



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

28 mai 2008

CUBICIN 350 mg (daptomycine), poudre pour solution pour perfusion

Boîte de 1 Flaçon (CIP : 567 219-3)

CUBICIN 500 mg (daptomycine), poudre pour solution pour perfusion

Boîte de 1 Flaçon (CIP : 567 220-1)

Laboratoires NOVARTIS PHARMA S.A.S

daptomycine

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM : 19 janvier 2006, rectificatif du 31 août 2007

AMM européenne en procédure centralisée

Motif de la demande : Inscription collectivités dans l'extension d'indication :

- **Endocardite infectieuse (EI) du cœur droit due à *Staphylococcus aureus*. Il est recommandé d'utiliser la daptomycine en tenant compte de la sensibilité bactérienne du micro-organisme et de l'avis d'un expert.**
- **Bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) lorsqu'elle est associée à une EI du cœur droit ou à une IcPTM.**

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

daptomycine

1.2. Originalité

CUBICIN est le premier représentant d'une nouvelle classe d'antibactériens : les lipopeptides cycliques dont le mode d'action est de type bactéricide.

1.3. Indication

« CUBICIN est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte.

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM).
- **Endocardite infectieuse (EI) du cœur droit due à *Staphylococcus aureus*. Il est recommandé d'utiliser la daptomycine en tenant compte de la sensibilité bactérienne du micro-organisme et de l'avis d'un expert.**
- **Bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) lorsqu'elle est associée à une EI du cœur droit ou à une IcPTM.**

La daptomycine est efficace uniquement sur les bactéries à Gram positif. En cas d'infections mixtes polymicrobiennes pouvant comporter des bactéries à Gram négatif et/ou certains types de bactéries anaérobies, CUBICIN doit être associé à un ou plusieurs antibactérien(s) adapté(s).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

1.4. Posologie

« Posologie

- IcPTM sans bactériémie concomitante à *Staphylococcus aureus* : La dose recommandée est de 4 mg/kg administrée une fois toutes les 24 heures, pendant 7 à 14 jours ou jusqu'à résolution de l'infection.
- **IcPTM associée à une bactériémie à *Staphylococcus aureus* concomitante : la dose recommandée est de 6 mg/kg administrée une fois toutes les 24 heures. Voir ci-dessous pour les ajustements posologiques chez les patients présentant une insuffisance rénale. La nécessité d'une durée de traitement supérieure à 14 jours est fonction du risque de complications estimé pour chaque patient.**
- **Endocardite infectieuse du cœur droit due à *Staphylococcus aureus*, connue ou suspectée : la dose recommandée est de 6 mg/kg administrée une fois toutes les 24 heures. Voir ci-dessous pour les ajustements posologiques chez les patients présentant une insuffisance rénale. La durée du traitement doit être en accord avec les recommandations officielles disponibles.**

Insuffisance rénale

La daptomycine est éliminée essentiellement par le rein.

Compte tenu de l'expérience clinique limitée (voir tableau et notes ci-dessous), CUBICIN ne doit être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale quel que soit son degré (Cl Cr < 80 ml/min), que lorsque le bénéfice clinique attendu est supérieur au risque potentiel. La réponse au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez tous les patients présentant une insuffisance rénale.

Tableau 1 : Ajustements de dose chez les patients présentant une insuffisance rénale en fonction de l'indication et de la clairance de la créatinine

Indication (1)	Clairance de la créatinine (1)	Dose recommandée (1)	Commentaires
IcPTM sans bactériémie à <i>S. aureus</i>	≥ 30 ml/min	4 mg/kg une fois par jour	Voir rubrique 5.1 du RCP
	< 30 ml/min	4 mg/kg toutes les 48 heures	(1, 2)
EI du cœur droit ou IcPTM associée à une bactériémie à <i>S. aureus</i>	≥ 50 ml/min	6 mg/kg une fois par jour	(3)

(1) La sécurité et l'efficacité de l'ajustement de l'intervalle de doses n'ont pas été évaluées en clinique et la recommandation est basée sur des données pharmacocinétiques de modélisation.

(2) Les mêmes ajustements de dose, uniquement basés sur de la modélisation, sont recommandés pour les patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC). Si possible, CUBICIN doit être administré après la fin de la dialyse les jours de dialyse.

(3) Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation de dose chez les patients présentant une EI du cœur droit ou une IcPTM associée à une bactériémie à *Staphylococcus aureus* et dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min. Aucune donnée n'est disponible pour justifier l'efficacité de 4 mg/kg par jour chez les patients présentant une EI du cœur droit ou une IcPTM associée à une bactériémie à *Staphylococcus aureus* et dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 ml/min ; aucune donnée n'est également disponible pour justifier l'utilisation de 4 mg/kg toutes les 48 heures chez ces patients dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est requis en cas d'administration de CUBICIN à des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (score Child-Pugh B). On ne dispose d'aucune donnée concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C). Il faut donc prendre des précautions lors d'administration de CUBICIN à ces patients.

Patients âgés

La dose recommandée est la même pour les patients âgés, exceptés ceux présentant une insuffisance rénale sévère. Toutefois, du fait de données limitées concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité de la daptomycine chez les patients âgés de plus de 65 ans, il faut prendre des précautions si l'on administre CUBICIN à ces patients.

Enfants et adolescents (< 18 ans)

Du fait de l'absence de donnée concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité de CUBICIN chez l'enfant et l'adolescent, son utilisation n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Mode d'administration

CUBICIN s'administre en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes ».

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

J :	anti-infectieux généraux à usage systémique
J01 :	antibactériens à usage systémique
J01X :	autres antibactériens
J01XX :	autres antibactériens
J01XX09 :	daptomycine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les **β-lactamines**, dont les pénicillines semi-synthétiques, sont utilisées pour les infections à staphylocoques sensibles à la méticilline.

Les **glycopeptides**, dont la vancomycine et la teicoplanine, peuvent être utilisées pour les infections à staphylocoques résistants à la méticilline.

Un **aminoside**, la gentamicine, peut également être utilisé en association aux pénicillines semi-synthétiques pour les staphylocoques méti-S ou à la vancomycine pour les staphylocoques méti-R.

2.3.1. Pénicillines semi-synthétiques

oxacilline :

- BRISTOPEN 500 mg et 1 g, poudre et solution pour préparation injectable
- OXACILLINE PANPHARMA 500 mg et 1 g, poudre pour solution injectable (IM,IV)

cloxacilline :

- ORBENINE 1 g/5 ml, poudre et solution pour solution injectable IM ou IV
- ORBENINE 250 mg et 500 mg, gélule
- CLOXACILLINE PANPHARMA 1 g, poudre et solvant pour solution injectable IM

2.3.2. Glycopeptides

vancomycine :

- VANCOMYCINE MERCK 125 mg, 250 mg, 500 mg et 1 g, poudre pour solution pour perfusion
- VANCOMYCINE QUALIMED 500 mg et 1 g, poudre pour solution pour perfusion
- VANCOMYCINE SANDOZ 125 mg, 250 mg, 500 mg et 1 g, poudre pour solution pour perfusion

teicoplanine :

- TARGOCID 100 mg, 200 mg et 400 mg, lyophilisat et solution pour usage parentéral.

2.3.3. Aminoside

gentamicine :

- GENTALLINE 10, 40, 80, 160 mg, solution injectable et ses génériques
- GENTALLINE DAKOTA PHARMA
- GENTALLINE PANPHARMA

2.3.4. Autres comparateurs

Selon les recommandations, le céfamandole, la rifampicine ou autre antistaphylococcique selon la sensibilité, peuvent être utilisés dans l'endocardite infectieuse.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier clinique repose sur une étude ouverte contrôlée (Etude DAP-IE-01-02)¹, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité de la daptomycine (CUBICIN) dans le traitement de la bactériémie ou de l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus*, par rapport au traitement « conventionnel »² [pénicilline semi-synthétique (PSS) ou vancomycine ± gentamycine]. CUBICIN devait être considéré comme non-inférieur au traitement comparateur si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les taux de succès clinique (CUBICIN - traitement comparateur) était supérieure à - 20%.

Un comité d'experts indépendants a évalué en aveugle simultanément, selon des critères définis, l'éligibilité de chaque patient et la réponse au traitement.

- **Population**

Pour être inclus dans l'étude, les patients (âge > 18 ans) devaient avoir au moins une hémoculture positive à *Staphylococcus aureus* documentée dans les deux jours précédant le début du traitement antibiotique.

L'éligibilité de chaque patient a été évaluée en aveugle par le comité d'experts indépendants, selon des critères suivants (critères de Duke modifiés) :

Endocardite infectieuse droite compliquée : définie comme une endocardite infectieuse (EI) certaine ou possible sans lésions prédisposantes ou lésions infectieuses des valves mitrale ou aortique à l'échocardiographie, chez un patient qui présente au moins un des signes suivants : une localisation extra pulmonaire, un SARM, ou une créatininémie > 221 µmol/l

Endocardite infectieuse droite non compliquée : définie comme une EI certaine ou possible sans lésions prédisposantes ou lésions infectieuses des valves mitrale ou aortique à l'échocardiographie, chez un patient avec un SASM, une créatininémie < 221 µmol/l et qui ne présente pas de signes de localisation extra pulmonaire.

Endocardite infectieuse gauche : définie comme une EI certaine ou une EI possible associée à des lésions prédisposantes ou infectieuses des valves mitrale ou aortique mise en évidence à l'échocardiographie transoesophagienne.

Bactériémie à S. aureus compliquée sans endocardite infectieuse : définie par des hémocultures positives à SA au moins 2 jours de suite, au cours des 5 premiers jours de traitement, sans endocardite mais avec des signes de dissémination hématologique ou infection d'une prothèse non retirée dans les 4 jours.

Ne pouvaient être inclus : les patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque, ceux ayant une clairance à la créatinine inférieure à 30 mL/min, une ostéomyélite, une bactériémie polymicrobienne ou une pneumonie.

- **Traitements**

Les patients ont été randomisés pour recevoir en ouvert :

- soit CUBICIN : 6 mg/kg, administré par voie IV en une perfusion de 30 minutes toutes les 24h,
- soit le traitement comparateur : vancomycine, 1 g/12h en perfusion de 60 min (dose ajustée selon la fonction rénale du patient) ou une pénicilline semi-synthétique (oxacilline, cloxacilline, nafcilline, flucloxacilline) 2 g/4h en perfusion de 15 min .

Tous les patients du groupe comparateur, ainsi que les patients du groupe CUBICIN ayant une endocardite infectieuse gauche, devaient recevoir un traitement par gentamicine pendant les 4 premiers jours de traitement (ou jusqu'à ce que les hémocultures soient négatives pendant 48h). Quand la susceptibilité du germe n'était pas connue lors de la randomisation, le patient randomisé dans le groupe comparateur recevait de la vancomycine et si le germe s'avérait sensible, son traitement était changé pour une pénicilline semi-synthétique.

¹ Fowler and coll. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. NEJM, 2006, 355, 7 : 653-665.

² Les pénicillines hémi-synthétiques sont les traitements standards des infections à staphylocoques sensibles à la méticilline. La vancomycine est utilisée chez les patients ayant un staphylocoque résistant à la méticilline. L'association à un aminoside permet une éradication un peu plus rapide du germe au sein des végétations et dans le sang.

La durée minimale de traitement était de 10 à 42 jours, selon la présence ou non de signes de complications et la sensibilité du *Staphylococcus aureus* isolé.

Les patients ayant répondu favorablement au traitement (guérison ou amélioration) à la visite de fin de traitement (visite « End of treatment » = EOT) ont été suivis pendant 42 jours (visite « test of cure » = TOC).

- **Critères d'évaluation**

Le critère principal de jugement a été la réponse clinique (succès clinique ou échec), évaluée par le comité d'experts indépendants au 42^{ème} jour après l'arrêt du traitement (TOC), selon les critères suivants :

Succès clinique : patient ayant reçu au moins une dose d'antibiotique définie par le protocole, n'ayant pas reçu d'antibiotiques interdits par le protocole, classé par le comité comme succès à la visite EOT et jugé à la visite TOC comme guéri ou amélioré, avec une hémoculture négative.

Echec : avoir au moins un des critères suivants : être classé comme échec par le comité à la visite EOT ou TOC, avoir une bactériémie persistante ou récurrente, ou une absence d'hémoculture à la visite TOC, être décédé, avoir reçu des antibiotiques interdits par le protocole, avoir interrompu prématurément le protocole.

Patients « non évaluables » : patients qui n'étaient classés ni comme succès ni comme des échecs ou qui avaient interrompu le traitement pour diverses raisons (patient perdu de vue pendant le suivi, changement de thérapeutique...).

- **Résultats**

Deux cent trente six (236) patients ont été randomisés et traités : 120 patients dans le groupe CUBICIN et 116 dans le groupe traitement conventionnel.

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient similaires entre les deux groupes de traitement, à l'exception d'une plus grande proportion de patients ayant eu un acte chirurgical 30 jours avant le début de la bactériémie dans le groupe CUBICIN (40,8% versus 31,8%), ayant une pathologie cardiaque valvulaire pré-existante (13,3% versus 7,8%) et une séropositivité VIH (6,7% versus < 1%). La principale pathologie sous-jacente était le diabète (plus d'un tiers des patients dans chaque groupe). Un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) a été observé dans environ 75 % des cas.

Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) ont représenté environ 40 % des germes isolés dans chaque groupe de traitement.

Le tableau ci-dessous donne la répartition des diagnostics posés par le comité d'experts lors de l'évaluation de fin de traitement (EOT).

Tableau 2 : Sous-groupes de diagnostics posés par le comité d'experts indépendants (population ITT)

Diagnostic final	Cubicin® N=120	Comparateur* N=115	Total N=235
EI droite compliquée	13 (10,8%)	12 (10,4%)	25 (10,6%)
EI droite non compliquée	6 (5,0%)	4 (3,5%)	10 (4,3%)
Bactériémie compliquée	60 (50,0%)	61 (53,0%)	121 (51,5%)
Bactériémie non compliquée	32 (26,7%)	29 (25,2%)	61 (26,0%)
EI gauche	9 (7,5%)	9 (7,8%)	18 (7,7%)

* vancomycine ou une pénicilline semi-synthétique (oxacilline, cloxacilline, nafcilline, flucloxacilline) ± gentamycine

Seul 19 des 120 patients traités avec CUBICIN (16/115 dans le groupe comparateur) répondaient aux critères d'EI du coeur droit. Sur ces 19 patients, 11 étaient infectés par *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline et 8 par *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

A la demande du CHMP, les patients ont été classés selon l'identification ou non à l'inclusion d'un foyer infectieux (site microbiologique de l'infection) : 63, 8 % (150/235) des patients avaient une bactériémie sans foyer infectieux associé documenté [65 % (78/120) dans le groupe CUBICIN et 62,2% (72/115) dans le groupe comparateur].

La durée médiane de traitement a été de 14 jours dans le groupe CUBICIN et de 15 jours dans le groupe comparateur. Le traitement a été administré en association à la gentamicine pendant les premiers jours de traitement chez 107/115 patients (93 %) du groupe comparateur et 1 patient (0,8%) du groupe CUBICIN, pour une durée médiane de traitement 4 jours.

➤ Réponse clinique après traitement

Tableau 3 : Succès clinique évalué au 42^{ème} jour après l'arrêt du traitement (TOC)

Succès clinique	CUBICIN	Comparateur	IC 95% *
Population en intention de traiter (ITT)			
Ensemble des patients	53/120 (44,2)	48/115 (41,7)	2,4 [-10,2 ; 15,1]
Patients ayant une EI	41/90 (45,6)	37/91 (40,7)	4,9 (-9,5 ; 19,3)
EI certaine	7/17	8/20	
EI possible	34/73 (46,6)	29/71 (40,8)	5,7 (-10,4 ; 21,9)
Population Per Protocole (PP)			
Ensemble des patients	43/79 (54,4)	32/60 (53,3)	1,1 [-15,6 ; 17,8]
Patients ayant une EI	32/62 (51,6)	24/44 (54,5)	-2,9 (-22,2 ; 16,3)
EI certaine	5/13	5/11	
EI possible	27/49 (55,1)	19/33 (57,6)	-2,5 (-24,3 ; 19,4)

*intervalle de confiance de la différence (CUBICIN – comparateur)

Tableau 4 : Succès clinique évalué au 42^{ème} jour après l'arrêt du traitement en fonction du diagnostic posé par le comité d'experts indépendants

Succès clinique	CUBICIN	Comparateur
EI du coeur droit		
Population ITT	8/19	7/16
Population Per Protocole (PP)	6/12	4/8
Foyer infectieux identifié à l'inclusion		
Foyer infectieux non documenté	34/78 (43,6 %)	31/72 (43,1%)
Cathéter	9/16	5/10
Infection cutanée/plaie	5/17	7/14
Autre	5/9	5/9

Au 42^{ème} jour après l'arrêt du traitement (TOC), les résultats sur l'ensemble des patients (quel que soit le diagnostic posé) ont été en faveur d'une non-infériorité de CUBICIN par rapport au traitement comparateur dans la population PP et dans la population ITT (seuil de non-infériorité prédéterminé : borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence > - 20 %).

Cependant, dans le sous-groupe de patients atteints d'une EI (certaine ou possible), la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence entre les deux groupes de traitement dans la population PP a été inférieure au seuil de non-infériorité prédéterminé (différence -2,9 % ; IC 95% [-22,2 - 16,3]), ce qui ne permet pas d'accepter la non-infériorité de CUBICIN par rapport au traitement comparateur dans le traitement de l'endocardite infectieuse.

Par ailleurs, les résultats de cette étude ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de CUBICIN dans le traitement de la bactériémie quel que soit le foyer infectieux associé, compte tenu du nombre limité de patients pour lesquels l'existence d'un foyer infectieux a été documentée à l'inclusion.

Echec du traitement

Le taux global d'échec a été comparable entre les deux groupes traitement (55,8 % vs 58,3%).

Un échec du traitement dû à des infections à *Staphylococcus aureus* persistantes ou récurrentes a été observé chez 19/120 (15,8 %) patients traités par CUBICIN et 11/115 (9,6 %) patients du groupe comparateur [incluant 9/53 (16,7%) patients traités par vancomycine et 2/62 (3,2%) patients traités par pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique].

Parmi ces échecs, 6 patients traités par CUBICIN et 1 patient traité par vancomycine, étaient infectés par *Staphylococcus aureus* dont les CMI à la daptomycine avaient augmenté pendant ou après le traitement.

3.2. Tolérance

L'incidence des événements indésirables a été comparable entre les deux groupes de traitement (95,8 % dans le groupe CUBICIN versus 94,8% dans le groupe comparateur). Celle des effets indésirables a été de 35 % des sujets traités par CUBICIN et 42,2 % de ceux traité par comparateur.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : diarrhée (1,7% dans le groupe CUBICIN versus 9,5% dans le groupe comparateur), élévation des CPK sériques (5% versus 0%), nausées (1,7% versus 5,2%) et insuffisance rénale (1,7% versus 6%).

Le traitement a été arrêté en raison de la survenue d'effets indésirables chez 8,3 % des sujets traités par CUBICIN (3 cas d'élévation de CPK sériques, 3 cas de rash, 1 cas de vomissements, 1 cas d'insuffisance rénale, 1 cas de thrombocytopenie et 1 arrêt cardiaque) et chez 11,2 % des sujets ayant reçu un traitement comparateur (rashes et des réactions d'hypersensibilité chez 7 patients, 4 cas d'insuffisance rénale et 2 pyrexies).

Une élévation des CPK > 500 UI/L associée à des signes cliniques musculaires ou à une asthénie a été observé chez 2,6% (3/116) des sujets du groupe CUBICIN (et 0 du groupe comparateur) ; pour 2 d'entre eux, une étiologie autre que la prise de CUBICIN pouvait expliquer cette élévation (un traitement par une statine et un traumatisme musculaire). Des recommandations sur la surveillance des CPK ont été incluses dans le RCP.

Globalement, le profil de tolérance de CUBICIN observé dans cette nouvelle étude est conforme aux effets attendus et observés dans les études précédentes (cf. RCP expérience clinique).

3.3. Conclusion

Les données cliniques d'efficacité de CUBICIN dans le traitement de l'endocardite infectieuse du coeur droit dues à *Staphylococcus aureus* sont issues d'une étude ouverte contrôlée (Etude DAP-IE-01-02)³, dont l'objectif était de démontrer sa non-infériorité dans le traitement de la bactériémie ou de l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus*, par rapport au traitement « conventionnel »⁴ [pénicilline semi-synthétique (PSS) ou vancomycine ± gentamicine].

Seul 19 des 120 patients traités par CUBICIN répondaient aux critères d'EI du coeur droit. Sur ces 19 patients, 11 étaient infectés par *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline et 8 par *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

Une réponse thérapeutique (succès clinique) a été observée chez 8/19 patients dans le groupe CUBICIN et 7/16 patients dans le groupe comparateur. Ces données limitées ne permettent pas de conclure avec certitude sur l'efficacité et la tolérance de ce produit dans le traitement de l'endocardite infectieuse du coeur droit dues à *Staphylococcus aureus*, notamment par rapport au traitement « conventionnel » (pénicilline semi-synthétique ou vancomycine ± gentamicine ou autre antistaphylococcique).

L'efficacité de CUBICIN chez les patients ayant une infection sur valve prothétique (critère de non inclusion) ou une endocardite infectieuse du coeur gauche dues à *Staphylococcus aureus*, n'a pas été démontrée.

Par ailleurs, concernant l'efficacité dans le traitement de la bactériémie, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec précaution compte tenu du nombre très limité de patients documentés à l'inclusion⁵. En conséquence, cette étude ne permet pas de conclure avec certitude à l'efficacité de CUBICIN dans le traitement de la bactériémie quelque soit le foyer infectieux initial.

Le profil de tolérance de CUBICIN observé dans cette nouvelle étude est conforme aux effets attendus et observés dans les études précédentes (cf. RCP expérience clinique).

³ Fowler VG JR et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006 Aug 17;355(7):653-65.

⁴ Les pénicillines hémi-synthétiques sont les traitements standards des infections à staphylocoques sensibles à la méticilline. La vancomycine est utilisée chez les patients ayant un staphylocoque résistant à la méticilline.

⁵ Le choix de la molécule ou de l'éventuelle association est guidé par le foyer infectieux initial et le germe isolé. *Le Popi, CMIT, 2007, 9ème édition : 15-17*

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'Endocardite Infectieuse (EI) est une affection grave pouvant engager le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications (insuffisance cardiaque, ischémie d'origine embolique ou hémorragique, arythmies et troubles de conduction...). Les EI à staphylocoque et les EI sur prothèse sont associées aux taux de létalité les plus élevés. Les EI du cœur droit doivent être individualisées en raison de leur terrain de survenue, d'un tableau clinique différent et d'une prise en charge différente de celle des endocardites du cœur gauche. Malgré un risque embolique important, le traitement de l'EI du cœur droit est le plus souvent médical et le pronostic de la maladie relativement bon, dépendant surtout du terrain (néoplasie sous-jacente) et du risque de récurrence (toxicomanie).

Ces spécialités entrent dans le cadre de traitements curatifs de l'EI du cœur droit dues *Staphylococcus aureus*.

Les données cliniques sur l'efficacité et la tolérance de CUBICIN dans le traitement des EI du cœur droit dues à *Staphylococcus aureus* sont très limitées. L'efficacité de CUBICIN chez les patients ayant une infection sur valve prothétique ou une endocardite infectieuse du cœur gauche dues à *Staphylococcus aureus*, n'a pas été démontrée.

Il existe des alternatives thérapeutiques, y compris pour les germes multirésistants.

Intérêt de Santé Publique Attendu

Le fardeau de santé publique représenté par les patients relevant de ces indications est faible, compte tenu de leur nombre vraisemblablement restreint.

Disposer de nouvelles molécules pour faire face à la diffusion de bactéries pathogènes ayant acquis des mécanismes de résistance aux antibiotiques constitue un besoin de santé publique.

Toutefois, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire pour CUBICIN, sur la réduction de la morbi-mortalité par rapport aux thérapeutiques utilisées en pratique actuelle.

La spécialité CUBICIN n'apporte donc pas de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour CUBICIN pour ces indications.

Le Service Médical Rendu par ces spécialités est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'état actuel des données, CUBICIN n'a pas démontré d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux thérapeutiques utilisées dans la prise en charge actuelle de l'Endocardite infectieuse (EI) du cœur droit due à *Staphylococcus aureus* et de la Bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) lorsqu'elle est associée à une EI du cœur droit ou à une IcPTM.

Il constitue un moyen thérapeutique supplémentaire, dont la place dans la stratégie thérapeutique mérite d'être précisée.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'antibiothérapie dépend des bactéries identifiées ou probables et de leur niveau de résistance et doit être impérativement bactéricide. Dans l'EI à *Staphylococcus aureus*, le schéma thérapeutique diffère selon qu'il s'agit d'EI sur valve native ou d'EI sur valve prothétique et fait appel aux pénicillines semi-synthétiques résistantes à la pénicillinase. En cas de staphylocoque résistant à la méticilline, l'utilisation de la vancomycine est la règle. Il est habituel de traiter les EI par une association d'antibiotiques (cf. tableau 5).

Tableau 5 : Propositions thérapeutiques pour les endocardites à staphylocoques (selon E. PILLY 2006)

Situations cliniques	Bactérie	Absence d'allergie à la pénicilline		Allergie à la pénicilline		Durée
		Spécialités	Posologie	Spécialités	Posologie	
Valve native	Staphylocoque méti-S	Oxacilline ³ + Gentamicine ²	150 mg/kg/j 3 mg/kg/j	Vancomycine ⁴ ou céfamandole ⁶ + gentamicine ²	30 mg/kg/j 75-100 mg/kg/j 3 mg/kg/j	4-6 semaines (5 jours d'association)
	Staphylocoque méti-R	Vancomycine ⁴ ± gentamicine ou autre antistaphyloco ccique, selon sensibilité	30 mg/kg/j 3 mg/kg/j	Vancomycine ⁴ ± gentamicine ou autre antistaphyloco ccique, selon sensibilité	30 mg/kg/j 3 mg/kg/j	4-6 semaines d'association (gentamicine limitée à 5 jours)
Valve ¹ prothétique	Staphylocoque méti-S	Oxacilline ³ + gentamicine ² ± rifampicine	150 mg/kg/j 3 mg/kg/j 20-30 mg/kg/j	Vancomycine ⁴ + gentamicine ² + rifampicine	30 mg/kg/j 3 mg/kg/j 20-30 mg/kg/j	4-6 semaines (aminoside limité à 15 jours)
	Staphylocoque méti-R genta-S	Vancomycine ⁴ + gentamicine + rifampicine, ou autre antistaphyloco ccique, selon sensibilité	30 mg/kg/j 3 mg/kg/j 20-30 mg/kg/j	Vancomycine ⁴ + gentamicine + rifampicine, ou autre antistaphyloco ccique, selon sensibilité	30 mg/kg/j 3 mg/kg/j 20-30 mg/kg/j	4-6 semaines d'association (aminoside limité à 15 jours)
	Staphylocoque méti-R genta-R	Vancomycine ⁴ + rifampicine ⁵ + autre antistaphyloco ccique, selon sensibilité	30 mg/kg/j 20-30 mg/kg/j	Vancomycine ⁴ + rifampicine ⁵ + autre antistaphyloco ccique, selon sensibilité	30 mg/kg/j 20-30 mg/kg/j	4-6 semaines d'association triple

¹ considérer la chirurgie comme virtuellement indispensable

² Alternatives : nétilmicine (5-6 mg/kg/j)

³ Alternatives : cloxacilline 100-150 mg/kg/j ; céfamandole 75-100 mg/kg/j

⁴ Alternatives : teicoplanine, en maintenant les taux sériques résiduels entre 20 et 30 mg/l

⁵ Si souche résistante à la rifampicine, discuter d'associer à la vancomycine un ou deux autres antibiotiques, selon les données de l'antibiogramme

⁶ L'utilisation d'une céphalosporine n'est pas recommandée chez les patients ayant une allergie à la pénicilline de type immédiat.

➤ Place de CUBICIN

La place de CUBICIN est à l'heure actuelle difficile à préciser du fait de la documentation insuffisante de son efficacité clinique.

Dans les indications de l'AMM, CUBICIN serait plus particulièrement réservé aux patients requérant un traitement par voie intra-veineuse, en cas d'infections à bactéries multi-résistantes (*Staphylococcus aureus* méti-R) sensibles à la daptomycine et notamment lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique.

4.4. Population cible

L'incidence de l'EI semble stable en France. L'incidence annuelle standardisée a été, en 1999, de 30 cas par an et par million d'habitants⁶, soit 1900 cas par an⁷. Environ 23 % des cas sont dus au *Staphylococcus aureus*¹¹, soit 437 cas par an.

Les EI atteignant exclusivement le cœur droit représentent 5 à 10 % du total des endocardites infectieuses⁸, soit environ **20 à 45 cas par an**.

⁶ Hoen B, Alla F, Selton-Suty C et al. Changing profil of infective endocarditis. Results of a 1-year survey in France. JAMA, 2002, 288 : 75 – 81.

⁷ Estimation faite à partir du bilan démographique 2007 (N = 63 392 100). Insee Première n°1170 - janvier 2008

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir CUBICIN est plus restreint compte tenu du pourcentage assez faible de patients qui seraient plus particulièrement éligibles pour ce traitement (formes cliniques à germes multi-résistants sensibles à la daptomycine et notamment lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

⁸J-P DELAHAYE ET C. LEPORT. Endocardites Infectieuses. IN : PIERRE GODEAU : TRAITÉ DE MÉDECINE. Paris, Flammarion, Médecine-Sciences, 2004 : 1746-1754.