

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
21 octobre 2015**

*L'avis adopté par la Commission de la transparence le 21 octobre 2015
a fait l'objet d'observations examinées lors de la Commission du 4 novembre 2015.
L'avis ci-après a été adopté.*

SIVEXTRO 200 mg, comprimé pelliculé

B/6 (CIP : 34009 300 111 4 0)

SIVEXTRO 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

B/ 1 flacon (CIP : 34009 300 111 5 7)

B/ 6 flacons (CIP : 34009 300 111 6 4)

Laboratoire MSD FRANCE

DCI	Phosphate de tédizolide
Code ATC	J01XX11 (médicament de la classe des oxazolidones)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez les adultes »

SMR	<p><u>Important</u> dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) <u>uniquement</u> chez les patients adultes ayant des infections sans notion de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée (infections suppuratives) et que la résistance à la pénicilline est prouvée ou fortement suspectée.</p>
ASMR	<p>En dépit de la simplification du schéma d'administration par rapport au linézolide, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> • de son profil d'activité <i>in vitro</i>, d'efficacité et de tolérance comparable à celui du linézolide ; • et de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique et de la tolérance dans les infections cutanées sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, <p>la Commission considère que SIVEXTRO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au linézolide dans la prise en charge des IBAPTM chez les adultes.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>Dans le traitement des IBAPTM</u>, le tédizolide peut être proposé dans les infections sans notion de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée (infections suppuratives) et que la résistance à la pénicilline est prouvée ou fortement suspectée. Il a l'avantage d'être aussi efficace en dose unique journalière pendant 6 jours qu'un traitement par le linézolide en 2 prises journalières pendant 10 jours. En revanche, en cas d'IBAPTM graves et/ou due à des bactéries multirésistantes l'efficacité sera potentiellement moins bonne que celle du linézolide en raison de la moindre efficacité dans les essais cliniques chez les patients ayant une infection prouvée à staphylocoques résistants à la pénicilline et/ou avec CMI à la vancomycine > 1 µg/ml. Le tédizolide n'est pas moins bien tolérée que le linézolide et ne nécessite pas de surveillance des concentrations plasmatiques et de la fonction rénale.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 23/03/15 (procédure centralisée) <u>Engagements dans le cadre de l'AMM :</u> <ul style="list-style-type: none">- Etude permettant d'identifier la potentielle induction de CYP3A (e.g. sur la base de la demi-vie du tédizolide et du taux de renouvellement de CYP3A4, l'induction maximale est atteinte après 10 jours de traitements par tédizolide).- Etude d'induction du midazolam.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière
Classification ATC	J Anti-infectieux (usage systémique) J01 Antibactériens (usage systémique) J01X Autres antibactériens J01XX Autres antibactériens J01XX11 Phosphate de tédizolide

02 CONTEXTE

Le phosphate de tédizolide (SIVEXTRO) est un nouvel antibiotique de la classe des oxazolidones, principalement actif contre les bactéries à Gram positif.

Son spectre d'activité *in vitro* est superposable à celui du linézolide (premier représentant de la classe), avec une activité bactériostatique contre les entérocoques (*Enterococcus Faecalis*), les streptocoques et les staphylocoques (incluant *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline [SARM]).

Le tédizolide se positionne dans l'arsenal thérapeutique comme une alternative au linézolide et aux autres agents anti-staphylococciques. Comme le linézolide, son intérêt clinique potentiel réside dans son activité *in vitro* sur le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), le *Staphylococcus aureus* de sensibilité intermédiaire/hétérogène aux glycopeptides (GISA/hGISA), ainsi que sur les entérocoques résistants à la vancomycine (VRE).

Son AMM actuelle est limitée au traitement « des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez les adultes », par voie IV et orale en une dose unique quotidienne de 200 mg pendant 6 jours. La sécurité et l'efficacité du phosphate de tédizolide administré pendant plus de 6 jours n'ont pas été établies.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« SIVEXTRO est indiqué dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez les adultes.

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

04 POSOLOGIE ET MISES EN GARDES

04.1 Posologie

Selon le RCP en vigueur,

« Le phosphate de tédizolide comprimés pelliculés ou poudre pour solution à diluer pour perfusion peut être utilisé en traitement initial. Le traitement des patients initié avec la formulation parentérale peut être poursuivi avec la forme orale du traitement selon le contexte clinique.

Dose et durée de traitement recommandées

La dose recommandée est de 200 mg une fois par jour pendant 6 jours.

La sécurité et l'efficacité du phosphate de tédizolide administré pendant plus de 6 jours n'ont pas été établies chez les patients.

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise le plus tôt possible à tout moment jusqu'à 8 heures avant la prochaine dose prévue. Si le délai jusqu'à la prochaine dose est de moins de 8 heures, le patient doit attendre le moment de la prochaine dose prévue. Les patients ne doivent pas prendre de dose double pour compenser une dose oubliée.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. L'expérience clinique chez les patients âgés de 75 ans et plus est limitée.

Insuffisance hépatique et insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du phosphate de tédizolide chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 du RCP mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. »

04.2 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Selon le RCP en vigueur,

« Patients présentant une neutropénie

La sécurité et l'efficacité du phosphate de tédizolide chez les patients présentant une neutropénie (taux de neutrophiles $<1\ 000$ cellules/mm³) n'ont pas été étudiées. Dans un modèle animal d'infection, l'activité antibactérienne du phosphate de tédizolide a été réduite en l'absence de granulocytes. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. D'autres traitements doivent être envisagés chez les patients présentant une IBAPTM et une neutropénie (voir rubrique 5.1 du RCP).

Dysfonctionnement mitochondrial

Le tédizolide inhibe la synthèse des protéines mitochondriales. Des effets indésirables tels qu'une acidose lactique, une anémie et une neuropathie (optique et périphérique) peuvent survenir du fait de cette inhibition. Ces événements ont été observés avec un autre antibiotique de la classe des oxazolidinones lorsqu'il était administré pendant une durée supérieure à celle recommandée pour Sivextro.

Aplasie médullaire

Des diminutions des plaquettes, de l'hémoglobine et des neutrophiles ont été observées chez quelques patients pendant le traitement par le phosphate de tédizolide. Lorsque le traitement par le tédizolide a été arrêté, les paramètres hématologiques modifiés sont revenus aux valeurs

d'avant traitement. Des cas d'aplasie médullaire (incluant anémie, leucopénie, pancytopenie et thrombopénie) ont été rapportés chez des patients traités par un autre antibiotique de la classe des oxazolidinones et le risque de ces effets semblait être lié à la durée du traitement.

Neuropathie périphérique et affections du nerf optique

Des cas de neuropathie périphérique, ainsi que de neuropathie optique évoluant parfois vers une perte de vision, ont été rapportés chez des patients traités par un autre antibiotique de la classe des oxazolidinones pendant des durées de traitement supérieures à celle recommandée pour Sivextro. Il n'a pas été rapporté de neuropathie (optique et périphérique) chez les patients traités par le phosphate de tédizolide pendant la durée de traitement recommandée de 6 jours. Tous les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler les symptômes à type de troubles visuels tels que des modifications de l'acuité visuelle, des modifications de la vision des couleurs, une vision floue ou une anomalie du champ visuel. Dans ces cas, il est recommandé d'effectuer rapidement un examen en adressant le patient à un ophtalmologiste si nécessaire.

Acidose lactique

Des cas d'acidose lactique ont été rapportés lors du traitement par un autre antibiotique de la classe des oxazolidinones. Il n'a pas été rapporté d'acidose lactique chez les patients traités par le phosphate de tédizolide pendant la durée recommandée de 6 jours.

Réactions d'hypersensibilité

Le phosphate de tédizolide doit être administré avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux autres oxazolidinones en raison du risque d'hypersensibilité croisée.

Diarrhée associée à *Clostridium difficile*

Des cas de diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DACD) ont été rapportés avec le phosphate de tédizolide (voir rubrique 4.8 du RCP). Leur sévérité peut varier d'une diarrhée légère jusqu'à une colite d'issue fatale. Le traitement par antibiotiques altère la flore intestinale normale et peut permettre la prolifération de *C. difficile*.

Une DACD doit être envisagée chez tous les patients présentant une diarrhée sévère après une antibiothérapie. Une anamnèse attentive est nécessaire car la survenue d'une DACD a été rapportée jusqu'à plus de deux mois après l'administration d'antibiotiques.

En cas de suspicion ou de confirmation d'une DACD, le phosphate de tédizolide et si possible, les autres antibiotiques ne ciblant pas directement *C. difficile*, doivent être arrêtés et des mesures thérapeutiques adéquates doivent être instaurées immédiatement. Des mesures thérapeutiques appropriées, un traitement antibiotique de l'infection à *C. difficile* et un examen chirurgical doivent être envisagés. Les médicaments qui inhibent le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.

Inhibition de la monoamine oxydase

Le tédizolide est un inhibiteur non sélectif réversible de la monoamine oxydase (MAO) in vitro (voir rubrique 4.5 du RCP).

Syndrome sérotoninergique

Des cas spontanés de syndrome sérotoninergique associé à l'administration concomitante d'un autre antibiotique de la classe des oxazolidinones et d'agents sérotoninergiques ont été rapportés (voir rubrique 4.5 du RCP).

Il n'existe pas de donnée clinique de phase III chez des patients recevant de façon concomitante Sivextro et des agents sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les triptans et d'autres médicaments pouvant avoir une activité adrénergique ou sérotoninergique.

Micro-organismes non sensibles

La prescription de phosphate de tédizolide en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement suspectée augmente le risque de développement de bactéries résistantes.

Le phosphate de tédizolide n'est généralement pas actif contre les bactéries à Gram négatif.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par le phosphate de tédizolide. On ne sait pas actuellement si le phosphate de tédizolide peut

diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux ; par conséquent, les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux doivent utiliser à une méthode contraceptive supplémentaire (voir rubrique 4.5 du RCP).

Limites des données cliniques

La sécurité et l'efficacité du phosphate de tédizolide administré pendant plus de 6 jours n'ont pas été établies.

Dans les études menées dans les IBAPTM, les types d'infections traitées étaient limités aux cellulites et aux érysipèles ou aux abcès cutanés importants et aux infections de plaies seulement. Les autres types d'infections cutanées n'ont pas été étudiés.

Il existe des données limitées sur le phosphate de tédizolide dans le traitement de patients présentant de façon concomitante des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous et une bactériémie secondaire et il n'existe pas de données dans le traitement des IBAPTM avec sepsis sévère ou choc septique.

Les études cliniques contrôlées n'ont pas inclus de patients présentant une neutropénie (taux de neutrophiles < 1 000 cellules/mm³) ou de patients présentant une immunodépression sévère. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les infections 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, aux formes les plus graves de dermohypodermite bactériennes et de fasciites nécrosantes.

05.1 Caractérisation des infections de la peau et des tissus mous

La notion d' « infection compliquée » fait référence aux recommandations de la Food and Drug Administration¹ et concerne les infections impliquant les tissus mous profonds ou nécessitant une intervention chirurgicale (ulcères infectés, brûlures, abcès majeurs) ou celles associées à une maladie sous-jacente compliquant la réponse thérapeutique (patients diabétiques, immunodéprimés ou polyvasculaires par exemple). Les infections superficielles, les abcès dans les zones anatomiques comme la région rectale sont également considérées comme des infections compliquées. Ces définitions ont été revues en 2010² pour laisser la place à la notion d' « infection aiguë » de la peau et des structures cutanées, impliquant une notion de surface cutanée minimale atteinte (rougeur, œdème et/ou induration d'une surface minimale de 75 cm²) associée à des signes généraux ou à une atteinte ganglionnaire (cf. annexe : évolution de la terminologie).

Le caractère de gravité de cette pathologie se situe entre l'érysipèle hospitalisé (mortalité <0,5%) et la fasciite nécrosante, véritable urgence médico-chirurgicale s'accompagnant d'une morbidité et d'une mortalité importantes (mortalité de l'ordre de 30%).

Une conférence de consensus de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française et la Société Française de Dermatologie a défini en 2000 trois types de lésions en fonction du type et de la profondeur des tissus atteints (depuis l'extérieur : l'épiderme, le derme, le tissu sous-cutané puis les fascias et les muscles) :

- la dermohypodermite bactérienne (DHB) ou érysipèle [cellulite ou erysipelas pour les anglo-saxons] ; il n'existe pas de nécrose et les lésions n'atteignent pas l'aponévrose superficielle ;

¹ 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>

² Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment. Disponible sur :

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071185.pdf>

- la dermohypodermite bactérienne nécrosante (DHBN) [necrotizing cellulitis], classiquement intitulée « cellulite » par les cliniciens français ; elle associe une nécrose du tissu conjonctif et du tissu adipeux, mais sans atteinte de l'aponévrose superficielle ;
- la fasciite nécrosante (FN) [necrotizing fasciitis] dans laquelle la nécrose dépasse l'aponévrose superficielle avec des atteintes plus ou moins profondes des fascias intermusculaires et des muscles.

Les myonécroses et les gangrènes gazeuses entrent dans le cadre des DHBN ou de la FN.

05.2 Traitement des infections de la peau et des tissus mous

Le streptocoque et le staphylocoque (résistant ou non à la méticilline) sont les germes les plus fréquemment impliqués. Dans le cas d'une infection nosocomiale, le staphylocoque est le pathogène le plus fréquent, avec une grande fréquence du SARM.

A ce jour, il n'existe pas de recommandation française sur la prise en charge des infections de la peau et des tissus mous. La conférence de consensus de 2000 concerne uniquement la prise en charge de l'érysipèle et de la fasciite nécrosante³ (cf. tableau 1).

Parmi les trois types d'atteintes infectieuses cutanées et des tissus mous, seules les DHBN et les FN sont régulièrement prises en charge en réanimation⁴.

Traitement-type des infections staphylococciques

D'une manière générale, quel que soit le type d'infection, le traitement des infections staphylococciques sensibles à la méticilline est le drainage chirurgical, le débridement ou l'incision, accompagnés d'un traitement antibiotique anti-staphylococcique de type pénicilline résistante aux pénicillinases et céphalosporine.

L'émergence des infections causées par des SARM, nécessite un traitement antibiotique efficace sur ce germe de type glycopeptide (vancomycine, teicoplanine), synergistine (quinupristine-dalfopristine), oxazolidinones (linézolide) ou lipopéptide cyclique (daptomycine)⁵. La vancomycine reste encore le traitement de première ligne des infections à SARM, aucun autre agent antimicrobien n'ayant démontré une efficacité supérieure.

Traitement de l'érysipèle

L'érysipèle est une dermohypodermite aiguë essentiellement dû à *Streptococcus pyogenes* (streptocoque bêta-hémolytique du groupe A).

Devant l'érysipèle typique, sans signes de gravité, un traitement oral à domicile est possible sous surveillance médicale.

Une hospitalisation est indispensable en cas de signes généraux marqués, de complications locales, de comorbidités, ou d'absence d'amélioration après 72h de traitement. Les antibiotiques utilisables en première intention sont toujours les β -lactamines, actives contre *S. pyogenes*. L'amoxicilline et la pénicilline G sont les antibiotiques de référence. En cas d'hospitalisation, le traitement est parentéral. L'obtention de l'apyrexie permet le passage à une antibiothérapie orale jusqu'à disparition des signes locaux, avec une durée totale de traitement comprise entre 10 et 20 jours.

Les alternatives aux β -lactamines, en cas d'allergie, sont les synergistines (pristinamycine), les lincosamides (clindamycine) ou les glycopeptides.

Dermohypodermite bactérienne nécrosante et fasciite nécrosante

Les cellulites aiguës ou fasciites nécrosantes des membres sont habituellement provoquées par des streptocoques A ou autres bêta-hémolytiques (groupe C ou G) : elles peuvent survenir à la

³ Société de pathologie infectieuse de la langue Française et société Française de dermatologie. Conférence de consensus. Erysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge. Med mal infect 2000 ;30 : 241-5.

⁴ Gauzit R. Infections cutanées graves : définitions, caractéristiques cliniques et microbiologiques. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2006; 25 : 967–970.

⁵ Dryden S et al. Skin and soft tissue infection: microbiology and epidemiology. International Journal of Antimicrobial Agents 2009 ;34 S1 :S2–S7

suite d'une lésion minime du revêtement cutané par microtraumatisme ou de lésions chroniques (ulcère, intertrigo) et leur extension peut être favorisée par l'administration intempestive d'anti-inflammatoires.

La pénicilline est l'antibiotique de premier choix, associée à un traitement chirurgical de débridement et d'excision des zones nécrotiques. Chez les diabétiques, un antibiotique anti-staphylococcique est indiqué. Lors des cellulites post-opératoires, les germes varient en fonction du foyer opératoire. Dans les cellulites abdominales et périnéales, il faut tenir compte de germes anaérobies d'origine digestive et d'entérobactéries. Les gangrènes gazeuses vraies succèdent à une plaie souillée par des *Clostridium* ou de façon apparemment spontanée chez des malades cancéreux ou immunodéprimés.

Ces germes restent sensibles à la pénicilline G, mais il peut être utile d'y associer la clindamycine en raison de son effet antitoxinique. Dans tous les cas, le traitement médicochirurgical doit être conduit en urgence.

Tableau 1. Principales recommandations de traitements antibiotiques dans les infections de la peau et des tissus mous

Infections de la peau et des tissus mous en général	Conférence d'experts : Associations d'antibiotiques ou monothérapie en réanimation chirurgicale et en chirurgie (1999)	Le traitement probabiliste comporte généralement une association antibiotique
Erysipèle	Conférence de consensus Erysipèle et fasciite nécrosante (2000)	Traitement anti - streptococcique Famille des bêta-lactamines Révision du traitement en cas de non amélioration ou aggravation
Dermo-hypodermite bactérienne nécrosante et fasciite nécrosante (DHBN-FN)	Conférence de consensus Erysipèle et fasciite nécrosante (2000)	Urgences médico-chirurgicales Choix du traitement dépend de la localisation : - membres et région cervico-faciale : amoxicilline-acide clavulanique (2g x 3/j) + gentamicine ou nétilmicine (5mg/kg/j) - gangrène périnéale communautaire : C3G + métronidazole ou amoxicilline-acide clavulanique + gentamicine ou nétilmicine - gangrène postopératoire : pipéracilline-tazobactam (16g/j) ou imipénem (1g x 3/j) + amikacine (20mg/kg/j) Toujours en association avec un antibiotique actif vis à vis des espèces anaérobies

05.3 Besoin de produits nouveaux actifs sur les bactéries résistantes

Pour les cocci aérobies à Gram positif, il existe un besoin thérapeutique, en particulier pour le traitement des infections à SARM et à entérocoques résistants à la vancomycine. De même pour les bactéries aérobies à Gram négatif, l'émergence de résistance (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*) est un problème préoccupant.

Pour le traitement des infections de la peau et des tissus mous à SARM, le besoin thérapeutique est actuellement couvert par quelques antibiotiques d'utilisation complexe : glycopeptides (vancomycine, teicoplanine), synergistines (quinupristine-dalfopristine), oxazolidinones (linézolide), lipopeptides cycliques (daptomycine). La vancomycine est le traitement de référence. La ceftaroline a récemment obtenue une AMM européenne pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous et est une option thérapeutique 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 par un pyocyanique⁶.

⁶ Cf. avis de la Commission de la transparence du 09 janvier 2013 relatif à la spécialité ZINFORO (ceftaroline). Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/>

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Tableau 1 : Antibiotiques de même indication thérapeutique, actifs contre les bactéries à Gram positif y compris les SARM.

Spécialité (DCI) Voie d'administration, Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication**	Date de l'avis de la CT, SMR, ASMR (Libellé)	Pris en charge
ZYVOXID (Linézolide) (IV et orale) PFIZER HOLDING FRANCE	Oui Oxazolidinones	Infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM) uniquement lorsque l'infection a été microbiologiquement documentée à bactérie à Gram positif sensible.	<u>12/12/2001</u> <u>SMR</u> : important <u>ASMR</u> : L'efficacité de ZYVOXID® est généralement comparable à celle des alternatives mais le risque potentiel de toxicité hématologique est encore mal évalué. Dans l'état actuel des données, la Commission ne peut proposer un niveau d'amélioration du service médical rendu. L'association du linézolide avec un autre antibiotique sera nécessaire si un germe à Gram négatif est également confirmé ou suspecté.	Oui
TARGOCID (Téicoplanine) (IV / IM) SANOFI-AVENTIS FRANCE	NON Glycopeptides	IcPTM chez les adultes et les enfants dès la naissance.	SMR : important ASMR : Non précisé	Oui
Vancomycine (Génériques uniquement) (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.	SMR : important ASMR : Sans objet	Oui
CUBICIN (Daptomycine) (IV) NOVARTIS PHARMA	NON Lipopeptide cyclique	IcPTM chez l'adulte.	18/10/2006 <u>SMR</u> : important <u>ASMR</u> : En l'état actuel des données, CUBICIN® n'a pas démontré qu'il apportait une amélioration du service médical rendu par rapport aux thérapeutiques utilisées dans la prise en charge actuelle des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ASMR V). Il constitue cependant un moyen thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge de ces infections.	Oui
TYGACIL (Tigécycline) (IV) PFIZER LTD	NON Tétracycline	IcPTM chez l'adulte. TYGACIL® ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.	18/10/2006 et 30/11/2011 <u>SMR</u> : important <u>ASMR</u> : En l'état actuel des données, TYGACIL® n'a pas démontré qu'il apportait une amélioration du service médical rendu par rapport	Oui

			aux thérapeutiques utilisées dans la prise en charge actuelle des infections compliquées de la peau et des tissus mous ainsi que des infections intraabdominales compliquées (ASMR V). Il constitue cependant un moyen thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge de ces infections.	
SYNERCID (Quinupristine-dalfopristine) (IV) MONARCH PHARMACEUTICALS IRELAND	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.	SMR : important ASMR : non précisé	Oui
ZINFORO® (Ceftaroline) (IV) ASTRAZENECA	NON Céphalosporine	IcPTM chez les adultes.	09/01/2013 <u>SMR</u> : important <u>ASMR</u> : Infections compliquées de la peau et des tissus mous : compte tenu : - de son activité sur le staphylocoque résistant à la méticilline et d'une efficacité clinique non inférieure à celle de l'association vancomycine/aztréonam chez des patients atteints d'infections cutanées ou des tissus mous de gravité modérée à faible ; - d'un profil de tolérance satisfaisant et comparable à celui des céphalosporines injectables actuellement commercialisées, - d'une simplification 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.	Oui
PYOSTACINE® (Pristinamycine) (Orale) SANOFI-AVENTIS FRANCE	NON Apparentés aux macrolides lincosamides - synergistines	Infections de la peau et des tissus mous chez l'adulte et chez l'enfant.	SMR : Important (RI 17/10/12) ASMR : Sans objet	Oui
DALACINE (clindamycine) (IV) PFIZER HOLDING FRANCE		Infections sévères, dues à des germes définis comme sensibles dans leurs manifestations cutanées.	SMR : Important (RI 22/10/14) ASMR : Sans objet	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

**seules les indications relatives aux infections cutanées et des tissus mous sont présentées.

Tableau 2 : Antibiotiques de même indication thérapeutique, mais non actifs sur le SARM

DCI	Nom commercial (laboratoire)
Pénicilline sensible aux pénicillinases	
pénicilline G	EXTENCILLINE® (SANOFI-AVENTIS FRANCE)
pénicilline V	ORACILLINE® (UCB PHARMA S.A.)
Aminopénicilline	
Amoxicilline	Plusieurs présentations
Pénicilline M	
Cloxacilline	ORBENINE® (ASTELLAS PHARMA)
Aminopénicilline + inhibiteur bêtalactamase	
Amoxicilline+ acide clavulanique	AUGMENTIN® (GLAXOSMITHKLINE), CIBLOR® (PIERRE FABRE MEDICAMENT)
Pipéracilline-Tazobactam	TAZOCILLINE® (PFIZER HOLDING FRANCE)
Carbapénème	
Imipénème/cilastatine	TIENAM® (MSD FRANCE)

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents car aucun antibiotique ne couvre à lui seul l'ensemble des bactéries impliquées dans ces infections.

Etant donné l'activité du tédizolide *in vitro* sur le SARM, les comparateurs les plus pertinents sur ce germe sont les antibiotiques de même spectre d'activité antimicrobienne ou de spectre voisin (Tableau 1), en particulier les antibiotiques de type oxazolidinone (linézolide, appartenant à la même classe pharmacothérapeutique), glycopeptide (vancomycine, teicoplanine) et lipopeptide cyclique (daptomycine) ou céphalosporine (ceftaroline).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger :

Pays	AMM	
	Oui (date)/Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
U.E	Oui (23/03/2015)	Infections aiguës de la peau et des tissus mous (IAPTM) chez l'adulte.
Etats-Unis	Oui (20/06/2014)	IAPTM causées par les bactéries à Gram positif, sensibles suivantes : <i>Staphylococcus aureus</i> (y compris résistant à la méticilline), <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , le groupe des <i>Streptococcus anginosus</i> (incluant <i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Streptococcus intermedius</i> et <i>Streptococcus constellatus</i>) et <i>Enterococcus Faecalis</i> .
Puerto rico	Oui (03/07/2014)	IAPTM causées par les bactéries à Gram positif, sensibles suivantes : <i>Staphylococcus aureus</i> (y compris résistant à la méticilline), <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , le groupe des <i>Streptococcus anginosus</i> (incluant <i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Streptococcus intermedius</i> et <i>Streptococcus constellatus</i>) et <i>Enterococcus Faecalis</i> .
Canada	Oui (17/03/2015)	IAPTM chez l'adulte, causées par les bactéries à Gram positif, sensibles suivantes : <i>Staphylococcus aureus</i> (y compris résistant à la méticilline), <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , le groupe des <i>Streptococcus anginosus</i> (incluant <i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Streptococcus intermedius</i> et <i>Streptococcus constellatus</i>).
Suisse	Evaluation en cours	
Singapour	Evaluation en cours	
Malaisie	Evaluation en cours	
Indonésie	Evaluation en cours	
Chilie	Evaluation en cours	
Colombie	Evaluation en cours	
Mexique	Evaluation en cours	

► Prise en charge a l'étranger :

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
USA	Oui (20/06/14)	Indication de l'AMM
PUERTO RICO	Oui (03/07/14)	Indication de l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données présentées sont :

- deux études de phase II : une étude de recherche de dose (TR701-104) ayant évalué 3 posologies orales (200 mg [N=63], 300 mg [N=63] et 400 mg [N=62]) et une étude de tolérance (TR701-126) à la dose retenue de 200 mg par jour pendant 6 jours (N=200 patients).
- deux études de phase III (études ESTABLISH-1 et ESTABLISH-2), ayant comparé l'efficacité et la tolérance du tédizolide (PO et IV) à celles du linézolide (PO et IV).

08.1 Efficacité

Les données cliniques d'efficacité et de tolérance du tédizolide s'appuient principalement sur deux études de phase III, contrôlées versus linézolide, randomisées, en double-aveugle, double placebo chez des patients ayant des **infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM)** :

- étude ESTABLISH-1, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité du tédizolide administré par voie orale (200 mg x1/j) pendant 6 jours par rapport au linézolide administré par voie orale (600 mg x 2/j) pendant 10 jours,
- étude ESTABLISH-2, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité du tédizolide administré pendant 6 jours par voie IV puis par voie orale (200 mg x1/j) par rapport au linézolide administré pendant 10 jours par voie IV puis par voie orale (600 mg x 2/j).

- Méthodologie.

	Etude TR 701-112 : ESTABLISH-1	Etude TR 701-113 : ESTABLISH-2
Cadre et lieu des études	82 centres dans 11 pays : USA, Canada, Europe (Allemagne, Lettonie, Slovaquie, République Tchèque, Hongrie, Ukraine), Argentine, Brésil et Pérou. Date : 23 août 2010 au 30 septembre 2011.	58 centres dans 9 pays : USA, Europe (Allemagne, Pologne, Russie, Espagne), Afrique du Sud, Australie/Nouvelle Zélande et en Amérique Latine (Mexique, Brésil et Argentine). Date: 28 septembre 2011 au 10 janvier 2013
Objectifs des études	Démontrer la non-infériorité du tédizolide administré par voie orale pendant 6 jours par rapport au linézolide administré par voie orale pendant 10 jours.	Démontrer la non-infériorité du tédizolide administré par voie IV puis par voie orale pendant 6 jours par rapport au linézolide administré par voie IV puis par voie orale pendant 10 jours.
Méthode	Etude de non-infériorité (seuil delta 10%), randomisée, double aveugle, double placebo. La randomisation (1 :1) était stratifiée selon la zone géographique et le type d'infection (abcès majeurs : maximum 30% dans la population de l'étude, Cellulite/érysipèle, plaies infectées).	
Traitements à l'étude	- Tédizolide 200 mg (PO et IV), <u>une fois par jour</u> pendant <u>6 jours</u> - Linézolide 600 mg (PO et IV), <u>deux fois par jour</u> (toutes les 12 heures) pendant <u>10 jours</u>	
Principaux critères d'inclusion	Homme ou femme âgé d'au moins 18 ans.	Homme ou femme âgé d'au moins 12 ans. Accès veineux adéquat permettant au minimum 2 injections par voie IV des traitements à l'étude
	- ayant une cellulite ou érysipèle, un abcès cutané majeur ou une plaie infectée, avec une surface de lésion cutanée totale minimale de 75 cm ² associée à au moins un signe local, régional (lymphadénopathie) ou systémique d'infection (température ≥ 38°C, une numération leucocytaire ≥ 10 000/μL ou < 4 000/μL, ou >10% de neutrophiles immatures), - ayant une infection suspectée ou documentée due à des bactéries à Gram-positif (par une coloration de Gram ou culture).	

<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - IBAPTM non compliquées telles que des furoncles, des abcès mineurs, des lésions impétigineuses, de la cellulite/érysipèle superficielle ou limitée et les infections de plaies mineures (abcès de points de suture). - Infections associées ou à proximité d'une prothèse. - Sepsis sévère ou choc septique. - Bactériémie connue. - Infection suspectée ou documentée ou à germe à Gram-négatif chez les patients atteints d'érysipèle ou d'abcès cutané majeur nécessitant un traitement actif contre ce germe. Les patients ayant une plaie infectée et recevant un traitement ciblant des bactéries à Gram négatif pouvaient être inclus s'ils satisfaisaient les autres critères d'éligibilité. - Pied diabétique, gangrène ou abcès péri-anal. - Brûlure infectée. - Ulcère chronique de la peau ou de décubitus et ulcère causé par une maladie vasculaire périphérique. - infection entraînant une nécrose rapide. - Infections au site du cathéter veineux ou impliquant une thrombophlébite. - Morsures et incisions. - Utilisation d'antibiotiques : <ul style="list-style-type: none"> a. Antibiotiques systémiques avec une activité ciblant les pathogènes à Gram positif dans le traitement de l'infection 96 heures avant l'administration des traitements de l'étude. b. Patients en échec à un précédent traitement du site d'infection primaire. c. Antibiotiques topiques sur la lésion primaire à l'exception des antibiotiques/antiseptiques appliqués sur une lésion nettoyée après chirurgie. - Administration de linézolide dans les 30 jours précédant la première administration des traitements de l'étude. - Antécédent récent d'infections opportunistes dont la maladie sous-jacente est toujours présente (leucémie, transplantation, syndrome d'immunodéficience acquise). - Traitement chronique par des immunosuppresseurs tel que des doses de prednisone ≥ 20 mg/jour pendant plus de 3 mois durant les 12 derniers mois ou un traitement considéré par l'investigateur comme prédisposant à une infection opportuniste. - Patients sous traitement antituberculeux. - Taux de CD4 < 200 cellules/mm³ chez des patients présentant un syndrome d'immunodéficience acquise. - Maladie rénale sévère (CICr < 30 mL/min) ou nécessitant une dialyse, plasmaphérèse ou une autre forme de filtration rénale. - Neutropénie présente ou anticipée avec un nombre de neutrophiles < 100 cellules/mm³. - Alanine aminotransférase (ALAT) ou aspartate aminotransférase (ASAT) > 5 fois la limite supérieure de la normale ou maladie hépatique modérée à sévère avec un score de Child-Pugh ≥ 7. - Pathologie engageant le pronostic vital ou pathologie (endocardite, méningite) qui interférerait avec l'évaluation de l'IBAPTM. - IMC ≥ 40 kg/m². - Traitement par triptans pour des migraines au cours des 3 dernières années. - Intervalle QT > 500 millisecondes. - Patients présentant une hypertension non contrôlée, un phéochromocytome, un syndrome carcinoïde ou thyroxicose, utilisation d'un agent adrénergique, dans les 2 jours précédant la dose 1 ou prévue à la visite de fin de traitement. - Femme enceinte, allaitante ou ne souhaitant pas utiliser une méthode de contraception. - Dispositif médical présent ou retiré moins de 30 jours précédant la dose 1 ou présence d'une infection liée au dispositif.
<p>Traitements concomitants</p>	<p>Pour les patients ayant des plaies infectées, un traitement complémentaire d'aztréonam et/ou de métronidazole pouvait être instauré dès le premier jour de l'étude si une infection par une bactérie à Gram négatif était suspectée ou confirmée par une culture. Le traitement par aztréonam et/ou métronidazole pouvait également être instauré au cours des 3 premiers jours de l'étude si les cultures réalisées avec les échantillons collectés lors des visites d'inclusion révélaient une infection par une bactérie à Gram négatif.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Succès clinique évalué par l'investigateur à la visite post-traitement (7 à 14 jours après la fin du traitement) dans la population en intention de traiter (ITT) et dans la population cliniquement évaluable (CE-PTE).</p> <p>Le succès clinique était défini comme étant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la disparition ou la quasi-disparition de la plupart des signes spécifiques de la maladie et des

	<p>symptômes,</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence ou la quasi-disparition des signes d'infection systémique (lymphadénopathie, fièvre, > 10% neutrophiles immatures, numération anormale des globules blancs), si présents à l'inclusion, - absence de nouveaux signes, symptômes ou complications attribuables à l'IBAPTM, impliquant l'arrêt du traitement antibiotique pour le traitement de la lésion primaire.
Critères secondaires (notamment)	<ul style="list-style-type: none"> - Réponse microbiologique (éradication ou éradication présumée), - Amélioration clinique selon l'évaluation de l'investigateur lors de la visite à 48h-72h (réponse précoce), et réponse clinique à la visite de fin de traitement (EOT). - Succès clinique à la visite post-traitement (PTE) en fonction des pathogènes à l'inclusion.
Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse ITT : ensemble des patients randomisés. - Analyse ITT microbiologique (MITT) : ensemble des patients randomisés et ayant des bactéries à Gram-positif connues comme étant impliquées dans les IBAPTM. - Analyse CE-PTE : patients ayant une réponse clinique identifiée, évaluée à la visite de fin de traitement et de post-traitement, sans traitement antibiotique systémique concomitant et sans facteur ou événement confondant. La visite post-traitement (PTE) a eu lieu 7 à 14 jours après la visite de fin de traitement, sauf si le patient est en échec clinique à la visite de fin de traitement. - Analyse des patients microbiologiquement évaluable (ME) : patients compris à la fois dans l'analyse MITT et dans l'analyse CE-PTE. <p>Le tédizolide était considérée comme non-inférieure au linézolide si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les pourcentages de succès clinique (tédezolide – linézolide) était supérieure à -10%, dans la population MITT et CE-PTE.</p>

Résultats :

Les effectifs des populations d'analyse sont décrits dans le tableau 2. Les patients devaient recevoir au moins 5 doses de tédezolide (200mg x 1/j) ou 10 doses de linézolide (600 mg x2/j) pour être inclus dans l'analyse CE et permettre une comparaison de 5-6 jours de tédezolide versus 5-10 jours de linézolide et non 6 jours versus 10 jours.

Dans l'étude 113 (IV puis PO), la majorité des patients a reçu seulement une dose IV de tédezolide et 2 doses IV de linézolide.

Tableau 2. Description des populations d'analyse dans les études 112 et 113

	Etude 112 (N = 667)		Etude 113 (N = 666)	
	Traitement PO		Traitement IV/PO	
	Tédizolide N (%)	Linézolide N (%)	Tédizolide N (%)	Linézolide N (%)
Patients randomisés	332	335	332	334
Patients ayant reçu au moins une dose de traitement	332	335	331	327
Patients ayant terminé l'étude	299 (90,1)	307 (91,6)	313 (94,3)	306 (91,6)
Arrêts prématurés	33 (9,9)	28 (8,4)	19 (5,7)	28 (8,4)
Randomisé non traité	1	0	1	7
Perdus de vue	22	21	11	14
Retraits consentements	9	7	6	5
Autres	1	-	1	2
Population d'analyse de l'efficacité, N (%)				
Population ITT	332 (100)	335 (100)	332 (100)	334 (100)
Population MITT	209 (63)	209 (62,4)	197 (59,3)	202 (60,5)
Population CE PTE	279 (84,0)	280 (83,6)	290 (87,3)	280 (83,8)
Population ME	171 (51,5)	171 (51)	171 (51,5)	168 (50,3)

Les pourcentages sont calculés par rapport au nombre de patient ITT

Dans les deux études, les caractéristiques démographiques et médicales étaient similaires dans les groupes tédezolide et linézolide. L'âge médian des patients inclus était d'environ 45 ans (10% > 65 ans) et la majorité était des hommes (60 à 65%). Les infections traitées étaient principalement

des cellulites non nécrosantes ou érysipèles (environ 46%), des plaies infectées (29%) et des abcès cutanés majeurs (25%). Une lymphadénopathie a été rapportée chez 79% des patients et une fièvre (température $\geq 38^{\circ}\text{C}$) chez 23% des patients (18% dans l'étude 112 et 30% dans l'étude 113). Le pourcentage de patients ayant un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS)⁷ dans les deux groupes de traitement (tédizolide versus linézolide) a été de 19% versus 13% dans l'étude 112 et de 30% versus 25% dans l'étude 113.

Le staphylocoque doré a été le germe le plus fréquemment isolé et la majorité des infections a été monomicrobienne (Tableau 3).

Tableau 3. Germes les plus fréquemment isolés (Population MITT)

Agents pathogène	Etude 112 Traitement PO		Etude 113 Traitement PO/IV	
	Tédizolide (N=209) n (%)	Linézolide (N=209) n (%)	Tédizolide (N=197) n (%)	Linézolide (N=202) n (%)
Gram-positif aérobies n (%)	207 (99,0)	205 (98,1)	192 (97,5)	199 (98,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> *	171 (81,8)	175 (83,7)	158 (80,2)	167 (82,7)
SASM	83 (39,7)	87 (41,6)	105 (53,3)	111 (55,0)
SARM	88 (42,1)	90 (43,1)	53 (26,9)	56 (27,7)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	8 (3,8)	4 (1,9)	25 (12,7)	16 (7,9)
Gram-positif anaérobies n (%)	3 (1,4)	8 (3,8)	7 (3,6)	5 (2,5)
Gram-négatif n (%)	6 (2,9)	7 (3,3)	3 (1,5)	2 (1)

SASM = *Staphylococcus aureus* sensible à la métilcilline

SARM = *Staphylococcus aureus* résistant à la métilcilline

Critère principal de jugement

Les résultats sur le critère principal de jugement sont présentés dans le tableau 4. La non-infériorité a été démontrée dans les deux études au seuil prédéfini (borne inférieure de l'IC de la différence $> -10\%$), dans la population ITT et CE.

Tableau 4. Succès clinique à la visite post-traitement (critère principal de jugement)

Traitements	Population ITT			Population CE-PTE		
	Etude 112	Etude 113	Données groupées	Etude 112	Etude 113	Données groupées
Tédizolide, n/N (%)	284/332 (85,5)	292/332 (88,0)	576/664 (86,7)	264/279 (94,6)	268/290 (92,4)	532/569 (93,5)
Linézolide, n (%)	288/335 (86,0)	293/334 (87,7)	581/669 (86,8)	267/280 (95,4)	269/280 (96,1)	536/560 (95,7)
Différence	-0,5	0,3	-0,1	-0,8	-3,7	-2,2
[IC 95%]	[-5,8 ; 4,9]	[-4,8 ; 5,1]	[-3,8 ; 3,6]	[-4,4 ; 3,2]	[-8,0 ; 0,0]	[-5,0 ; 0,5]

Critères secondaires

Les pourcentages de réponse microbiologique (éradication ou éradication présumée) à la visite post-traitement (analyse groupée) ont été (tédizolide versus linézolide) de 86,7% versus 87,6% dans l'analyse MITT et 94,4% versus 97,9% dans l'analyse ME (tableau 5).

⁷ Le SIRS était défini par la présence d'au moins 2 des symptômes suivants : Température $< 36^{\circ}$ ou $> 38^{\circ}$, Rythme cardiaque $> 90/\text{mn}$, Rythme respiratoire $> 20/\text{mn}$ ou $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$ aux gaz du sang, GB $< 4000/\text{mm}^3$ ou plus de 10% de formes immatures.

Tableau 5. Réponse microbiologique à la visite post-traitement traitement (population MITT et ME).

Traitements	Population MITT			Population ME		
	Etude 112	Etude 113	Données groupées	Etude 112	Etude 113	Données groupées
Tédizolide, n/N (%)	179/209 (85,6)	173/197 (87,8)	352/406 (86,7)	164/171 (95,9)	159/171 (93,0)	323/342 (94,4)
Linézolide, n/N(%)	181/209 (86,6)	179/202 (88,6)	360/411 (87,6)	169/171 (98,8)	163/168 (97,0)	332/339 (97,9)
Différence [IC 95%]	-1,0 [-7,6 ; 6,0]	-0,8 [-7,4, 5,5]	-0,9 [-5,6, 3,7]	-2,9 [-6,7 ; 1,3]	-4,0 [-9,7, 0,4]	-3,5 [-6,7 ; 0,7]

Les pourcentages de succès clinique précoce (à 48-72 heures) ont été de 81,6% versus 79,4% (différence 2,2% [-2,0 ; 6,5]) dans l'analyse ITT des données groupées des deux études.

Les pourcentages de succès clinique à la visite de fin de traitement (visite EOT) ont été de 87% versus 87,9% (différence -0,8% [-4,4 ; 2,7]) dans l'analyse ITT des données groupées des deux études et de 91,6% versus 94% (différence -2,4% [-5,4 ; 0,6]) dans l'analyse CE des données groupées des deux études.

Les succès cliniques par souche identifiée ont été du même ordre ; cependant les effectifs considérés par souche identifiée sont assez faibles pour permettre une interprétation robuste des résultats, en particulier pour les SARM, les streptocoques et les entérocoques (tableau 6).

Tableau 6. Succès clinique par souches identifiées à la visite post-traitement (population MITT, ME)

	Etude 112		Etude 113	
	Tédizolide n/N (%)	Linézolide n/N (%)	Tédizolide n/N (%)	Linézolide n/N (%)
Population MITT				
Pathogènes à l'inclusion	N = 209	N = 209	N = 197	N = 202
Gram positif aérobies	178/207 (86,0)	179/205 (87,3)	168/192 (87,5)	177/199 (88,9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	149/171 (87,1)	157/175 (89,7)	143/158 (90,5)	147/167 (88,0)
SASM	73/83 (88,0)	82/87 (94,3)	100/105 (95,2)	104/111 (93,7)
SARM	76/88 (86,4)	77/90 (85,6)	43/53 (81,1)	43/56 (76,8)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	7/8	4/4	23/25	15/16
<i>Streptococcus anginosus-milleri</i> groupe	12/15	12/15	10/15	12/12
<i>Enterococcus faecalis</i>	3/5	0/0	4/5	4/4
<i>Streptococcus agalactiae</i>	8/9	3/5	0/0	5/5
population ME				
Pathogènes à l'inclusion	N = 171	N = 171	N = 171	N = 168
Gram positif aérobies	163/170 (95,9)	167/169 (98,8)	155/167 (92,8)	161/165 (97,6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	138/144 (95,8)	147/148 (99,3)	133/141 (94,3)	132/136 (97,1)
SASM	65/66 (98,5)	75/75 (100)	94/97 (96,9)	93/95 (97,9)
SARM	73/78 (93,6)	74/75 (98,7)	39/44 (88,6)	39/41 (95,1)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	6/6	4/4	22/24	14/14
<i>Streptococcus anginosus-milleri</i> groupe	10/10	10/11	9/10	12/12
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	4/5	4/4
<i>Streptococcus agalactiae</i>	7/8	3/3	0/0	5/5

Analyses en sous-groupe (données groupées des deux études)

Dans l'ensemble, les analyses en sous-groupes des pourcentages de réponse clinique (notamment selon l'âge, le sexe, la race, le BMI, la région géographique, le type d'infection) n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes. Cependant, les sujets avec

un IMC < 30 kg/m² avaient des pourcentages de réponse clinique plus élevés que ceux avec un IMC > 30 kg/m² ou > 35 kg/m² (succès clinique dans toutes les études : 95,0%, 91,1% et 84,7%, respectivement). Il est à noter que les patients avec IMC ≥ 40 kg/m² ne pouvaient être inclus dans l'étude (critère de non-inclusion).

Vingt-sept sujets avaient une septicémie et une réponse favorable a été rapportée pour 24 (88,9%) de ces sujets.

Douze sujets dans le groupe tédizolide et 11 dans le groupe linézolide avaient des infections dues à des Staphylocoques avec CMI à la vancomycine > 1 µg/ml. Le succès clinique a été similaire dans les deux groupes de traitement à la visite de 48-72h dans la population ITT (91,7% versus 90,9%). En revanche le succès clinique à la visite post-traitement (critère principal) a été plus faible avec le tédizolide qu'avec le linézolide (91,7% versus 100% ; soit une différence de -8,3 ; IC 95% [-24,0 ; -7,3]).

Toutefois une interprétation fiable de ces analyses en sous-groupes n'est pas possible au vu des faibles effectifs.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques de phase II et III

L'analyse groupée des données de tolérance des études de phase II et III est présentée dans le tableau 7. Dans les études contrôlées de phase III, l'incidence des événements indésirables (EI) a été comparable entre le tédizolide (43,4%) et le linézolide (43,2%). La majorité des EI a été d'intensité faible à modérée. L'incidence des EI sévères a été faible dans les deux groupes de traitement (2%) ainsi que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (0,5% avec tédizolide et 0,9% avec linézolide). Trois décès sont survenus dans les deux études et n'ont pas été considérés comme liés au traitement par les investigateurs : 2 patients (≥ 75 ans) dans le groupe tédizolide suite à 1 choc septique et 1 infarctus du myocarde versus 1 patient (< 65 ans) dans le groupe linézolide suite à une méningite tuberculeuse.

Tableau 7. Incidence des événements indésirables (EI) au cours des études

	Etudes non contrôlées	Etudes 112 et 113 (données groupées)	
	Tédizolide (≥200 mg)	Tédizolide (200 mg)	Linézolide (1200 mg)
	(N=388)	(N=662)	(N=662)
	n (%)	n (%)	n (%)
Au moins un EI	221 (57)	287 (43,4)	286 (43,2)
Sévère	9 (2,3)	13 (2,0)	13 (2,0)
Grave	7 (1,8)	12 (1,8)	13 (2,0)
Arrêt de traitement	2 (0,5)	3 (0,5)	6 (0,9)
Décès	0	2 (0,3)	1 (0,2)
EI relié au traitement	143 (36,9)	150 (22,7)	185 (27,9)
Sévère	3 (0,8)	2 (0,3)	4 (0,6)
Grave	1 (0,3)	0	2 (0,3)
Arrêt de traitement	1 (0,3)	2 (0,3)	5 (0,8)
Décès	0	0	0

Les EI les plus fréquemment observé dans les groupes tédizolide ou linézolide ont été : nausées, céphalées, diarrhée, vomissements, vertiges, abcès et cellulites (Tableau 8).

Tableau 8. Événements indésirables (EI) au cours des études avec une incidence $\geq 1\%$

	Études non contrôlées	Études 112 et 113 (données groupées)	
	Tédizolide (≥ 200 mg)	Tédizolide (200 mg)	Linézolide (1200 mg)
	Tédizolide (N=388) n (%)	Tédizolide (N=662) n (%)	Linézolide (N=662) n (%)
Affections gastro-intestinales	115 (29,6)	106 (16,0)	152 (23,0)
Nausées	57 (14,7)	54 (8,2)	81 (12,2)
Diarrhée	29 (7,5)	26 (3,9)	35 (5,3)
Vomissements	28 (7,2)	19 (2,9)	37 (5,6)
Constipation	7 (1,8)	9 (1,4)	6 (0,9)
Dyspepsie	3 (0,8)	4 (0,6)	8 (1,2)
Infections	68 (17,5)	91 (13,7)	78 (11,8)
Abcès	28 (7,2)	35 (5,3)	26 (3,9)
Cellulites	13 (3,4)	17 (2,6)	14 (2,1)
Mycose vulvo-vaginale	3 (0,8)	2 (0,3)	9 (1,4)
Affections du système nerveux	48 (12,4)	65 (9,8)	67 (10,1)
Céphalées	29 (7,5)	41 (6,2)	39 (5,9)
Vertiges	12 (3,1)	12 (1,8)	14 (2,1)
Affections de la peau	30 (7,7)	47 (7,1)	40 (6,0)
Prurit généralisé	3 (0,8)	11 (1,7)	7 (1,1)
Prurit	5 (1,3)	3 (0,5)	9 (1,4)
Troubles généraux	31 (8,0)	36 (5,4)	39 (5,9)
Fatigue	8 (2,1)	9 (1,4)	12 (1,8)
Affections psychiatriques	19 (4,9)	17 (2,6)	8 (1,2)
Insomnie	9 (2,3)	10 (1,5)	5 (0,8)

Les événements indésirables considérés par les investigateurs comme liés aux traitements à l'étude survenus avec une incidence $\geq 1\%$ sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9. Événements indésirables (EI) liés aux traitements au cours des études avec une incidence $\geq 1\%$

	Études non contrôlées	Études 112 et 113 (données groupées)	
	Tédizolide (≥ 200 mg)	Tédizolide (200 mg)	Linézolide (1200 mg)
	Tédizolide (N=388) n (%)	Tédizolide (N=662) n (%)	Linézolide (N=662) n (%)
Affections gastro-intestinales	100 (25,8)	84 (12,7)	122 (18,4)
Nausées	51 (13,1)	46 (6,9)	65 (9,8)
Diarrhée	26 (6,7)	21 (3,2)	31 (4,7)
Vomissements	21 (5,4)	15 (2,3)	32 (4,8)
Infections	8 (2,1)	10 (1,5)	21 (3,2)
Mycoses vulvo-vaginales	3 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)
Affections du système nerveux	34 (8,8)	36 (5,4)	41 (6,2)
Céphalées	18 (4,6)	23 (3,5)	22 (3,3)
Vertiges	10 (2,6)	8 (1,2)	12 (1,8)
Affections de la peau	13 (3,4)	29 (4,4)	22 (3,3)
Prurit généralisé	3 (0,8)	11 (1,7)	7 (1,1)
Troubles généraux	10 (2,6)	15 (2,3)	17 (2,6)
Fatigue	4 (1,0)	7 (1,1)	8 (1,2)
Affections psychiatriques	11 (2,8)	6 (0,9)	3 (0,5)
Insomnie	7 (1,8)	3 (0,5)	2 (0,3)

Effets sur les paramètres biologiques

Dans l'étude 112 (traitement PO uniquement), peu de patients ($\leq 4,1\%$ dans chaque groupe) ont eu une élévation anormale des ALT et AST apparue sous traitement et aucun patient n'a arrêté l'étude pour cause d'élévation d'ALT et d'AST. Les paramètres hématologiques anormaux incluaient un cas d'anémie et plusieurs cas de thrombopénie (7 cas dans le groupe tédizolide et 15 cas dans le groupe linézolide). Ces valeurs anormales ont été résolues sans intervention médicale.

Dans l'étude 113 (IV/PO), le pourcentage de patients ayant eu une élévation des ALT a été de 3,5% dans le groupe tédizolide versus 3,0% dans le groupe linézolide. Le pourcentage de patients ayant eu une élévation des AST a été 3,2% versus 2,7%. Des valeurs anormales ont été rapportées concernant la phosphatase alcaline (0,3% dans le groupe tédizolide), la bilirubine totale (0,3% dans le groupe linézolide), la créatinine sérique (0,3% versus 0,6%) et l'urée sanguine (0,3% dans le groupe tédizolide). La proportion de patients ayant eu un nombre absolu de neutrophiles anormal (< 50% de la LIN) a été de 1,1% versus 1,9 %. La proportion de patient ayant eu un taux d'hémoglobine anormal (<75% LIN) a été de 1,4% versus 0,7%. La proportion de patients ayant eu un taux de plaquettes anormal (<75% LIN) a été de : 3,3% versus 1,9%. Généralement (analyse groupée des deux études) les valeurs moyennes des paramètres hématologiques évalués demeuraient stables au cours des études à l'exception des leucocytes qui diminuaient au cours du temps (36% dans chaque groupe). L'augmentation de la toxicité hématologique d'un grade supérieur ou égal à 2 par rapport à l'inclusion est présentée dans le tableau 10.

Tableau 10. Augmentation de la toxicité hématologique d'un grade ≥ 2 par rapport à l'inclusion

	Tédizolide (200 mg)		Linézolide 600 mg	
	N	n (%)	N	n (%)
Hémoglobine	602	6 (1.0)	597	4 (0,7%)
Leucocytes	583	15 (2,6)	581	10 (1,7%)
Neutrophiles	567	3 (0,5)	554	7 (1,3%)
Plaquettes	579	8 (1,4)	577	4 (0,7%)

8.2.2 Résumé du profil de tolérance

Selon le RCP en vigueur,

La sécurité du phosphate de tédizolide a été évaluée chez 1 485 patients au total ayant reçu au moins une dose de phosphate de tédizolide administré par voie orale ou intraveineuse. La base principale de données de sécurité est constituée des études cliniques de phase III au cours desquelles 662 patients ont reçu le phosphate de tédizolide 200 mg par voie orale et/ou intraveineuse (331/662 patients) pendant 6 jours au maximum.

Environ 22,4 % des patients traités par Sivextro dans les études cliniques de phase III (n=662) ont présenté au moins un effet indésirable apparu sous traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant le phosphate de tédizolide dans les études cliniques de phase III contrôlées groupées (tédizolide 200 mg une fois par jour pendant 6 jours) étaient des nausées (6,9 %), des céphalées (3,5 %), une diarrhée (3,2 %) et des vomissements (2,3 %), et ont été généralement de sévérité légère à modérée.

Les effets indésirables suivants (cf tableau 11) ont été identifiés dans deux études pivots de phase III comparatives de Sivextro. Le profil de sécurité a été comparable chez les patients recevant Sivextro seulement par voie intraveineuse et chez les patients recevant seulement la formulation orale, à l'exception d'une incidence plus élevée d'affections gastro-intestinales associées à l'administration orale. Les effets indésirables sont présentés par terme préférentiel et classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 11. Fréquence des effets indésirables par classe de systèmes d'organes dans les études cliniques de phase III comparatives groupées

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	
	Fréquents	Peu fréquents
Infections		Mycose vulvo-vaginale, Infection fongique, Candidose vulvo-vaginale, Abscess, Colite à <i>Clostridium difficile</i> , Dermatophytose, Candidose buccale, Infection des voies respiratoires
Affections hématologiques et du système lymphatique		Adénopathie
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité médicamenteuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Déshydratation, Diabète mal contrôlé, Hyperkaliémie
Affections psychiatriques		Insomnie, Troubles du sommeil, Anxiété, Cauchemars.
Affections du système nerveux	Céphalées, Sensations vertigineuses	Somnolence, Dysgueusie, Tremblements, Paresthésies, Hypoesthésies
Affections oculaires		Vision floue, Myodésopsies
Affections cardiaques		Bradycardie
Affections vasculaires		Bouffées vasomotrices, Bouffées de chaleur
Affections respiratoires		Toux, Sécheresse nasale, Congestion pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Nausées, Diarrhée, Vomissements	Douleurs abdominales, Constipation, Gêne abdominale, Sécheresse buccale, Dyspepsie, Douleur abdominale haute, Flatulences, Reflux gastro-oesophagien, Hématochézie, Nausée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit généralisé	Hyperhidrose, Prurit, Éruption cutanée, Urticaire, Alopécie, Éruption érythémateuse, Rash généralisé, Acné, Prurit allergique, Éruption maculo-papuleuse, Éruption papuleuse, Éruption prurigineuse
Affections musculo-squelettiques		Arthralgies, Spasmes musculaires, Dorsalgies, Gêne dans les membres, Cervicalgie
Affections du rein et des voies urinaires		Odeur anormale des urines
Affections des organes de reproduction		Prurit vulvo-vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Frissons, Douleur au site de perfusion, Phlébite au site de perfusion, Irritabilité, Pyrexie, Réaction liée à la perfusion, Œdème périphérique,
Investigations		Diminution de la force de préhension, Élévation des transaminases, Diminution du taux de leucocytes.

Effets indésirables d'intérêt particulier

Les oxazolidinones inhibent la synthèse protéique mitochondriale bactérienne et humaine. En conséquence, les effets indésirables liés à l'inhibition de la synthèse protéique mitochondriale tels que la myélosuppression, les neuropathies périphériques et optiques, et une acidose lactique, rapportées avec le linézolide, peuvent être observées avec le tédzolide.

Dans l'analyse groupée des données de laboratoires des deux études de phase III, la proportion de patients avec des paramètres hématologiques anormaux (anémie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopenie) a été généralement faible et similaire entre les groupes tédzolide et linézolide.

L'utilisation de phosphate tédzolide a été associée à une faible incidence d'élévation des enzymes hépatiques ALT, AST et de la phosphatase alcaline qui est similaire à ce qui est observé avec le linézolide.

Un cas de colite à *Clostridium difficile* considéré comme lié au traitement a été rapporté dans le groupe tédzolide.

Deux études (TR701 et TR701 101 110) ont été réalisées pour évaluer le risque de neuropathies périphériques et optiques qui a été observé avec le linézolide après une exposition de 21 jours. Dans l'ensemble, il n'y pas eu de différence entre le tédzolide et le linézolide dans les essais réalisés avec une durée maximale de traitement de 6 jours pour le tédzolide et 10 jours pour le linézolide, y compris dans les deux études de phase III (8 patients [1,2%] versus 5 patients [0,8%] selon la classification MedDRA).

Il est à noter que les neuropathies périphériques et optiques ont été principalement rapportées chez des patients traités par le linézolide pendant une durée plus longue (> 28 jours) que celle approuvée (10 à 14 jours, maximum 28 jours).

08.3 Plan de gestion des risques

SIVEXTRO fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) définissant les risques liés à l'utilisation du tédizolide.

Risques importants identifiés :

- Myélosuppression (diminution des plaquettes, de l'hémoglobine et des neutrophiles) ;
- Diarrhée à *Clostridium difficile*.

Risques importants potentiels :

- Syndrome sérotoninergique ;
- Neuropathie périphérique et neuropathie optique ;
- Acidose lactique ;
- Emergence de résistances (résistance croisée au linézolide et tédizolide en raison de mutations des protéines ribosomales (L3 et L4).

Informations manquantes :

- Données chez la femme enceinte ou allaitante ;
- Profil de tolérance lors d'une utilisation prolongée (> 7 jours) ;
- Traitement des patients présentant une immunodépression sévère ;
- Traitement des patients âgés, diabétiques et des patients présentant une infection polymicrobienne ;
- Potentiel d'induction de troubles du rythme chez des patients avec une maladie cardiaque préexistante ;
- Potentiel d'interaction médicamenteuse avec les substrats du CYP 3A4, avec les substrats de la BCRP (Breast Cancer Resistance Protein - protéine de résistance au cancer du sein), et d'inhibition du transporteur d'anions organiques (OATP1B1).

Le plan de pharmacovigilance prévoit la réalisation des 3 études suivantes :

- Une étude évaluant l'effet du tédizolide à long terme ;
- Une étude évaluant l'émergence d'une résistance croisée au linézolide et tédizolide en raison de mutations des protéines ribosomales (L3 et L4) ;
- Une étude évaluant le potentiel d'interaction médicamenteuse entre le midazolam et le tédizolide ;
- Une étude évaluant l'efficacité dans la population asiatique adulte.

Aucune mesure de minimisation des risques complémentaire à celles du RCP n'a été mise en place concernant les risques importants identifiés ou potentiels.

08.4 Résumé & discussion

L'efficacité du phosphate tédizolide (SIVEXTRO), administré à la dose de 200 mg x1/jour pendant 6 jours, a été évaluée dans deux études contrôlées de phase III (études TR 701-112 : ESTABLISH-1 et TR 701-113 : ESTABLISH-2) dont l'objectif principal était de démontrer sa non-infériorité vis-à-vis du linézolide, administré à la dose de 600 mg x2/jour pendant 10 jours, chez les patients atteints d'infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous.

Dans l'étude 112, les patients étaient traités uniquement par voie orale. Dans l'étude 113, les patients étaient traités par voie IV puis PO, mais la majorité a reçu seulement une dose IV de tédizolide et 2 doses IV de linézolide ; et il n'y avait pas de critère de gravité spécifique indiquant la nécessité d'une antibiothérapie IV dans cette étude. Les données reposent donc presque exclusivement sur l'administration par voie orale.

Le critère principal de jugement était le succès clinique évalué par l'investigateur à la visite post-traitement (7 à 14 jours après la fin du traitement) dans la population en intention de traiter (ITT) et dans la population cliniquement évaluable (CE).

La non-infériorité du tédizolide vis-à-vis du linézolide a été démontrée dans les deux études au seuil de non-infériorité prédéfini (borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les pourcentages de succès clinique (tedizolide – linézolide) supérieure à -10%, dans la population ITT et CE :

- étude 112 : 85,5% versus 86,0% (différence -0,5 ; IC95% [-5,8 ; 4,9]) dans la population ITT et 94,6% versus 95,4% (différence -0,8 [-4,4 ; 3,2]) dans la population CE.
- étude 113 : 88,0% versus 87,7% (différence 0,3 ; IC95% [-4,8 ; 5,1]) dans la population ITT et 92,4% versus 96,1% (différence -3,7 [-8,0 ; 0,0]) dans la population CE.

Concernant la tolérance, on observe que le profil de tolérance du tédizolide est comparable à celui du linézolide.

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 relevant d'un traitement par un antibiotique de la classe des glycopeptides (tel que la vancomycine) ou des oxazolidones (tel que le linézolide).

La population comporte essentiellement des infections peu graves (cellulites/érysipèles [environ 46%], plaies infectées [29%] et abcès cutanés majeurs [25%]). Les critères de non inclusion étaient très nombreux (cf. rubrique 8.1) et incluaient les patients souffrant de brûlures, les ulcères du pied diabétique infectés, les complications telles que les infections ostéo-articulaires ou nécrosantes, les sepsis, septicémies ou choc septique, et les patients immunodéprimés... Les signes généraux d'infection (présence des critères du SRIS⁸) n'ont été observés que chez 20-30% des patients selon les études.

Les germes étaient essentiellement des bactéries à Gram positif aérobies (99%), avec > 80% de staphylocoques. En cas d'infections dues à des staphylocoques résistants à la méticilline [SARM] (42% dans l'étude 112 et 27% dans l'étude 113), le succès clinique a été moins favorable avec le tédizolide qu'avec le linézolide dans les deux études dans la population microbiologiquement évaluable (93,6% [73/78] versus 98,7% [74/75] dans l'étude 112 ; et 88,6% [39/44] versus 95,1% [39/41] dans l'étude 113). Par ailleurs, en cas d'infections dues à des Staphylocoques avec CMI à la vancomycine > 1 µg/mL (seulement 12 sujets dans le groupe tédizolide et 11 sujets dans le groupe linézolide dans les deux études), la réponse a été également moins favorable avec le tédizolide qu'avec le linézolide (succès clinique : 91,7% versus 100% ; soit une différence de - 8,3% ; IC 95% [-24,0 ; -7,3]).

Il y a eu très peu d'infections dues à des streptocoques ou des entérocoques, et très peu d'infections mixtes (à Gram positif et négatif) nécessitant une antibiothérapie concomitante, le tédizolide et le linézolide n'étant pas actifs sur les bactéries à Gram négatif.

En conclusion, l'efficacité du tédizolide (200 mg x1/jour, par voie IV ou orale pendant 6 jours) a été démontrée dans le traitement des IBAPTM de type cellulites ou érysipèles, plaies infectées et abcès cutanés majeurs causées par les bactéries à Gram positif, essentiellement des staphylocoques. Les données sont actuellement insuffisantes pour évaluer son apport thérapeutique dans la prise en charge des infections cutanées et des tissus mous sévères et/ou dues à des bactéries à Gram positif multirésistantes relevant d'une antibiothérapie par le linézolide, en particulier dans les situations où l'usage de la vancomycine (actuel traitement de référence des infections graves à SARM) est souvent inadaptée, telles que les infections à SARM avec CMI à la vancomycine > 2 µg/mL (facteur prédictif d'échec à la vancomycine), ou dues à des souches de *Staphylococcus aureus* de sensibilité intermédiaire/hétérogène aux glycopeptides

⁸ SRIS défini comme : Température > 38°C ou < 36 °C, Rythme cardiaque > 90 pulsations par minute, Fréquence respiratoire > 20 respirations par minute, Taux de globules blancs ≥ 12 000/mm³, ou < 4 000/mm³ ou > 10% par rapport à la norme.

(GISA/hGISA), ainsi que les infections à entérocoques résistants à la vancomycine (VRE), malgré une sensibilité de ces souches au tédizolide *in vitro*.

Des mises en gardes ont été incluses dans le RCP concernant les limites des données cliniques et les effets indésirables d'intérêt particulier inclus dans le PGR. (Cf. rubrique 04.2. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

08.5 Programme d'études

➤ Etudes en cours dans le cadre du PGR

Etude	Objectifs	Préoccupations concernées	Avancement	Date de soumission
Traitement à long terme	Evaluation de la tolérance du phosphate de tédizolide suite à une administration prolongée dans le cas d'infections dues à des bactéries à Gram-positif.	Suivi de la tolérance sur le long terme et du risque de myélosuppression, de neuropathie et de toxicité sur le nerf optique.	Planifié	2018
Etude de suivi <i>in vitro</i>	Evaluation du potentiel d'émergence de résistances au phosphate de tédizolide sur des isolats cliniques à Gram-positif.	Suivi des résistances croisées au linézolide et au tédizolide médiée par les mutations de type L3 ou L4 du gène <i>csr</i>	Planifié	Annuellement pendant 5 ans : de 2016 à 2020
Etude d'interactions médicamenteuses	Suivi des interactions médicamenteuses chez des volontaires sains ayant reçu du midazolam et du phosphate de tédizolide sous forme orale.	Interaction médicamenteuse potentielle médiée par CYP3A4	Planifié	Rapport final : dernier trimestre de 2016

➤ Développements en cours ou à venir susceptibles de donner lieu à une demande d'extension d'indication :

Etude TR701-132, dans le « traitement des pneumonies nosocomiales causées par une bactérie à Gram positif ». Etude de phase III randomisée, en double aveugle, de non-infériorité versus linézolide. Nombre de patients : 726 patients.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

SIVEXTRO (tédezolide) est indiqué dans le traitement des « infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez les adultes ».

Il s'agit d'un médicament à prescription hospitalière, ciblant les infections sévères nécessitant une hospitalisation et une antibiothérapie par voie intraveineuse et/ou orale.

Le traitement habituel de ces infections comporte en général 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).

Place de SIVEXTRO

Le tédezolide peut être proposé dans les infections sans notion de gravité⁹, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée (infections suppuratives) et que la résistance

⁹ Les critères de non inclusion dans les essais étaient très nombreux (cf. rubrique 8.1) et incluaient les patients souffrant de brûlures, les ulcères du pied diabétique infectés, les complications telles que les infections ostéo-articulaires ou nécrosantes, les sepsis, septicémies ou chocs septiques, et les patients immunodéprimés...

à la métilcilline est prouvée ou fortement suspectée. Il a l'avantage d'être aussi efficace en dose unique journalière pendant 6 jours qu'un traitement par le linézolide en 2 prises journalières pendant 10 jours. En revanche, en cas d'IBAPTM graves et/ou due à des bactéries multirésistantes l'efficacité sera potentiellement moins bonne que celle du linézolide en raison de la moindre efficacité dans les essais cliniques chez les patients ayant une infection prouvée à staphylocoques résistants à la métilcilline et/ou avec CMI à la vancomycine > 1 µg/mL. Le tédizolide n'est pas moins bien toléré que le linézolide et ne nécessite pas de surveillance des concentrations plasmatiques et de la fonction rénale.

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 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 de dermohypodermes bactériennes et de fasciites nécrosantes.

▀ Les spécialités SIVEXTRO entrent dans le cadre d'un traitement curatif des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM).

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important dans les infections peu graves (érysipèles/cellulites non nécrosantes, plaies infectées et abcès cutanés majeurs), principalement à staphylocoques, y compris les staphylocoques résistants à la métilcilline. Dans les formes plus graves requérant une hospitalisation en unité de soins intensifs ou réanimation et/ou dues à des bactéries multirésistantes, le rapport efficacité/effets indésirables reste à préciser.

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

▀ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

▀ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique des infections de la peau et des tissus mous, dans la population des patients relevant d'un traitement par SIVEXTRO est faible compte tenu du nombre vraisemblablement restreint de patients concernés.

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. Dans les infections cutanées de la peau et des tissus mous, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de SIVEXTRO sur la réduction de la morbidité par rapport aux thérapeutiques utilisées en pratique actuelle, au vu des données disponibles (études de non-infériorité).

La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée, en particulier du fait que ces études ont inclus un faible pourcentage de patients ayant des infections sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes.

Compte tenu de ces éléments, SIVEXTRO ne représente donc pas une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour SIVEXTRO dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SIVEXTRO est important dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) uniquement chez les patients adultes ayant des infections sans notion de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée

(infections suppuratives) et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En dépit de la simplification du schéma d'administration par rapport au linézolide, compte tenu :

- de son profil d'activité *in vitro*, d'efficacité et de tolérance comparable à celui du linézolide ;
- et de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique et de la tolérance dans les infections cutanées sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes,

la Commission considère que SIVEXTRO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au linézolide dans la prise en charge des IBAPTM chez les adultes.

010.3 Population cible

La population de patients susceptibles de bénéficier de SIVEXTRO est celle des adultes ayant une infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous (IBAPTM), sans caractère de gravité. Cette indication fait référence à différents types d'infections pour lesquelles l'épidémiologie n'est pas bien connue.

L'incidence estimée de l'érysipèle varie de 10 à 190/100 000 habitants/an, les complications (abcès, toxidermie à la pénicilline, septicémies) étant exceptionnelles. Celle des dermo-hypodermes bactériennes nécrosantes et de fasciites nécrosantes semble être en augmentation (en particulier les formes ou est isolés un streptocoque), mais reste relativement faible (3,5/100 000 aux USA en 2001)³.

SIVEXTRO est un médicament à prescription hospitalière, ciblant les infections nécessitant un traitement par voie parentérale ou orale.

Selon les données de la base nationale PMSI-MCO (ATIH 2011), le nombre de séjours hospitaliers pour « Infections de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané - codes CIM-10 : L00 à L08 » serait de 106 423 pour l'année 2011, dont un quart environ pourrait être constitué de formes dites compliquées (avis d'expert), soit environ 25 000 patients.

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir SIVEXTRO IV/PO sera très restreint compte tenu du pourcentage assez faible de patients qui seraient plus particulièrement éligibles pour ce traitement (patients adultes ayant une infections sans notion de gravité, pour les lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée). Il n'y a pas de donnée permettant d'estimer cette population.

ANNEXE 1 : Evolution de la terminologie des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous

	<p align="center">Définition d'une infection compliquée de la peau et des tissus mous</p> <p align="center">Recommandations FDA de 1998</p>	<p align="center">Définition d'une infection aigue de la peau et des tissus mous</p> <p align="center">Recommandations FDA de 2013</p>
<p>Caractéristiques des patients inclus dans les essais cliniques</p>	<p>Infections impliquant les tissus profonds ou nécessitant une intervention chirurgicale. Cette définition comprend les infections nécrosantes des tissus cutanés et sous cutanés.</p> <p><u>Exemples :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - abcès cutanés majeurs - plaies infectées : <ul style="list-style-type: none"> - infection du site opératoire - ulcères infectés - infections du pied diabétique - brûlures - morsures d'animaux - fasciites nécrosantes <p>Il n'y a aucune exigence de taille minimale.</p>	<p>Conditions listées ci-dessous avec une surface de lésion minimale d'environ 75 cm² :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cellulites/érysipèles, - infections de plaies, - abcès cutanés majeurs. <p>Infections aiguës seulement.</p> <p>Agents pathogènes responsables spécifiées dans la définition : bactéries Gram + (incluent les SARM) et Gram -.</p> <p><u>Exclusion des études cliniques :</u> les infections aiguës nécessitant un traitement complexe (pied diabétique, brûlure infectée, fasciites nécrosantes, ulcères infectés).</p>