

## SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**DORIBAX** (doripénème), carbapénème par voie intraveineuse**Moyen thérapeutique supplémentaire utile face à des infections dues à des bactéries Gram – multi-résistantes, comme *Pseudomonas***

## L'essentiel

- ▶ DORIBAX est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines (classe des carbapénèmes) indiqué chez l'adulte dans les infections suivantes :
  - Pneumonies nosocomiales (incluant les pneumonies acquises sous ventilation mécanique) ;
  - Infections intra-abdominales compliquées ;
  - Infections des voies urinaires compliquées.
- ▶ Les carbapénèmes sont des antibiotiques à très large spectre dont l'usage doit être réservé au traitement des infections nosocomiales dues à des bactéries multi-résistantes.
- ▶ DORIBAX semble comparable aux autres carbapénèmes (imipénème, méropénème) en terme d'efficacité et de tolérance. Cependant, les données cliniques d'efficacité de DORIBAX dans les infections sévères ou dues à des bactéries multi-résistantes sont limitées.

## Stratégie thérapeutique

## ■ Pneumonies nosocomiales

## Antibiothérapie probabiliste des pneumonies nosocomiales (PN)

PN précoces*	Sans antibiothérapie préalable	Avec antibiothérapie préalable
	<b>Monothérapie</b> Céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> génération ou amoxicilline-acide clavulanique	<b>Bithérapie</b> <i>Suspicion de bactérie Gram –</i> : [β-lactamine antipyocyanique <sup>1</sup> ] + [aminoside ou ciprofloxacine]
PN tardives*	Non sévère	Sévère
	- <i>Suspicion de bactérie Gram –</i> : [β-lactamine antipyocyanique <sup>1</sup> ] + [aminoside ou ciprofloxacine] - <i>Suspicion de cocci Gram +</i> : glycopeptide <sup>3</sup>	<b>Trithérapie</b> [β-lactamine antipyocyanique <sup>1,2</sup> ] + [aminoside ou ciprofloxacine] + glycopeptide/linézolide

\* Classées selon leur délai de survenue par rapport au jour d'hospitalisation. Avant le 5<sup>e</sup> jour (PN précoces), les bactéries responsables proviennent de la flore endogène (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, staphylocoques méti-S, *Escherichia coli*). Au delà (PN tardives), la flore exogène, hospitalière, s'y ajoute (*Pseudomonas sp.*, *Acinetobacter sp.*, staphylocoques méti-R, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Serratia sp.*).

1. β-lactamine antipyocyanique : ceftazidime, céfépime, pipéracilline-tazobactam.

2. L'imipénème peut être ajouté aux molécules sus-citées.

3. L'association quinupristine-dalfopristine pourrait représenter une alternative.

DORIBAX peut être positionné au même niveau que l'imipénème en raison de son spectre d'activité *in vitro* et des données cliniques. Cependant, les données cliniques sont limitées dans les formes sévères (score Apache II > 20) ou dues à des bactéries multi-résistantes. Aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant un pronostic sévère (choc septique associé, détresse respiratoire, terrain sous-jacent précaire : immunodépression, mucoviscidose, neutropénie sévère ...).

## ■ Infections intra-abdominales compliquées et infections urinaires compliquées

Le traitement habituel comporte des antibiotiques adaptés aux bactéries identifiées ou probablement en cause. La place de DORIBAX est à l'heure actuelle difficile à préciser du fait de la documentation insuffisante de son efficacité clinique dans les infections sévères et/ou dues à des bactéries multi-résistantes.

Dans les indications de l'AMM, DORIBAX serait plus particulièrement réservé aux patients requérant un traitement par voie intra-veineuse, en cas d'infections à bactéries multi-résistantes sensibles au doripénème et notamment lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique.

## Données cliniques

### ■ Efficacité

- ▶ Dans le traitement des pneumonies nosocomiales (PN), DORIBAX s'est montré non-inférieur à la pipéracilline-tazobactam dans les PN précoces et à l'imipénème dans les PN tardives. Cependant, les données cliniques sont limitées dans les formes sévères (score Apache II > 20) ou dues à des bactéries multi-résistantes ; elles sont absentes (critères de non-inclusion) chez les patients ayant un pronostic sévère (choc septique associé, détresse respiratoire, terrain sous-jacent précaire : immunodépression, mucoviscidose, neutropénie sévère ...).
- ▶ Dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées, DORIBAX s'est montré non-inférieur au méropénème. Cependant, environ 90 % des patients inclus dans les études avaient un faible niveau de gravité (score APACHE II < 10).
- ▶ Dans le traitement des infections urinaires compliquées, DORIBAX s'est montré non-inférieur à la lévofloxacine (250 mg/jour) sur le taux de guérison bactériologique défini comme une éradication après 5 à 11 jours de traitement de tous les uropathogènes identifiés à l'inclusion. Cependant, les données sont limitées dans les pyélonéphrites aiguës compliquées. De plus, la dose de lévofloxacine utilisée (250 mg/jour) a été inférieure à celle recommandée en France dans les pyélonéphrites aiguës (500 mg/jour).
- Les différentes études n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables inattendus par rapport aux autres antibiotiques de la classe des carbapénèmes. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des troubles digestifs (diarrhée, nausées) et des céphalées.

## Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par DORIBAX est important.
- En l'état actuel des données, DORIBAX n'a pas démontré d'amélioration du service médical rendu\*\* par rapport aux thérapeutiques utilisées dans la prise en charge actuelle des pneumonies nosocomiales ainsi que des infections intra-abdominales et urinaires compliquées (ASMR V).

DORIBAX constitue un moyen thérapeutique supplémentaire utile de la classe des carbapénèmes permettant d'élargir les possibilités thérapeutiques face à des bactéries à Gram négatif multi-résistantes comme le pseudomonas.

- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

