

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

14 décembre 2016

*Date d'examen par la Commission : 14 décembre 2016****dalbavancine*****XYDALBA 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion****B/1 (CIP : 34009 550 246 0 6)**

Laboratoire CORREVIO

Code ATC	J01XA04 (antibiotique de la classe des glycopeptides)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez l'adulte. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

SMR	<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 et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée.
ASMR	En dépit de la simplification du schéma d'administration et 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 que XYDALBA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la vancomycine dans la prise en charge des IBAPTM chez l'adulte.
ISP	XYDALBA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<u>Dans le traitement des IBAPTM</u> , la dalbavancine ne peut être proposée 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 lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée. La longue demi-vie du produit (environ 15 jours) le rend attrayant, avec un traitement simple (une ou deux injections) 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. Aussi, l'utilisation de la dalbavancine dans cette situation devrait se concevoir dans des circonstances spéciales, notamment lorsque les alternatives sont jugées inappropriées.
Recommandations	► Demandes de données Compte-tenu de la difficile transposabilité des résultats dans les infections sévères et/ou dues à des bactériémies multirésistantes, de la longue demi-vie du produit et des incertitudes actuelles sur l'impact de cette caractéristique en termes de tolérance (persistance prolongée du produit en cas d'effet indésirable) et de résistance (notamment sur le microbiote intestinal), la Commission recommande : - que la décision thérapeutique soit prise avec l'aide d'un référent antibiotique ; - qu'un suivi en vie réelle des patients traités par XYDALBA soit mis en place afin de documenter ses modalités d'utilisation ainsi que son profil d'efficacité, de tolérance et de résistances en condition réelles d'utilisation. Si une étude existante permet de répondre à ces objectifs, la Commission étudiera l'opportunité de la prendre en considération. Par ailleurs, la Commission souhaite être destinataire des données de suivi de tolérance et de résistance dans le cadre du PGR dès que celles-ci seront disponibles.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 19/02/2015 (procédure centralisée) Variation de type II de l'AMM le 02/03/2016 introduisant un nouveau schéma posologique.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier	
Classification ATC	2016 J J01 J01X J01XA J01XA04	Anti-infectieux généraux à usage systémique Antibactériens à usage systémique Autres antibiotiques Antibiotiques glycopeptidiques Dalbavancine

02 CONTEXTE

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

La dalbavancine est un nouvel antibiotique glycopeptidique, dérivé semi-synthétique de la teicoplanine, ayant une activité bactéricide sur les bactéries à Gram positif, y compris le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).

Son AMM actuelle est restreinte au traitement par voie I.V. des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'adulte.

XYDALBA peut être administré soit en une seule perfusion de 1 500 mg pendant une durée de 30 mn, soit en une perfusion de 1 000 mg pendant 30 mn suivie d'une perfusion de 500 mg en 30 mn une semaine plus tard. XYDALBA permet donc une simplification du schéma d'administration par rapport aux autres glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) ou aux autres traitements dans les IBAPTM, en raison de sa longue demi-vie (environ 372 heures).

Il est à noter que la Commission de la transparence a évalué en novembre 2015, un nouveau glycopeptide, ORBACTIV (oritavancine), dans cette même indication, qui permet aussi une simplification thérapeutique (une seule administration en perfusion I.V. de 3 heures) en raison de sa longue demi-vie (environ 245 h).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'adulte. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens ».

04 POSOLOGIE

« La dose de dalbavancine recommandée chez l'adulte présentant des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous est de 1500 mg administrés, soit en une seule perfusion de

1500 mg, soit en une perfusion de 1000 mg suivie d'une perfusion de 500 mg une semaine plus tard (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients en insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 à 79 ml/min). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients sous hémodialyse régulière (3 fois par semaine) et la dalbavancine peut être administrée sans tenir compte du moment où se déroule l'hémodialyse.

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min et qui ne sont pas traités par hémodialyse régulière planifiée, la dose recommandée est réduite à, soit une seule perfusion de 1000 mg, soit une perfusion de 750 mg, suivie d'une perfusion de 375 mg une semaine plus tard (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique de la dalbavancine n'est recommandée chez les patients en insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). La dalbavancine doit être utilisée avec précaution chez les patients en insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh B et C), car aucune donnée disponible ne permet de déterminer une posologie appropriée (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la dalbavancine chez les enfants depuis la naissance jusqu'à < 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. »

05 BESOIN MEDICAL

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 dermohypodermes 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 siégeant 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

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>

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 ;
- 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 lipopeptide 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.

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.

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.

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 Couverture du besoin thérapeutique

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.

En 2015, deux nouveaux antibiotiques, SIVEXTRO⁷ (tédizolide) de la classe des oxazolidinones et ORBACTIV⁸ (oritavancine) de la classe des glycopeptides, ont obtenu une AMM européenne pour le traitement des Infections Bactériennes Aiguës de la Peau et des Tissus Mous (IBAPTM) chez les adultes.

En conclusion, bien qu'il existe des antibiotiques pour le traitement des infections suspectées ou documentées à SARM et à entérocoques résistants à la vancomycine, il persiste encore un besoin important de nouveaux antibiotiques avec des profils d'efficacité, de tolérance, de résistance améliorés.

⁶ Cf avis de la commission de la Transparence du 09 janvier 2013 relatif à la spécialité ZINFORO (ceftaroline)

⁷ Cf avis de la commission de la Transparence du 21 octobre 2015 relatif à la spécialité SIVEXTRO (tédizolide).

⁸ Cf avis de la commission de la Transparence du 18 novembre 2015 relatif à la spécialité ORBACTIV (oritavancine)

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 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 Oui/Non
ORBACTIV (Oritavancine) (IV) <i>The Medicines Company France</i>	Oui Glycopeptides	IcPTM*** chez les adultes.	<u>18/11/2015</u> <u>SMR</u> : Important <u>ASMR</u> : 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.	Oui
TARGOCID (Téicoplanine) (IV / IM) <i>Sanofi-Aventis</i>		IcPTM chez les adultes et les enfants dès la naissance.	<u>SMR</u> : important <u>ASMR</u> : Non précisé	Oui
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.	<u>SMR</u> : important <u>ASMR</u> : Sans objet	Oui

SIVEXTRO (Tédizolide) (IV et orale) <i>MSD France</i>	Non Oxazolidinones	IcPTM chez les adultes.	<u>21/10/2015</u> SMR : Important ASMR : 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.	Oui
ZYVOXID (Linézolide) (IV et orale) <i>Pfizer Holding France</i>		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> SMR : important ASMR : 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
CUBICIN (Daptomycine) (IV) <i>Novartis Pharma</i>	Non Lipopeptide cyclique	IcPTM chez l'adulte.	<u>18/10/2006</u> SMR : important ASMR : 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) <i>Pfizer LTD</i>	Non Tétracycline	IcPTM chez l'adulte. TYGACIL® ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.	<u>18/10/2006 et 30/11/2011</u> SMR : important ASMR : 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) <i>Monarch Pharmaceuticals Ireland</i>	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.	<u>09/01/2013</u> <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.	<u>SMR</u> : Important (RI 17/10/12) <u>ASMR</u> : Sans objet	Oui
DALACINE (clindamycine) (IV) Pfizer Holding France		Infections sévères, dues à des germes définis comme sensibles dans leurs manifestations cutanées.	<u>SMR</u> : Important (RI 22/10/14) <u>ASMR</u> : Sans objet	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique.

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

***infections compliquées de la peau et des tissus mous.

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

DCI	Nom commercial (laboratoire)
Pénicilline sensible aux pénicillinases	
pénicilline G	BENZATHINE BENZYL PENICILLINE® (Sandoz)
pénicilline V	ORACILLINE® (UCB Pharma)
Aminopénicilline	
Amoxicilline	Plusieurs présentations
Pénicilline M	
Cloxacilline	ORBENINE® (Astellas Pharma)
Aminopénicilline + inhibiteur bêta-lactamase	
Amoxicilline+ acide clavulanique	AUGMENTIN® (GlaxoSmithKline), CIBLOR® (Pierre Fabre Médicament)
Pipéracilline-Tazobactam	TAZOCILLINE® (Pfizer Holding France)
Carbapénème	
Imipénème/cilastatine	TIENAM® (MSD France)

06.2 Comparateurs non médicamenteux

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 la dalbavancine *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, oritavancine appartenant à la même classe pharmacothérapeutique), oxazolidinone (linézolide, tédizolide), et lipopeptide cyclique (daptomycine) ou céphalosporine (ceftaroline).

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

07.1 AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	Oui (date)/Non	Indications et condition(s) particulières
U.E	Oui (19/02/2015)	Infections aiguës de la peau et des tissus mous (IAPTM) chez l'adulte.
Etats-Unis	Oui (23/05/2014)	Indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées (ABSSI) dues à des souches sensibles aux microorganismes Gram-positifs suivants : <i>Staphylococcus aureus</i> (résistant ou non à la méticilline), <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> et groupe des <i>Streptococcus anginosus</i> (incluant <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>S. constellatus</i>).

07.2 Prise en charge à l'étranger

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Autriche	Oui (Juillet 2015)	Indication de l'AMM
Royaume-Uni	Oui (Novembre 2015)	Indication de l'AMM
Allemagne	Oui (Novembre 2015)	Indication de l'AMM
Espagne	Oui (Février 2016)	Indication de l'AMM
Italie	Oui (Juin 2016)	Indication de l'AMM
Bulgarie	Oui (Octobre 2015)	Indication de l'AMM
Pologne	Oui (Décembre 2015)	Indication de l'AMM
Roumanie	Oui (Avril 2016)	Indication de l'AMM
Croatie	Oui (Avril 2016)	Indication de l'AMM
Slovénie	Oui (Novembre 2015)	Indication de l'AMM
Slovaquie	Oui (Août 2016)	Indication de l'AMM
Irlande	Evaluation en cours	-
Grèce	Evaluation en cours	-
République Tchèque	Evaluation en cours	-

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie sur :

- deux études de phase III : études DUR001-301 et DUR001-302⁹, ayant comparé l'efficacité et la tolérance de la dalbavancine (IV) à celles de la vancomycine (IV) suivie de linézolide (PO) dans les IBAPTM.
- une étude de phase IIIb : étude DUR001-303¹⁰ ayant évalué 2 posologies (1 500 mg en dose unique et une dose de 1 000 mg le 1^{er} jour puis 500 mg le 8^{ème} jour). Les résultats de cette étude ont permis d'obtenir l'AMM pour les deux schémas posologiques.

Les 5 autres études (VER001-9, VER001-16, VER001-5, VER001-8 et VER001-4) de qualité modeste, notamment en raison d'un niveau de sévérité de la pathologie jugé trop faible selon le CHMP et du caractère ouvert des études, n'ont pas été retenues dans l'analyse de l'efficacité. Ces données seront prises en compte dans l'analyse de la tolérance.

08.1 Efficacité

Les données cliniques d'efficacité et de tolérance de la dalbavancine s'appuient principalement sur deux études de phase III, contrôlées versus vancomycine (avec la possibilité de passer au linézolide oral), 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.

⁹ Boucher HW et al. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. N Engl J Med 2014; 370:2169-79.

¹⁰ Dunne MW et al. A randomized clinical trial of single-dose versus weekly dalbavancine for treatment of acute bacterial skin and skin structure infection. Clin Infect Dis 2016; 62:545-51.

■ Méthodologie

	Etude DUR001-301	Etude DUR001-302
Cadre et lieu des études	54 centres dans 7 pays : USA (27 centres), Canada, Croatie, Georgie, Serbie, Russie et Ukraine Date : 16 avril 2011 au 7 novembre 2012.	86 centres dans 14 pays : USA (22 centres), en Europe (Lettonie, Ukraine, Russie, Hongrie, Roumanie, Lituanie, Estonie, Bulgarie et Slovaquie), Corée du Sud, Taiwan, Afrique du Sud et Israël Date : 26 septembre 2011 au 27 décembre 2012.
Objectifs des études	Démontrer la non-infériorité de la dalbavancine administrée par voie intraveineuse en deux doses (1 ^{er} et 8 ^{ème} jours) par rapport à la vancomycine administrée par voie intraveineuse toutes les 12 heures avec possibilité après au moins 72 heures de passer au linézolide oral toutes les 12 heures pour une durée totale de traitement de 10 à 14 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 présence ou l'absence de fièvre (un minimum de 40% des patients devait avoir de la fièvre dans DUR001-301 et 25% dans DUR001-302), - la zone géographique - et le type d'infection : cellulite, abcès majeur (un maximum de 30% de la population totale de l'étude) et infection de plaie chirurgicale ou traumatique	
Traitements à l'étude	- Dalbavancine IV pendant 30 mn : 1000 mg le 1er jour, 500 mg le 8ème jour, et perfusion de placebo toutes les 12 heures avec possibilité de passer au placebo oral toutes les 12 heures. - Vancomycine IV pendant 2 heures : 1000 mg ou 15 mg/kg toutes les 12 heures pendant 3 à 14 jours, avec possibilité de passer après 72 heures au linézolide oral, 600 mg toutes les 12 heures et perfusion de placebo le 1er et le 8ème jour.	
Traitements concomitants	Pour les patients ayant des infections mixtes, un traitement complémentaire par aztréonam et/ou métronidazole était autorisé.	
Durée de suivi	Suivi à court terme (SFU) : 28 ^{ème} jour (entre J26 et J30) Suivi à long terme (LFU) : 70 ^{ème} jour (entre J60 et J88)	
Principaux critères d'inclusion	Homme ou femme âgé entre 18 et 85 ans. Diagnostic d'IBAPTM due ou suspectée être due à une bactérie pathogène à Gram positif et nécessitant au moins 3 jours de thérapie intraveineuse. IBAPTM correspondant à l'une des infections suivantes : 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 et d'au moins 50 cm² si la partie centrale de la face est impliquée. Survenue dans les 30 jours suivant le traumatisme ou l'acte chirurgical b) Cellulite/érysipèle : infection cutanée diffuse caractérisée par des zones étendues avec érythème, œdème, et/ou induration sur une surface minimale de 75 cm² et d'au moins 50 cm² si la partie centrale de la face est impliquée. c) Abscès 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 et d'au moins 50 cm² si la partie centrale de la face est impliquée. L'IBAPTM devait s'accompagner d'au moins deux des signes et symptômes suivants : un écoulement purulent, un érythème, une fluctuation, une chaleur locale, un œdème/une induration, une douleur ou une sensibilité à la palpation et au moins l'un des signes d'inflammation systémique suivants : hyperthermie (> 38,0°C), augmentation du nombre de leucocytes (>12 000 cellules/mm³), formule leucocytaire différentielle avec ≥10% de leucocytes immatures.	
Critères de non-inclusion, notamment	- Patients présentant un état de choc prolongé. - Patients présentant des signes évidents de méningite, de fasciite nécrosante, de gangrène gazeuse, de gangrène, d'arthrite septique, d'ostéomyélite, d'infection endovasculaire, comme des signes cliniques et/ou échocardiographiques d'endocardite ou de thrombophlébite septique. - Infection au point d'entrée d'un cathéter veineux. - Infections consistant en une ulcération d'un pied diabétique, un abcès péri-rectal ou un ulcère de décubitus. - Patient porteur d'un dispositif médical infecté. - Bactériémie à Gram-négatif, même en présence d'une infection par des germes à Gram-positif ou d'une bactériémie à Gram-positif. - Patients dont l'IBAPTM était la conséquence de brûlures profondes affectant toute l'épaisseur de la peau ou une partie de celle-ci. - Patients atteints d'une infection affectant un membre, avec des signes d'ischémie critique de ce membre. - Patients atteints d'une IBAPTM telle qu'une cellulite/érysipèle superficiel/simple, une lésion impétigineuse, un furoncle ou un abcès simple, ne nécessitant qu'un drainage chirurgical pour guérir.	

	- Affection concomitante nécessitant une antibiothérapie susceptible d'interférer avec l'évaluation du médicament à l'étude dans le cadre de l'affection étudiée. - Nécessité anticipée d'une antibiothérapie d'une durée supérieure à 14 jours. - Patients mis en chambre hyperbare en traitement d'appoint de l'IBAPTM. - Réalisation de plus de 2 interventions chirurgicales (définies comme des actes exécutés dans des conditions d'asepsie et ne pouvant être réalisés au lit du patient) pour l'IBAPTM ou patients susceptibles d'avoir besoin de plus de 2 interventions de ce type. - Affections médicales dans lesquelles l'inflammation chronique pourrait fausser l'évaluation de la réponse clinique au traitement, même après le succès de celui-ci (par ex., dermatite de stase chronique des membres inférieurs). - Nombre absolu de neutrophiles < 500 cellules/mm³. - Existence confirmée ou suspectée d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine avec un nombre de cellules CD4+ < 200/mm³ ou patients présentant un tableau définissant le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ancien ou actuel avec nombre de CD4 inconnu. - Patients ayant récemment subi une greffe de moelle osseuse (hospitalisation post-greffe). - Patients qui recevaient des corticoïdes oraux > 20 mg de prednisolone/jour (ou équivalent) ou qui recevaient des médicaments immunosuppresseurs après une transplantation d'organe. - Patients qui recevaient un médicament antipyrétique quotidiennement (par ex., prise quotidienne de naproxène), dont le traitement ne pouvait pas être modifié au cours des 3 premiers jours de traitement par le médicament à l'étude.	
Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal d'efficacité était le succès clinique lors de la visite de fin de traitement (End of treatment : EOT) dans la population CE. Un patient était considéré comme un succès clinique sur les critères suivants : - La dimension de la lésion du patient, telle que définie par l'érythème, avait diminué par rapport à l'examen initial. - La température du patient était ≤ 37,6°C (quelle que soit la méthode de mesure). - Les signes locaux de fluctuation et la chaleur locale étaient absents. - Les signes locaux de sensibilité à la palpation et de tuméfaction/induration n'étaient que d'intensité légère. - Chez les patients présentant une infection de plaie, l'importance de l'écoulement purulent s'était améliorée et son intensité n'était plus que légère par rapport à l'examen initial. - Pas de nécessité de poursuivre le traitement antibactérien systémique de l'IBAPTM.	
Critères secondaires	- Succès clinique à la visite EOT sur la population ITT. - Succès clinique à la visite (SFU) dans la population CE-SFU et dans la population ITT. - Succès microbiologique par patient dans la population microITT et dans la population ME à la visite EOT. - Succès microbiologique par pathogène dans les populations microITT et ME. - Succès clinique par pathogène dans les populations microITT et ME. - Evaluation de l'efficacité clinique par l'investigateur aux visites EOT, SFU et LFU. - Réponse clinique précoce à 48-72 heures dans la population ITT. Un succès était défini, pour l'évaluation par l'investigateur, par la résolution ou l'amélioration de tous les signes de l'infection telle qu'elle n'a pas nécessité la prescription d'autres traitements antibactériens.	
Taille des échantillons	Un taux de succès de 85% pour le critère principal d'évaluation de l'efficacité (critère FDA) dans les deux groupes de traitement a été utilisé pour la détermination de la taille de l'échantillon. En prenant ce taux de 85% pour le critère principal, une puissance de 90% et un risque alpha unilatéral de 0,025, la taille de l'échantillon a été estimée à 556 patients. Pour le critère d'évaluation sur le succès clinique à la visite EOT (critère EMA), en supposant un taux de succès clinique de 80% dans la population ITT et de 90% dans la population cliniquement évaluable CE, la puissance était respectivement de 83% et 94% pour la détermination de la non-infériorité.	Le Comité de surveillance indépendant a réalisé une analyse intermédiaire, prévue au protocole, afin de réévaluer la taille de l'échantillon, et a recommandé une augmentation de la taille de l'échantillon pour le fixer à 740 patients randomisés.
Analyse statistique	- Analyse ITT : ensemble des patients randomisés. - Analyse de la tolérance : ensemble des patients de la population ITT ayant reçu au moins 1 dose de dalbavancine ou du comparateur actif. - Analyse ITT microbiologique (MicroITT) : ensemble des patients de la population ITT pour lesquels 1 bactérie à Gram-positif au moins a été identifiée. - Analyse CE : patients atteints initialement d'une IBAPTM qui n'ont pas commis de violation du protocole d'une façon susceptible d'empêcher leur évaluation clinique, conformément aux définitions spécifiques de violations du protocole. Une population CE a été identifiée pour chaque visite, c.-à-d. à la visite de fin de traitement EOT (J14-15) et à la visite de suivi court terme SFU (J28±2). - Analyse des patients microbiologiquement évaluable (ME) : patients de la population microITT satisfaisant à tous les critères de la population CE. Une population ME a été identifiée pour chaque visite EOT et SFU. La dalbavancine pouvait être considérée comme <u>non-inférieure</u> si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les pourcentages de succès clinique (dalbavancine – vancomycine/linézolide) était <u>supérieure à -10%</u>.	

► Résultats :

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

Tableau 4 : Description des populations d'analyse dans les études DUR001-301 et DUR001-302

	Etude DUR001-301 (N = 573)		Etude DUR001-302 (N = 739)	
	Dalbavancine N (%)	Vancomycine/Linézolide N (%)	Dalbavancine N (%)	Vancomycine/Linézolide N (%)
Patients ayant reçu au moins une dose de traitement	284 (98,6)	284 (99,6)	368 (99,2)	367 (99,7)
Patients ayant terminé l'étude	261 (90,6)	257 (90,2)	346 (93,3)	340 (92,4)
Arrêts prématurés	27 (9,4)	28 (9,8)	22 (5,9)	28 (7,6)
Perdus de vue	15 (5,2)	14 (4,9)	23 (6,2)	15 (4,1)
Retraits de consentements	6 (2,1)	2 (0,7)	9 (2,4)	13 (3,5)
Décès	0 (0)	5 (1,7)	1 (0,3)	3 (0,8)
Autres*	6 (2,1)	7 (2,5)	6 (1,6)	4 (1,1)
Population d'analyse de l'efficacité, N (%)				
Population ITT	288 (100)	285 (100)	371 (100)	368 (100)
Population mITT	284 (98,6)	284 (99,6)	368 (99,2)	367 (99,7)
Population CE-EOT	246 (85,4)	243 (85,3)	324 (87,3)	302 (82,1)
Population MITT	153 (53,1)	155 (54,4)	184 (49,6)	174 (47,3)
Population ME	123 (42,7)	128 (44,9)	156 (42,0)	131 (35,6)

*Evénements indésirables, insuffisance de réponse thérapeutique, ou non observance du traitement de l'étude.

Dans les deux études, les caractéristiques démographiques et médicales étaient comparables entre les groupes dalbavancine et vancomycine/linézolide. L'âge médian des patients inclus était d'environ 50 ans (18 à 85 ans) et la majorité était des hommes (environ 60%), blancs (environ 90%). La proportion de patients hospitalisés à l'inclusion était d'environ 70%. Les infections traitées étaient des cellulites non nécrosantes ou érysipèles (DUR001-301, 53% et DUR001-302, 54%), des abcès cutanés majeurs (28% et 24%) et des infections de plaie d'origine chirurgicale ou traumatique (20% et 22%). Une fièvre (température $\geq 38^{\circ}\text{C}$) a été rapportée chez plus de 80 % des patients, et le pourcentage de patients ayant un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS¹¹) a été de 62% et 43% respectivement dans les deux études. Peu de patients étaient bactériémiques à l'inclusion (inférieur à 20 patients dans chaque groupe). Le pourcentage de patients diabétiques était d'environ 13% et similaire dans les deux études (DUR001-301 : 43 (14,9%) versus 30 (10,5%) et DUR001-302 : 35 (9,4%) versus 62 (16,8%)).

Les signes locaux d'infections étaient classés comme sévère chez la majorité des patients de l'étude DUR001-301. Dans l'étude DUR001-302, le pourcentage de patients avec des signes modérés d'infections locales était comparable au pourcentage de patients avec des signes locaux sévères pour les patients ayant un érythème, chaleur locale et œdème/induration. Par conséquent, les signes d'infections locales pourraient être de sévérité plus faible dans l'étude DUR001-302 que dans l'étude DUR001-301 (cf .EPAR).

¹¹ 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.

Le staphylocoque doré a été le germe le plus fréquemment isolé et la majorité des infections a été monomicrobienne (cf. tableau 5). Les CMI de la vancomycine ne dépassaient pas 1 mg/L pour *S. aureus*. Moins de 6% des patients ont reçu de l'aztréonam et/ou du métronidazole.

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

Agents pathogènes	Etude DUR001-301		Etude DUR001-302	
	Dalbavancine (N=153) n (%)	Vancomycine/Linézolide (N=155) n (%)	Dalbavancine (N=184) n (%)	Vancomycine/Linézolide (N=174) n (%)
<i>Patients avec au moins un pathogène à Gram positif</i>	146 (95,4)	152 (98,1)	174 (94,6)	161 (92,5)
<i>Staphylococcus</i>	122 (79,7)	128 (82,6)	135 (73,4)	128 (73,6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	122 (79,7)	128 (82,6)	135 (73,4)	128 (73,6)
SARM	44 (28,8)	39 (25,2)	46 (25,0)	28 (16,1)
SASM	78 (51,0)	88 (56,8)	89 (48,4)	100 (58,0)
<i>Streptococcus</i>	32 (21,0)	44 (28,3)	62 (31,8)	50 (28,7)
<i>S. pyogenes</i>	12 (7,8)	14 (9)	25 (13,6)	22 (12,6)
<i>S. groupe C</i>	5 (3,3)	2 (1,3)	-	3 (1,7)
<i>S. constellatus</i>	5 (3,3)	8 (5,2)	10 (3,5)	8 (4,6)
<i>S. agalactiae</i>	3 (2,0)	6 (3,9)	9 (4,9)	8 (4,6)
<i>S. anginosus</i>	2 (1,3)	3 (1,9)	4 (2,2)	1 (0,6)
<i>S. viridans</i>	2 (1,3)	3 (1,9)	5 (2,7)	3 (1,7)
<i>S. intermedius</i>	0	3 (1,9)	6 (3,3)	4 (2,3)
<i>S. dysgalactiae</i>	-	-	3 (1,6)	1 (0,6)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (2,0)	5 (3,2)	9 (4,9)	8 (4,6)

SASM = *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

SARM = *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

Les résultats sur la guérison clinique à la visite de fin de traitement (critère principal EMA) et la réponse clinique précoce 48-72 heures après le début du traitement (critère principal FDA) sont présentés dans le tableau 6.

Sur le critère principal des deux études retenu par l'EMA (guérison clinique à la visite PTE), la non-infériorité de la dalbavancine vis-à-vis de la vancomycine/linézolide a été démontrée dans les deux études dans la population CE, au seuil de non-infériorité prédéfini (borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence des pourcentages de succès clinique entre dalbavancine et vancomycine/linézolide supérieure à -10%).

La non infériorité a aussi été démontrée dans la population ITT de l'étude DUR001-302 mais pas dans l'étude DUR001-301; dans cette dernière, la borne inférieure de l'IC à 95% a été inférieure au seuil de non infériorité prédéfini (-10%).

Tableau 6 : Résultats des études DUR001-301 et DUR001-302 (populations CE, ITT et ME)

	DUR001-301			DUR001-302		
	Dalbavancine	Vancomycine/ Linézolide	Différence	Dalbavancine	Vancomycine/ Linézolide	Différence
Population CE	N=246 n (%)	N=243 n (%)	% [IC 95%]	N=324 n (%)	N=302 n (%)	% [IC 95%]
Guérison clinique à la visite PTE	214 (87,0)	222 (91,4)	-4,4 [-9,6 ; 1,6]	303 (93,5)	280 (92,7)	0,8 [-3,3 ; 4,9]
Réponse clinique précoce	-	-	-	-	-	-
Population ITT	N=288 n (%)	N=285 n (%)	% [IC 95%]	N=371 n (%)	N=368 n (%)	% [IC 95%]
Guérison clinique à la visite PTE	236 (81,9)	247 (86,7)	-4,8 [-10,5 ; 1,2]	329 (88,7)	315 (85,6)	3,1 [-1,8 ; 8,0]
Réponse clinique précoce	240 (83,3)	233 (81,8)	1,5 [-4,6 ; 7,9]	285 (76,8)	288 (78,3)	-1,5 [-7,4 ; 4,6]
Population ME	N=123 n (%)	N=128 n (%)	% [IC 95%]	N=156 n (%)	N=131 n (%)	% [IC 95%]
Guérison clinique à la visite PTE	103 (83,7%)	115 (89,8)	-6,1 [-14,8 ; 2,4]	149 (95,5)	124 (94,7)	0,8 [-4,4 ; 6,7]

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

La non-infériorité, concernant la réponse clinique précoce, a été démontrée, uniquement dans la population ITT des deux études. Cette analyse dans la population CE n'est pas disponible.

Dans l'analyse ITT, le pourcentage de patients non guéris au stade PTE mais chez lesquels une réponse clinique précoce avait été observée, a été (dalbavancine versus vancomycine/linézolide) de 8,3% versus 4,9% dans l'étude DUR001-301 et de 4,6% dans chacun des groupes dans l'étude DUR001-302.

Les pourcentages de réponse microbiologique (éradication ou éradication présumée) à la visite PTE sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Réponse microbiologique à la visite PTE (populations ME et microITT)

Groupes de traitement	Population ME		Population microITT	
	DUR001-301	DUR001-302	DUR001-301	DUR001-302
Dalbavancine, n/N (%)	106/123 (86,2)	149/156 (95,5)	121/153 (79,1)	170/184 (92,4)
Vancomycine/Linézolide, n/N(%)	114/128 (89,1)	125/131 (95,4)	136/155 (87,7)	151/174 (86,8)
Différence [IC 95%]	-2,9 [-11,4 ; 5,4]	0,1 [-5,0 ; 5,7]	-8,6 [-17,1 ; -0,3]	5,6 [-0,7 ; 12,3]

IC : Intervalle de confiance; ME : population microbiologiquement évaluable ; microITT : population en intention de traiter pour laquelle au moins une bactérie Gram positif a été identifiée.

L'efficacité de la dalbavancine vis-à-vis des SASM a été comparable à celle de la vancomycine (87,9% vs 88,3% dans l'étude DUR001-301 et 93,3% vs 93,8% dans l'étude DUR001-302) et l'était également vis-à-vis des SARM uniquement dans l'étude DUR001-302 (97,7% vs 100%). Dans l'étude DUR001-301, l'efficacité vis-à-vis du SARM a été plus faible avec la dalbavancine qu'avec la vancomycine/linézolide (88,6% versus 96,8%).

Dans les deux études, le nombre de patients présentant une bactériémie à l'inclusion a été faible (inférieur à 20) et donc ne permet pas d'interpréter les analyses en sous-groupe sur ce point d'intérêt.

Pour les patients diabétiques (dalbavancine, 37 patients ; vancomycine/linézolide, 24 patients), les pourcentages de guérison clinique à la visite PTE (résultats issus uniquement de l'étude DUR001-

301) ont été plus faibles dans le groupe dalbavancine (78,4%) que dans le groupe vancomycine/linézolide (83,3%).

Les résultats sur la guérison clinique à court terme ($J28 \pm 2$ jours) sont cohérents avec ceux de l'analyse sur le critère principal de jugement de l'efficacité (Tableau 8).

Tableau 8 : Résultats concernant la guérison clinique à court terme (populations CE et ITT)

	DUR001-301			DUR001-302		
	Dalbavancine	Vancomycine /Linézolide	Différence	Dalbavancine	Vancomycine /Linézolide	Différence
Guérison clinique à la visite PTE	n/N (%)	n/N (%)	% [IC 95%]	n/N (%)	n/N (%)	% [IC 95%]
Population CE	212/226 (93,8)	220/229 (96,1)	-2,3 [-6,8 ; 1,9]	283/294 (96,3)	257/272 (94,5)	1,8 [-1,9 ; 5,5]
Population ITT	241/288 (83,7)	251/285 (88,1)	-4,4 [-10,1 ; 1,4]	327/371 (88,1)	311/368 (84,5)	3,6 [-1,1 ; 8,9]

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

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques de phase II/III

Une analyse combinée des données de tolérance des études de phase II/III (études VER001-4, VER001-5, VER001-8, VER001-9, VER001-16, DUR001-301 et DUR001-302) a été réalisée.

Les études VER001-4, VER001-5, VER001-8, VER001-9 et VER001-16 sont des études cliniques évaluant la tolérance de la dalbavancine versus comparateurs (linézolide, vancomycine/cefalexine ou une antibiothérapie standard définie par l'investigateur).

Les études DUR001-301 et DUR001-302 sont des études de phase III évaluant la dalbavancine versus vancomycine/linézolide

Dans les 7 études, l'incidence des événements indésirables (EI) a été comparable entre la dalbavancine et le comparateur. La majorité des EI étaient d'intensité légère à modéré. L'incidence des EI graves a été comparable dans les deux groupes de traitement (6,1% versus 6,5%) ainsi que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (3,0% versus 2,9%). Vingt-quatre décès sont survenus dans les deux études et n'ont pas été considérés comme liés au traitement par les investigateurs : 10 patients dans le groupe dalbavancine versus 14 patients dans le groupe comparateur.

Dans les études pivots DUR001-301 et DUR001-302, l'incidence des événements indésirables (EI) a été comparable entre la dalbavancine (32,8%) et vancomycine/linézolide (37,9%). La majorité des EI étaient d'intensité légère à modérée. L'incidence des EI graves a été comparable dans les deux groupes de traitement (2,6% versus 4,0%) ainsi que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (2,1% versus 2,0%). Huit décès sont survenus dans les deux études et n'ont pas été considérés comme liés au traitement par les investigateurs : 1 patient dans le groupe dalbavancine versus 7 patients dans le groupe vancomycine/linézolide.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été des nausées, des céphalées et de la constipation (cf. Tableau 9).

Tableau 9 : Evénements indésirables survenus à une fréquence $\geq 2\%$ chez les patients traités par la dalbavancine dans les études cliniques de phase II/III (Population de tolérance)

Evénements indésirables (%)	Etudes de phase II/III		Etudes de phase III DUR001-301/302	
	Dalbavancine	Comparateur	Dalbavancine	Vancomycine/Linézolide
Nausées	5,5	6,4	4,1	4,3
Céphalées	4,7	4,8	3,8	3,5
Diarrhée	4,4	5,9	1,2	2,9
Douleur au site de perfusion	0,6	1,3	0,3	0,5
Infection voies respiratoires supérieures	2,0	1,3	0,5	0,2
Vertiges	1,6	1,2	1,2	0,9
Douleur oropharyngée	0,4	0,7	0,2	0,3
Fièvre	1,6	1,7	1,2	1,1
Augmentation de la température	0,2	0,3	0	0,2
Douleur de dos	0,8	1,0	0,2	0,6
Toux	0,8	1,1	0,5	0,5
Vomissements	2,8	3,0	1,7	1,5
Fatigue	0,8	1,3	0,2	0,5
Erythème au site de perfusion	0,2	0,7	0,2	0,5
Congestion nasale	0,2	0,2	0,2	0,2
Constipation	2,9	2,5	1,8	1,7
Rash	2,1	1,8	1,5	1,4

El rénaux

L'incidence des El rénaux a été comparable entre les groupes dalbavancine (1,9%) et comparateur (2%). Une insuffisance rénale a été rapportée chez 6 patients dans le groupe dalbavancine et 10 patients dans le groupe comparateur.

8.2.2 Résumé du profil de tolérance selon le RCP en vigueur

« Dans les études cliniques de phases II et III, 2 473 patients ont été traités par dalbavancine administrée, soit en une seule perfusion de 1500 mg, soit en une perfusion de 1000 mg suivie d'une perfusion de 500 mg une semaine plus tard. Les effets indésirables les plus fréquents survenant chez $\geq 1\%$ des patients traités par dalbavancine étaient les nausées (2,4 %), la diarrhée (1,9 %) et les céphalées (1,3 %), et ils étaient généralement de sévérité légère à modérée.

L'utilisation de glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) est responsable d'une ototoxicité. »

Se reporter au RCP pour plus de précisions sur les effets indésirables identifiés dans le cadre des essais cliniques de phase II et de phase III réalisés avec la dalbavancine.

08.3 Plan de gestion des risques (PGR)

XYDALBA fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) définissant les risques liés à l'utilisation de la dalbavancine qui sont :

- risques identifiés importants : Emergence de résistance, Colite pseudomembraneuse, Réaction d'hypersensibilité,
 - risques potentiels importants : Troubles hépatiques, Toxicité oto-vestibulaire, Néphrotoxicité
- Effets hématologiques, Utilisation hors indications approuvées.

08.4 Résumé & discussion

8.4.1 Efficacité

L'efficacité de la dalbavancine (XYDALBA), administrée en I.V., à la dose de 1 000 mg suivie d'une dose de 500 mg une semaine plus tard, a été évaluée dans deux études contrôlées de phase III (études DUR001-301 et DUR001-302) dont l'objectif principal était de démontrer sa non-infériorité vis-à-vis de la vancomycine relayée par du linézolide per os, chez les patients atteints d'infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (cellulites non nécrosantes, plaies infectées et abcès cutanés majeurs).

La majorité des patients inclus dans les deux études étaient des hommes, blancs et avaient une clairance de la créatinine ≥ 30 mL/min. La proportion de patients hospitalisés à l'inclusion était d'environ 70%. Les caractéristiques démographiques et médicales étaient comparables entre les groupes dans les deux études. La sévérité des infections (en termes de signes généraux et locaux) était moindre dans l'étude DUR001-302 que dans l'étude DUR001-301. Le staphylocoque doré était le germe le plus fréquemment isolé et la majorité des infections était monomicrobienne. Le nombre de patients infectés par *Staphylococcus aureus* résistant à la méticiline (SARM) était plus élevé dans l'étude DUR001-301 que dans l'étude DUR001-302 (27% versus 21%).

Le critère principal de jugement de l'efficacité était, en Europe, le succès clinique évalué par l'investigateur à la visite post-traitement (J14 ou J15) dans la population cliniquement évaluable (CE).

La non-infériorité de la dalbavancine vis-à-vis de la vancomycine/linézolide a été démontrée dans les deux études dans la population CE, au seuil de non-infériorité prédéfini (borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence des pourcentages de succès clinique entre dalbavancine et vancomycine/linézolide supérieure à -10%), avec un pourcentage de succès plus faible dans l'étude DUR001-301 que dans l'étude DUR001-302 :

- étude DUR001-301 : 87,0% versus 91,4% (différence -4,4 [-9,6 ; 1,6])
- étude DUR001-302 : 93,5% versus 92,7% (différence 0,8 [-3,3 ; 4,9])

La non infériorité a aussi été démontrée dans la population ITT de l'étude DUR001-302 (88,7% versus 85,6% ; différence 3,1 [-1,8 ; 8,0]) mais pas dans l'étude DUR001-301 (81,9% versus 86,7% ; différence -4,8 [-10,5 ; 1,2]) ; dans cette dernière, la borne inférieure de l'IC à 95% a été inférieure au seuil de non infériorité prédéfini (-10%).

Aussi, la discordance des résultats entre les analyses CE et ITT dans l'étude DUR001-301 limite la robustesse de la conclusion sur la non-infériorité dans cette étude.

L'étude de phase IIb DUR001-303 a évalué 2 posologies (1 500 mg en dose unique et une dose de 1 000 mg le 1er jour puis 500 mg le 8ème jour). Les résultats de cette étude ont permis d'obtenir l'AMM pour les deux schémas posologiques.

8.4.2 Tolérance

Le profil de tolérance de la dalbavancine a été comparable à celui de la vancomycine suivi de linézolide dans les deux études. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des nausées, des céphalées et de la constipation.

8.4.3 Discussion

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).

En effet, la population étudiée a comporté essentiellement des infections peu graves (cellulites non nécrosantes [50%], plaies infectées [20%] et abcès cutanés majeurs [30%]). Il y a eu très peu de

patients diabétiques (dalbavancine, 37 patients ; vancomycine/linézolide, 24 patients) et de patients bactériémiques à l'inclusion (inférieur à 20 patients dans chaque groupe). Par ailleurs, il manque des données sur l'utilisation en cas d'infection cutanée dues à des bactéries à Gram positif multirésistantes dans les situations où l'usage de la vancomycine (actuel traitement de référence) est souvent inadapté, 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 la dalbavancine *in vitro*. L'efficacité n'a pas été démontrée également en cas d'infection mixtes (à Gram positif et négatif) nécessitant une antibiothérapie concomitante, la dalbavancine n'étant pas active sur les bactéries à Gram négatif.

En conclusion, l'efficacité de la dalbavancine 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. Par ailleurs, il manque des données sur l'utilisation en cas d'infections mixtes (à Gram positif et négatif) nécessitant une antibiothérapie concomitante, la dalbavancine n'étant pas active sur les bactéries à Gram négatif.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats dans les infections sévères et/ou multirésistantes qui relèvent d'un antibiotique de type glycopeptide ou linézolide, XYDALBA n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié. La longue demi-vie du produit (environ 15 jours) le rend attrayant, avec un traitement simple (une ou deux injections) 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. Aussi, on ne peut pas conclure quant à l'impact sur l'organisation des soins (facilité d'administration, durée de séjour hospitalier) et la qualité de vie.

08.5 Programme d'études

Deux études cliniques sont actuellement en cours :

- **Étude DAL-MD-04** : Étude monocentrique de phase II, randomisée, contrôlée et réalisée en ouvert, comparant la tolérance et l'efficacité de la dalbavancine à celles d'un comparateur actif chez des patients adultes atteints d'ostéomyélite due ou suspectée d'être due à des germes à Gram-positifs. Fin de l'étude prévue en septembre 2017.
- **Etude DUR001-106** : Etude d'une dose unique pour évaluer la pharmacocinétique et la tolérance de la dalbavancine chez le jeune enfant recevant une thérapeutique antibiotique intraveineuse standard. Cette étude est une condition de l'AMM Européenne et est en accord avec le Comité Pédiatrique de l'EMA. Cette étude est également approuvée par le Comité pédiatrique de la FDA. L'étude est conduite aux Etats-Unis.

Des études de suivi *in vitro* sont conduites pour évaluer le potentiel d'émergence de résistance à la dalbavancine sur des isolats de gram positif, dans le cadre du PGR.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

XYDALBA (dalbavancine) est indiqué dans le traitement des « infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez l'adulte ».

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 XYDALBA

Dans le traitement des IBAPTM, la dalbavancine ne peut être proposée qu'en situation d'indication formelle de l'utilisation d'un glycopeptide, uniquement en dernier recours chez les patients adultes ayant des infections d'un certain degré de gravité¹², pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée. La longue demi-vie du produit (environ 15 jours) le rend attrayant, avec un traitement simple (une ou deux injections) 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 mesuré pour le moment.

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

¹² 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 :

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.

► La spécialité XYDALBA entre dans le cadre d'un traitement curatif des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous.

► 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

Compte tenu :

- de la fréquence et de la gravité des infections concernées,
- du besoin médical de disposer de nouveaux antibiotiques pour faire face à la diffusion de la résistance aux antibiotiques actuellement recommandés dans la prise en charge de ces infections,
- des données d'efficacité et de tolérance disponibles et de leurs limites en termes de transposabilité des résultats dans les infections sévères et/ou multirésistantes qui relèvent d'un antibiotique de type glycopeptide ou linézolide,

XYDALBA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XYDALBA 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 lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée 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 uniquement chez les patients adultes ayant des infections d'un certain degré de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En dépit de la simplification du schéma d'administration, 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 que XYDALBA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la vancomycine dans la prise en charge des IBAPTM chez l'adulte.

010.3 Population cible

La population cible de XYDALBA est celle des adultes ayant une infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous, pour 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 où est isolé un streptocoque), mais reste relativement faible (3,5/100 000 aux USA en 2001)³.

XYDALBA 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 XYDALBA sera très restreint compte tenu du pourcentage assez faible de patients qui seraient plus particulièrement éligibles pour ce traitement (patients adultes ayant une infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous à germes sensibles à dalbavancine 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.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demandes de données

Compte-tenu de la difficile transposabilité des résultats dans les infections sévères et/ou dues à des bactériémies multirésistantes, de la longue demi-vie du produit et des incertitudes actuelles sur l'impact de cette caractéristique en termes de tolérance (persistance prolongée du produit en cas d'effet indésirable) et de résistance (notamment sur le microbiote intestinal), la Commission recommande :

- que la décision thérapeutique soit prise avec l'aide d'un référent antibiotique ;
- qu'un suivi en vie réelle des patients traités par XYDALBA soit mis en place afin de documenter ses modalités d'utilisation ainsi que son profil d'efficacité, de tolérance et de résistances en condition réelles d'utilisation.

Si une étude existante permet de répondre à ces objectifs, la Commission étudiera l'opportunité de la prendre en considération.

Par ailleurs, la Commission souhaite être destinataire des données de suivi de tolérance et de résistance dans le cadre du PGR dès que celles-ci seront disponibles.

ANNEXE 1 : EVOLUTION DE LA TERMINOLOGIE DES INFECTIONS BACTERIENNES AIGÜES DE LA PEAU ET DES TISSUS MOUS

	Définition d'une infection compliquée de la peau et des tissus mous Recommandations FDA de 1998	Définition d'une infection aiguë de la peau et des tissus mous Recommandations FDA de 2013
Caractéristiques des patients inclus dans les essais cliniques	Infections impliquant les tissus profonds ou nécessitant une intervention chirurgicale. Cette définition comprend les infections nécrosantes des tissus cutanés et sous cutanés. <u>Exemples :</u> - abcès cutanés majeurs - plaies infectées : - infection du site opératoire - ulcères infectés - infections du pied diabétique - brûlures - morsures d'animaux - fasciites nécrosantes Il n'y a aucune exigence de taille minimale.	Conditions listées ci-dessous avec une surface de lésion minimale d'environ 75 cm² : - cellulites/érysipèles, - infections de plaies, - abcès cutanés majeurs. Infections aiguës seulement. Agents pathogènes responsables spécifiées dans la définition : bactéries Gram + (incluent les SARM) et Gram -. <u>Exclusion des études cliniques :</u> les infections aiguës nécessitant un traitement complexe (pied diabétique, brûlure infectée, fasciites nécrosantes, ulcères infectés).