez les patients asiatiques (voir ci-dessous) et une plus grande incidence des séroconversions de TDA (voir rubrique 4.4) ont été observées dans

une étude conduite chez des patients adultes présentant une ICPTM menée avec ZINFORO 600 mg administré sur une période de 120 minutes toutes les 8 heures.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours des essais cliniques menés avec ZINFORO et en post-commercialisation. Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies conformément aux conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 5 : Fréquence des réactions indésirables par classe de systèmes d'organes à partir des essais cliniques et de l'expérience en post-commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations			Colite à <i>Clostridium difficile</i> (voir rubrique 4.4)	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, allongement du taux de prothrombine (TP), allongement du temps de céphaline activée (TCA), augmentation de l'INR (International Normalized Ratio)	Agranulocytose, Éosinophilie
Affections du système immunitaire		Éruption cutanée, prurit	Anaphylaxie, hypersensibilité (par exemple : urticaire, gonflement des lèvres et du visage) (voir rubriques 4.3 et 4.4)	
Affections du système nerveux		Céphalées, Sensations vertigineuses		
Affections vasculaires		Phlébite		
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale		
Affections hépatobiliaires		Augmentation des transaminases		
Affections du rein et des voies urinaires			Augmentation de la créatininémie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie, réactions au niveau du site de perfusion (érythème, phlébite, douleur)		
Investigations	Positivité du test de Coombs direct (voir rubrique 4.4)			

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions indésirables cutanées sévères

Des SCAR (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, pustulose exanthématique aiguë généralisée) ont été rapportées avec des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, dont les céphalosporines (voir rubrique 4.4 du RCP).

Eruptions cutanées

Des éruptions cutanées ont été observées avec une fréquence « fréquente » dans les 2 études poolées de phase III sur la ICPTM avec une administration de ZINFORO toutes les 12 heures (600 mg administrés sur une période de 60 minutes toutes les 12 heures) et dans une étude sur la ICPTM avec une administration toutes les 8 heures (600 mg administrés sur une période de 120 minutes toutes les 8 heures). Cependant, la fréquence des éruptions cutanées dans le sous-groupe de patients asiatiques recevant ZINFORO toutes les 8 heures était « très fréquente » (18,5 %).

Population pédiatrique

L'évaluation de la sécurité chez les patients pédiatriques est basée sur les données de sécurité provenant de 2 études dans lesquelles 227 patients âgés de 2 mois à 17 ans présentant une ICPTM ou une PC ont reçu ZINFORO. Globalement, le profil de sécurité chez ces 227 patients était similaire à celui observé dans la population adulte.

En outre, l'évaluation de la sécurité chez les nouveau-nés est basée sur les données de sécurité de 2 essais dans lesquels 34 patients (dont les âges allaient depuis la naissance jusqu'à moins de 60 jours) ont reçu ZINFORO ; 23 de ces patients n'ont reçu qu'une seule dose de ZINFORO. Le profil d'effets indésirables rapportés dans ces études était globalement comparable à celui connu de ZINFORO.

[...] ».

8.4.6 Autres informations

« Le CHMP demande à ce que le laboratoire soumette les données de sécurité suivantes dans le prochain PSUR : un examen détaillé de tous les cas néonataux ».

08.5 Résumé & discussion

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

ZINFORO est actuellement remboursable uniquement dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) chez l'adulte (AMM obtenue le 23 août 2012) et chez l'enfant à partir de l'âge de 2 mois (AMM obtenue le 1 juin 2016), cf. rubrique 07 pour le rappel des précédentes évaluations.

Le présent dossier concerne la demande d'inscription dans l'extension d'indication au « traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) chez les enfants de la naissance à moins de 2 mois ». Elle fait suite à l'obtention d'une extension d'AMM le 25 juillet 2019 dans le « traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) et des pneumonies communautaires (PC) chez les nouveau-nés et les nourrissons ».

Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription dans l'extension d'indication au « traitement des pneumonies communautaires (PC) chez les nouveau-nés et les nourrissons » le SMR ayant été considéré par la Commission dans ses avis précédents comme insuffisant dans cette indication chez l'adulte et l'enfant.

Aucune étude comparative n'a été réalisée chez les nouveau-nés et les nourrissons.

A noter que, conformément aux recommandations européennes, aucune étude d'efficacité n'est requise chez les enfants, car l'efficacité peut être extrapolée à partir des données d'efficacité de

l'adulte et des enfants plus âgés à condition que l'exposition soit similaire dans ce groupe d'âge pédiatrique.

Aussi, l'extension d'indication de ZINFORO chez les enfants de la naissance à moins de 2 mois est fondée sur une étude de pharmacocinétique (C266102) dont l'objectif était de définir les posologies permettant d'obtenir un profil pharmacocinétique comparable à celui des adultes et des enfants à partir de 2 mois ; et d'évaluer la tolérance de la ZINFORO à la dose finale déterminée.

► Pharmacocinétique

Selon le RCP en vigueur (rubrique 5.2 du RCP) : « Des adaptations posologiques sont nécessaires pour les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adolescents avec un poids corporel < 33 kg (voir rubrique 4.2 du RCP) ».

► Efficacité

Il n'existe pas de données d'efficacité avec la ceftaroline (ZINFORO) chez les patients âgés de la naissance à moins de deux mois atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous. L'efficacité de la ceftaroline chez l'enfant de la naissance à moins de 2 mois repose donc uniquement sur l'extrapolation des données de l'adulte et de l'enfant de 2 mois à 17 ans à l'enfant de la naissance à moins de 2 mois.

► Tolérance

Dans l'étude C266102, la petite taille de l'échantillon, le très faible nombre d'enfants prématurés, la population hétérogène et l'utilisation d'antibiotiques concomitants ne permettent pas de tirer des conclusions. Néanmoins les données limitées disponibles n'ont pas mis en évidence de signal de tolérance. La majorité des événements indésirables (EI) étaient légers à modérés et non graves, il n'y a eu aucun EI ayant conduit à l'arrêt du médicament à l'étude et il n'y a pas eu de décès.

Le profil de tolérance observé semble similaire à celui observé chez l'adulte et chez l'enfant de 2 mois à 17 ans.

► Discussion

Au total, les données cliniques de la ceftaroline (ZINFORO) spécifiquement recueillies chez les enfants de la naissance à moins de 2 mois atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) sont très limitées.

Le profil d'efficacité et de tolérance a principalement été extrapolée de l'adulte ainsi que de l'enfant à partir de 2 mois à l'enfant de la naissance à moins de 2 mois sur la base des données de pharmacocinétiques ayant permis de définir des posologies permettant d'obtenir un profil pharmacocinétique semblable à celui de l'adulte et de l'enfant à partir de 2 mois. Cette extrapolation doit tenir compte du risque potentiel de survenue majorée d'effets indésirables dans la population pédiatrique en raison d'une surexposition médicamenteuse, en particulier chez les nourrissons, les enfants et les adolescents pesant moins de 33 kg. Une mise en garde spécifique a été ajoutée aux rubriques 4.2 et 5.2 du RCP.

Compte tenu de l'absence de données d'efficacité ainsi que des données de tolérance très limitées chez l'enfant de la naissance à moins de 2 mois mais tenant compte de l'expérience de l'utilisation de ce médicament chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 mois, la ceftaroline (ZINFORO) pourrait apporter une réponse au besoin médical dans les ICPTM de l'enfant de la naissance à 2 mois nécessitant un traitement par voie parentérale. Toutefois son impact sur la morbi- mortalité et sur la qualité de vie est difficile à apprécier en l'absence de données cliniques.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

ZINFORO (ceftaroline) est indiqué dans le traitement des « infections compliquées de la peau et des tissus mous » (ICPTM). 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. rubrique. 05).

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^{ère} 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.

ZINFORO (ceftaroline) peut être proposé dans les infections cutanées associées aux soins 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 noter l'absence d'activité de ZINFORO (ceftaroline) sur des germes, certes minoritaires dans les ICPTM, tels que le *Pseudomonas aeruginosa* et les anaérobies impliqués dans des infections de formes nécrosantes.

Sa prescription dans la population pédiatrique doit tenir compte d'un risque potentiel de survenue majorée d'effets indésirables en raison d'une surexposition médicamenteuse, en particulier chez les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adolescents pesant moins de 33 kg. Une mise en garde spécifique a été ajoutée aux rubriques 4.2 et 5.2 du RCP.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► 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 associées aux soins 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 supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZINFORO (ceftaroline) est important dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous chez les enfants de la naissance à moins 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 les enfants de la naissance à moins de 2 mois.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'activité de la ceftaroline sur le staphylocoque résistant à la méticilline et de son efficacité clinique non inférieure à celle de l'association vancomycine/aztréonam démontrée chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 mois 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 du traitement au regard de la vancomycine (réduction du nombre d'injections et moins de surveillance),
- malgré,
- l'absence de données d'efficacité ainsi que des données de tolérance très limitées chez l'enfant de la naissance à 2 mois mais tenant compte de l'expérience clinique avec la ceftaroline chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 mois.

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

010.3 Population cible

L'extension d'indication à la population pédiatrique de moins de 2 mois n'est pas de nature à modifier sensiblement la population cible de ZINFORO. Cette population ne devrait pas excéder plus de 5 cas par an en France.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 9 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>ZINFORO 600 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> Flacon, B/10 (CIP : 34009 268 184 3 2)
Demandeur	PFIZER
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 23/08/2012 Extension d'indication en pédiatrie à partir de 2 mois : 01/06/2016 Extension d'indication en pédiatrie de la naissance à 2 mois : 25/07/2019 Plan de gestion des Risques (PGR) européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Ces spécialités font l'objet d'un plan de gestion des risques
Code ATC	J01DI02

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 aigue de la peau et des tissus mous - Recommandations FDA de 2013
Infections impliquant les tissus profonds ou nécessitant une intervention chirurgicale. Cette définition comprend les infections nécrosantes des tissus cutanés et sous cutanés. <u>Exemples :</u> - abcès cutanés majeurs - plaies infectées : infection du site opératoire ulcères infectés infections du pied diabétique brûlures morsures d'animaux - fasciites nécrosantes Il n'y a aucune exigence de taille minimale.	Conditions listées ci-dessous avec une surface de lésion minimale d'environ 75 cm² : - cellulites/érysipèles, - infections de plaies, - abcès cutanés majeurs. Infections aiguës Agents pathogènes responsables spécifiées dans la définition : bactéries à Gram positif (incluant les SARM) et à Gram négatif. <u>Exclusion des études cliniques</u> : infections aiguës nécessitant un traitement complexe (pied diabétique, brûlure infectée, fasciites nécrosantes, ulcères infectés).