

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 novembre 2015

Oritavancine

ORBACTIV 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
B/3 flacons en verre de type I de 50 ml à usage unique (CIP : 34009 550 087 2 9)

Laboratoire THE MEDICINES COMPANY FRANCE SAS

Code ATC	J01XA05 (antibiotique de la classe des glycopeptides)
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 d'un certain degré 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.</p>
ASMR	<p>En dépit de la simplification du schéma d'administration par rapport à la vancomycine et aux autres traitements actuellement approuvés pour le traitement des IBAPTM chez l'adulte, 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 de la vancomycine; • 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 qu'ORBACTIV n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la vancomycine dans la prise en charge des IBAPTM chez les adultes.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>Dans le traitement des IBAPTM</u>, l'oritavancine ne peut être proposé qu'en situation d'indication formelle de l'utilisation d'un glycopeptide, <u>uniquement</u> chez les patients adultes ayant des infections d'un certain degré de gravité, pour les lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée (infections suppuratives) et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée. La longue demi-vie du produit (environ 10 jours) le rend attrayant, avec un traitement monodose simple et une possibilité de séjour hospitalier écourté, cependant d'impact non-évalué. L'impact de cette caractéristique en termes de tolérance (persistance prolongée du produit en cas d'effet indésirable) et de résistance n'est pas apprécié pour le moment. Les cas rapportés de survenue d'abcès secondaires ou d'ostéomyélites (infections osseuses par voie hématogène) justifient une surveillance prospective de l'utilisation du produit.</p> <p>Aussi, l'utilisation de l'oritavancine dans cette situation devrait se concevoir dans des circonstances spéciales, notamment lorsque les alternatives sont jugées inappropriées.</p>
Recommandations	<p>Compte tenu des caractéristiques du produit (longue demi-vie) et des incertitudes actuelles sur l'efficacité clinique et la tolérance en cas d'infections cutanées sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 19 mars 2015 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière
Classification ATC	J : Anti infectieux généraux à usage systémique J01 : Antibactérien à usage systémique J01X : Autres antibiotiques J01XA : Antibiotiques glycopeptides J01XA05 : Oritavancine

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité ORBACTIV (oritavancine) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

L'oritavancine est un nouvel antibiotique glycopeptidique, dérivé semi-synthétique de la vancomycine, ayant une activité bactéricide sur les bactéries à Gram positif, y compris le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). Il s'agit d'un antibiotique ayant une activité concentration-dépendante, au contraire des bêtalactamines et des glycopeptides qui sont des antibiotiques temps-dépendants.

Son AMM actuelle est restreinte au traitement « des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez les adultes », par voie IV.

ORBACTIV permet une simplification thérapeutique (une seule administration en perfusion IV de 3 heures) par rapport aux autres glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) ou aux autres traitements actuellement approuvés pour le traitement des IBAPTM chez l'adulte, en raison de sa longue demie-vie (environ 245 h).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ORBACTIV est indiqué dans le traitement d'infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez les adultes (Voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

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

04 POSOLOGIE ET MISES EN GARDES

04.1 Posologie

« 1 200 mg administrés en une seule dose sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée de 3 heures.

Populations particulières :

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2 du RCP). La pharmacocinétique de l'oritavancine n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. **L'oritavancine n'est pas éliminée par hémodialyse.**

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Classe B selon la classification de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2 du RCP). La pharmacocinétique de l'oritavancine n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Classe C selon la classification de Child-Pugh).

Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance d'ORBACTIV chez l'enfant et l'adolescent (< 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible dans cette population. »

04.2 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Selon le RCP en vigueur,

« Réactions d'hypersensibilité

Des cas de réactions d'hypersensibilité sévères ont été rapportés avec l'utilisation de l'oritavancine. En cas de réactions d'hypersensibilité aiguë durant une perfusion d'oritavancine, il faut interrompre immédiatement l'oritavancine et prendre des mesures appropriées.

Aucune donnée n'est disponible concernant la réaction croisée entre l'oritavancine et les autres glycopeptides, notamment la vancomycine. Avant d'utiliser l'oritavancine, il est important d'établir si le patient présente des antécédents de réactions d'hypersensibilité aux glycopeptides (p. ex. vancomycine, télavancine). En raison du risque d'hypersensibilité croisée, il convient de surveiller étroitement les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux glycopeptides pendant et après la perfusion.

Réactions liées à la perfusion

L'oritavancine est administrée par perfusion intraveineuse pendant une durée de 3 heures afin de minimiser le risque de survenue de réactions liées à la perfusion. L'oritavancine peut occasionner des réactions liées à la perfusion telles qu'un prurit, une urticaire ou des bouffées vasomotrices. Si des réactions surviennent, il conviendra d'arrêter ou de ralentir la perfusion afin d'atténuer la réaction (voir rubrique 4.8 du RCP).

Nécessité d'administrer d'autres agents antibactériens

L'oritavancine est active uniquement contre des bactéries à Gram positif (voir rubrique 5.1 du RCP). Dans le cas d'infections mixtes où l'on suspecte la présence de bactéries à Gram négatif et/ou certains types de bactéries anaérobies, il convient d'administrer l'oritavancine en même temps qu'un ou plusieurs agent(s) antibactérien(s) approprié(s).

Utilisation concomitante de la warfarine

La coadministration de l'oritavancine et de la warfarine peut engendrer une plus grande exposition à la warfarine [résultant en une augmentation de 31 % de l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de la warfarine], et un plus grand risque d'hémorragie (voir rubrique 4.5). L'oritavancine doit être utilisée chez les patients recevant un traitement à long terme par warfarine uniquement si les bénéfices escomptés sont supérieurs au risque hémorragique ; ces patients doivent être fréquemment surveillés afin de détecter tout signe éventuel d'hémorragie.

Il a été montré que l'oritavancine prolonge artificiellement le temps de prothrombine (TP) et le rapport normalisé international (INR) pendant 24 heures au plus, ce qui signifie que la surveillance de l'effet anticoagulant de la warfarine n'est pas fiable pendant 24 heures au plus suivant l'administration d'une dose d'oritavancine.

Interférence avec les tests de la coagulation

Il a été montré que l'oritavancine prolonge artificiellement l'aPTT pendant 48 heures et le TP et l'INR pendant 24 heures par fixation aux réactifs à base de phospholipides qui activent la coagulation dans les tests de laboratoire sur la coagulation couramment utilisés et par inhibition de leur action. Chez les patients dont l'aPTT doit être surveillé durant les 48 heures suivant l'administration de l'oritavancine, il convient d'envisager d'effectuer un test sur la coagulation ne dépendant pas des phospholipides, par exemple un dosage du Facteur Xa (chromogène) ou d'un autre anticoagulant n'impliquant pas la surveillance de l'aPTT.

Il est attendu que l'oritavancine affecte le temps de céphaline activé (TCA) puisque des réactifs à base de phospholipides sont également utilisés dans ce test sur la coagulation. Bien que l'oritavancine ait affecté certains tests pour surveiller la coagulation, aucun effet connu sur le système de la coagulation n'a été observé.

Diarrhée associée à *Clostridium difficile*

Des cas de colites associées aux antibactériens et de colites pseudo-membraneuses ont été rapportés avec l'oritavancine ; leur sévérité peut varier d'une diarrhée légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée après avoir reçu l'oritavancine (voir rubrique 4.8 du RCP). Dans de telles circonstances, l'utilisation de traitements symptomatiques et l'administration d'un traitement spécifique vis-à-vis de *Clostridium difficile* doivent être envisagées.

Surinfection

L'utilisation d'agents antibactériens peut augmenter le risque de prolifération de microorganismes non sensibles. Si une surinfection se produit, il convient de prendre les mesures appropriées.

Ostéomyélite

Dans des essais cliniques de Phase 3 menés dans les IBAPTM, le nombre de cas d'ostéomyélite rapportés était plus élevé dans le bras traité par oritavancine que dans celui traité par vancomycine (voir rubrique 4.8 du RCP).

Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe ou symptôme évocateur d'ostéomyélite après l'administration d'oritavancine. Si une ostéomyélite est suspectée ou diagnostiquée, il convient d'instaurer une autre antibiothérapie appropriée.

Abcès

Dans des essais cliniques de Phase 3, un nombre légèrement plus élevé de cas d'abcès d'apparition nouvelle a été rapporté dans le bras traité par l'oritavancine, comparé à celui traité par la vancomycine (4,6 % versus 3,4 %, respectivement) (voir rubrique 4.8 du RCP). Si de tels abcès surviennent, il convient de prendre les mesures appropriées.

Limites des données cliniques

Dans les deux principaux essais menés dans les IBAPTM, les types d'infections traités se limitaient aux cellulites, à des abcès et des infections de plaies. Aucun autre type d'infections n'a été étudié. Dans les études cliniques, l'expérience est limitée chez des patients présentant des bactériémies, des maladies vasculaires périphériques ou des neutropénies, chez des patients immunodéprimés, chez des patients de plus de 65 ans et chez des patients présentant des infections dues à *S. pyogenes*. »

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 [cellulitis ou erysipelas pour les anglo-saxons] ; il n'existe pas de nécrose et les lésions n'atteignent pas l'aponévrose superficielle ;
- 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 ;

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 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 concernant 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 lipopetide 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 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.

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

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/>

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Tableau 2 : 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
TARGOCID (Téicoplanine) (IV / IM)	oui Glycopeptides	IcPTM chez les adultes et les enfants dès la naissance.	SMR : important ASMR : Non précisé	Oui
SANOFI-AVENTIS Vancomycine (Génériques uniquement) (IV)		Infections sévères à staphylocoques, y compris les staphylocoques résistants à la pénicilline, à streptocoques (y compris l'entérocoque); ou chez les sujets allergiques aux bêta -lactamines.	SMR : important ASMR : Sans objet	Oui
ZYVOXID (Linézolide) (IV et orale) PFIZER HOLDING FRANCE	non 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.	12/12/2001 <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.	
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 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.	Oui

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

DCI	Nom commercial (laboratoire)
Penicilline sensible aux pénicillines	
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 bêta-lactamase	
Amoxicilline+ acide clavulanique	AUGMENTIN® (GLAXOSMITHKLINE), CIBLOR® (PIERRE FABRE MEDICAMENT)
Pipéracilline-Tazobactam	TAZOCILLINE® (PFIZER HOLDING FRANCE)
Carbapénème	
Imipénème/cilastatine	TIENAM® (MSD FRANCE)

07.2 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 de l'oritavancine *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 glycopeptide (vancomycine, teicoplanine appartenant à la même classe pharmacothérapeutique), oxazolidinone (linézolide), et lipopeptide cyclique (daptomycine) ou céphalosporine (ceftaroline).

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

08.1 AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	Oui (date)/Non	Indications et condition(s) particulières
U.E	Oui (19/03/2015)	Infections aiguës de la peau et des tissus mous (IAPT) chez l'adulte.
Etats-Unis	Oui (6/08/2014)	Infections de la peau ou des tissus mous dues ou suspectées être dues à des souches sensibles des espèces bactériennes à Gram positif suivantes : <i>Staphylococcus aureus</i> (méthicilline-sensible [SAMS] et méthicilline-résistant [SAMR]) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus dysgalactiae</i> <i>Streptococcus anginosus</i> (groupe) (dont <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> , et <i>S. constellatus</i>) <i>Enterococcus faecalis</i> (souches sensibles à la vancomycine uniquement) .

08.2 Prise en charge a l'étranger

Sans objet

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données présentées sont principalement :

- une étude de phase II : étude de recherche de dose (TAR-ORI-SD001 ou SIMPLIFI)⁷ ayant évalué 3 posologies (1200 mg en dose unique, 200 mg en dose quotidienne pendant 3-7 jours, et 800 mg à J1 plus une dose optionnelle de 400 mg à J5). Les résultats de cette étude ont permis de retenir le schéma d'administration en dose unique.
- deux études de phase III : études TMC-ORI-10-01 (SOLO-I)⁸ et TMC-ORI-10-02 (SOLO-II)⁹, ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'oritavancine (IV) à celles de la vancomycine (IV).

09.1 Efficacité

Les données cliniques d'efficacité et de tolérance de l'oritavancine s'appuient principalement sur deux études de phase III, contrôlées versus vancomycine, randomisées, en double-aveugle, chez des patients ayant des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM). Ces deux études sont de méthodologie identique.

- Méthodologie.

	Etude TMC-ORI-10-01 (SOLO-I)	Etude TMC-ORI-10-02 (SOLO-II)
Cadre et lieu des études	46 centres dans 9 pays (23 aux USA) Date : 12 janvier 2011 au 30 novembre 2012.	32 centres dans 10 pays (11 aux USA). Date: 11 janvier 2011 au 14 juin 2012
	Les deux études ont inclus au moins un site en Inde, Israël, Mexique, Roumanie, Russie, Espagne et Ukraine. SOLO-I avait également inclus un site en Allemagne, tandis SOLO-II a inclus un site au Canada et en Argentine.	
Objectifs des études	Démontrer la non-infériorité d'une dose intraveineuse unique d'oritavancine par rapport à la vancomycine administrée par voie intraveineuse toutes les 12 heures pendant 7 à 10 jours pour le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous.	
Méthode	Etude de non-infériorité (seuil delta 10%), randomisée, double aveugle, double placebo. La randomisation (1 : 1) était stratifiée selon la zone géographique (Amérique du Nord, Amérique du Sud, Europe de l'Est, Europe de l'Ouest et Asie) et par centre, et en fonction de la présence ou non d'un diabète.	
Traitements à l'étude	- Oritavancine : 1200 mg (IV pendant 3 h), puis deux perfusions quotidiennes de placebo pendant 7 à 10 jours, - Vancomycine : 1 g ou 15 mg/kg (IV pendant 3 h) à J1, puis 1 g ou 15 mg/kg (IV pendant au moins 60 min) toutes les 12 h pendant 7 à 10 jours. Après J1 la dose de vancomycine était ajustée par le pharmacien/la personne désignée, informée de la nature du traitement administré, en fonction de la CICr estimée, de l'état clinique du patient, et/ou des concentrations plasmatiques de vancomycine.	
Traitements concomitants	Pour les patients ayant des infections mixtes, un traitement complémentaire par aztréonam et/ou métronidazole était autorisé.	

⁷ Dunbar LM, Milata J, McClure T, Wasilewski MM; SIMPLIFI Study Team. Comparison of the efficacy and safety of oritavancin front-loaded dosing regimens to daily dosing: an analysis of the SIMPLIFI trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:3476-84.

⁸ Corey GR, Kabler H, Mehra P, et al for the SOLO I Investigators. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med* 2014;370:2180-90.

⁹ Corey GR, Good S, Jiang H et al. SOLO II Investigators. Single-dose oritavancin versus 7-10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study. *Clin Infect Dis* 2015;60:254-62.

Durée de suivi	60 jours
Principaux critères d'inclusion	<p>Homme ou femme âgé d'au moins 18 ans.</p> <p>Diagnostic d'IBAPTM due ou suspectée être due à une bactérie pathogène à Gram positif et nécessitant au moins 7 jours de thérapie intraveineuse.</p> <p>IBAPTM correspondant à l'une des infections suivantes :</p> <p>a) Infection des plaies d'origine traumatique ou chirurgicale caractérisée par un écoulement de pus avec érythème, œdème et/ou induration sur une surface minimale de 75 cm². Début de l'infection dans les 7 jours précédant la randomisation et pas plus tard que 30 jours après le traumatisme ou l'acte chirurgical</p> <p>b) Cellulite/érysipèle : infection cutanée diffuse caractérisée par des zones étendues avec érythème, œdème, et/ou induration sur une surface minimale de 75 cm². Survenue de la cellulite dans les 7 jours précédant la randomisation.</p> <p>c) Abscessus cutané majeur : infection caractérisée par un amas de pus dans le derme ou plus en profondeur et accompagnée d'un érythème, d'un œdème, et/ou d'une induration sur une surface minimale de 75 cm².</p> <p>L'IBAPTM devait s'accompagner d'au moins deux des signes et symptômes suivants : un écoulement de pus, un érythème, une fluctuation, une chaleur locale, un œdème/une induration, une douleur ou une sensibilité à la palpation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Et au moins l'un des signes d'inflammation systémique suivants : adénopathie satellite sensible ou douloureuse, augmentation (> 38,0°C) ou diminution (< 36,0°C) de la température corporelle, augmentation du nombre de leucocytes (>10 000 cellules/µL), protéine C-réactive (CRP) > limite supérieure de la normale.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Infections documentées ou suspectées être dues à une bactérie pathogène à Gram négatif, - Infections du pied diabétique, - infection concomitante à un autre site ne correspondant pas à une lésion secondaire de l'IBAPTM, brûlures infectées, - infection primaire résultant d'une affection cutanée pré-existante associée à des manifestations inflammatoires, - ulcère de décubitus ou ulcère cutané chronique ou ulcère ischémique dans le cadre d'une pathologie vasculaire périphérique (artérielle ou veineuse), - infection suspectée ou documentée à <i>Clostridium</i>, - Infections dues à une bactérie à Gram positif dont la croissance est inhibée par une CMI de vancomycine > 2 µg/mL ou dont le traitement par des glycopeptides a déjà échoué, - infections sur cathéter, - traitement immunosuppresseur systémique, neutropénie, dernier taux connu de CD4 < 200 cellules/µL chez les patients atteints de SIDA, - patient souffrant d'une maladie grave ou menaçant le pronostic vital (par ex : endocardite) susceptible d'interférer ou de biaiser l'évaluation de l'IBAPTM, - Antécédents de réactions d'hypersensibilité aux glycopeptides ou à l'un des excipients (note : les patients qui avaient déjà présenté des réactions de type histaminique liées à la perfusion d'un glycopeptide n'étaient pas exclus), - Patients recevant un anticoagulant impliquant la surveillance du temps de céphaline activé
Critère de jugement principal	<p>Réponse clinique précoce à la visite d'Evaluation Clinique Précoce (ECE) (48-72 heures après le début du traitement à l'étude), définie comme suit :</p> <p>Un patient était considéré comme ayant répondu au traitement avec succès si l'ensemble des trois critères suivants était satisfait :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de la propagation de la lésion ou réduction de la taille de la lésion initiale - Absence de fièvre - Absence de nécessité d'une antibiothérapie de secours <p>Un patient était considéré en échec du traitement si l'un ou plusieurs des événements suivants étaient survenus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Décès (toutes causes confondues) au cours des 72 premières heures, - Fièvre, définie par un ou plusieurs relevés de température buccale ≥ 37,7°C, à n'importe quel moment, entre 48 et 72 heures après le début du traitement, - Propagation de la lésion définie par l'augmentation de sa taille (longueur, largeur, ou surface de la rougeur, de l'œdème et/ou de l'induration entre 48 et 72 heures par rapport à la taille déterminée initialement). Les patients dont la surface de la lésion était réduite d'au moins 20% bien que la longueur ou la largeur de leur lésion soient plus importantes qu'à l'état basal n'étaient pas considérés en échec du traitement. - Administration d'une antibiothérapie de secours au cours des 72 premières heures - Une intervention chirurgicale supplémentaire non planifiée au cours des 72 premières heures.

Critères secondaires (notamment)	<ul style="list-style-type: none"> - Guérison clinique évaluée par l'investigateur à la visite PTE (c'est-à-dire 7 à 14 jours après la fin du traitement à l'étude) dans la population mITT et CE (critère principal pour l'EMA). - Diminution de la surface de la lésion $\geq 20\%$ par rapport à l'état basal à la visite ECE dans la population mITT. - Maintien de la réponse clinique observée à la fin de la période de traitement lors de la visite PTE dans la population mITT. - Réponse microbiologique à la visite post-traitement traitement
Taille des échantillons	<p>Pour le critère principal d'évaluation de l'efficacité (c'est-à-dire le critère recommandé par la FDA), il était prévu que les taux de réponse atteindraient 75% dans les deux groupes de traitement. Un échantillon d'environ 960 patients (480 par groupe de traitement) devait permettre de rejeter l'hypothèse nulle avec une puissance d'au moins 90% et un risque alpha unilatéral de 0.025. Cette taille d'échantillon offrait aussi une puissance d'au moins 90% pour démontrer la non-infériorité en termes de guérison clinique à la visite PTE d'évaluation de l'efficacité (critère principal de l'EMA), avec un risque alpha unilatéral de 0.025, en supposant un taux de guérison clinique de 65% dans les deux groupes de traitement de la population mITT. L'inclusion des patients devait se poursuivre jusqu'à ce qu'environ 175 patients ayant une infection à SARM aient été inclus.</p>
Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse ITT : ensemble des patients randomisés. - Analyse mITT: ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. - Analyse CE : ensemble des patients de la population mITT qui ont satisfait aux critères d'inclusion/d'exclusion, reçu la totalité du traitement fixé par la randomisation (pendant au minimum 7 jours), et examiné par l'investigateur pour l'évaluation de la guérison clinique à la visite PTE. - Analyse ITT Microbiologique (MITT) : ensemble des patients ayant des bactéries à Gram-positif connues comme étant impliquées dans les IBAPTM. - Analyse des patients microbiologiquement évaluable (ME) : patients compris à la fois dans l'analyse MITT et dans l'analyse CE. <p>Les analyses principales d'efficacité ont été réalisées dans la population mITT, en considérant les données manquantes comme des échecs. Des analyses de sensibilité ont été réalisées en excluant les données manquantes et en considérant les données manquantes comme des succès.</p> <p>Les principaux critères secondaires ont fait l'objet, comme le critère principal d'évaluation de l'efficacité, d'une analyse sur la population mITT. Les taux de guérison clinique évaluée par l'investigateur à la visite PTE (critère principal recommandé par l'EMA) et la diminution de la surface de la lésion $\geq 20\%$ par rapport à l'état basal à la visite ECE étaient des critères pré-spécifiés pour une analyse de la non-infériorité, alors que le maintien de la réponse clinique à la visite PTE n'était pas un critère pré-spécifié pour ce type d'analyse.</p> <p>L'oritavancine était considérée comme non-inférieure à la vancomycine si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les pourcentages de succès clinique (oritavancine – vancomycine) était supérieure à -10%. Si la non-infériorité de l'oritavancine était déclarée, la supériorité était testée avec le même intervalle de confiance bilatéral à 95% et une limite inférieure de 0%.</p>

Résultats :

Les effectifs des populations d'analyse sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : Description des populations d'analyse dans les études SOLO-I et SOLO-II

	Etude SOLO-I (N = 954)		Etude 113 (N = 1005) Traitement IV/PO	
	Oritavancine N (%)	Vancomycine N (%)	Oritavancine N (%)	Vancomycine N (%)
Patients ayant reçu au moins une dose de traitement	475 (100)	479 (100)	503 (100)	502 (100)
Patients ayant terminé l'étude	433 (91,2)	423 (88,3)	455 (90,5)	446 (88,8)
Arrêts prématurés	42 (8,8)	56 (11,7)	48 (9,5)	56 (11,2)
EI	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	0
Perdus de vue	21 (4,4)	32 (6,7)	28 (5,6)	36 (7,2)
Retraits consentements	16 (3,4)	20 (4,2)	14 (2,8)	15 (3,0)
Décès	1 (0,2)	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
Autres	3 (0,6)	0 (0)	4 (0,8)	3 (0,6)
Population d'analyse de l'efficacité, N (%)				
Population ITT	483 (100)	485 (100)	509 (100)	510 (100)
Population mITT	475 (98,3)	479 (98,8)	503 (98,8)	502 (98,4)
Population CE	394 (81,6)	397 (81,9)	427 (83,9)	408 (80,0)
Population MITT	244 (50,5)	242 (49,9)	285 (56,0)	296 (58,0)
Population ME	201 (41,6)	201 (41,4)	246 (48,3)	247 (48,4)

Les pourcentages sont calculés par rapport au nombre de patient ITT

Dans les deux études, les caractéristiques démographiques et médicales étaient comparables dans les groupes oritavancine et vancomycine. L'âge médian des patients inclus était d'environ 45 ans (18 à 93 ans ; ≥ 65 ans, 8% ; ≥ 75 ans, 1,7%) et la majorité était des hommes (SOLO-I, 63% ; SOLO-II, 68%). La plupart des patients ont été inclus en Amérique du Nord (59 %), en Asie (27%) et en Europe de l'Est (10%). Les infections traitées étaient des cellulites non nécrosantes ou érysipèles (SOLO-I 50% ; SOLO-II 30%), des plaies infectées (SOLO-I 20% ; SOLO-II 36%) et des abcès cutanés majeurs (environ 30% dans chaque étude). Une fièvre (température $\geq 38^{\circ}\text{C}$) a été rapportée chez environ 20% des patients, et le pourcentage de patients ayant un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS)¹⁰ a été d'environ 17%. Peu de patients étaient bactériémiques, diabétiques ou immunodéprimés à l'inclusion.

Le staphylocoque doré a été le germe le plus fréquemment isolé et la majorité des infections a été monomicrobienne (Tableau 5). Les CMI de la vancomycine ne dépassaient pas 1 mg/L pour *S. aureus*. Moins de 10% des patients ont reçu de l'aztréonam et/ou du métronidazole.

¹⁰ 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 $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg aux gaz du sang, GB $< 4000/\text{mm}^3$ ou plus de 10% de formes immatures.

Tableau 5 : Germes les plus fréquemment isolés (Population MITT)

Agents pathogènes	Etude SOLO-I Traitement PO		Etude SOLO-II Traitement PO/IV	
	Oritavancine (N=244) n (%)	vancomycine (N=242) n (%)	Oritavancine (N=285) n (%)	Vancomycine (N=296) n (%)
<i>Patients avec au moins un pathogène à Gram positif</i>	242	240	285	295
Staphylococcus	218 (90,1)	213 (88,8)	253 (88,8)	258 (87,5)
<i>Staphylococcus aureus*</i>	218 (90,1)	210 (87,5)	250 (87,7)	258 (87,5)
SASM	138 (57)	140 (58,3)	185 (64,9)	194 (65,8)
SARM	104 (43)	100 (41,7)	100 (35,1)	101 (34,2)
Streptococcus	31 (12,8)	36 (15,0)	48 (16,8)	56 (19,0)
<i>S. pyogenes</i>	8 (3,3)	8 (3,3)	23 (8,1)	21 (7,1)
<i>S. constellatus</i>	9 (3,7)	10 (4,2)	10 (3,5)	13 (4,4)
<i>S. agalactiae</i>	7 (2,9)	8 (3,3)	1 (0,4)	4 (1,4)
<i>S. intermedius</i>	-	-	6 (2,1)	13 (4,4)
<i>S. dysgalactiae</i>	-	-	6 (2,1)	3 (1,0)
Enterococcus faecalis	7 (2,9)	5 (2,1)	6 (2,1)	7 (2,4)

SASM = *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

SARM = *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

Efficacité

Les résultats sur la réponse clinique précoce (critère principal FDA) et la guérison clinique à la visite PTE (critère principal EMA) sont présentés dans le tableau 6. La non-infériorité a été démontrée dans les différentes études au seuil prédéfini (borne inférieure de l'IC de la différence > -10%), dans la population mITT et CE. Les résultats sont confirmés dans la population ITT.

Tableau 6 : Résultats des études SOLO I et SOLO II (Population mITT, CE et ITT)

	SOLO I			SOLO II		
	Oritavancine	Vancomycine	Différence	Oritavancine	Vancomycine	Différence
Population mITT	N=475	N=479	% [IC 95%]	(N=503)	(N=502)	% [IC 95%]
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Réponse clinique précoce	391 (82,3)	378 (78,9)	3,4 [-1,6 ; 8,4]	403 (80,1)	416 (82,9)	-2,7 [-7,5 ; 2,0]
Guérison clinique à la visite PTE	378 (79,6)	383 (80,0)	-0,4 [-5,5 ; 4,7]	416 (82,7)	404 (80,5)	2,2 [-2,6 ; 7,0]
Population CE	N=394	N=397	% [IC 95%]	N=427	N=408	% [IC 95%]
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Réponse clinique précoce	344 (87,3)	342 (86,1)	1,2 [-3,6 ; 5,9]	357 (83,6)	358 (87,7)	-4,1 [-8,9 ; 0,6]
Guérison clinique à la visite PTE	362 (91,9)	370 (93,2)	-1,3 [-5,0 ; 2,3]	398 (93,2)	387 (94,9)	-1,6 [-4,9 ; 1,6]
Population ITT	N=483	N=485	% [IC 95%]	N=509	N=510	% [IC 95%]
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Réponse clinique précoce	391 (81,0)	378 (77,9)	3,0 [-2,1 ; 8,1]	403 (79,2)	416 (81,6)	-2,4 [-7,3 ; 2,5]
Guérison clinique à la visite PTE	378 (78,3)	383 (79,0)	-0,7 [-5,9 ; 4,5]	416 (81,7)	404 (79,2)	2,5 [-2,4 ; 7,4]

IC : intervalle de confiance ; ITT : population en Intention de Traiter, mITT : population en Intention de Traiter modifiée ; CE : population cliniquement évaluable, PTE : Evaluation post-traitement

Dans l'analyse mITT, le pourcentage de patients non guéris au stade PTE mais chez lesquels une réponse clinique précoce avait été observée a été (oritavancine versus vancomycine) de 14,8% versus 11,9% dans l'étude SOLO I et de 12,2% versus 13,5% dans l'étude SOLO II. Les raisons les plus fréquentes pouvant expliquer ce résultat étaient l'aggravation de l'érythème/de l'induration ou de l'écoulement de pus avant ou au stade PTE, et l'utilisation d'agents antibactériens autres que ceux faisant l'objet des études, avant ou au stade PTE.

L'analyse des données groupées des deux études est présentée dans le tableau 7.

Tableau 7 : Résultats groupées des études SOLO (Population mITT)

	Oritavancine (N=978) n (%)	Vancomycine (N= 981) n (%)	Différence [IC 95%]
Réponse clinique précoce	794 (81,2)	794 (80,9)	0,2 [-3,3 ; 3,7]
Guérison clinique à la visite PTE	794 (81,2)	787 (80,2)	1,0 [-2,5 ; 4,5]
Diminution de la taille de la lésion ≥ 20% à la visite ECE	845 (86,4)	825 (84,1)	2,3 [-0,9 ; 5,4]
Maintien de la réponse clinique à la visite PTE	687 (70,2)	692 (70,5)	-0,2 [-4,3 ; 3,8]

IC : Intervalle de confiance; ECE : Evaluation clinique précoce; mITT : population en Intention de Traiter modifiée ; PTE : Evaluation post-traitement

Les pourcentages de réponse microbiologique (éradication ou éradication présumée) à la visite PTE sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Réponse microbiologique à la visite PTE (population mITT et ME)

Groupes de traitement	Population MITT		Population ME	
	Etude SOLO-I	Etude SOLO-II	Etude SOLO-I	Etude SOLO-II
Oritavancine, n/N (%)	194/213 (91,1)	240/257 (93,4)	187/200 (93,5)	231/243 (95,1)
Vancomycine, n/N(%)	197/209 (94,3)	251/271 (92,6)	192/199 (96,5)	237/246 (96,3)
Différence [IC 95%]	-3,2 [-8,1 ; 1,8]	0,8 [-3,6 ; 5,1]	-3,0 [-7,3 ; 1,3]	-1,3 [-4,9, 2,3]

IC : Intervalle de confiance; mITT : population en Intention de Traiter modifiée ; ME : population microbiologiquement évaluable.

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.

Environ la moitié des patients étaient infectés par un SARM. Dans chacune des études, l'efficacité de l'oritavancine vis-à-vis des SASM et des SARM était comparable à celle de la vancomycine. En outre, aucune différence sensible entre les sous-groupes SASM et SARM n'a été observée en termes de réponse clinique précoce (oritavancine : 82,8% et 81,4% ; vancomycine : 85,7 et 80,6%) et de guérison clinique à la visite PTE (oritavancine : 82,1% et 83,3% ; vancomycine : 84,2% et 84,1%). Pour les autres infections à bactéries à Gram positif, les pourcentages de guérison clinique à la visite PTE (oritavancine versus vancomycine) ont été de 79,7% (63/79) versus 78,9% (75/95) pour les streptocoques (dont *streptococcus pyogenes* : 80,6% [25/31] versus 71,9% [23/32]) ; et de 61,5% (8/13) versus 75,0% (9/12) pour les entérocoques (*E. faecalis*).

Les résultats chez les patients infectés par un SARM sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Résultats chez les patients infectés par un SARM – Résultats groupés des études SOLO (Population MicroITT)

	Oritavancine (N=204) n (%)	Vancomycine (N=201) n (%)	Différence [IC 95 %]
Réponse clinique précoce	166 (81,4)	162 (80,6)	0,8 [-6,9 ; 8,4]
Guérison clinique évaluée à la visite PTE	170 (83,3)	169 (84,1)	-0,7 [-7,9 ; 6,4]
Diminution de la taille de la lésion \geq 20% à la visite ECE	190 (93,1)	175 (87,1)	6,1 [0,5 ; 11,6]
Maintien de la réponse clinique à la visite PTE	149 (73,0)	147 (73,1)	0,0 [-8,6 ; 8,6]

IC : Intervalle de confiance; ECE : Evaluation clinique précoce ;

MicroITT : population en Intention de Traiter microbiologique; PTE : Evaluation post-traitement

Pour les patients avec une bactériémie à l'inclusion (oritavancine, 28 patients ; vancomycine, 19 patients), le pourcentage de réponse clinique précoce (oritavancine, 64,3% ; vancomycine, 84,2%), de guérison clinique à la visite PTE (oritavancine, 60,7% ; vancomycine, 78,9%), de réduction de la lésion taille \geq 20% à la visite ECE (oritavancine, 75,0% ; vancomycine, 84,2%), et de réponse clinique soutenue à la visite PTE (oritavancine, 46,4% ; vancomycine, 63,2%) ont été plus faibles dans le groupe oritavancine que dans le groupe vancomycine.

Environ 14% des patients étaient diabétiques (oritavancine, 139 patients ; vancomycine 140 patients). Pour ces patients, le pourcentage de réponse clinique précoce a été comparable dans les deux groupes de traitement. En revanche le pourcentage de guérison clinique à la visite PTE (oritavancine, 73,4%; vancomycine, 82,1%), et de réponse clinique soutenue à la visite PTE (oritavancine, 60,4% ; vancomycine, 70,0%) ont été plus faibles dans le groupe oritavancine que dans le groupe vancomycine.

Environ 2% des patients étaient immunodéprimés (oritavancine, 16 patients ; vancomycine 24 patients). Pour ces patients, le pourcentage de réponse clinique précoce (oritavancine, 81,3%; vancomycine, 87,5%) et de guérison clinique à la visite PTE (oritavancine, 68,8%; vancomycine, 79,2%) ont été plus faibles dans le groupe oritavancine que dans le groupe vancomycine.

Cependant, les effectifs considérés sont assez faibles pour permettre une interprétation robuste de ces analyses en sous-groupe.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques III (études SOLO-I et SOLO-II)

L'analyse groupée des données de tolérance des études SOLO est présentée dans le tableau 10. L'incidence des événements indésirables (EI) a été comparable entre l'oritavancine (53,4%) et la vancomycine (56,9%). La majorité des EI a été d'intensité faible à modérée. L'incidence des EI graves a été comparable dans les deux groupes de traitement (5,8% versus 5,9%) ainsi que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (3,7% versus 4,2%). Cinq décès sont survenus dans les deux études et n'ont pas été considérés comme liés au traitement par les investigateurs : 2 patients dans le groupe oritavancine versus 3 patients dans le groupe vancomycine.

Tableau 10 : EI survenus dans les études SOLO (résultats groupées, population de tolérance)

	Oritavancine (N=976) n (%)	Vancomycine (N=983) n (%)
Au moins un événement indésirable (EI)	540 (55,3)	559 (56,9)
EI ayant conduit au décès	2 (0,2)	3 (0,3)
EI graves (EIG)	57 (5,8)	58 (5,9)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	36 (3,7)	41 (4,2)

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) ont été des nausées, des réactions d'hypersensibilité, des réactions au site de perfusion et des céphalées (Tableau 11).

Tableau 11 : Evénements indésirables survenus à une fréquence $\geq 2\%$ chez les patients traités par l'oritavancine dans les études SOLO (Population de tolérance)

Evénements indésirables	Oritavancine	Vancomycine
Nausées	9,9%	10,5%
Réactions d'hypersensibilité*	7,7%	14,1%
Réactions au site de perfusion/Phlébite	7,4%	9,2%
Céphalées	7,1%	6,7%
Vomissements	4,6%	4,7%
Anomalies des enzymes hépatiques rapportés comme EI**	4,6%	3,0%
Cellulites	3,8%	3,3%
Diarrhée	3,7%	3,3%
Constipation	3,4%	3,9%
Abcès au niveau d'un membre inférieur	2,8%	1,3%
Vertiges	2,7%	2,6%
Tachycardies	2,5%	1,1%
Insomnie	2,2%	2,5%

*Les taux de réactions d'hypersensibilité et de réactions au site de perfusion/phlébite rapportées comme événements indésirables ont été calculés à partir des termes MEDRA privilégiés.

**Le taux des anomalies des enzymes hépatiques rapportés comme événements indésirables a été calculé à partir des termes MEDRA privilégiés.

Hypersensibilité

Dans les études SOLO, l'incidence des EI pouvant correspondre à des réactions d'hypersensibilité était plus faible dans le groupe oritavancine (7,7%) que dans le groupe vancomycine (14,1%). Les EI pris individuellement les plus fréquents ($> 2,0\%$) ont été le prurit dans le groupe oritavancine, et le prurit et l'urticaire dans le groupe vancomycine (tableau 12).

Le délai médian d'apparition des EI a été de 1,2 jour (0 à 29) dans le groupe oritavancine et de 0,4 jour (0 à 21) dans le groupe vancomycine ; les durées médianes des EI ont été respectivement de 2,4 jours (0 à 45) et de 1,0 jour (0 à 52).

Ces EI étaient graves dans 0,4% des cas dans chaque groupe, les pourcentages d'arrêt du traitement en raison d'EI ayant été de 0,5% versus 1,4%.

Tableau 12 : Réactions d'hypersensibilité dans les études SOLO (Population de tolérance)

	Oritavancine (N=976)	Vancomycine (N=983)
Réactions d'hypersensibilité	75 (7,7)	139 (14,1)
Prurit	29 (3,0)	73 (7,4)
Prurit généralisé	16 (1,6)	23 (2,3)
Urticaire	11 (1,1)	21 (2,1)
Eruption cutanée	5 (0,5)	10 (1,0)
Eruption papuleuse	4 (0,4)	3 (0,3)
Erythème polymorphe	3 (0,3)	2 (0,2)
Eruption maculaire	3 (0,3)	6 (0,6)
Eruption généralisée	2 (0,2)	2 (0,2)
Angioœdème	1 (0,1)	0
Bronchospasme	1 (0,1)	0
Allergie médicamenteuse	1 (0,1)	2 (0,2)
Œdème pharyngé	1 (0,1)	0
Gonflement du visage	1 (0,1)	2 (0,2)
Eruption prurigineuse	1 (0,1)	1 (0,1)
Réaction anaphylactoïde	0	2 (0,2)
<i>Red man syndrome</i>	0	2 (0,2)

El rénaux

L'incidence des EI rénaux a été comparable dans les groupes oritavancine (0,7%) et vancomycine (0,9%). Une insuffisance rénale a été rapportée chez 3 patients du groupe oritavancine et 5 patients du groupe vancomycine (dont 1 cas insuffisance rénale grave).

Troubles cardiaques et troubles du rythme cardiaque

L'incidence des EI cardiaques a été de 3,4% dans le groupe oritavancine et de 2,7% dans le groupe vancomycine, avec une incidence de tachycardie plus élevée avec l'oritavancine (2,5% vs. 1,1%). Les EI cardiaques correspondaient essentiellement au terme préférentiel d'arythmie supraventriculaire. Aucun EI correspondant à une prolongation de l'intervalle QT ou QTc et aucun bloc auriculo-ventriculaire ou bloc de branche n'a été rapporté. Dans le groupe oritavancine, un patient est décédé en raison d'une dissociation électromécanique considérée par l'investigateur comme non liée au traitement. Les EI cardiaques graves sont survenus chez 0,3% des patients du groupe oritavancine et 0,6% des patients du groupe vancomycine. Il s'agissait, dans le groupe oritavancine, de cas de tachycardie ventriculaire, d'insuffisance cardiaque congestive et du cas sus-cité de dissociation électromécanique.

El hépatiques

L'incidence globale des EI hépatiques (EI cliniques ou anomalies biologiques hépatiques) a été de 4,7% dans le groupe oritavancine et de 3,0% dans le groupe vancomycine (dont augmentation des ALT : 2,8% versus 1,5%). Les délais médians d'apparition de ces EI ont été de 6,9 jours versus 6,8 jours, et leurs durées médianes de 8,2 jours versus 9,1 jours. Aucun de ces EI n'a été considéré comme grave et aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Ostéomyélite

Un pourcentage plus important d'ostéomyélites a été observé chez les patients du groupe oritavancine (0,6%) que chez ceux du groupe vancomycine (0,1%). Six cas d'ostéomyélite ont été rapportés chez les patients traités par oritavancine. Dans ces 6 cas, l'ostéomyélite est apparue

dans un délai de 9 jours ou moins, et pour deux de ces cas, l'investigateur a considéré que l'ostéomyélite préexistait probablement à l'inclusion dans l'étude.

Evénements indésirables graves (EIG)

La fréquence globale des EIG a été similaire dans les groupes oritavancine et vancomycine (oritavancine, 5,8% ; vancomycine, 5,9%). Les EIG les plus fréquents ($\geq 0,3\%$) ont été :

- dans le groupe oritavancine : la cellulite, l'ostéomyélite, les abcès des membres inférieurs, les pneumonies, les infections cutanées et les abcès sous-cutanés
- dans le groupe vancomycine : la cellulite, les infections cutanées, les infections bactériennes cutanées.

Le pourcentage de patients ayant eu un EIG considéré comme lié au traitement à l'étude a été comparable dans les groupes oritavancine (0,5%) et vancomycine (0,4%). Dans le groupe oritavancine, les EIG considérés comme étant liés au traitement ont été les suivants : vasculite leucocytoclasique, urticaire, ulcération de la bouche, hypersensibilité médicamenteuse et bronchospasme, chacun de ces EIG ayant été rapportés chez un patient.

EI ayant entraînés l'arrêt du traitement

L'incidence des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement a été comparable dans les groupes oritavancine (3,7%) et vancomycine (4,2%) ; les EI les plus fréquents ($\geq 0,3\%$) ayant été la cellulite et l'ostéomyélite dans le groupe oritavancine ; et la cellulite, des réactions d'hypersensibilité, des infections cutanées et le prurit dans le groupe vancomycine.

Décès

Cinq patients, deux dans le groupe oritavancine et trois dans le groupe vancomycine, sont décédés au cours des études SOLO. Les causes du décès ont été un sepsis et une dissociation électromécanique dans le groupe oritavancine et un choc septique, une démence avancée associée à une maladie de Parkinson et un infarctus aigu du myocarde dans le groupe vancomycine. Ces décès n'ont pas été considérés comme liés au traitement par les investigateurs.

9.2.2 Résumé du profil de tolérance selon le RCP en vigueur

« La sécurité de l'oritavancine a été évaluée chez plus de 2.400 patients ayant présenté des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous dans le cadre d'études cliniques.

L'ensemble des essais de Phase 3 menés dans les IBAPTM incluait 976 patients adultes qui ont été traités avec une seule dose de 1 200 mg d'oritavancine.

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment ($\geq 5\%$) étaient les suivants : nausées, réactions d'hypersensibilité, réactions au site de perfusion et maux de tête. L'effet indésirable grave rapporté le plus fréquemment était la cellulite (1,1 %, 11/976). Les raisons d'interruption du traitement rapportées le plus fréquemment étaient la cellulite (0,4 %, 4/976) et l'ostéomyélite (0,3 %, 3/976). Le taux d'effets indésirables rapportés par les patientes était plus élevé que celui de ceux rapportés par les patients.

Tableau listant les effets indésirables

Les effets indésirables pour l'oritavancine en dose unique rapportés dans l'ensemble des essais cliniques de Phase 3 menés dans les IBAPTM sont présentés par système d'organe dans le tableau ci-dessous.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $<1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ à $<1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Fréquence des effets indésirables par système d'organe

Classe de systèmes d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Infections		
	Fréquent	Cellulites, abcès (au niveau d'un membre et sous-cutané)
	Peu fréquent	Ostéomyélites
Affections hématologiques et du système lymphatique		
	Fréquent	Anémie
	Peu fréquent	Eosinophilie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire		
	Peu fréquent	Hypersensibilité (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
	Peu fréquent	Hypoglycémie, hyperuricémie
Affections du système nerveux		
	Fréquent	Maux de tête, sensations vertigineuses
Affections cardiaques		
	Fréquent	Tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
	Peu fréquent	Bronchospasme, respiration sifflante
Affections gastro-intestinales		
	Fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée, constipation
Affections hépatobiliaires		
	Fréquent	Anomalies des tests d'exploration de la fonction hépatique (augmentation du taux d'alanine-aminotransférase et d'aspartate aminotransférase)
	Peu fréquent	Augmentation du taux sanguin de bilirubine
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
	Fréquent	Urticaire, éruption cutanée, prurit
	Peu fréquent	Vascularite leucocytoclasique, angioedème, érythème multiforme, bouffées vasomotrices
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
	Fréquent	Myalgies
	Peu fréquent	Ténosynovites
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
	Fréquent	Réactions au site de perfusion, incluant les symptômes suivants : phlébite au site de perfusion, érythème au site de perfusion, extravasation, induration, prurit, éruption cutanée, oedème périphérique.

Surdosage (selon le RCP en vigueur)

« Dans le programme clinique ayant porté sur 3017 patients traités par oritavancine, aucun cas de surdosage accidentel à l'oritavancine n'a été rapporté.

L'oritavancine n'est pas éliminée par hémodialyse. En cas de surdosage, des mesures symptomatiques doivent être prises. »

09.3 Plan de gestion des risques (PGR)

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

Risques importants identifiés :

- Réactions d'hypersensibilité
- Interaction avec la warfarine
- Interférence avec les tests sur la coagulation
- abcès (au niveau d'un membre et sous-cutané)

Risques importants potentiels :

- Colites pseudo-membraneuses / Diarrhée associée à *Clostridium difficile*
- Ostéomyélite
- Emergence de résistances bactériennes
- Hyperuricémie
- Utilisation hors AMM dans des infections à germes à Gram positif autres que les IBAPTM
- Insuffisance rénale
- Effets anticholinergiques
- Effets antidopaminergiques
- Anomalies de la conduction cardiaque
- Ototoxicité

Informations manquantes :

- Exposition chez la femme enceinte ou allaitante ;
- Utilisation de l'oritavancine dans la population pédiatrique (< 18 ans).

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

09.4 Résumé & discussion

L'efficacité de l'oritavancine (ORBACTIV), administré en dose unique de 1200 mg en IV pendant 3 h, a été évaluée dans deux études contrôlées de phase III (études TMC-ORI-10-01 ou SOLO-I et TMC-ORI-10-02 ou SOLO-II) dont l'objectif principal était de démontrer sa non-infériorité vis-à-vis de la vancomycine, administrée à la dose de 1 g ou 15 mg/kg (IV pendant au moins 60 min) toutes les 12 h pendant 7 à 10 jours, chez les patients atteints d'infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous.

Le critère principal de jugement (critère prédéfini pour l'évaluation en Europe) 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 modifiée (mITT) et dans la population cliniquement évaluable (CE).

La non-infériorité de l'oritavancine vis-à-vis de la vancomycine 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 (oritavancine – vancomycine) supérieure à -10%, dans la population mITT et CE :

- étude SOLO-I : 79,6% versus 80,0% (différence -0,4 ; IC95% [-5,5 ; 4,7]) dans la population mITT ; et 91,9% versus 93,2% (différence -1,3 [-5,0 ; 2,3]) dans la population CE.
- étude SOLO-II : 82,7% versus 80,5% (différence 2,2 ; IC95% [-2,6 ; 7,0]) dans la population mITT ; et 93,2% versus 94,9% (différence -1,6 [-4,9 ; 1,6]) dans la population CE.

Environ la moitié des patients étaient infectés par un *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). Dans chacune des études, l'efficacité de l'oritavancine vis-à-vis des *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline (SASM) et des SARM était comparable à celle de la vancomycine en termes de réponse clinique (> 80%). Pour les autres infections à bactéries à Gram positif, les pourcentages de guérison clinique à la visite PTE (oritavancine versus vancomycine) ont été de 79,7% (63/79) versus 78,9% (75/95) pour les streptocoques (dont *streptococcus pyogenes* : 80,6% [25/31] versus 71,9% [23/32]) ; et de 61,5% (8/13) versus 75,0% (9/12) pour les entérocoques (*E. faecalis*).

Le profil de tolérance de l'oritavancine a été similaire à celui de la vancomycine dans les deux études. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les nausées, les réactions d'hypersensibilité et les réactions au site de perfusion. On note cependant un nombre plus élevé de cas d'ostéomyélites et d'abcès secondaires chez les patients traités par oritavancine que chez ceux traités par vancomycine.

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 étudiée comporte essentiellement des infections peu graves (érysipèles ou cellulites non nécrosantes [40%], plaies infectées [30%] et abcès cutanés majeurs [30%]). 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 SRIS¹⁰) n'ont été observés que chez environ 17% des patients selon les études. Il y a eu très peu de patients diabétiques, immunodéprimés ou bactériémiques ; et pour ces patients la réponse a été moins favorable avec l'oritavancine qu'avec la vancomycine.

Par ailleurs, les données sont actuellement insuffisantes pour évaluer son efficacité dans la prise en charge des infections cutanées dues à des bactéries à Gram positif multirésistantes dans les situations où l'usage de la vancomycine (actuel traitement de référence) 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 (GISA/hGISA), ainsi que les infections à entérocoques résistants à la vancomycine (VRE), malgré une sensibilité de ces souches à l'oritavancine *in vitro*.

En conclusion, l'efficacité de l'oritavancine (en dose unique de 1200 mg en IV pendant 3 h) a été démontrée dans le traitement des IBAPTM de type cellulites ou érysipèles, plaies infectées et abcès cutanés majeurs, peu graves 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 de type vancomycine ou linézolide. Par ailleurs, il manque des données sur l'utilisation en cas d'infections mixtes (à Gram positif et négatif) nécessitant une antibiothérapie concomitante, l'oritavancine n'étant pas actif sur les bactéries à Gram négatif.

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).

09.5 Programme d'études

Sept essais cliniques sont actuellement en cours :

- TMC-ORI-11-01 : Essai de phase I pour évaluer la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et la tolérance de l'oritavancine administrée en perfusion intraveineuse chez des enfants présentant une infection due ou suspectée être due à une bactérie à Gram positif ;
- MDCO-ORI-14-01 : Essais de phase I chez des volontaires sains pour évaluer les effets de l'oritavancine administrée par voie intraveineuse à la dose unique de 1200 mg sur différents tests de coagulation ;
- MDCO-ORI-14-02 : Essai de phase I chez des volontaires sains pour évaluer l'interaction potentielle entre l'oritavancine administrée par voie intraveineuse à la dose unique de 1200 mg et la warfarine ;
- MDCO-ORI-14-03 : Essai ouvert, pour évaluer la tolérance d'oritavancine administrée par voie intraveineuse à la dose unique de 1200 mg chez des patients, sous traitement chronique par warfarine, présentant une IBAPTM;
- MDCO-ORI-15-01: Essai randomisé, en double-aveugle, pour évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et la pharmacocinétique d'une nouvelle formulation d'oritavancine administrée en dose unique de 1200 mg chez des volontaires sains ;

- MDCO-ORI-15-02 : Essai randomisée, en double-aveugle, pour évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et la pharmacocinétique d'oritavancine administrée par voie intraveineuse à des doses multiples de 1200 mg chez des volontaires sains ;
- MDCO-ORI-15-03 : Essai ouvert, pour évaluer la pharmacocinétique d'oritavancine dans le tissu osseux après une dose unique administrée à des patients devant subir une intervention orthopédique.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

ORBACTIV (oritavancine) 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.

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 la spécialité ORBACTIV

Dans le traitement des IBAPTM, l'oritavancine ne peut être proposé qu'en situation d'indication formelle de l'utilisation d'un glycopeptide, uniquement chez les patients adultes ayant des infections d'un certain degré de gravité¹¹, pour les lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée (infections suppuratives) et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée. La longue demi-vie du produit (environ 10 jours) le rend attrayant, avec un traitement monodose simple et une possibilité de séjour hospitalier écourté, cependant d'impact non-évalué. L'impact de cette caractéristique en termes de tolérance (persistance prolongée du produit en cas d'effet indésirable) et de résistance n'est pas apprécié pour le moment. Les cas rapportés de survenue d'abcès secondaires ou d'ostéomyélites (infections osseuses par voie hémotogène) justifient une surveillance prospective de l'utilisation du produit.

Aussi, l'utilisation de l'oritavancine dans cette situation devrait se concevoir dans des circonstances spéciales, notamment lorsque les alternatives sont jugées inappropriées.

¹¹ 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...

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

011.1 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.

► La spécialité ORBACTIV entre 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 méticilline. 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.

► Cette spécialité est un traitement de seconde 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 ORBACTIV 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 d'ORBACTIV sur la réduction de la morbidité par rapport aux thérapeutiques utilisées en pratique actuelle, au vu des données disponibles (études de non-infériorité). L'impact sur l'organisation des soins (facilité d'administration, durée de séjour hospitalier) n'a pas été évalué.

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, ORBACTIV 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 ORBACTIV dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ORBACTIV 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 d'un certain degré de gravité, pour les 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 l'indication et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En dépit de la simplification du schéma d'administration par rapport à la vancomycine et aux autres traitements actuellement approuvés pour le traitement des IBAPTM chez l'adulte, compte tenu :

- de son profil d'activité *in vitro*, d'efficacité et de tolérance comparable à celui de la vancomycine,
- 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 qu'ORBACTIV n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la vancomycine dans la prise en charge des IBAPTM chez les adultes.

011.3 Population cible

La population de patients susceptibles de bénéficier de ORBACTIV est celle des adultes ayant une infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous (IBAPTM), d'un certain degré de gravité, pour les lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée (infections suppuratives) et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée.

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.

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

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 ORBACTIV sera très restreint compte tenu du pourcentage assez faible de patients qui seraient plus particulièrement éligibles pour ce traitement (patients adultes ayant une IBAPTM d'un certain degré de gravité à germes sensibles à l'oritavancine nécessitant une antibiothérapie par voie IV, et notamment lorsque les alternatives sont jugées inappropriées). Il n'y a pas de donnée permettant d'estimer cette population.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Compte tenu des caractéristiques du produit (longue demi-vie) et des incertitudes actuelles sur l'efficacité clinique et la tolérance en cas d'infections cutanées sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique.

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>