

# **CEFTAROLINE - ZINFORO®**

26 mars 2013

# Plan

- Introduction
- Données in vitro
- Modèles animaux
- Etudes cliniques
- En pratique

# Généralités

- Famille des céphalosporines – large spectre  
1ere béta-lactamine active sur le SARM
- AMM Europe : Aout 2012  
lancé aux US sous le nom de Teflaro<sup>®</sup> depuis Mars 2011 par Forest  
(Accord FDA : Oct 2010)
- Indications
  - Infections compliquées de la peau et des tissus mous
  - Pneumonies aigües communautaires
- Avis HAS transparence
  - ICPTM : SMR important – ASMR4
    - Efficacité sur SARM et non-infériorité vanco/aztréonam
    - Profil de tolérance satisfaisant et comparable aux céphalosporines injectables
    - Simplification du traitement (moins d'injection et moins de surveillance que la vanco)
  - SMR insuffisant dans les PAC
- Agrément collectivité : JO du 6 février 2013

# Mécanisme d'action

- Béta lactamine / Bactéricide
- Se lie aux protéines de liaison à la pénicilline (PLP)  
→ inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne via ses activités transpeptidases et transglycosylases
- **Liaison de très forte affinité pour la PLP2a du SARM (en plus de PLP1, PLP2 et PLP3)**
- Liaison de meilleure affinité pour PLP2a et 2b et **PLP2x +++ du *S. pneumoniae*** résistant à la pénicilline et aux CIIG anti-pneumococcique

# Ceftaroline est active *in vitro* vis à vis de bactéries Gram positive

## CMI90 de la ceftaroline et des comparateurs , US 2010 (AWARE)

Germes (n)	Ceftaroline	Ceftriaxone	Erythromycine	Clindamycine	Linezolide	Vancomycine
<i>S. aureus</i> (2146)						
MSSA (1074)	0.25	4	>4	≤0.25	1	1
MRSA (1072)	1	NA	>4	>2	1	1
CoNS (486)						
MSCoNS (188)	0.12	4	>4	1	1	2
MRCoNS (298)	0.5		>4	>2	1	2
Viridans group <i>Streptococci</i> (492)						
	0.12	1	>4	0.5	1	0.5
β-haemolytic <i>Streptococci</i> (1201)						
Group A (422)	≤0.008	≤0.06	2	≤0.25	1	0.5
Group B (576)	0.03	0.12	>4	>2	1	0.5
<i>S. pneumoniae</i> (1200)						
Penicillin-S (678)	0.015	≤0.06	4	≤0.25	NA	NA
Penicillin-I (266)	0.06	0.5	>8	>1	NA	NA
Penicillin-R (256)	0.25	2	>8	>1	NA	NA

Extraction données France : superposables aux données US : 485 SARM CMI90 à 0.25 (CMI 90 ceftriaxone à 4) et 154 SARM CMI90 à 1

Etude PREMIUM en cours → 19 centres français impliqués

Flamm RK et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:2933–2940.

# Ceftaroline est active *in vitro* vis à vis des *Enterobacteriaceae* non BLSE

## CMI90 de la ceftaroline et des comparateurs , US 2010 (AWARE)

Germes (n)	Ceftaroline	Ceftazidime	Ceftriaxone	Piperacillin-tazobactam	Meropenem	Levofloxacin
<i>E. coli</i> (657)						
Toutes les souches(657)	8	2	4	8	≤0.12	>4
Non-BLSE (579)	0.25	0.25	0.12	4	≤0.12	>4
<i>Klebsiella</i> spp. (903)						
Toutes les souches(903)	8	2	4	16	≤0.12	1
Non-BLSE (791)	0.25	0.25	0.12	4	≤0.12	≤0.5
<i>K. pneumoniae</i> (653)	8	4	4	16	≤0.12	4
<i>K. oxytoca</i> (250)	8	0.5	4	16	≤0.12	≤0.5

# Paramètres pharmacocinétiques

## Adulte sain

	Moyenne (DS)
	n=6
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	21.3 (4.1)
$T_{\max}$ (h)	0.92 (0.92-1.08)
AUC ( $\mu\text{g} \times \text{h} / \text{ml}$ )	56.3 (8.9)
$t_{1/2}$ (h)	2.66 (0.40)
VD (l)	20.3

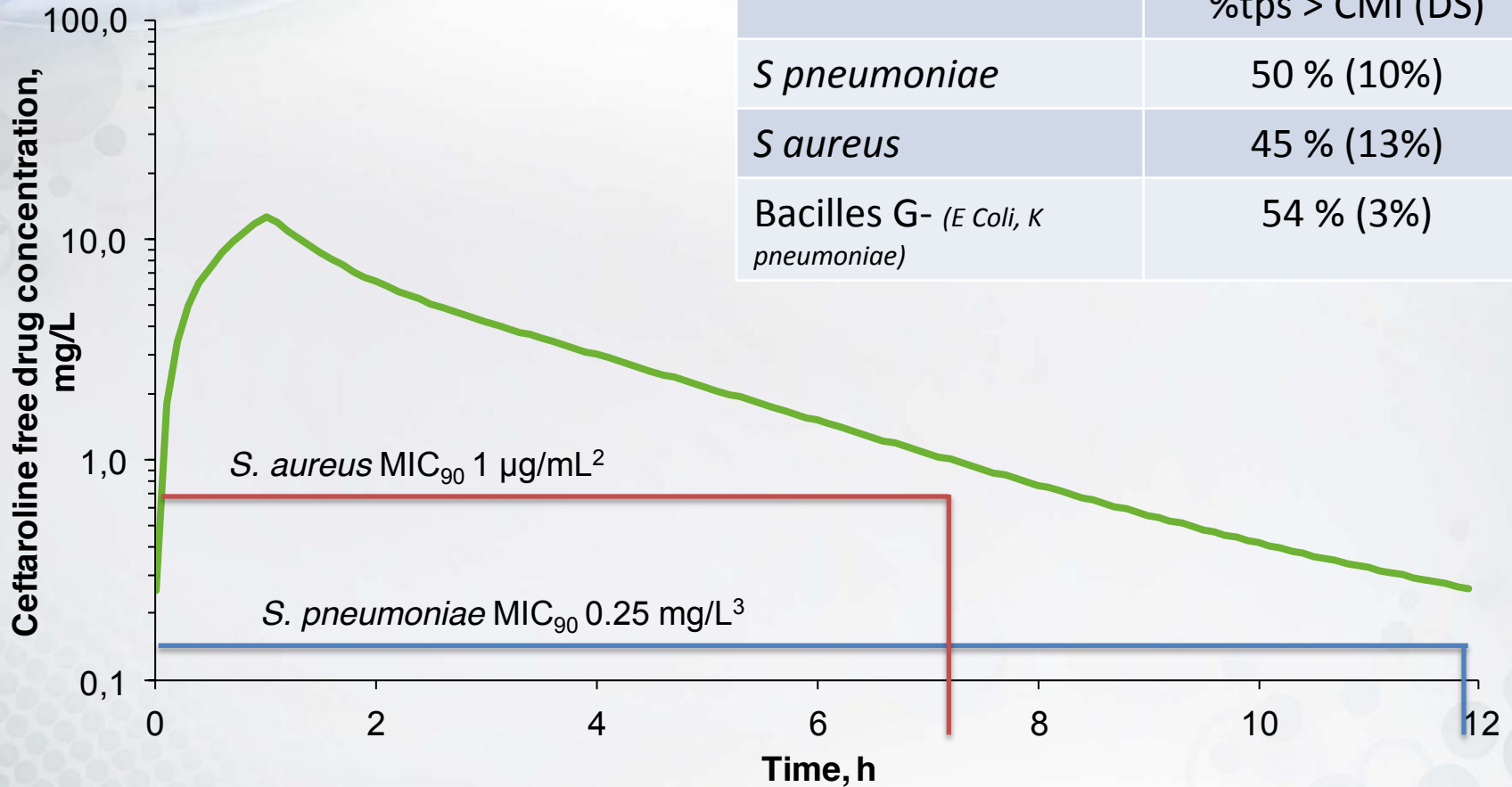
600 mg, 2 fois par jour, perfusion de 1h, voie intraveineuse

Liaison protéines plasmatiques : 20%

Excrétion rénale → Adapter à la fonction rénale

Pas d'interaction Cytochrome P450

# Pharmacodynamie – ceftaroline 600 mg x 2/j



1. Keel RA et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:4028–4032.
2. Flamm RK et al. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(suppl S3):419.
3. Farrell DJ et al. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(suppl S3):424.
4. Andes D, Craig WA *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 ;50(4):1376-83.



# Très peu de sélection de clones résistants *in vitro* après passages multiples

Souche	Phénotype de résistance	CMI base mg/l	Nbre passages	CMI re-testée mg/l après passages
<i>S pneumoniae</i>	Macrolide R	0.125	50	0.5
<i>S pneumoniae</i>	Quinolone R	0.008	50	0.03
<i>S pneumoniae</i>	Macrolide R, multi R	0.25	50	0.5
<i>S pyogenes</i>	Macrolide R	0.004	50	0.004
<i>S aureus</i>	HA-MRSA, VRSA	1	50	2
<i>S aureus</i>	CA-MRSA	0.5	50	0.5
<i>S aureus</i>	MSSA	0.25	50	0.5
<i>E faecalis</i>	VSE	4	41	32
<i>E faecalis</i>	VRE	1	38	8
<i>H influenzae</i>	Macrolide S	2	50	2
<i>H influenzae</i>	BLNAR	0.125	50	0.125
<i>H influenzae</i>	Quinolone R, betaL+	0.06	20	1
<i>M catarrhalis</i>	betaL+	0.5	50	0.5
<i>K pneumoniae</i>	BLSE -	0.5	50	0.5

# MODÈLES ANIMAUX

# Démonstration de l'activité sur divers modèles animaux

- Pneumonie à SARM – souris  
ceftaroline dose-réponse /SARM

Bhalodi AA et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2012, 56(12):6160 -6165

- Pneumonie à pneumocoque – lapin (PSP, PIP, PRP)  
ceftaroline vs ceftriaxone

Croisier-Bertin D et al. Antimicrob Agents Chemother 2011;55(7):3557-3563

- Pneumonie à SARM –clone PVL+ USA300 – lapin  
ceftaroline vs clindamycine, linezolide, vancomycine

Croisier-Bertin D et al. Model. ECCMID 2011.

- Méningite à Klebsielle – lapin  
ceftaroline vs cefepime

Cottagnoud eccmid ,2010 P1569

- Ostéomyélite – lapin (PSP, PIP, PRP)  
ceftaroline vs linezolide, vancomycine

Jacqueline C. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1749–1752

- Endocardite à SASM, SARM et GISA –Lapin : stérilisation précoce des végétations  
ceftaroline vs daptomycine, linezolide, vancomycine

Jacqueline C et al. J Antimicrob Chemother 2010;65(10):2264-2265. Jacqueline C et al. J Antimicrob Chemother 2011;66(4):863-866

Jacqueline C et al. Antimicrob Agents Chemother 2007;51(9):3397-3400

# Essais cliniques

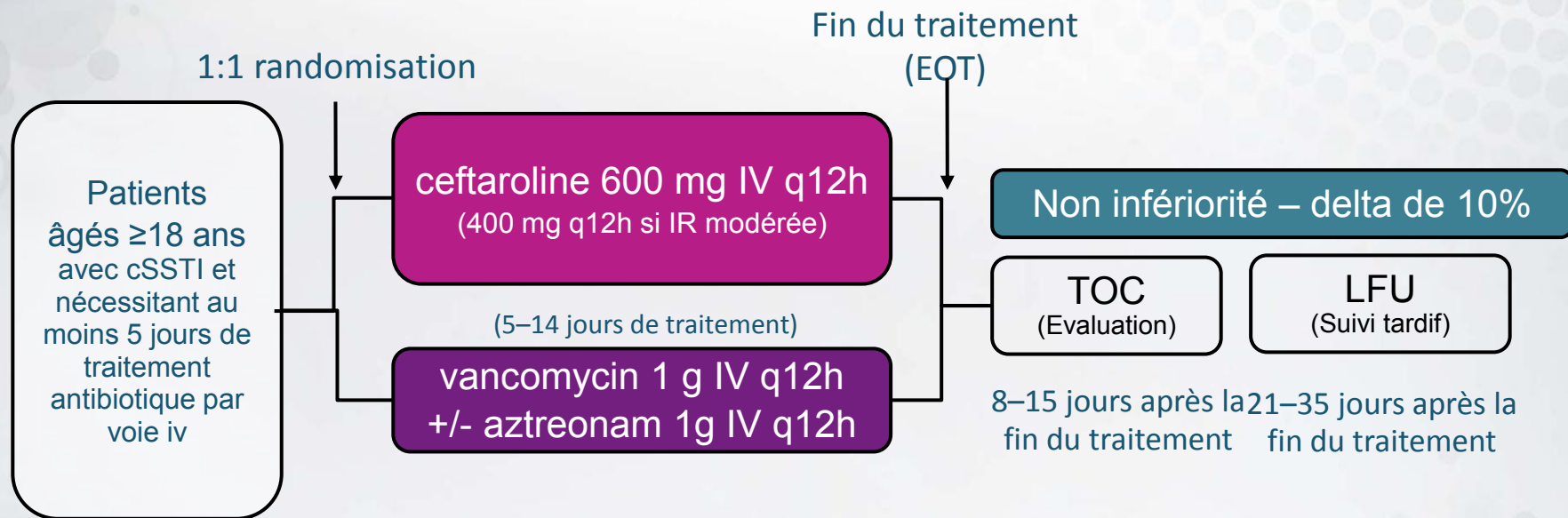
# Infections compliquées peau et tissus mous

Programme CANVAS

CeftAroliNe versus VAncomycin in Skin and skin structure infections)

# Schéma des études

- Phase III, multicentrique, randomisée, double-aveugle
- Internationale : USA, Amérique Latine, Europe de l'Ouest et de l'Est



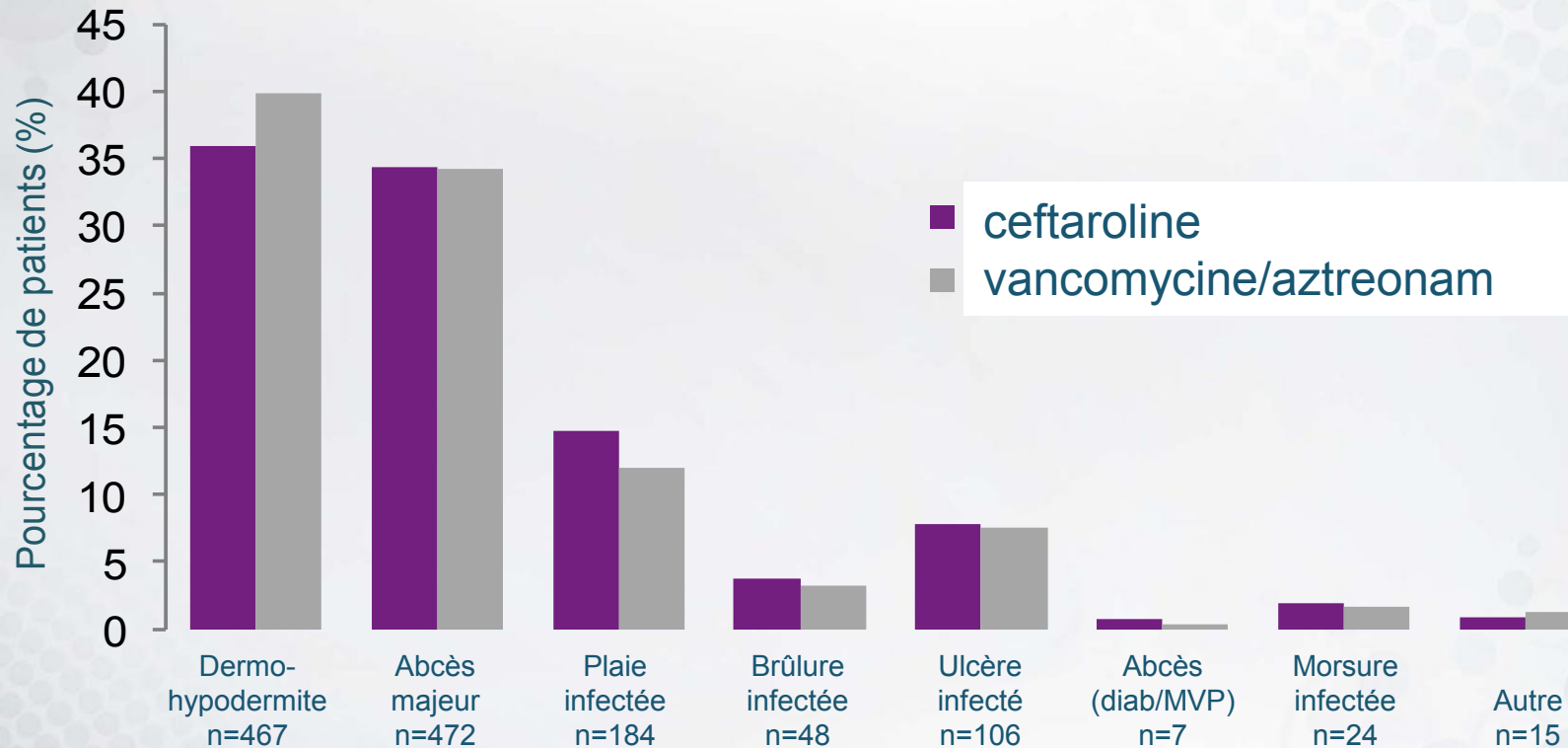
MITT : population en intention de traiter modifié (randomisé avec prise de traitement)

CE : cliniquement évaluable (données cliniques disponibles à l'inclusion et à l'évaluation)

# Type d'infections

Age moyen : 48 ans  
Homme : 63%  
Diabète : 17.5%  
Mal vasc.periph : 13.5%  
Bactériémie : 4%

## Type d'infections à l'inclusion (population MITT)



# Critère principal

## Guérison entre J8 et J15 après la fin du traitement ATB

	ceftaroline n/N (%)	vancomycine/aztreonam n/N (%)	Difference (95% CI)
Population MITT			
CANVAS 1 <sup>1</sup>	304/351 (86,6)	297/347 (85,6)	1,0 (-4,2 – 6,2)
CANVAS 2 <sup>2</sup>	291/342 (85,1)	289/338 (85,5)	-0,4 (-5,8 – 5,0)
<b>CANVAS 1 &amp; 2<sup>3</sup></b>	<b>595/693 (85,9)</b>	<b>586/685 (85,5)</b>	<b>0,3 (-3,4 – 4,0)</b>
	ceftaroline n/N (%)	vancomycine/aztreonam n/N (%)	Difference (95% CI)
Population CE			
CANVAS 1 <sup>1</sup>	288/316 (91,1)	280/300 (93,3)	-2,2 (-6,6 – 2,1)
CANVAS 2 <sup>2</sup>	271/294 (92,2)	269/292 (92,1)	0,1 (-4,4 – 4,5)
<b>CANVAS 1 &amp; 2<sup>3</sup></b>	<b>559/610 (91,6)</b>	<b>549/592 (92,7)</b>	<b>-1,1 (-4,2 – 2,0)</b>

1. Corey GR et al. *Clin Infect Dis* 2010;51:641–650.
2. Corey GR et al. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(suppl 4):iv41–iv51.
3. Wilcox MH et al. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(suppl 4):iv53–iv65.

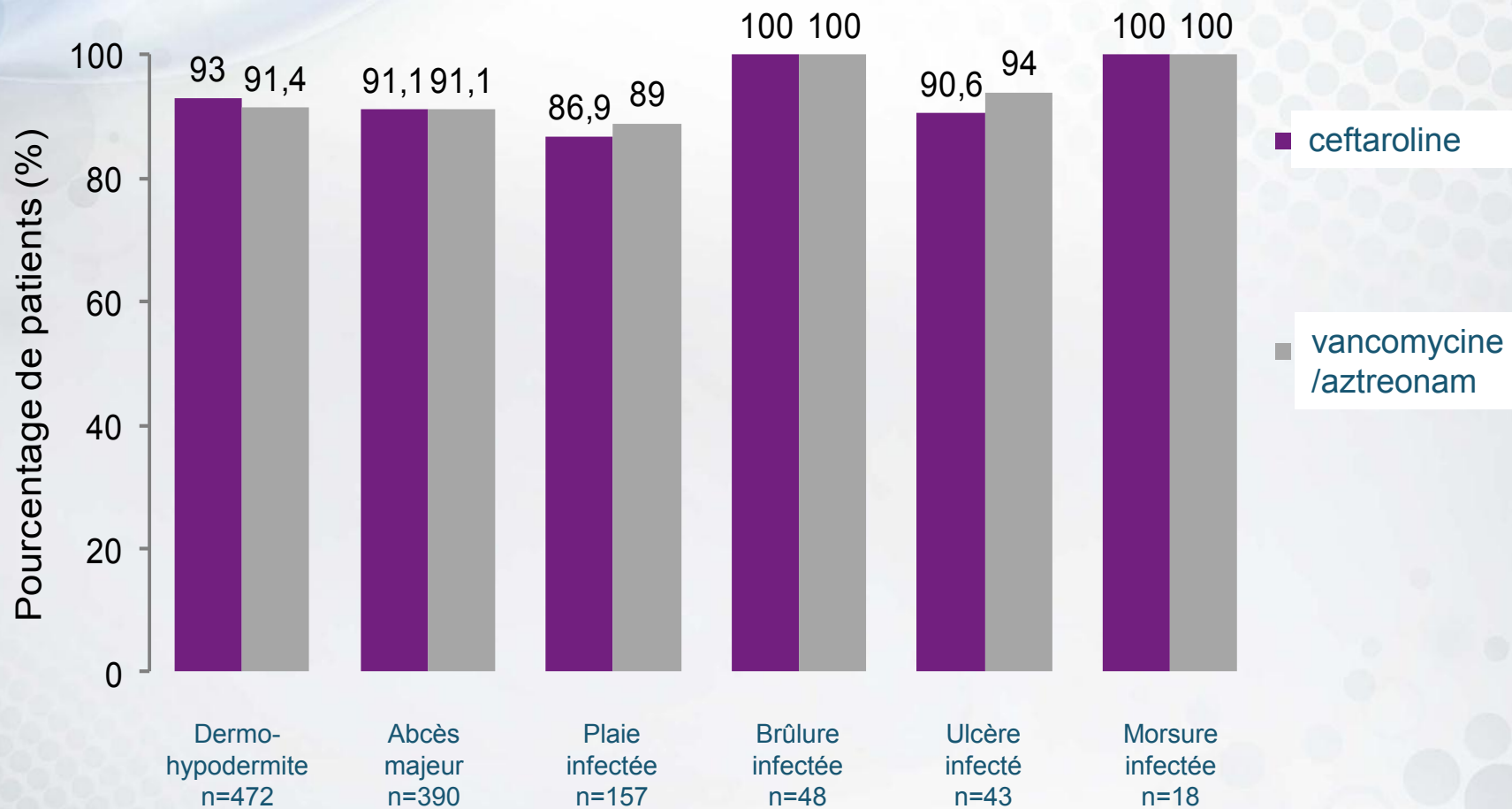


# Analyse par sous-groupes : résultats superposables

Diagnostic	CANVAS 1 (CE)		CANVAS 2 (CE)	
	ceftaroline	vancomycine/ aztreonam	ceftaroline	vancomycine/ aztreonam
≥ 2 signes ou symptômes considérés comme sévères*	164/176 (93.2)	164/176 (93.2)	152/163 (93.3)	147/155 (94.8)
Fièvre	105/111 (94.6)	97/101 (96.0)	73/81 (90.1)	79/82 (96.3)
Globules blancs > 103/mm <sup>3</sup>	93/106 (87.7)	97/104 (93.3)	101/111 (91.0)	190/210 (90.5)
≥ 2 signes ou symptômes considérés comme sévères, fièvre ou GB > 103/mm <sup>3</sup>	216/238 (90.8)	205/220 (93.2)	202/218 (92.7)	188/200 (94.0)
> 75 ans	15/19 (78.9)	20/22 (90.9)	20/21 (95.2)	15/18 (83.3)
≤ 75 ans	273/297 (91.9)	260/278 (93.5)	251/273 (91.9)	254/274 (92.7)
Diabète	49/56 (87.5)	57/61 (93.4)	47/54 (87.0)	43/49 (87.8)
Maladie vasculaire périphérique	41/45 (91.1)	41/45 (91.1)	39/45 (86.7)	34/39 (87.2)
Infection monomicrobienne	161/179 (89.9)	142/152 (93.4)	157/165 (95.2)	158/170 (92.9)
Infection polymicrobienne	62/65 (95.4)	76/79 (96.2)	61/68 (89.7)	54/57 (94.7)
Infection monomicrobienne SARM	62/66 (93.9)	40/43 (93.0)	56/58 (96.6)	49/52 (94.2)
Infection polymicrobienne SARM	14/14 (100)	18/18 (100)	8/12 (66.7)	7/8 (87.5)

1. Corey GR et al. *Clin Infect Dis* 2010;51:641–650.
2. Corey GR et al. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(suppl 4):iv41–iv51.
3. Wilcox MH et al. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(suppl 4):iv53–iv65.

## Analyses par sous-groupes : superposables quelque soit le type de lésion initiale



# Analyses en fonction du pathogène isolé : Résultats superposables

Bactérie	Population ME [n/N (%)]	
	ceftaroline	vancomycine/aztreonam n/N (%)
<b>Gram-positive</b>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	352/378 (93,1)	336/356 (94,4)
MSSA	212/228 (93,0)	225/238 (94,5)
MRSA	142/152 (93,4)	115/122 (94,3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	56/56 (100,0)	56/58 (96,6)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	21/22 (95,5)	18/18 (100,0)
<b>Gram-negative</b>		
<i>Escherichia coli</i>	20/21 (95,2)	19/21 (90,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17/18 (94,4)	13/14 (92,9)

\* Données pour bactéries sélectionnées - Corey GR. et al. Clin Infect Dis 2010;51:641-650

# Analyse 'post-hoc' de la réponse à J3 (demande de la FDA)

## Succès cliniques

	<b>ceftaroline n/N (%)</b>	<b>Vancomycin/Aztreonam n/N (%)</b>	<b>Difference (95% IC)</b>
<b>CANVAS 1</b>	148/200 (74,0)	135/209 (64,6)	9,4 (0,4 – 18,2)
<b>CANVAS 2</b>	148/200 (74,0)	128/188 (68,1)	5,9 (-3,1 – 14,9)
<b>CANVAS 1 &amp; 2</b>	296/400 (74,0)	263/397 (66,2)	7,7 (1,3 – 14,0)

Dans l'analyse poolée, la limite de l'intervalle de confiance à 95% de la différence est >0, suggérant une supériorité de Zinforo™. Cependant, aucune conclusion de supériorité ne peut être tirée sur la base de cette analyse rétrospective car il ne s'agissait pas d'une analyse pré-planifiée.

# Evènements indésirables

	population, N (%)	
	ceftaroline (n=692)	Vancomycine/aztreonam (n=686)
<b>Patients avec Evénement Indésirable (EI)</b>	309 (44.7)	326 (47.5)
<b>Nombre d'EI par sévérité</b>		
Légère	670/929 (72.1)	700/1003 (69.8)
Modérée	216/929 (23.3)	259/1003 (25.8)
Sévère	43/929 (4.6)	44/1003 (4.4)
<b>Patients avec Evénements Indésirables graves (EIG)</b>	30 (4.3)	28 (4.1)
<b>Décès</b>	3 (0.4)	0
<b>Patients ayant arrêté l'étude pour EI</b>	21 (3.0)	33 (4.8)

Les EI sont identiques à ceux rapportés dans le RCP

**En pratique...**

## ● Posologie

- 600 mg administrée toutes les 12 heures par perfusion intraveineuse de 60 minutes.
- La durée recommandée de traitement des ICPTM est de 5 à 14 jours et la durée recommandée de traitement des PC est de 5 à 7 jours.

## ● Populations particulières

- IR : adapter à la clearance à la créatinine (30 à 50 ml/mn : passer de 600 mg à 400 mg; < 30 ml/mn pas de données ; IRT : déconseillé)
- IH : pas d'adaptation
- Sujets âgés : pas d'adaptation sauf IR
- Enfants : pas de données ; PIP en cours
- Grossesse : à éviter sauf si B/R favorable / allaitement : pas de données

# Fréquence des EI par classe d'organe (RCP)

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100
Infections et infestations			Colite à <i>Clostridium difficile</i>
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie, leucopénie, thrombocytopénie, allongement du taux de prothrombine (TP), allongement du temps de céphaline activée (TCA), augmentation de l'INR
Affections du système immunitaire		Éruption cutanée, prurit	Anaphylaxie, hypersensibilité (par exemple : urticaire, gonflement des lèvres et du visage)
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		

Pas de conséquence clinique ; effet classe ?



# Modalités d'administration

- Reconstitution du flacon par 20 ml d'EPPI  
Après reconstitution, 1 ml de solution contient 30 mg de ceftaroline fosamil.
- Dilution dans une poche pour perfusion de 250 ml (exceptionnellement poche pour perfusion de 50 ml ou 100 ml)
- Administration intra-veineuse : perfusion de 60 min
- Nature des solvants ou solutions de dilution compatibles
  - NaCl 9 mg/ml (0,9 %),
  - dextrose 50 mg/ml (5 %),
  - NaCl 4,5 mg/ml et dextrose 25 mg/ml (0,45 % chlorure de sodium et 2,5 % dextrose)
  - soluté de Ringer lactate
- Délai début reconstitution et fin de la préparation de la perfusion : maxi 30 min

# Conclusion

Ceftaroline (Zinforo®) : cephalosporine iv avec un spectre original  
1ere  $\beta$ lactamine active sur le SARM

Indications :

- Infection compliquée de la peau et des tissus mous (ICPTM)
- Pneumonies communautaires

Rapport efficacité /tolérance démontré → ASMR4 dans les ICPTM