



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 16 DECEMBRE 2020

*délafloxacine*  
QUOFENIX 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion  
QUOFENIX 450 mg, comprimé

Première évaluation

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous sévères, microbiologiquement documentées, plurimicrobiennes comportant du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et uniquement en deuxième intention c'est à dire lorsque les antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés notamment pour des raisons de résistance, de tolérance, d'allergie, ou de mode d'administration.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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.

### **Place du médicament**

Les infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) sont le plus souvent monomicrobiennes, en dehors des dermohypodermes bactériennes nécrosantes (DHBN). L'utilisation d'une antibiothérapie ciblant à la fois les bactéries à Gram+ et les bactéries à Gram- ne se justifie donc que dans les formes graves. Après documentation microbiologique, pour les *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline (SASM), les concentrations minimales inhibitrices (CMI) très basses de la délafloxacine ne justifient pas son utilisation dans ces situations, et pour les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), d'autres antibiotiques ayant un spectre plus étroit sont possibles.

La délafloxacine peut donc avoir un intérêt en deuxième intention, dans les cas d'infections sévères, microbiologiquement documentées, plurimicrobiennes comportant du SARM, sensibles à la délafloxacine, lorsque les antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés notamment pour des raisons de résistance, de tolérance, d'allergie, ou de mode d'administration.

### **► Recommandations particulières**

#### **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Compte-tenu :

- des incertitudes actuelles sur la tolérance de la délafloxacine au regard des effets indésirables connus des autres antibiotiques de la classe des fluoroquinolones,
- du risque d'émergence de résistance de la délafloxacine notamment chez les patients préalablement exposés aux fluoroquinolones,
- de la nécessité de restreindre exclusivement son utilisation en deuxième intention pour le préserver,

la Commission recommande que la décision thérapeutique soit prise après avis d'un référent antibiotique.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	<p>QUOFENIX est indiqué dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez l'adulte lorsque les autres antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés.</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>
SMR	<p><b>IMPORTANT</b> uniquement dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous sévères :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- microbiologiquement documentées, plurimicrobiennes comportant du SARM, sensibles à la délafloxacine et,</li> <li>- en deuxième intention c'est-à-dire lorsque les antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés notamment pour des raisons de résistance, de tolérance, d'allergie, ou de mode d'administration.</li> </ul> <p><b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de son activité contre les bactéries à Gram négatif et à Gram positif notamment sur le staphylocoque résistant à la méticilline,</li> <li>- de la simplification du schéma d'administration (monothérapie active contre les bactéries à Gram positif et négatif),</li> <li>- de la non-infériorité démontrée de délafloxacine par voie IV par rapport à l'association vancomycine/aztréonam IV sur le pourcentage de guérison clinique à la visite de suivi (critère de jugement principal de l'EMA) chez des patients atteints d'infections cutanées ou des tissus mous de gravité modérée à faible ;</li> </ul> <p>mais considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la documentation insuffisante de son efficacité clinique dans les infections cutanées sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes,</li> <li>- les préoccupations sur son profil de tolérance au vu des effets indésirables connus (dont tendinopathies et neuropathies périphériques) des antibiotiques de la classe des fluoroquinolones,</li> <li>- de l'absence de démonstration de la non infériorité de la délafloxacine (IV puis PO) versus la bithérapie vancomycine/aztréonam IV, ce qui ne permet pas d'étayer formellement l'intérêt clinique de la forme orale malgré son intérêt pour les patients,</li> </ul> <p>la Commission considère que QUOFENIX (délafloxacine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous sévères, microbiologiquement documentées, plurimicrobiennes comportant du SARM et en deuxième intention.</p>
ISP	<p>QUOFENIX (délafloxacine) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Les infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) sont le plus souvent monomicrobiennes, en dehors des dermohypodermites bactériennes nécrosantes (DHBN). L'utilisation d'une antibiothérapie ciblant à la fois les bactéries à Gram+ et les bactéries à Gram- ne se justifie donc que dans les formes graves. Après documentation microbiologique, pour les <i>Staphylococcus aureus</i> sensibles à la méticilline (SASM) les concentrations minimales inhibitrices (CMI) très basses de la délafloxacine ne justifient pas son utilisation dans ces situations, et pour les <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM) d'autres antibiotiques ayant un spectre plus étroit sont possibles.</p> <p>La délafloxacine peut donc avoir un intérêt en deuxième intention, dans les cas d'infections sévères, microbiologiquement documentées, plurimicrobiennes comportant du SARM, sensibles à la délafloxacine, lorsque les antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le</p>

	<p>traitement de ces infections sont jugés inappropriés notamment pour des raisons de résistance, de tolérance, d'allergie, ou de mode d'administration.</p>
Population cible	<p>En France, environ un quart des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) pourrait être constituées de forme dites compliquées (avis expert), soit environ 45 000 patients.</p> <p>En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir QUOFENIX (délaflaxacine) sera très restreint compte tenu du pourcentage assez faible de patients qui seraient plus particulièrement éligibles à ce traitement : patients adultes ayant une IBAPTM à germes sensibles à la délaflaxacine nécessitant une antibiothérapie par voie IV ou orale, en deuxième intention, lorsque les antibiotiques habituellement recommandés en première intention sont jugés inappropriés et pour laquelle une étiologie à SARM ou polymicrobienne a été documentée.</p> <p>Il n'y a pas de données précises permettant d'estimer cette population très restreinte.</p>
Recommandations	<p>► <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b></p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des incertitudes actuelles sur la tolérance de la délaflaxacine au regard des effets indésirables connus des autres antibiotiques de la classe des fluoroquinolones,</li> <li>- du risque d'émergence de résistance de la délaflaxacine notamment chez les patients préalablement exposés aux fluoroquinolones,</li> <li>- de la nécessité de restreindre exclusivement son utilisation en deuxième intention pour le préserver,</li> </ul> <p>la Commission recommande que la décision thérapeutique soit prise après avis d'un référent antibiotique.</p>

## 01 CONTEXTE

---

**Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité QUOFENIX (délafloraxine) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le « traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez l'adulte lorsque les autres antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés ».**

QUOFENIX (délafloraxine) est une nouvelle fluoroquinolone qui inhibe la topoisomérase IV et l'ADN gyrase (topoisomérase II) bactériennes, enzymes nécessaires à la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN bactérien. La structure anionique de la délafloraxine peut renforcer son activité en milieu acide. Elle a les avantages connus des fluoroquinolones en termes de diffusion et de biodisponibilité permettant après initiation intraveineuse (600 mg/j) un relais oral avec une adaptation de dose (900 mg/j) et une prise biquotidienne. Elle a un spectre large couvrant les principales bactéries à Gram positif et négatif avec la particularité de conserver une activité sur les *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) habituellement résistants aux autres fluoroquinolones, les bactéries anaérobies (dont *Bacteroides fragilis* et *Clostridium difficile* habituellement résistant aux fluoroquinolones) et les bactéries intracellulaires. Cependant, son activité vis-à-vis des entérocoques et *Pseudomonas spp* est moindre.

QUOFENIX (délafloraxine) est disponible sous forme injectable et orale (biodisponibilité de 59%). Le schéma posologique approuvé est, chez l'adulte et à la posologie de 300 mg administrée toutes les 12 heures en perfusion intraveineuse de 60 minutes. Le traitement initial par voie intraveineuse peut être poursuivi par voie orale avec des comprimés de 450 mg de délafloraxine administrés toutes les 12 heures, selon l'avis du médecin. La durée totale du traitement est de 5 à 14 jours.

A noter que le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a réévalué le rapport bénéfices/risques des antibiotiques de la classe des fluoroquinolones en 2018<sup>1,2</sup>. À l'issue de ces procédures, la réévaluation des données d'efficacité et de sécurité d'emploi de ces spécialités a conduit à limiter leur utilisation dans certaines indications dont les infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM) lorsque les antibiotiques recommandés dans les traitements initiaux sont jugés inappropriés.

L'indication validée pour QUOFENIX (délafloraxine) est en ligne avec cela.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

**« QUOFENIX est indiqué dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez l'adulte lorsque les autres antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés.**

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

---

<sup>1</sup> ANSM. Antibiotiques quinolones et fluoroquinolones, contraceptifs hormonaux : retour d'information sur le PRAC d'octobre 2018 - Point d'information. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Antibiotiques-quinolones-et-fluoroquinolones-contraceptifs-hormonaux-retour-d-information-sur-le-PRAC-d-octobre-2018-Point-d-information>

<sup>2</sup> EMA. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 16 Novembre 2018.

## 03 POSOLOGIE

---

### **QUOFENIX 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

#### Posologie

La dose recommandée est de 300 mg de délafloxacine administrés toutes les 12 heures en perfusion intraveineuse de 60 minutes. Le traitement initial par voie intraveineuse peut être poursuivi par voie orale avec des comprimés de 450 mg de délafloxacine administrés toutes les 12 heures, selon l'avis du médecin. La durée totale du traitement est de 5 à 14 jours.

#### Populations particulières

##### *Patients âgés*

Aucune adaptation posologique n'est requise. Comme avec les autres médicaments de la classe des fluoroquinolones, les patients âgés de plus de 60 ans présentent un risque accru de tendinopathies graves, dont des ruptures de tendons (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP)

##### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (ClCr  $\geq$  30 ml/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min), la posologie doit être diminuée à 200 mg par voie intraveineuse toutes les 12 heures ; ces patients peuvent également recevoir 450 mg de délafloxacine par voie orale toutes les 12 heures (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

QUOFENIX est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale.

##### *Insuffisance hépatique*

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

##### *Population pédiatrique*

QUOFENIX est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents (voir rubrique 4.3 du RCP).

### **QUOFENIX 450 mg, comprimés**

#### Posologie

La posologie recommandée est de 450 mg de délafloxacine par voie orale toutes les 12 heures pour une durée totale de 5 à 14 jours, selon l'avis du médecin.

Les comprimés de délafloxacine peuvent être pris avec ou sans nourriture.

#### Populations particulières

##### *Patients âgés*

Aucune adaptation posologique n'est requise. Comme avec les autres médicaments de la classe des fluoroquinolones, les patients âgés de plus de 60 ans présentent un risque accru de tendinopathies graves, dont des ruptures de tendons (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

##### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

QUOFENIX est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale.

##### *Insuffisance hépatique*

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

##### *Population pédiatrique*

QUOFENIX est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents (voir rubrique 4.3 du RCP).

## 04 BESOIN MEDICAL<sup>3</sup>

---

Les infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) constituent l'ensemble des infections cutanées les plus fréquemment diagnostiquées, comprenant des entités cliniques très différentes (abcès, érysipèles, infections de plaies jusqu'aux formes les plus graves de

---

<sup>3</sup> HAS/SFD/SPILF. Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes. Texte des recommandations. Février 2019

dermohypodermes bactériennes et de fasciites nécrosantes), de profils microbiologiques distincts et dont les conditions de survenue, la prise en charge thérapeutique et le pronostic sont variables<sup>4</sup>. Les IBAPTM comprennent les infections cutanées bactériennes avec une taille de lésion d'au moins 75 cm<sup>2</sup> (où la surface est mesurée par la zone de rougeur, d'œdème ou d'induration). Cette notion de surface cutanée minimale atteinte permet notamment de différencier les abcès cutanés mineurs (<75 cm<sup>2</sup>) et majeurs (≥75 cm<sup>2</sup>) associée à des signes généraux ou à une atteinte ganglionnaire.

Les recommandations 2019<sup>3</sup> de la HAS, de la Société française de dermatologie (SFD) et de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) dans la prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes définissent 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) :

- les dermohypodermes bactériennes non nécrosantes (DHBNN) qui sont des infections aiguës non nécrosantes d'origine bactérienne, limitées au derme et à l'hypoderme. L'érysipèle est la forme clinique commune des DHBNN à streptocoque de l'adulte ;
- les dermohypodermes bactériennes nécrosantes (DHBN) classiquement intitulée « cellulite » ; elle associe une nécrose du tissu conjonctif et du tissu adipeux, mais sans atteinte de l'aponévrose superficielle ;
- les fasciites nécrosantes (FN) sont des infections aiguës nécrosantes du derme et de l'hypoderme pouvant atteindre le fascia, voire le muscle, et qui s'accompagnent souvent de la production d'exotoxines.

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

A noter que ces recommandations ont permis d'actualiser les recommandations issues de la conférence de consensus SPILF/SFD de 2000 « Prise en charge de l'érysipèle et de la fasciite nécrosante » chez des patients présentant IBAPTM nécessitant une hospitalisation.

Le caractère de gravité de cette pathologie diffère en fonction des comorbidités du patient et de la profondeur des tissus atteints.

Elle se situe entre l'érysipèle hospitalisé (mortalité < 0,5%) et la fasciite nécrosante qui est une véritable urgence médico-chirurgicale s'accompagnant d'une morbidité et d'une mortalité, importantes (mortalité de l'ordre de 30%), notamment chez les patients fragiles particulièrement à risque (immunodépression, terrain débilité, sujet âgé, diabète, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, insuffisance hépatique).

Il n'y a pas de données précises de l'incidence des DHBNN en France. Toutefois l'évaluation de l'incidence annuelle est globalement stable, de l'ordre de 10 à 100 cas pour 100 000 habitants. À contrario, l'incidence annuelle des DHBN en France est plus faible, de l'ordre de 2 à 4 cas pour 100 000 habitants, avec une incidence qui augmente avec l'âge.

Les bactéries à Gram positif, notamment les streptocoques et les staphylocoques (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. La prévalence des infections communautaires à SARM en France, et plus particulièrement dans les infections cutanées, varie selon les études entre 5 et 10%<sup>5,6</sup>.

La prise en charge actuelle des IBAPTM est basée sur des antibiotiques adaptés aux bactéries identifiées ou probables. Il y a de nombreux choix possibles, dépendant des bactéries et de leur niveau de résistance.

<sup>4</sup> FDA. Guidance for Industry: Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections, US Department for Health and Human Services. 2013. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/71052/download>

<sup>5</sup> Lorette G et al. Superficial community-acquired skin infections: prevalence of bacteria and antibiotic susceptibility in France. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009 ;23(12):1423-6.

<sup>6</sup> Lamy B et al. Antibacterial resistance, genes encoding toxins and genetic background among Staphylococcus aureus isolated from community-acquired skin and soft tissue infections in France: a national prospective survey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012 ;31(6):1279-84



## ► Dermohypodermites bactériennes non nécrosantes<sup>Erreur ! Signet non défini.</sup>

Au vu de l'épidémiologie bactérienne en France actuelle, il n'y a pas d'intérêt à l'élargissement du spectre vers une antibiothérapie autre qu'anti-streptococcique dans les DHBNN non compliquées chez l'adulte. Certains terrains (immunodéprimés), certaines localisations (face, périnée), certaines circonstances (morsures, voyage en région tropicale, expositions particulières) doivent faire envisager un élargissement du spectre de l'antibiotique pour prendre en compte d'autres bactéries que le seul streptocoque.

L'érysipèle, la dermo-hypodermite aiguë non nécrosante d'origine bactérienne la plus commune, est essentiellement due à *Streptococcus pyogenes* (streptocoque bêta-hémolytique du groupe A).

Devant un 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, d'une comorbidité, du contexte social et d'une absence d'amélioration après 72h de traitement.

Les antibiotiques utilisables en première intention sont toujours les  $\beta$ -lactamines, actives contre *S. pyogenes*, l'**amoxicilline par voie orale** étant l'antibiotique de référence. Les alternatives aux  $\beta$ -lactamines, en cas d'allergie, sont des macrolides ou apparentés, les synergistines (**pristinamycine**) ou les lincosamides (**clindamycine**). Il est recommandé de prescrire ce traitement pour une durée de 7 jours. La régression complète des signes cutanés est souvent retardée (2, voire 3 semaines) par rapport aux signes généraux, et un tel délai ne doit pas conduire à prolonger l'antibiothérapie. Il est recommandé de ne pas prescrire d'antibiothérapie locale.

## ► Dermohypodermites bactériennes nécrosantes et fasciite nécrosante<sup>7</sup>

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 antistaphylococcique 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<sup>8</sup>.

En cas de DHBN et FN à flore mixte, l'administration de combinaisons d'antibiotiques à large spectre est nécessaire afin de couvrir les bactéries à Gram positif, à Gram négatif et anaérobies.

Selon les références du Pilly de 2020, le choix du traitement IV à forte dose dépend de la localisation :

- membres et région cervico-faciale : amoxicilline-acide clavulanique + clindamycine ;
- abdomino-périnéale : association pipéracilline-tazobactam associée à la clindamycine et éventuellement au métronidazole et à un aminoside.

## ► 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 staphylocoques résistant à la méticilline (SARM), nécessite un traitement antibiotique efficace sur ce germe de type glycopeptide (vancomycine,

<sup>7</sup> CMIT. Dermohypodermites aiguës bactériennes : de l'érysipèle à la fasciite nécrosante. E. PILLY 28ème éditions 2020.

<sup>8</sup> BRUN-BUISSON C. Traitement des infections : Infections de la peau et des tissus mous. /N : PIERRE GODEAU : TRAITE DE MEDECINE. Paris, Flammarion, Médecine-Sciences, 2004 : 3002-3009.



teicoplanine), oxazolidinones (linézolide), lypopetide cyclique (daptomycine)<sup>9</sup>, les apparentés aux macrolides (clindamycine), tétracycline (tigécycline) et de molécules plus récentes telles que la ceftaroline<sup>10</sup>, la dalbavancine<sup>11</sup>, oritavancine<sup>12</sup> et le tédizolide<sup>13</sup>.

La vancomycine reste encore le traitement de première ligne des infections à SARM, aucun autre agent antimicrobien n'ayant démontré une efficacité supérieure.

#### ► Couverture du besoin thérapeutique

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

**A ce jour, pour le traitement des infections de la peau et des tissus mous à SARM, le besoin thérapeutique est couvert par plusieurs antibiotiques d'utilisation complexe : glycopeptide (vancomycine, teicoplanine), oxazolidinones (linézolide), lypopetide cyclique (daptomycine) et des molécules plus récentes telles que la ceftaroline, la dalbavancine, oritavancine et le tédizolide ; la vancomycine étant le traitement de référence.**

**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 un besoin important à disposer de nouveaux antibiotiques avec des profils d'efficacité, de tolérance et de résistance améliorés.**

---

<sup>9</sup> Dryden S et al. Skin and soft tissue infection: microbiology and epidemiology. International Journal of Antimicrobial Agents 34, S1 (2009) S2–S7

<sup>10</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 09 janvier 2013 relatif à la spécialité ZINFORO (ceftaroline)

<sup>11</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 14 décembre 2016 relatif à la spécialité XYDALBA (dalbavancine)

<sup>12</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 18 novembre 2015 relatif à la spécialité ORBACTIV (oritavancine)

<sup>13</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21 octobre 2015 relatif à la spécialité SIVEXTRO (tédisolide).

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de QUOFENIX (délaflaxacine) a été faite dans le champ de l'AMM dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez l'adulte lorsque les autres antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés ; et dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission à l'issue de son évaluation à savoir les **infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous sévères, microbiologiquement documentées, plurimicrobiennes comportant du SARM, sensibles à la délaflaxacine et en deuxième intention.**

### 05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui/Non	Indication**	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
<b>Antibiotiques actifs contre les bactéries à Gram positif uniquement (dont le SARM)</b>						
<b>Glycopeptides</b>						
<b>XYDALBA (dalbavancine)</b> (IV) Correvio	Non	Infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez les adultes	14/12/16	Important 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.	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.	Oui (Coll.)
<b>ORBACTIV (Oritavancine)</b> (IV) Menarini France	Non	IBAPTM chez les adultes	18/11/15	Important uniquement 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.	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,	Oui (Coll.)

					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	
<b>TARGOCID (Téicoplanine)</b> (IV / IM) Sanofi-Aventis France	Non	Infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM) chez les adultes et les enfants dès la naissance	-	Important	Sans objet	Oui (Coll.)
<b>Vancomycine (Génériques uniquement)</b> (IV) Sanofi-Aventis France	Non	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.	-	Important	Sans objet	Oui (Coll.)
<b>Oxazolidinones</b>						
<b>SIVEXTRO (Tédizolide)</b> (IV et orale) MSD France	Non	IBAPTM chez les adultes	21/10/15	Important uniquement chez les patients adultes ayant des infections sans notion de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée (infections suppuratives) et que la résistance à la pénicilline est prouvée ou fortement suspectée.	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 (Coll. et rétrocession)
<b>ZYVOXID (Linézolide)</b> (IV et orale) Pfizer	Non	IcPTM uniquement lorsque l'infection a été microbiologiquement documentée à bactérie à Gram positif sensible	12/12/01	Important	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 (Coll. et rétrocession)
<b>Lipopeptidecyclique</b>						
<b>CUBICIN (Daptomycine)</b> (IV) MSD France	Non	IBAPTM chez les adultes	18/10/06	Important	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	Oui (Coll.)

					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.	
<b>Synergistine</b>						
<b>SYNERCID (Quinupristine dalfopristine) (IV)</b> <i>Nordic Pharma</i>	Non	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.	-	Important	Non précisé	Non (plus commercialisé)
<b>Apparentés aux macrolides lincosamides - synergistines</b>						
<b>PYOSTACINE (Pristinamycine) (Orale)</b> <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non	Infections de la peau et des tissus mous chez l'adulte et chez l'enfant.	19/09/18 (RI)	Important	Sans objet	Oui (SS/Coll.)
<b>DALACINE (clindamycine) (IV)</b> <i>Pfizer</i>	Non	Infections sévères, dues à des germes définis comme sensibles dans leurs manifestations cutanées.	30/05/18 (RI)	Important	Sans objet	Oui (SS/Coll.)
<b>Antibiotiques actifs contre les bactéries à Gram positif (dont le SARM) et à Gram négatif</b>						
<b>Céphalosporine</b>						
<b>ZINFORO (Ceftaroline) (IV)</b> <i>Pfizer</i>	Non	IcPTM chez les adultes.	09/01/13	Important	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),	Oui (Coll.)

					la Commission considère que ZINFORO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des IcPTM	
<b>Tétracycline</b>						
<b>TYGACIL (Tigécycline) et ses génériques (IV)</b> Pfizer	Non	IcPTM chez l'adulte. TYGACIL ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.	18/10/06 30/11/11	Important	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 (Coll.)

Coll. : Collectivités ; SS : Sécurité Sociale

\*classe pharmaco-thérapeutique

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

Bien que disposant d'une AMM dans « *IcPTM lorsque les antibiotiques habituellement recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés* », IZILOX (moxifloxacine, Bayer Sante) et TAVANIC (lévofloxacine, Sanofi-Aventis France), les fluoroquinolones ne sont pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où ils ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 30/05/2018<sup>14</sup> et du 03/04/2019<sup>15</sup>, respectivement) du fait que l'efficacité clinique n'a pas été établie pour IZILOX<sup>16</sup> (moxifloxacine) et mal établie pour TAVANIC<sup>17</sup> (lévofloxacine) chez les patients avec des infections cutanées graves (par exemple les dermohypodermes bactériennes et fasciites nécrosantes) et/ou dues à des germes multirésistants.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### ► Conclusion

**Dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission, c'est-à-dire les infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous sévères, microbiologiquement documentées, plurimicrobiennes comportant du SARM, sensibles à la délafloxacine et en deuxième intention : il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.**

**Dans les autres situations couvertes par le libellé de l'AMM : les médicaments cités dans le tableau sont des comparateurs cliniquement pertinents.**

<sup>14</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 30 mai 2018. Renouvellement d'inscription d'IZILOX.

<sup>15</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 03 avril 2019. Renouvellement d'inscription de TAVANIC

<sup>16</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21 juillet 2010 relatif à la spécialité IZILOX 400 mg/250 ml, solution pour perfusion.

<sup>17</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 18 mars 2015 relatif à la spécialité TAVANIC.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

**Selon le laboratoire, la demande de prise en charge dans les pays de l'Union Européenne n'a pas encore été formulée, hormis en Irlande où le dépôt de la demande était prévu en mai 2020.**

Aux États-Unis, le titulaire de l'AMM de la délafloxacine est le laboratoire Melinta Therapeutics Inc. qui commercialise cette molécule sous le nom de BAXDELA. L'AMM de la délafloxacine a été approuvée par la FDA le 19 juin 2017. BAXDELA est commercialisé aux États-Unis (actuellement seul pays dans lequel cette molécule est commercialisée) depuis janvier 2018.

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

La demande d'inscription de QUOFENIX (délaflaxacine) dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) repose sur deux études pivots de phase III, randomisées, contrôlées, en double-aveugle dont l'objectif était d'évaluer la non-infériorité en termes d'efficacité et de tolérance de la délafloxacine *versus* la bithérapie vancomycine + aztréonam chez des patients adultes atteints d'IBAPTM (cellulite/érysipèle, infection de plaie, abcès cutané majeur ou brûlure infectée) : l'étude RX-3341-302<sup>18</sup> évaluant la forme IV chez 660 patients et l'étude RX-3341-303<sup>19</sup> évaluant la forme IV puis orale chez 850 patients.

Une synthèse des résultats groupés des deux études de phase III a été soumise par le laboratoire et est détaillée dans la partie Tolérance (rubrique 08.3).

Le laboratoire a également déposé les études suivantes qui ne seront pas détaillées :

- L'étude de phase II, RX-3341-201<sup>20</sup>, étude randomisée, contrôlée, en double-aveugle *versus* tigécycline réalisée respectivement chez 111 patients adultes atteints d'ICPTM/IBAPTM, du fait de son objectif évaluant la tolérance et l'efficacité de deux doses de délafloxacine (300 mg et 450 mg en IV toutes les 12 heures) par rapport à la tigécycline (100 mg en IV en dose de charge suivi de 50 mg en IV toutes les 12 heures) ;
- L'étude de phase II, RX-3341-202<sup>21</sup>, étude randomisée, contrôlée, en double-aveugle *versus* vancomycine ou linézolide réalisée respectivement chez 256 patients adultes atteints d'ICPTM/IBAPTM, du fait de son objectif évaluant la tolérance et l'efficacité de la délafloxacine (300 mg en IV toutes les 12 heures) par rapport au linézolide (600 mg en IV toutes les 12 heures) ou à la vancomycine (15 mg/kg toutes les 12 heures), administrés pendant 5 à 14 jours, du fait qu'il s'agisse d'une étude de phase II, en support des études pivots.

En complément, une synthèse de l'activité *in vitro* et *in vivo* de la délafloxacine a été rapportée par le laboratoire mais ne sera pas détaillée dans cet avis.

---

<sup>18</sup> Pullman J et al. Efficacy and safety of delafloxacin compared with vancomycin plus aztreonam for acute bacterial skin and skin structure infections: a Phase 3, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 3471–3480

<sup>19</sup> O'Riordan W et al. A Comparison of the Efficacy and Safety of Intravenous Followed by Oral Delafloxacin With Vancomycin Plus Aztreonam for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: A Phase 3, Multinational, Double-Blind, Randomized Study. *Clinical Infectious Diseases* 2018;67(5):657–66

<sup>20</sup> O'Riordan W et al. A randomized phase 2 study comparing two doses of delafloxacin with tigecycline in adults with complicated skin and skin-structure infections. *Int J Infect Dis.* 2015 ;30:67-73.

<sup>21</sup> Kingsley J et al. A randomized, double-blind, Phase 2 study to evaluate subjective and objective outcomes in patients with acute bacterial skin and skin structure infections treated with delafloxacin, linezolid or vancomycin. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(3):821-9

## 07.1 Efficacité

Le dossier s'appuie principalement sur deux études pivots de phase III de non-infériorité, contrôlées *versus* la bithérapie vancomycine + aztréonam, randomisées, en double-aveugle, chez des patients ayant une IBAPTM. Ces deux études sont de méthodologie identique.

### 7.1.1 Méthodologie des études RX-3341-302 et RX-3341-303

Les méthodologies des études RX-3341-302 évaluant la délafloxacine par voie injectable et RX-3341-303 évaluant la délafloxacine par voie injectable puis orale sont similaires.

Les différences portent essentiellement sur les critères de jugement secondaires et sont mis en évidence dans le tableau suivant.

Référence	RX-3341-302	RX-3341-303
Clinicaltrials.gov N° d'enregistrement :	NCT01811732	NCT01984684
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de la délafloxacine <i>versus</i> vancomycine/aztréonam pour le traitement des patients ayant des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM).	
Type de l'étude	Étude de phase III, de non-infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, double-aveugle, en groupes parallèles, comparative <i>versus</i> la bithérapie vancomycine + aztréonam en termes d'efficacité et de tolérance.	
Date et durée de l'étude	<p>Début du recrutement (1<sup>ère</sup> patient inclus) : <b>25/04/2013</b></p> <p>Date de la dernière visite du dernier patient : <b>06/06/2014</b></p> <p>Étude conduite dans 34 centres dans 7 pays : Croatie, Espagne, États-Unis, Hongrie, Israël, Lettonie et Ukraine.</p>	<p>Début du recrutement (1<sup>ère</sup> patient inclus) : <b>02/05/2014</b></p> <p>Date de la dernière visite du dernier patient : <b>29/01/2016</b></p> <p>Étude conduite dans 79 centres dans 16 pays : Argentine, Brésil, Bulgarie, Chili, Corée du Sud, Estonie, États-Unis, Géorgie, Hongrie, Lettonie, Mexique, Moldavie, Pérou, Roumanie, Slovaquie et Taiwan.</p>
Principaux critères d'inclusion, notamment	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Homme ou femme âgé de 18 ans ou plus.</li> <li>• Diagnostic d'une IBAPTM d'au moins 1 des 4 types suivants (seul le premier type d'infection a été suivi pour l'étude) : cellulite/érysipèle, infection de plaies, abcès cutané majeur, brûlure infectée.</li> <li>• <b>Au moins 2 des signes d'infection systémique</b> suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ hypertrophie des ganglions lymphatiques en raison de l'infection ;</li> <li>○ fièvre documentée <math>\geq 38^{\circ}\text{C}/100,4^{\circ}\text{F}</math> prise par voie orale (ou d'une valeur équivalente selon la méthode de mesure de la température utilisée) ;</li> <li>○ lymphangite ;</li> <li>○ hyperleucocytose (<math>\geq 10\ 000</math> cellules/<math>\mu\text{L}</math>) au cours des 48 heures précédant la première dose des traitements de l'étude ;</li> <li>○ augmentation du taux de protéine C-réactive (CRP) (<math>&gt; 10</math> fois la limite supérieure de la normale) au cours des 48 heures précédant la première dose des traitements de l'étude ;</li> <li>○ drainage ou écoulement purulent ou séro-purulent.</li> </ul> </li> <li>• Patient pouvant recevoir une antibiothérapie par voie IV selon l'investigateur.</li> </ul>	
Principaux critères de non-inclusion, notamment	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toute affection cutanée chronique ou sous-jacente au site d'infection qui pourrait compliquer l'évaluation de la réponse. Toute autre affection cutanée qui, selon l'investigateur, entraverait la mesure objective de l'IBAPTM sous traitement.</li> <li>• Infection sur articulation prothétique ou liée au retrait d'une articulation prothétique, ou infection impliquant d'autres matériaux prothétiques ou des corps étrangers, sauf si cet autre matériau prothétique a été retiré dans les 24 heures suivant l'instauration de la prise des traitements à l'étude.</li> <li>• Infections associées à : une morsure humaine ou animale, une ostéomyélite, un ulcère de décubitus, un ulcère du pied diabétique, une arthrite septique, une médiastinite, une plaie sternale, une fasciite nécrosante, une cellulite à germes anaérobies ou une cellulite nécrosante synergique, une myosite, une tendinite, une endocardite, un syndrome de choc septique, un choc prolongé, une gangrène ou une gangrène gazeuse, des brûlures couvrant <math>\geq 10\%</math> de la surface</li> </ul>	



	<p>corporelle, patients atteints d'une infection affectant un membre, avec des signes d'ischémie critique de ce membre, une preuve de thrombose veineuse profonde ou de thrombophlébite superficielle, tout autre type d'infection associée à un mauvais état circulatoire, selon l'opinion de l'investigateur ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiothérapie systémique dans les 14 jours précédant l'inclusion, sauf si : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ le patient a reçu au moins 48 heures d'antibiothérapie pour l'IBAPTM et une progression clinique est documentée ;</li> <li>○ le patient a récemment (dans les 7 jours) terminé une antibiothérapie pour une infection autre que l'IBAPTM et ce traitement n'est pas actif contre les agents pathogènes bactériens à l'origine de l'IBAPTM ;</li> <li>○ le patient n'a reçu qu'une dose unique d'un seul antibiotique, potentiellement efficace, à courte durée d'action (demi-vie <math>\leq</math> 12 heures) ou d'un schéma thérapeutique antimicrobien à courte durée d'action pour le traitement de l'IBAPTM. <b>Un maximum de 25% des patients inclus dans l'étude pouvaient répondre à ce critère.</b></li> </ul> </li> <li>• Prévission que l'IBAPTM traitée nécessiterait plus de 28 doses d'antibiothérapie.</li> <li>• Système immunitaire gravement compromis.</li> </ul>		
<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 dans l'un des groupes de traitement suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• délafloxacine</li> <li>• vancomycine/aztréonam</li> </ul> <p>Les patients étaient traités pendant une durée pouvant aller jusqu'à 14 jours. Après l'arrêt du traitement, tous les patients revenaient pour une visite de suivi le jour 14<math>\pm</math>1 et une dernière visite de suivi entre les jours 21 à 28. Les patients devaient être contactés par téléphone 30 jours après leur dernière dose de traitement de l'étude pour le recueil des données relatives à la mortalité toutes causes confondues sur 28 jours, aux événements indésirables et aux médicaments post-traitement.</p> <p>La randomisation a été stratifiée par type d'infection (dans les deux études) et par IMC : &lt; 30 kg/m<sup>2</sup> et <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup> (entre 40% et 50% des patients inclus devaient avoir un IMC <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup>).</p> <p>Il était prévu d'inclure au maximum 25% de patients avec des abcès cutanés majeurs et 35% (étude 302) ou 30% (étude 303) de patients avec des infections de plaie.</p>		
<p><b>Traitements étudiés</b></p>	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p><u>Groupe délafloxacine :</u> <b>délafloxacine 300 mg en perfusion IV</b> de 60 minutes toutes les 12 heures.</p> <p><u>Groupe vancomycine/aztréonam :</u> <b>vancomycine 15 mg/kg en IV</b> toutes les 12 heures et <b>aztréonam 2 g en IV</b> toutes les 12 heures.</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p><u>Groupe délafloxacine :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Clairance de la créatinine (ClCr) &gt; 29 mL/min :</u> <b>délafloxacine 300 mg en perfusion IV</b> de 60 minutes toutes les 12 heures pour 6 doses avec un <b>switch obligatoire à la délafloxacine 450 mg par voie orale</b> toutes les 12 heures pour les doses restantes.</li> <li>- <u>ClCr de 15 à 29 mL/min :</u> <b>délafloxacine 200 mg en perfusion IV</b> de 60 minutes toutes les 12 heures pour toutes les doses.</li> </ul> <p><u>Groupe vancomycine/aztréonam :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ClCr &gt;29 mL/min :</u> <b>vancomycine 15 mg/kg en IV</b> toutes les 12 heures et <b>l'aztréonam 2 g en IV</b> toutes les 12 heures.</li> <li>- <u>ClCr de 15 à 29 mL/min :</u> vancomycine 15 mg/kg en IV toutes les 12 heures et <b>l'aztréonam 1 g en IV</b> toutes les 12 heures.</li> </ul> </td> </tr> </table> <p>L'aztréonam devait être interrompu dès que possible si aucun pathogène à Gram-négatif n'était identifié dans les cultures à l'inclusion.</p> <p>Un ajustement de la dose de vancomycine était réalisé pour maintenir une concentration sérique &gt; 15 µg/mL et <math>\leq</math> 20 µg/mL.</p> <p>La durée du traitement était de 5 (10 doses) à 14 jours (28 doses) selon le choix de l'investigateur.</p>	<p><u>Groupe délafloxacine :</u> <b>délafloxacine 300 mg en perfusion IV</b> de 60 minutes toutes les 12 heures.</p> <p><u>Groupe vancomycine/aztréonam :</u> <b>vancomycine 15 mg/kg en IV</b> toutes les 12 heures et <b>aztréonam 2 g en IV</b> toutes les 12 heures.</p>	<p><u>Groupe délafloxacine :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Clairance de la créatinine (ClCr) &gt; 29 mL/min :</u> <b>délafloxacine 300 mg en perfusion IV</b> de 60 minutes toutes les 12 heures pour 6 doses avec un <b>switch obligatoire à la délafloxacine 450 mg par voie orale</b> toutes les 12 heures pour les doses restantes.</li> <li>- <u>ClCr de 15 à 29 mL/min :</u> <b>délafloxacine 200 mg en perfusion IV</b> de 60 minutes toutes les 12 heures pour toutes les doses.</li> </ul> <p><u>Groupe vancomycine/aztréonam :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ClCr &gt;29 mL/min :</u> <b>vancomycine 15 mg/kg en IV</b> toutes les 12 heures et <b>l'aztréonam 2 g en IV</b> toutes les 12 heures.</li> <li>- <u>ClCr de 15 à 29 mL/min :</u> vancomycine 15 mg/kg en IV toutes les 12 heures et <b>l'aztréonam 1 g en IV</b> toutes les 12 heures.</li> </ul>
<p><u>Groupe délafloxacine :</u> <b>délafloxacine 300 mg en perfusion IV</b> de 60 minutes toutes les 12 heures.</p> <p><u>Groupe vancomycine/aztréonam :</u> <b>vancomycine 15 mg/kg en IV</b> toutes les 12 heures et <b>aztréonam 2 g en IV</b> toutes les 12 heures.</p>	<p><u>Groupe délafloxacine :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Clairance de la créatinine (ClCr) &gt; 29 mL/min :</u> <b>délafloxacine 300 mg en perfusion IV</b> de 60 minutes toutes les 12 heures pour 6 doses avec un <b>switch obligatoire à la délafloxacine 450 mg par voie orale</b> toutes les 12 heures pour les doses restantes.</li> <li>- <u>ClCr de 15 à 29 mL/min :</u> <b>délafloxacine 200 mg en perfusion IV</b> de 60 minutes toutes les 12 heures pour toutes les doses.</li> </ul> <p><u>Groupe vancomycine/aztréonam :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ClCr &gt;29 mL/min :</u> <b>vancomycine 15 mg/kg en IV</b> toutes les 12 heures et <b>l'aztréonam 2 g en IV</b> toutes les 12 heures.</li> <li>- <u>ClCr de 15 à 29 mL/min :</u> vancomycine 15 mg/kg en IV toutes les 12 heures et <b>l'aztréonam 1 g en IV</b> toutes les 12 heures.</li> </ul>		

<b>Critères de jugement principaux</b>	<u>Critère principal EMA = Réponse clinique évaluée par l'investigateur</u> <b>Guérison clinique évaluée par l'investigateur à la visite de suivi 14 (± 1) jours après l'instauration du traitement (évaluée sur les populations ITT et CEFUI) définie par le succès (guérison ou amélioration)<sup>22</sup></b>	
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<u>Critère principal FDA = Réponse clinique objective</u> <b>Réponse clinique objective 48 à 72 (± 2) heures après instauration du traitement (évaluée sur la population ITT) défini par répondeur ou non répondeur<sup>23</sup></b>	<u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u> 1. Guérison clinique évaluée par l'investigateur à la visite de suivi 14 (±1) jours après l'instauration du traitement (test de supériorité sur le critère de jugement principal) ; 2. Guérison clinique évaluée par l'investigateur à la dernière visite de suivi 21 à 28 jours après l'instauration du traitement chez les patients présentant un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> à l'inclusion ; 3. Guérison clinique évaluée par l'investigateur à la dernière visite de suivi 21 à 28 jours après l'instauration du traitement ; 4. Réponse clinique objective 48 à 72 (±2) heures après l'instauration du traitement définie comme la

<sup>22</sup> Les définitions de la réponse clinique évaluée par l'investigateur étaient les suivantes :

- **Guérison** : La résolution complète de tous les signes et symptômes à l'inclusion de l'IBAPTM, à la fin du traitement, au suivi et à la dernière visite de suivi ; cependant, si l'érythème est le seul signe d'infection restant à la fin du traitement ou au suivi, et que l'érythème est absent au suivi au long terme, alors le patient sera considéré comme guéri à la fin du traitement, au suivi et au suivi au long terme.
- **Amélioration** : Certains symptômes persistent mais l'investigateur n'estime qu'aucun autre antibiotique n'est nécessaire.
- **Échec** : La réponse sera classée comme un échec pour l'une des raisons suivantes :
  - l'administration d'un traitement antibactérien non étudié est requise en raison d'un manque d'efficacité après au moins 4 doses de traitement de l'étude ou pour un événement indésirable lié au traitement ;
  - un traitement médicamenteux antibactérien de l'étude est nécessaire pour plus de 28 doses ;
  - la nécessité d'une intervention chirurgicale non planifiée après l'entrée dans l'étude, à l'exception d'un débridement limité et des soins standards des plaies.

Remarque : si un patient est considéré comme en échec au suivi, alors le patient sera également considéré comme en échec à la dernière visite de suivi. Une réponse manquante sera classée comme échec dans les analyses sur les populations ITT et MITT et le patient sera exclu des populations CE et ME.

- **Indéterminée** : Une réponse ne peut pas être attribuée parce qu'une évaluation n'a pas été effectuée au suivi ou à la dernière visite de suivi ou parce que le patient a reçu un traitement antibactérien non étudié potentiellement efficace pour le traitement d'une affection autre que l'ABSSSI, sauf si ce patient était un échec. Les réponses indéterminées seront considérées comme des échecs dans les analyses ITT et MITT, et exclues des populations d'analyse CEFUI et MEFUI.

<sup>23</sup> Les définitions de la réponse clinique objective étaient les suivantes :

- **Répondeur** : Réduction ≥20% (critère principal FDA) ou ≥30% (critère secondaire 4) de la propagation des lésions de la zone érythémateuse telle que déterminée par planimétrie numérique (critère principal FDA) ou digitale (critère secondaire 4), et le patient ne remplit aucune des conditions définies pour les « non répondeurs ».
- **Non répondeur** : Un patient sera considéré comme non répondeur si au moins l'une des conditions suivantes est remplie :
  - o réduction <20% (critère principal FDA) ou <30% (critère secondaire 4) de la propagation des lésions de la zone érythémateuse telle que déterminée par planimétrie numérique à l'évaluation de 48 à 72 (±2) heures après l'instauration du traitement ;
  - o administration d'un traitement médicamenteux antibactérien de secours ou administration d'un traitement médicamenteux antibactérien autre que ceux de l'étude pour le traitement de l'IBAPTM avant l'évaluation de 48 à 72 (±2) heures après l'instauration du traitement ;
  - o nécessité d'une intervention chirurgicale non planifiée, sauf pour un débridement limité ou des soins standards des plaies avant l'évaluation de 48 à 72 (±2) heures après l'instauration du traitement ;
  - o décès 74 heures après l'instauration du traitement de l'étude.

	<p>réduction <math>\geq 30\%</math> de la propagation des lésions de la zone érythémateuse telle que déterminée par planimétrie ;</p> <p>5. Succès clinique évalué par l'investigateur à la visite de suivi 14 (<math>\pm 1</math>) jours après l'instauration du traitement ;</p> <p>6. Succès clinique évaluée par l'investigateur à la visite de suivi 14 (<math>\pm 1</math>) jours après l'instauration du traitement chez les patients présentant une infection à <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM) ;</p> <p>7. Diminution de la douleur rapportée par les patients à la fin du traitement ;</p> <p>8. Éradication microbiologique<sup>24</sup> (présumée ou documentée) à la visite de suivi 14(<math>\pm 1</math>) jours après l'instauration du traitement chez les patients présentant une infection à SARM ;</p> <p>9. Éradication microbiologique<sup>24</sup> (présumée ou documentée) à la visite de suivi 14(<math>\pm 1</math>) jours après l'instauration du traitement chez l'ensemble des patients.</p> <p>Les critères secondaires hiérarchisés étaient évalués sur la population ITT, à l'exception des critères secondaires 6, 8 et 9 évalués sur la population MEFUI.</p>	<p>4. Guérison clinique évaluée par l'investigateur à la dernière visite de suivi 21 à 28 jours après l'instauration du traitement ;</p> <p>5. Diminution de la douleur rapportée par les patients à la fin du traitement ;</p> <p>6. Éradication microbiologique<sup>24</sup> (présumée ou documentée) à la visite de suivi 14(<math>\pm 1</math>) jours après l'instauration du traitement chez l'ensemble des patients ;</p> <p>7. Éradication microbiologique<sup>24</sup> (présumée ou documentée) à la visite de suivi 14(<math>\pm 1</math>) jours après l'instauration du traitement chez l'ensemble des patients chez les patients présentant un indice de masse corporelle (IMC) <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> à l'inclusion ;</p> <p>8. Éradication microbiologique<sup>24</sup> (présumée ou documentée) à la visite de suivi 14 (<math>\pm 1</math>) jours après l'instauration du traitement</p> <p>Les critères secondaires étaient évalués sur la population ITT, à l'exception du critère secondaire 4 évalué sur la population MEFUI.</p>
	<p><u>Autres critères :</u> Tolérance Evaluation de la douleur rapportée par les patients qui autoévaluaient l'intensité de leur douleur à l'aide d'une échelle de notation numérique à 11 points.</p>	
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>La taille de l'échantillon a été calculée en supposant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour le critère principal EMA : <ul style="list-style-type: none"> <li>- un taux de réponse clinique selon l'investigateur de 70% pour le groupe vancomycine/aztréonam ;</li> <li>- et un gain de 3% pour le groupe délafloxacine versus vancomycine/aztréonam pour ce critère ;</li> </ul> </li> <li>- Pour le critère principal FDA : <ul style="list-style-type: none"> <li>- un taux de réponse clinique selon l'investigateur de 78% pour le groupe vancomycine/aztréonam ;</li> <li>- et un gain de 3% pour le groupe délafloxacine <i>versus</i> vancomycine/aztréonam pour ce critère.</li> </ul> </li> </ul> <p>Un échantillon de 660 patients homme et femme randomisés (330 par groupe de traitement) permettrait de démontrer la non-infériorité de la délafloxacine <i>versus</i></p>	

<sup>24</sup> La réponse microbiologique était définie par :

- **Éradication documentée** : Le pathogène est absent dans les cultures de suivi du site d'origine de l'infection.
- **Éradication présumée** : Il n'y a pas de prélèvement disponible pour la culture et le patient a une réponse de succès évaluée par l'investigateur.
- **Infection persistante documentée** : L'agent pathogène est présent dans les cultures de suivi du site d'origine de l'infection.
- **Infection persistante présumée** : Il n'y a pas de prélèvement disponible pour la culture et le patient a une réponse d'échec évaluée par l'investigateur (ou réponse selon l'investigateur indéterminée ou manquante). Dans les populations d'analyses CE et ME, les patients présentant des réponses indéterminées et manquantes sont exclus.
- **Surinfection** : Un nouveau pathogène connu pour être à l'origine d'IBAPTM est identifié dans les cultures à partir du site d'origine de l'infection en présence de signes et/ou de symptômes d'infection pendant le traitement.
- **Nouvelle infection** : Un nouveau pathogène connu pour être à l'origine d'IBAPTM est identifié dans les cultures à partir du site d'origine de l'infection en présence de signes et/ou de symptômes d'infection après le traitement.

	<p>vancomycine/aztréonam avec une puissance d'au moins 90% et pour une limite de non-infériorité de 10% et un risque <math>\alpha=0,025</math> (test unilatéral).</p> <p>Dans l'étude 303, afin d'assurer la robustesse de l'évaluation du critère de jugement secondaire évaluant la guérison clinique 14 (<math>\pm 1</math>) jours après l'instauration du traitement chez les patients ayant un IMC <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> à l'inclusion (critère secondaire n°2), le nombre total de patients à inclure a été augmenté à 850 au maximum. En supposant une différence de 12% entre les groupes de traitement, l'inclusion de 850 patients maximum devait permettre la randomisation de 340 à 425 patients obèses assurant 60% à 70% de puissance pour évaluer la supériorité sur ce critère de jugement secondaire.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p>Pour l'<u>EMA</u>, la non-infériorité de la délafloxacine par rapport à la bithérapie vancomycine/aztréonam était démontrée si la borne inférieure de l'IC95% de la <b>différence entre les taux de guérison clinique était supérieure à -10% dans les populations ITT et CEFUI</b>.</p> <p>Pour la <u>FDA</u>, la non-infériorité de la délafloxacine par rapport à la bithérapie vancomycine/aztréonam était démontrée si la borne inférieure de l'IC95% de la <b>différence entre les taux de répondeur clinique était supérieure à -10% dans la population ITT</b>.</p> <p>Pour les deux critères principaux (EMA et FDA), si la non-infériorité de la délafloxacine par rapport à la bithérapie vancomycine/aztréonam était démontrée, la supériorité était évaluée. La supériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC95% de la différence était <math>&gt; 0</math>.</p> <p>Des <b>analyses de sensibilité</b> ont été réalisées afin d'évaluer la robustesse des résultats d'efficacité.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <p>La <b>population ITT</b> (<i>intent-to-treat</i>) comprend l'ensemble des patients randomisés. Les patients sont analysés en fonction du traitement qui leur a été attribué lors de la randomisation.</p> <p>La <b>population CEFUI</b> (CEFUI, <i>clinically evaluable at follow-up for investigator-assessed response</i>) comprend l'ensemble des patients de la population ITT répondant aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diagnostiqués d'IBAPTM d'au moins 1 des 4 types suivants : cellulite/érysipèle, infection de plaies, abcès cutané majeur ou brûlure infectée ;</li> <li>- patients ayant reçu le traitement pour lequel ils ont été randomisés ;</li> <li>- patients ayant reçu au moins 80% des doses prévues du traitement à l'étude ;</li> <li>- patients évalués par l'investigateur lors de la visite de (jour 14 (<math>\pm 1</math>)) ou sont en échec (pour être classés en échec, le patient doit avoir reçu au moins 4 doses de traitement de l'étude). Si un patient a reçu la dernière dose le jour 15, la visite de suivi sera le jour 15 (<math>\pm 1</math>) ;</li> <li>- patients n'ayant reçu aucun traitement antibactérien systémique concomitant contre l'agent pathogène à l'origine de l'IBAPTM suivi à la visite de suivi (s'il est administré pour l'infection suivi, le patient sera considéré comme en échec) ;</li> <li>- patients n'ayant aucun écart au protocole pouvant affecter l'évaluation de l'efficacité lors de la visite de suivi.</li> </ul> <p>La <b>population MITT</b> (<i>microbiological ITT</i>) comprend l'ensemble des patients de la population ITT pour lesquels un pathogène bactérien connu comme étant impliqué dans les IBAPTM est identifié à l'inclusion. Les patients sont analysés en fonction du traitement qui leur a été attribué lors de la randomisation.</p> <p>La <b>population MEFUI</b> (<i>microbiologically evaluable at follow-up for investigator-assessed response</i>) comprend l'ensemble des patients de la population MITT répondant au critère de la population CEFUI.</p> <p>La <b>population de tolérance</b> comprend l'ensemble des patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement de l'étude. Les patients sont analysés en fonction du traitement qu'ils ont reçu.</p>

## 7.1.2 Résultats des études RX-3341-302 et RX-3341-303

### 7.1.2.1 Effectifs

Les effectifs des populations d'analyse sont décrits dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Études RX-3341-302 et RX-3341-303 – Disposition des patients (population ITT)

	RX-3341-302			RX-3341-303		
	Délafloracine (N=331) n (%)	Vancomycine /aztréonam (N=329) n (%)	Total (N=660) n (%)	Délafloracine (N=423) n (%)	Vancomycine /aztréonam (N=427) n (%)	Total (N=850) n (%)
<b>Disposition des patients</b>						
<b>Population ITT</b>	<b>331 (100,0)</b>	<b>329 (100,0)</b>	<b>660 (100,0)</b>	<b>423 (100)</b>	<b>427 (100)</b>	<b>850 (100)</b>
Patients ayant fait la visite de suivi à J14(±1)	276 (83,4)	271 (82,4)	547 (82,9)	385 (91,0)	381 (89,2)	766 (90,1)
Patients ayant terminé l'étude (dernière visite de suivi à J21-28)	286 (86,4)	287 (87,2)	573 (86,8)	366 (86,5)	368 (86,2)	734 (86,4)
Patients ayant fait l'appel téléphonique de suivi à J30	289 (87,3)	282 (85,7)	571 (86,5)	376 (88,9)	374 (87,6)	750 (88,2)
<b>Population de tolérance</b>	<b>324 (97,9)</b>	<b>326 (99,1)</b>	<b>650 (98,5)</b>	<b>417 (98,6)</b>	<b>425 (99,5)</b>	<b>842 (99,1)</b>
<b>Population MITT</b>	<b>243 (73,4)</b>	<b>247 (75,1)</b>	<b>490 (74,2)</b>	<b>275 (65,0)</b>	<b>277 (64,9)</b>	<b>552 (64,9)</b>
<b>Population MEFUI</b>	<b>179 (54,1)</b>	<b>184 (55,9)</b>	<b>363 (55,0)</b>	<b>231 (54,6)</b>	<b>212 (49,6)</b>	<b>443 (52,1)</b>
<b>Population CEFUI</b>	<b>240 (72,5)</b>	<b>244 (74,2)</b>	<b>484 (73,3)</b>	<b>353 (83,5)</b>	<b>329 (77,0)</b>	<b>682 (80,2)</b>
<b>Raison principale d'arrêt de l'étude</b>						
Perdu de vue	24 (7,3)	29 (8,8)	53 (8,0)	25 (5,9)	24 (5,6)	49 (5,8)
EI	3 (0,9)	9 (2,7)	12 (1,8)	8 (1,9)	12 (2,8)	20 (2,4)
Retrait de consentement du patient	15 (4,5)	9 (2,7)	24 (3,6)	8 (1,9)	9 (2,1)	17 (2,0)
Manque d'efficacité	3 (0,9)	1 (0,3)	4 (0,6)	3 (0,7)	6 (1,4)	9 (1,1)
Non-observance du traitement à l'étude	2 (0,6)	2 (0,6)	4 (0,6)	2 (0,5)	1 (0,2)	3 (0,4)
Décision médicale	2 (0,6)	0	2 (0,3)	4 (0,9)	2 (0,5)	6 (0,7)
Déviations au protocole	-	-	-	4 (0,9)	2 (0,5)	6 (0,7)
Décès	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)	0	1 (0,2)	1 (0,1)
Autre	5 (1,5)	6 (1,8)	11 (1,7)	3 (0,7)	2 (0,5)	5 (0,6)

### 7.1.2.2 Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et médicales (Tableau 2) des patients à l'inclusion ont été comparables entre les deux groupes dans les deux études.

Dans l'étude RX-3341-302, l'âge moyen des patients était de 45,8 ans (dont 6,4% âgés de plus de 65 ans) ; 62,9% étaient des hommes et 91,1% étaient de type caucasien. La plupart des patients

ont été inclus en Amérique du Nord (82,1%) et en Europe (17,9%). L'IMC moyen des patients était de 28,11 kg/m<sup>2</sup> (dont 32,4% avec un IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) ; 8,6% des patients étaient diabétiques et 16,4% insuffisants rénaux. La durée médiane d'exposition aux antibiotiques était de 5 jours dans le groupe délafloxacine et de 5,5 jours dans le groupe comparateur (min 0,5-max 14).

Dans l'étude RX-3341-303, l'âge moyen des patients était de 50,7 ans (dont 18,1% âgés de plus de 65 ans) ; 63,3% étaient des hommes et 82,7% de type caucasien.

L'IMC moyen des patients était de 30,5 kg/m<sup>2</sup> (dont 50,0% avec un IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) ; 12,6% des patients étaient diabétiques et 16,0% insuffisants rénaux, mais seuls 2 patients (0,2%) avaient une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min. La durée médiane d'exposition aux antibiotiques était similaire (6,5 jours (min 0,5-max 14,5)).

Dans les deux études, environ 20 % des patients avaient reçu un traitement antibiotique au cours des 14 jours précédant l'inclusion. À l'inclusion la quasi-totalité des patients avaient au moins 2 signes systémiques d'infection, et la moitié avaient au moins 3 signes systémiques. Les infections traitées étaient principalement des cellulites non nécrosantes ou érysipèles (38,8% dans l'étude -302 et 48,0% dans l'étude -303), des plaies infectées (35,2% dans l'étude -302 et 26,2% dans l'étude -303) et des abcès cutanés majeurs (environ 25%) ou brûlures infectées (0,8%).

Les signes systémiques les plus fréquents étaient : hypertrophie des ganglions lymphatiques (86,7% dans l'étude -302 et 64,5% dans l'étude -303), drainage ou écoulement purulent ou séro-purulent (environ 63%) et hyperleucocytose ≥ 10 000 cellules/μL (environ 49%). Les signes locaux étaient similaires dans les deux études hormis les adénopathies (85% dans l'étude -302 et 65% dans l'étude -303). Le pourcentage de patients ayant un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) dans les deux groupes de traitement a été de 22,7% versus 18,2% dans l'étude -302 et de 32,9% versus 25,8% dans l'étude -303 ; et très peu de patients avaient une bactériémie (< 3%).

**Tableau 2 : Études RX-3341-302 et RX-3341-303 – Principales caractéristiques liées à la maladie des patients à l'inclusion (population ITT)**

	RX-3341-302			RX-3341-303		
	Délafloxacine (N=331)	Vancomycine /aztréonam (N=329)	Total (N=660)	Délafloxacine (N=423)	Vancomycine /aztréonam (N=427)	Total (N=850)
<b>Type d'infection, n (%)</b>						
Cellulite/érysipèle	128 (38,7)	128 (38,9)	256 (38,8)	202 (47,8)	206 (48,2)	408 (48,0)
Infection de plaies	116 (35,0)	116 (35,3)	232 (35,2)	111 (26,2)	112 (26,2)	223 (26,2)
Abcès cutané majeur	84 (25,4)	83 (25,2)	167 (25,3)	106 (25,1)	106 (24,8)	212 (24,9)
Brûlure infectée	3 (0,9)	2 (0,6)	5 (0,8)	4 (0,9)	3 (0,7)	7 (0,8)
<b>Antibiothérapie au cours des 14 jours précédant l'inclusion, n (%)</b>						
Oui	52 (15,7)	71 (21,6)	123 (18,6)	89 (21,0)	111 (26,0)	200 (23,5)
<b>Bactériémie, n (%)</b>	<b>6 (1,8)</b>	<b>9 (2,7)</b>	<b>15 (2,3)</b>	<b>11 (2,6)</b>	<b>8 (1,9)</b>	<b>19 (2,2)</b>
<b>Patients ayant un SRIS*, n (%)</b>	<b>75 (22,7)</b>	<b>60 (18,2)</b>	<b>135 (20,5)</b>	<b>139 (32,9)</b>	<b>110 (25,8)</b>	<b>249 (29,3)</b>

\*SRIS : syndrome de réponse inflammatoire systémique

Dans les deux études, la bactérie à Gram positif la plus fréquemment identifiée à l'inclusion a été *Staphylococcus aureus* ; et la bactérie à Gram négatif la plus fréquemment identifiée à l'inclusion a été *Klebsiella pneumoniae* chez environ 4-5% des patients (Tableau 3).

Les CMI<sub>50/90</sub> de délafloxacine étaient de 0,008/0,25 μg/mL contre *Staphylococcus aureus* et 0,12/0,25 μg/mL contre SARM. Les CMI<sub>50/90</sub> de la vancomycine étaient de 0,5/1 μg/mL contre *Staphylococcus aureus* et 0,5/1 μg/mL contre SARM.

La majorité des infections étaient monomicrobiennes principalement à Gram positif (Tableau 4).

**Tableau 3 : Études RX-3341-302 et RX-3341-303 – Pathogènes bactériens identifiés par culture au niveau du site de l'infection à l'inclusion ou via les hémocultures (pathogènes identifiées chez au moins 2% des patients d'un des groupes ; population MITT)**

	RX-3341-302		RX-3341-303	
	Délafloraxine (N=243) n (%)	Vancomycine /aztréonam (N=247) n (%)	Délafloraxine (N=275) n (%)	Vancomycine /aztréonam (N=277) n (%)
<b>Gram-positif</b>				
<i>Staphylococcus aureus</i> *	<b>159 (65,4)</b>	<b>165 (66,8)</b>	<b>160 (58,2)</b>	<b>159 (57,4)</b>
SARM	78 (32,1)	91 (36,8)	66 (24,0)	50 (18,1)
SASM	82 (33,7)	74 (30,0)	96 (34,9)	109 (39,4)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20 (8,2)	18 (7,3)	27 (9,8)	32 (11,6)
<i>Streptococcus intermedius</i>	16 (6,6)	18 (7,3)	13 (4,7)	12 (4,3)
<i>Streptococcus anginosus</i>	11 (4,5)	13 (5,3)	12 (4,4)	10 (3,6)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	7 (2,9)	6 (2,4)	16 (5,8)	12 (4,3)
<i>Streptococcus constellatus</i>	9 (3,7)	10 (4,0)	5 (1,8)	3 (1,1)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (1,2)	3 (1,2)	8 (2,9)	13 (4,7)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6 (2,5)	2 (0,8)	8 (2,9)	10 (3,6)
<i>Staphylococcus hominis</i>	4 (1,6)	6 (2,4)	7 (2,5)	7 (2,5)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	6 (2,5)	2 (0,8)	9 (3,3)	6 (2,2)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	7 (2,9)	3 (1,2)	4 (1,5)	6 (2,2)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	2 (0,8)	2 (0,8)	6 (2,2)	9 (3,2)
<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	6 (2,5)	3 (1,2)	7 (2,5)	2 (0,7)
<i>Clostridium perfringens</i>	5 (2,1)	2 (0,8)	1 (0,4)	3 (1,1)
<b>Gram-négatif</b>				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12 (4,9)	11 (4,5)	10 (3,6)	12 (4,3)
<i>Escherichia coli</i>	5 (2,1)	9 (3,6)	9 (3,3)	11 (4,0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	6 (2,5)	2 (0,8)	8 (2,9)	9 (3,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (0,8)	5 (2,0)	9 (3,3)	7 (2,5)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (0,8)	0	6 (2,2)	8 (2,9)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	2 (0,8)	5 (2,0)	4 (1,5)	2 (0,7)

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la métilcilline ; SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la métilcilline

\* Les patients atteints à la fois de SARM et de SASM n'ont été comptabilisés qu'une seule fois dans *Staphylococcus aureus*

**Tableau 4 : Études RX-3341-302 et RX-3341-303 – Infections monomicrobiennes et polymicrobiennes identifiées par culture au niveau du site de l'infection à l'inclusion ou via les hémocultures (population MITT)**

	RX-3341-302			RX-3341-303		
	Délafloraxine (N=243)	Vancomycine /aztréonam (N=247)	Total (N=660)	Délafloraxine (N=275)	Vancomycine /aztréonam (N=277)	Total (N=552)
<b>Infection monomicrobienne n (%)</b>	<b>174 (71,6)</b>	<b>182 (73,7)</b>	<b>356 (72,7)</b>	<b>182 (66,2)</b>	<b>203 (73,3)</b>	<b>385 (69,7)</b>
Gram positif	168 (69,1)	172 (69,6)	340 (69,4)	171 (62,2)	184 (66,4)	355 (64,3)
Gram négatif	6 (2,5)	10 (4,0)	16 (3,3)	11 (4,0)	19 (6,9)	30 (5,4)
<b>Infection polymicrobienne n (%)</b>	<b>69 (28,4)</b>	<b>65 (26,3)</b>	<b>134 (27,3)</b>	<b>93 (33,8)</b>	<b>74 (26,7)</b>	<b>167 (30,3)</b>
Gram positif	35 (14,4)	32 (13,0)	67 (13,7)	47 (17,1)	36 (13,0)	83 (15,0)
Gram négatif	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)	6 (2,2)	1 (0,4)	7 (1,3)
Gram positif et négatif	33 (13,6)	32 (13,0)	65 (13,3)	40 (14,5)	37 (13,4)	77 (13,9)



### 7.1.2.3 Critères de jugement principal des études RX-3341-302 et RX-3341-303

#### Analyse principale

Les résultats sur la guérison clinique à la visite de suivi 14 ( $\pm 1$ ) jours après instauration du traitement sur les populations ITT et CEFUI (critère principal EMA) et la réponse clinique objective 48 à 72 ( $\pm 2$ ) heures après l'instauration du traitement sur la population ITT (critère principal FDA) sont présentés dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.5**.

Sur le critère principal retenu par l'EMA (guérison clinique à la visite de suivi), la non-infériorité au seuil prédéfini (borne inférieure de l'IC de la différence > -10%) a été démontrée dans l'étude RX-3341-302 dans les analyses ITT et CEFUI ; cependant dans l'étude RX-3341-303, la borne inférieure de l'IC a été supérieure à -10% seulement dans l'analyse ITT et non dans l'analyse CEFUI, ce qui ne permet pas de valider l'hypothèse de non-infériorité dans cette étude.

**Tableau 5 : Études RX-3341-302 et RX-3341-303 – Résultats sur le critère de jugement principal EMA et FDA**

	RX-3341-302		RX-3341-3023	
	Délaflouxacine n (%)	Vancomycine /aztréonam n (%)	Délaflouxacine n (%)	Vancomycine /aztréonam n (%)
<b>Guérison clinique évaluée par l'investigateur 14 (<math>\pm 1</math>) jours après l'instauration du traitement (critère principal EMA)</b>				
<b>Population ITT</b>	<b>N=331</b>	<b>N=329</b>	<b>N=423</b>	<b>N=427</b>
Oui	172 (52,0)	166 (50,5)	244 (57,7)	255 (59,7)
Non	159 (48,0)	163 (49,5)	179 (42,3)	172 (40,3)
Amélioration	98 (29,6)	108 (32,8)	125 (29,6)	107 (25,1)
Échec	9 (2,7)	7 (2,1)	17 (4,0)	21 (4,9)
Indéterminé/manquant	52 (15,7)	48 (14,6)	37 (8,7)	44 (10,3)
<b>Différence* [IC95%]</b>	<b>1,508 [-6,11 ; 9,11]</b>		<b>-2,0 [-8,6 ; 4,6]</b>	
<b>Population CEFUI</b>	<b>N=240</b>	<b>N=244</b>	<b>N=353</b>	<b>N=329</b>
Oui	142 (59,2)	142 (58,2)	220 (62,3)	224 (68,1)
Non	98 (40,8)	102 (41,8)	133 (37,7)	105 (31,9)
Amélioration	91 (37,9)	96 (39,3)	120 (34,0)	95 (28,9)
Échec	7 (2,9)	6 (2,5)	13 (3,7)	10 (3,0)
Indéterminé/manquant	142 (59,2)	142 (58,2)	-	-
<b>Différence* [IC95%]</b>	<b>0,970 [-7,79 ; 9,71]</b>		<b>-5,8 [-12,9 ; 1,4]</b>	
<b>Réponse clinique objective à 48-72 (<math>\pm 2</math>) heures (critère principal FDA)</b>				
<b>Population ITT</b>	<b>N=331</b>	<b>N=329</b>	<b>N=423</b>	<b>N=427</b>
Répondeurs	259 (78,2)	266 (80,9)	354 (83,7)	344 (80,6)
Non répondeurs	72 (21,8)	63 (19,1)	69 (16,3)	83 (19,4)
Réduction de la surface de l'érythème < 20%	72 (21,8)	62 (18,8)	49 (11,6)	61 (14,3)
Administration d'un traitement de secours	1 (0,3)	1 (0,3)	0	2 (0,5)
Nécessité d'une intervention chirurgicale non planifiée	0	0	0	1 (0,2)
Données manquantes à l'inclusion ou à l'évaluation à 48-72 ( $\pm 2$ ) heures	0	0	20 (4,7)	21 (4,9)
<b>Différence* [IC95%]</b>	<b>-2,603 [-8,78 ; 3,57]</b>		<b>3,1 [-2,0 ; 8,3]</b>	

IC95% : intervalle de confiance à 95%

\* délaflouxacine vs vancomycine/aztréonam

#### **Analyses en sous-groupe et de sensibilité de l'étude RX-3341-302**

Dans l'étude RX-3341-302, les résultats de l'analyse en sous-groupe sur la population ITT ainsi que les analyses de sensibilité ont été consistants avec ceux de l'analyse principale notamment pour le

type d'infection à l'inclusion, l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la région géographique, l'IMC, la présence d'un diabète, la présence d'une bactériémie, le traitement par un antibiotique antérieur, la surface érythémateuse et la première intervention chirurgicale.

#### 7.1.2.4 Critères de jugement secondaires

##### ► Etude RX-3341-302

Les analyses statistiques de comparaison des groupes pour les critères secondaires étaient prévues au protocole si la non-infériorité de la délafloxacine *versus* vancomycine/aztréonam était démontrée sur le critère principal. Les critères secondaires étaient testés pour évaluer la supériorité de la délafloxacine *versus* vancomycine/aztréonam.

**Etant donné que le résultat sur le premier critère secondaire hiérarchisé a été non significatif, tous les autres résultats sont présentés à titre exploratoire.**

Les critères secondaires étaient évalués sur la population ITT, à l'exception des critères secondaires 6, 8 et 9 évalués sur la population MEFUI.

1. Guérison clinique évaluée par l'investigateur à la visite de suivi 14 ( $\pm$ 1) jours après l'instauration du traitement (test de supériorité du critère de jugement principal EMA) : 52,0% (172/331) dans le groupe délafloxacine *versus* 50,5% (166/329) dans le groupe vancomycine/aztréonam, soit une différence entre les groupes de 1,5% (IC95% [-6,1 ; 9,1]). La différence n'a pas été statistiquement significative. Par conséquent, la supériorité de la délafloxacine sur la bithérapie vancomycine/aztréonam n'a pas été démontrée.
2. Guérison clinique évaluée par l'investigateur à la visite de suivi 14 ( $\pm$ 1) jours après l'instauration du traitement chez les patients présentant un IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> à l'inclusion : 56,7% (68/120) *versus* 44,7% (42/94) ; différence : 12% [-1,5 ; 25,1], NS.
3. Guérison clinique évaluée par l'investigateur à la dernière visite de suivi 21 à 28 jours après l'instauration du traitement : 70,4% (233/331) *versus* 66,6% (219/329) ; différence : 3,8% [-3,3 ; 10,9], NS.
4. Réponse clinique objective 48 à 72 ( $\pm$ 2) heures après l'instauration du traitement définie comme la réduction  $\geq$  30% de la propagation des lésions de la zone érythémateuse déterminée par planimétrie : 73,4% (243/331) *versus* 76,3% (251/329) ; différence : -2,9% [-9,5 ; 3,8], NS.
5. Succès clinique (guérison ou amélioration) évalué par l'investigateur à la visite de suivi 14 ( $\pm$ 1) jours après l'instauration du traitement : 81,6% (270/331) *versus* 83,3% (274/329) ; différence : -1,7% [-7,6 ; 4,1], NS.
6. Succès clinique (guérison ou amélioration) évalué par l'investigateur à la visite de suivi 14 ( $\pm$ 1) jours après l'instauration du traitement chez les patients ayant une infection à SARM : 100,0% (58/58) *versus* 98,5% (65/66) ; différence : 1,5% (IC95% [-4,8 ; 8,1]), NS.
7. Diminution de la douleur rapportée par les patients à la fin du traitement  
Cf. paragraphe Qualité de vie 07.2.
8. Éradication microbiologique (présumée ou documentée) à la visite de suivi 14 ( $\pm$ 1) jours après l'instauration du traitement chez les patients ayant une infection à SARM : 100,0% (58/58) *versus* 98,5% (65/66) ; différence : 1,5% [-4,8 ; 8,1], NS.
9. Éradication microbiologique (présumée ou documentée) à la visite de suivi 14 ( $\pm$ 1) jours après l'instauration du traitement chez l'ensemble des patients : 97,8% (175/179) *versus* 98,4% (181/184) ; différence -0,6% [-4,2 ; 2,7], NS.

## ► Etude RX-3341-303

Etant donné que la non-infériorité sur le critère de jugement principal n'a pas été démontrée, malgré la hiérarchisation prévue au protocole, les résultats sur les critères de jugement secondaires sont présentés en annexe à titre descriptif (cf. Annexe 12).

## 07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études RX-3341-302 et RX-3341-303 dans des analyses hiérarchisées sur la diminution de la douleur rapportée par les patients à la fin du traitement à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique à 11 points.

Aucune différence statiquement significative n'a été observée sur le 1<sup>er</sup> critère de jugement secondaire dans l'étude RX-3341-302 et sur le critère de jugement principal dans l'étude RX-3341-303.

Au vu des différences non statistiquement significatives observées dans un contexte où un manque de puissance des études ne peut être exclu, il n'est pas possible de conclure à l'absence de dégradation de la qualité de vie.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

#### 7.3.1.1 Etude RX-3341-302

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 47,5% dans le groupe délafloxacine et de 59,2% dans le groupe vancomycine/aztréonam.

Les EI les plus fréquents ont été : infections (8,6% versus 7,7%), extravasation du site de perfusion (8,6% versus 13,5%), diarrhée (8,3% versus 3,1%), nausées (7,4% versus 8,6%) et céphalées (3,1% versus 7,7%).

La proportion de patients ayant eu au moins un EI grave a été comparable entre les deux groupes de traitement (3,7% versus 3,4%).

Un patient dans chaque groupe a eu un EI grave ayant conduit au décès (un cas de choc septique dans le groupe délafloxacine et un cas d'embolie pulmonaire dans le groupe vancomycine/aztréonam). Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement.

**Tableau 6 : Étude RX-3341-302 – EI les plus fréquents (incidence ≥5% des patients dans au moins l'un des deux groupes ; population de tolérance)**

	Délaflaxacine N=324 n (%)	Vancomycine /aztréonam N=326 n (%)
<b>EI</b>	<b>154 (47,5)</b>	<b>193 (59,2)</b>
Infection	28 (8,6)	25 (7,7)
Extravasation du site de perfusion	28 (8,6)	44 (13,5)
Diarrhées	27 (8,3)	10 (3,1)
Nausées	24 (7,4)	28 (8,6)
Céphalées	10 (3,1)	25 (7,7)

*EI : événement indésirable apparaissant au cours du traitement*

#### 7.3.1.2 Etude RX-3341-303

La proportion de patients ayant eu au moins 1 EI a été de 43,6% dans le groupe délafloxacine et de 39,3% dans le groupe vancomycine/aztréonam. Les EI les plus fréquents ont été : diarrhée (7,7% versus 3,3%) et nausées (7,7% versus 4,5%).

La proportion de patients ayant eu au moins un EI grave a été comparable entre les deux groupes (environ 4% dans chaque groupe). Les EI graves ont été considérés comme liés au traitement chez 1 patient (0,2%) du groupe délafloxacine (ALAT et ASAT augmentées) et 3 (0,7%) patients du groupe vancomycine/aztréonam (insuffisance rénale chez 2 patients et éruption cutanée chez 1

patient). Deux décès sont survenus pendant l'étude (uniquement dans le groupe vancomycine/aztréonam) et n'ont pas été considérés comme liés au traitement par l'investigateur.

**Tableau 7 : Étude RX-3341-303 – EI les plus fréquents (incidence >2% des patients dans au moins l'un des deux groupes ; population de tolérance)**

	Délafloraxine N=417 n (%)	Vancomycine /aztréonam N=425 n (%)
<b>EI</b>	<b>182 (43,6)</b>	<b>167 (39,3)</b>
Diarrhées	32 (7,7)	14 (3,3)
Nausées	32 (7,7)	19 (4,5)
Infection	16 (3,8)	15 (3,5)
Céphalées	14 (3,4)	16 (3,8)
Extravasation du site de perfusion	13 (3,1)	10 (2,4)
Pyrexie	11 (2,6)	9 (2,1)
Vomissements	10 (2,4)	8 (1,9)
Élévation de la créatine phosphokinase sanguine	5 (1,2)	10 (2,4)
Prurit	4 (1,0)	9 (2,1)

*EI : événement indésirable apparaissant au cours du traitement*

### 7.3.1.3 Analyse combinée des études RX-3341-302 et RX-3341-303

Les publications de Bassetti et al. (2019)<sup>25</sup>, de Lodise et al. (2018)<sup>26</sup> apportent des données de tolérance groupées pour les études de phase III RX-3341-302 et RX-3341-303 avec une population totale de 1 492 patients dont 741 patients ayant reçu la délafloraxine et 751 patients ayant reçu la bithérapie de comparaison.

La proportion de patients ayant eu au moins un EI a été de 45,1% dans le groupe délafloraxine et de 47,7% dans le groupe vancomycine/aztréonam, avec un nombre total de 775 et 879 EI.

Dans les deux groupes délafloraxine et vancomycine/aztréonam, la proportion de patients ayant eu un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (1,8% versus 3,5%) et la proportion de patients ayant eu un EI grave (3,6% versus 3,5%) étaient faibles.

L'incidence des EI considérés comme liés au traitement à l'étude a été comparable entre les deux groupes de traitement (22,1% versus 26,1%).

Les EI liés au traitement rapportés avec une incidence d'au moins 2% ont été la diarrhée (6,1% versus 2,0%) et les nausées (6,1% versus 4,3%).

Les EI d'intérêt particulier (événements indésirables de classe des fluoroquinolones) sont résumés dans le Tableau 8.

**Tableau 8 : Données groupées études RX-3341-302 et RX-3341-303 – Résumé des EI d'intérêt particulier totaux et considérés comme liés au traitement (population de tolérance)**

	EI totaux		EI considéré comme liés au traitement	
	Délafloraxine N=741 n (%)	Vancomycine /aztréonam N=751 n (%)	Délafloraxine N=741 n (%)	Vancomycine /aztréonam N=751 n (%)
<b>Nombre (%) de patients ayant présenté au moins un EI d'intérêt particulier</b>	<b>74 (10,0)</b>	<b>102 (13,6)</b>	<b>34 (4,6)</b>	<b>67 (8,9)</b>
Événements hépatiques	23 (3,1)	30 (4,0)	16 (2,2)	20 (2,7)
Réactions allergiques potentielles	27 (3,6)	39 (5,2)	9 (1,2)	25 (3,3)

<sup>25</sup> Bassetti M et al. Analysis of Pooled Phase 3 Safety Data for Delafloxacin in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;68(S3): S233–40

<sup>26</sup> Lodise T et al. Safety of Delafloxacin: Focus on Adverse Events of Special Interest. *Open Forum Infect Dis*. 2018; 5(10)

Myopathies potentielles	15 (2,0)	34 (4,5)	7 (0,9)	20 (2,7)
Hyperglycémies	6 (0,8)	4 (0,5)	2 (0,3)	1 (0,1)
Hypoglycémies	2 (0,3)	3 (0,4)	1 (0,1)	2 (0,3)
Neuropathies périphériques potentielles	4 (0,5)	3 (0,4)	1 (0,1)	2 (0,3)
Diarrhées à <i>C. difficile</i>	1 (0,1)	0	1 (0,1)	0
Convulsions	0	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Allongement de l'intervalle QT potentiel	2 (0,3)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Troubles tendineux potentiels	3 (0,4)	1 (0,1)	0	0
Phototoxicité potentiel	0	0	0	0

El : événement indésirable apparaissant au cours du traitement

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

La dernière mise à jour du PGR européen de QUOFENIX correspond à celle émise le 7 octobre 2019 (version 1.4 du PGR).

<b>Risques importants identifiés</b>	- Tendinopathie - Neuropathie périphérique
<b>Risques importants potentiels</b>	- Effets indésirables graves à long terme et/ou potentiellement irréversibles - Anévrisme aortique et dissection aortique - Lésions rénales secondaires à l'accumulation de sulfobutyléther- $\beta$ -cyclodextrine chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère [pour la formulation IV]
<b>Informations manquantes</b>	Aucun

### 7.3.3 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans les études de phases 2 et 3 sur les IBAPTM menées chez 868 patients exposés à une forme intraveineuse ou orale de délafloxacine étaient des diarrhées et des nausées (6,91 % et 7,83 %, respectivement) d'intensité légère à modérée » (cf. RCP).

« De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, portant sur différents organes, parfois avec atteintes multiples (telles que tendinites, ruptures de tendons, arthralgies, douleurs dans les extrémités, anomalie de la démarche, neuropathies associées à une paresthésie, dépression, fatigue, perte de mémoire, troubles du sommeil et altération de l'audition, de la vision, du goût ou de l'odorat), ont été rapportés lors d'utilisation de quinolones ou de fluoroquinolones, indépendamment des facteurs de risque préexistants (voir rubrique 4.4 du RCP) ».

### 7.3.4 Données d'utilisation

La délafloxacine a été approuvée par la FDA le 19 juin 2017 et est commercialisée aux États-Unis (seul pays dans lequel cette molécule est commercialisée) depuis janvier 2018.

Selon le laboratoire, au total, l'exposition post-marketing à la délafloxacine est estimée à 2 972 patients (1 236 patients à l'hôpital et 1 736 patients en ambulatoire). Le suivi de Pharmacovigilance aux États-Unis entre octobre 2018 et décembre 2019 n'a pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

Selon le PGR européen de QUOFENIX (délaflaxacine), de janvier 2018 au 29 mars 2019, 132 890 unités de délafloxacine ont été dispensées aux États-Unis, ce qui correspond à 66 445 jours de traitement en se basant sur l'hypothèse qu'une journée de traitement équivaut à l'administration de 2 comprimés de 450 mg ou 2 flacons de 300 mg de délafloxacine. En moyenne, les patients sont traités pendant 11,2 jours. Ainsi, l'exposition post-marketing à la délafloxacine au 29 mars 2019 est estimée à 5 933 patients.



## 07.4 Résumé & discussion

La spécialité QUOFENIX (délaflaxacine) est une nouvelle fluoroquinolone à un spectre large incluant les bactéries à Gram positif dont *Staphylococcus aureus* y compris les SARM et les bactéries à Gram négatif. La délaflaxacine est aussi active *in vitro* sur des bactéries atypiques et anaérobies (dont *Bacteroides fragilis* et *Clostridium*).

QUOFENIX (délaflaxacine) est indiquée dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez l'adulte lorsque les autres antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés, avec une administration toutes les 12 heures pendant 5 à 14 jours, en perfusion intraveineuse de 300 mg puis, en comprimés de 450 mg selon l'avis du médecin.

### ► Efficacité

L'efficacité de QUOFENIX (délaflaxacine) dans le traitement des IBAPTM a été évaluée dans deux études de phase III, randomisées, contrôlées, en double-aveugle dont l'objectif était d'évaluer sa non-infériorité *versus* la bithérapie vancomycine + aztréonam chez des patients adultes atteints d'infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous : l'étude RX-3341-302 chez 660 patients ayant évalué la forme IV et l'étude RX-3341-303 chez 850 patients ayant évalué la forme IV puis orale si la clairance de la créatinine du patient était supérieure à 29 mL/min.

Dans les deux études, le critère de jugement principal était la guérison clinique à la visite de suivi 14 ( $\pm 1$ ) jours après l'instauration du traitement sur la population ITT et la population cliniquement évaluable à la visite de suivi (CEFUI) en Europe (critère EMA) ; et la réponse clinique objective 48 à 72( $\pm 2$ ) heures après l'instauration du traitement sur la population ITT aux Etats-Unis (critère FDA).

La majorité des patients inclus dans les deux études étaient des hommes, de type caucasien, moins de 65 ans. L'IMC moyen des patients étaient proche de 30 kg/m<sup>2</sup>, environ 10 % des patients étaient diabétiques et 16 % insuffisants rénaux.

Le type d'infection était comparable dans les deux études. La majorité des infections était monomicrobienne. Le staphylocoque doré a été le germe le plus fréquemment isolé et le nombre de patients infectés par *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) a été d'environ 35% dans l'étude RX-3341-302 et 21% dans l'étude RX-3341-303. L'agent pathogène à Gram négatif le plus fréquemment identifié à l'inclusion a été *Klebsiella pneumoniae* chez environ 4 à 5% des patients dans les deux études.

La non-infériorité de la délaflaxacine (IV) *versus* la bithérapie vancomycine/aztréonam a été démontrée sur le pourcentage de guérison clinique à la visite de suivi (critère de jugement principal de l'EMA), au seuil prédéfini (borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence  $> -10\%$ ) dans l'étude RX-3341-302 dans la population ITT (52,0% *versus* 50,5% ; différence = 1,5 [IC 95 % : -6,1 ; 9,1]) et dans la population CEFUI (59,2% *versus* 58,2% ; différence = 0,97 [IC 95 % : -7,79 ; 9,71]).

Dans l'étude RX-3341-303, la borne inférieure de l'IC de la différence a été supérieure à -10% uniquement dans l'analyse ITT (57,7% *versus* 59,7% ; différence = -2,0 [-8,6 ; 4,6]) et non dans l'analyse CEFUI (62,3% *versus* 68,1% ; différence = -5,8 [-12,9 ; 1,4]) ; ainsi la non-infériorité de la délaflaxacine (IV puis PO) *versus* la bithérapie vancomycine/aztréonam n'a pas été démontrée dans cette étude.

### ► Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études RX-3341-302 et RX-3341-303 dans des analyses hiérarchisées sur la diminution de la douleur rapportée par les patients à la fin du traitement à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique à 11 points. Au vu des différences non statistiquement significatives observées dans les deux études, il n'est pas possible de conclure à l'absence de dégradation de la qualité de vie.

## ► Tolérance

L'incidence des événements indésirables a été du même ordre (environ 45-47%) dans les différents groupes de traitement dans les deux études. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés à l'issue de l'analyse combinée des deux études ont été la diarrhée (6,1% dans le groupe délafloxacine versus 2,0% dans le groupe vancomycine/aztréonam) et les nausées (6,1% versus 4,3%). Les risques importants identifiés dans le PGR sont des tendinopathies et des neuropathies périphériques, comme pour les autres antibiotiques de la classe des fluoroquinolones du fait que ces risques ne peuvent pas être exclus.

## ► 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 IV (tel que la vancomycine) en association à un monobactame sous forme IV.

En effet, la population étudiée dans les deux études a comporté essentiellement des infections peu graves (cellulites non nécrosantes ou érysipèles (38,8% dans l'étude 302 et 48,0% dans l'étude 303), des plaies infectées (35,2% dans l'étude 302 et 26,2% dans l'étude 303) et des abcès cutanés majeurs (environ 25%). Il y a eu peu de patients diabétiques (environ 10% dans les deux études) et de patients bactériémiques à l'inclusion (environ 2,2% dans les deux études). Les critères de non-inclusion étaient très nombreux et comportaient notamment les patients ayant des brûlures  $\geq$  10% de la surface corporelle, les ulcères du pied diabétique, les complications telles que les infections nécrosantes, les chocs septiques, et les patients immunodéprimés. Les signes généraux d'infection (présence des critères du SRIS) n'ont été observés que chez 20-30% des patients selon les études.

Les germes étaient essentiellement des bactéries à Gram positif aérobies, dont principalement *staphylocoque aureus* (environ 66% dans l'étude 302 et environ 58% dans l'étude 303). La présence de SARM était d'environ 35% dans l'étude 302 et environ 21% dans l'étude 303, ce qui limite les conclusions de l'efficacité sur le SARM par rapport au traitement de référence actuel représenté par la vancomycine. Il y a eu très peu de bactéries à Gram négatif, et très peu d'infections mixtes (à Gram positif et négatif) nécessitant une antibiothérapie concomitante.

En conclusion, l'efficacité de la délafloxacine 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), pour lesquelles des antibiotiques ayant un spectre plus étroit sont disponibles. Les données sont actuellement insuffisantes pour évaluer son apport thérapeutique dans la prise en charge des infections cutanées et des tissus mous sévères. De plus, il manque des données sur l'utilisation en cas d'infections dues à des bactéries à Gram négatif au vu du faible nombre de patients infectés par une bactérie à Gram négatif inclus dans les études.

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  $\mu$ g/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 délafloxacine *in vitro*. Le risque de sélection de résistance notamment chez les patients préalablement exposés aux fluoroquinolones ne peut être exclu du fait d'une augmentation significative des CMI de la délafloxacine vis à vis des souches résistantes aux fluoroquinolones, ce qui fait perdre l'avantage de CMI très basses, utiles pour traiter les infections des tissus mous complexes, et peut fragiliser la molécule vis à vis de l'émergence de mutant résistant.

### 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 ;**



- des données bactériologiques et pharmacocinétiques suggérant que la délafloxacine pourrait avoir un intérêt, dans les formes graves requérant une hospitalisation en unité de soins intensifs ou réanimation et/ou dues à des bactéries multirésistantes qui sont pertinentes pour cet antibiotique au regard des indications approuvées, QUOFENIX (délafloxacine) pourrait apporter une réponse partielle au besoin médical identifié.

## 07.5 Programme d'études

Des études, dont une étude de phase III, ont été menées dans le traitement des pneumonies communautaire acquises<sup>27</sup>.

Le 24 octobre 2019, la FDA a octroyé une extension d'indication dans le traitement des pneumonies communautaires acquises chez l'adulte.

Le 11 mars 2020, le laboratoire Menarini a déposé une demande d'extension d'indication de la spécialité QUOFENIX (délafloxacine 450 mg comprimés et 300 mg IV) à l'EMA afin d'ajouter la pneumonie communautaire acquise comme nouvelle indication thérapeutique. Cette extension d'indication est actuellement en cours d'évaluation.

Selon le PGR, aucune étude est en cours.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

QUOFENIX (délafloxacine) est indiqué dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez l'adulte lorsque les autres antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés.

Il s'agit d'un médicament à prescription hospitalière, ciblant les infections sévères nécessitant une hospitalisation et une antibiothérapie par voie intraveineuse. Le traitement initial par voie intraveineuse peut être poursuivi par voie orale avec des comprimés de 450 mg de délafloxacine administrés toutes les 12 heures, selon l'avis du médecin. La durée totale du traitement est de 5 à 14 jours.

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 QUOFENIX (délafloxacine) dans la stratégie thérapeutique :**

**Les infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) sont le plus souvent monomicrobiennes, en dehors des dermohypodermes bactériennes nécrosantes (DHBN). L'utilisation d'une antibiothérapie ciblant à la fois les bactéries à Gram+ et les bactéries à Gram- ne se justifie donc que dans les formes graves. Après documentation microbiologique, pour les Staphylococcus aureus sensibles à la méticilline (SASM), les concentrations minimales inhibitrices (CMI) très basses de la délafloxacine ne justifient pas son utilisation dans ces situations, et pour les Staphylococcus aureus résistants à la méticilline (SARM), d'autres antibiotiques ayant un spectre plus étroit sont possibles.**

**La délafloxacine peut donc avoir un intérêt en deuxième intention, dans les cas d'infections sévères, microbiologiquement documentées, plurimicrobiennes comportant du SARM, sensibles à la délafloxacine, lorsque les antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés notamment pour des raisons de résistance, de tolérance, d'allergie, ou de mode d'administration.**

---

<sup>27</sup> Horcajada JP et al. A Phase 3 Study to Compare Delafloxacin With Moxifloxacin for the Treatment of Adults with Community-Acquired Bacterial Pneumonia (DEFINE-CABP). Open Forum Infect Dis. 2019 ;7(1):ofz514.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 09.1 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 dermohyphodermites bactériennes et de fasciites nécrosantes.

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

► Leur rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi 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, au même titre que les autres antibiotiques de la classe des fluoroquinolones.

Dans les formes plus graves requérant une hospitalisation en unité de soins intensifs ou réanimation et/ou dues à des bactéries multirésistantes qui sont pertinentes pour cet antibiotique au regard des indications approuvées, le rapport efficacité/effets indésirables reste à préciser. Cependant, les données bactériologiques et le profil pharmacocinétique suggèrent que la délaflaxacine pourrait avoir un intérêt dans ces situations en l'absence de mécanisme de résistance acquis.

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

► Cette spécialité est un traitement de deuxième intention uniquement dans les cas d'infections sévères, après documentation microbiologique, lorsque les antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés notamment pour des raisons de résistance, de tolérance, d'allergie, ou de mode d'administration. Elle n'a pas de place dans le traitement des infections peu graves.

#### ► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- 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 disponibles et de leurs limites en termes de transposabilité des résultats dans les infections sévères et/ou dues à des bactériémies multirésistantes,
- des incertitudes sur le profil de tolérance de la délaflaxacine au vu des effets indésirables connus des autres antibiotiques de la classe des fluoroquinolones dont les restrictions et les précautions d'utilisation sont applicables à la délaflaxacine,
- des préoccupations sur le risque à long terme de sélection de résistance en raison du spectre d'activité très large, notamment chez les patients préalablement exposés aux fluoroquinolones,
- d'un impact potentiel de QUOFENIX (délaflaxacine) sur le parcours de soins et de vie des patients en raison de la simplification du schéma d'administration (monothérapie

active contre les bactéries à Gram positif et négatif, en particulier sur le SARM) et de la disponibilité d'une forme orale pour les patients (bien que la non infériorité du relai IV per os n'ait pas été démontrée versus le comparateur),

En l'état actuel des données, QUOFENIX (délafloraxine) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par QUOFENIX (délafloraxine) est :**

- **important uniquement dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous sévères microbiologiquement documentées, plurimicrobiennes comportant du SARM, sensibles à la délafloraxine et uniquement en deuxième intention c'est-à-dire lorsque les antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés notamment pour des raisons de résistance, de tolérance, d'allergie, ou de mode d'administration ;**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.**

**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 uniquement dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous sévères, microbiologiquement documentées, plurimicrobiennes comportant du Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM), et uniquement deuxième intention, lorsque les antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés notamment pour des raisons de résistance, de tolérance, d'allergie, ou de mode d'administration.**

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques de l'indication de l'AMM.**

## **09.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

**Compte tenu :**

- **de son activité contre les bactéries à Gram négatif et à Gram positif notamment sur le staphylocoque résistant à la méticilline,**
- **de la simplification du schéma d'administration (monothérapie active contre les bactéries à Gram positif et négatif),**
- **de la non-infériorité démontrée de délafloraxine par voie IV par rapport à l'association vancomycine/aztréonam IV sur le pourcentage de guérison clinique à la visite de suivi (critère de jugement principal de l'EMA) chez des patients atteints d'infections cutanées ou des tissus mous de gravité modérée à faible ;**

**mais considérant :**

- **la documentation insuffisante de son efficacité clinique dans les infections cutanées sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes,**
- **les préoccupations sur son profil de tolérance au vu des effets indésirables connus (dont tendinopathies et neuropathies périphériques) des antibiotiques de la classe des fluoroquinolones,**
- **de l'absence de démonstration de la non infériorité de la délafloraxine (IV puis PO) versus la bithérapie vancomycine/aztréonam IV, ce qui ne permet pas d'étayer formellement l'intérêt clinique de la forme orale malgré son intérêt pour les patients,**

**la Commission considère que QUOFENIX (délafloraxine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous sévères, microbiologiquement documentées, plurimicrobiennes comportant du SARM et en deuxième intention.**

## 09.3 Population cible

La population cible de QUOFENIX est celle des adultes ayant une IBAPTM lorsque les autres antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés.

Il n'y a pas de données précises de l'incidence des dermohypodermes bactériennes non nécrosantes (DHBNN) en France, néanmoins l'incidence estimée est globalement stable, de l'ordre de 10 à 100 cas pour 100 000 habitants.

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 dermohypodermes 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)<sup>28</sup>.

QUOFENIX (délafloraxine) est un médicament à prescription hospitalière, ciblant les infections nécessitant un traitement par voie orale ou parentérale.

Selon les données de la base nationale PMSI-MCO (ATIH 2019), le nombre de séjours hospitaliers (diagnostic principal ou diagnostic associé) pour « Infections de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané - codes CIM-10 : L00 à L08 » serait de 177 571 pour l'année 2018, dont un quart environ pourrait être constitué de formes dites compliquées (avis d'expert), soit environ 45 000 patients.

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir QUOFENIX (délafloraxine) sera très restreint compte tenu du pourcentage assez faible de patients qui seraient plus particulièrement éligibles pour ce traitement : patients adultes ayant une IBAPTM à germes sensibles à la délafloraxine nécessitant une antibiothérapie par voie IV ou orale, en deuxième intention, lorsque les antibiotiques habituellement recommandés en première intention sont jugés inappropriés et pour lesquelles une étiologie à SARM ou polymicrobiennes a été documentée.

Il n'y a pas de données précises permettant d'estimer cette population très restreinte.

## 010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte-tenu :

- des incertitudes actuelles sur la tolérance de la délafloraxine au regard des effets indésirables connus des autres antibiotiques de la classe des fluoroquinolones,
- du risque d'émergence de résistance de la délafloraxine notamment chez les patients préalablement exposés aux fluoroquinolones,
- de la nécessité de restreindre exclusivement son utilisation en deuxième intention pour le préserver,

la Commission recommande que la décision thérapeutique soit prise après avis d'un référent antibiotique.

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen : 23 septembre 2020 Date d'adoption : 7 octobre 2020 Date d'audition du laboratoire : 16 décembre 2020
<b>Parties prenantes / expertise externe</b>	Oui (expertise externe)
<b>Présentations concernées</b>	<u>QUOFENIX 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion,</u> Boîte de 10 flacons (CIP : 34009 550 721 9 5) <u>QUOFENIX 450 mg, comprimés</u> Boîte de 10 comprimés (CIP : 34009 302 027 4 6) Boîte de 20 comprimés (CIP : 34009 302 027 5 3) Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 302 027 6 0) Boîte de 50 comprimés (CIP : 34009 550 722 0 1) Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 550 722 1 8) Boîte de 100 comprimés (CIP : 34009 550 722 2 5)
<b>Demandeur</b>	MENARINI FRANCE
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 16/12/2019 Spécificités : PGR (cf. <u>paragraphe 7.3.3</u> )
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	<u>QUOFENIX 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) <u>QUOFENIX 450 mg, comprimé</u> Liste I
<b>Code ATC</b>	J01MA23

## Annexe 2-1 : Evolution de la terminologie des infections bactériennes aiguës 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
<b>Caractéristiques des patients inclus dans les essais cliniques</b>	<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"> <li>- abcès cutanés majeurs</li> <li>- plaies infectées :</li> <li>- infection du site opératoire</li> <li>- ulcères infectés</li> <li>- infections du pied diabétique</li> <li>- brûlures</li> <li>- morsures d'animaux</li> <li>- fasciites nécrosantes</li> </ul> <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 cm<sup>2</sup> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cellulites/érysipèles,</li> <li>- infections de plaies,</li> <li>- abcès cutanés majeurs.</li> </ul> <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>

## Annexe 2-2 : Étude RX-3341-303 – Résultats sur les critères de jugement secondaires présentés à titre descriptif

1. Guérison clinique évaluée par l'investigateur à la visite de suivi 14(±1) jours après l'instauration du traitement (analyse ITT) : 57,7% (244/423) dans le groupe délafloxacine versus 59,7% (255/427) dans le groupe vancomycine/aztréonam, soit une différence entre les groupes de -2,0% (IC95% [-8,6 ; 4,6], NS.

2. Guérison clinique évaluée par l'investigateur à la visite de suivi 14(±1) jours après l'instauration du traitement chez les patients présentant un IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup> à l'inclusion (analyse ITT) : 58,8% (124/428) versus 59,3% (127/427) ; différence : -0,6% [-9,9 ; 8,7], NS.

3. Guérison clinique évaluée par l'investigateur à la dernière visite de suivi 21 à 28 jours après l'instauration du traitement (analyse ITT) : 67,8% (287/423) versus 71,0% (303/427) ; différence : -3,1% [-9,3 ; 3,1], NS.

4. Éradication microbiologique (présumée ou documentée) à la visite de suivi 14(±1) jours après l'instauration du traitement chez l'ensemble des patients (analyse dans la population MEFUI) : 97,8% (226/231) versus 97,6% (207/212) ; différence : 0,2% [-2,9 ; 3,5], NS.

5. Réponse clinique objective maintenue entre 48 à 72 (±2) heures après l'instauration du traitement et l'arrêt du traitement (analyse ITT) : les proportions de patients ayant une réponse clinique objective maintenue entre 48 à 72 (±2) heures après l'instauration du traitement et l'arrêt du traitement étaient comparables entre les deux groupes de traitement.

6. Réponse clinique objective 48 à 72 (±2) heures après l'instauration du traitement  
Cf. paragraphe critère principal FDA de l'étude RX-3341-303