

Quoi de neuf en Antibiothérapie ?

Analyse critique de quelques dossiers récents



Christian Chidiac

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

COREVIH de Lyon

U851 INSERM

christian.chidiac@chu-lyon.fr

Daptomycine (1980)

The Safety and Efficacy of Daptomycin for the Treatment of Complicated Skin and Skin-Structure Infections

Robert D. Arbeit,^{1,2} Dennis Maki,² Francis P. Tally,¹ Edward Campanaro,¹ Barry I. Eisenstein,¹ and the Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators

¹Cubist Pharmaceuticals, Lexington, Massachusetts; and ²University of Wisconsin Medical School, Madison

Clinical Infectious Diseases 2004; 38:1673–81

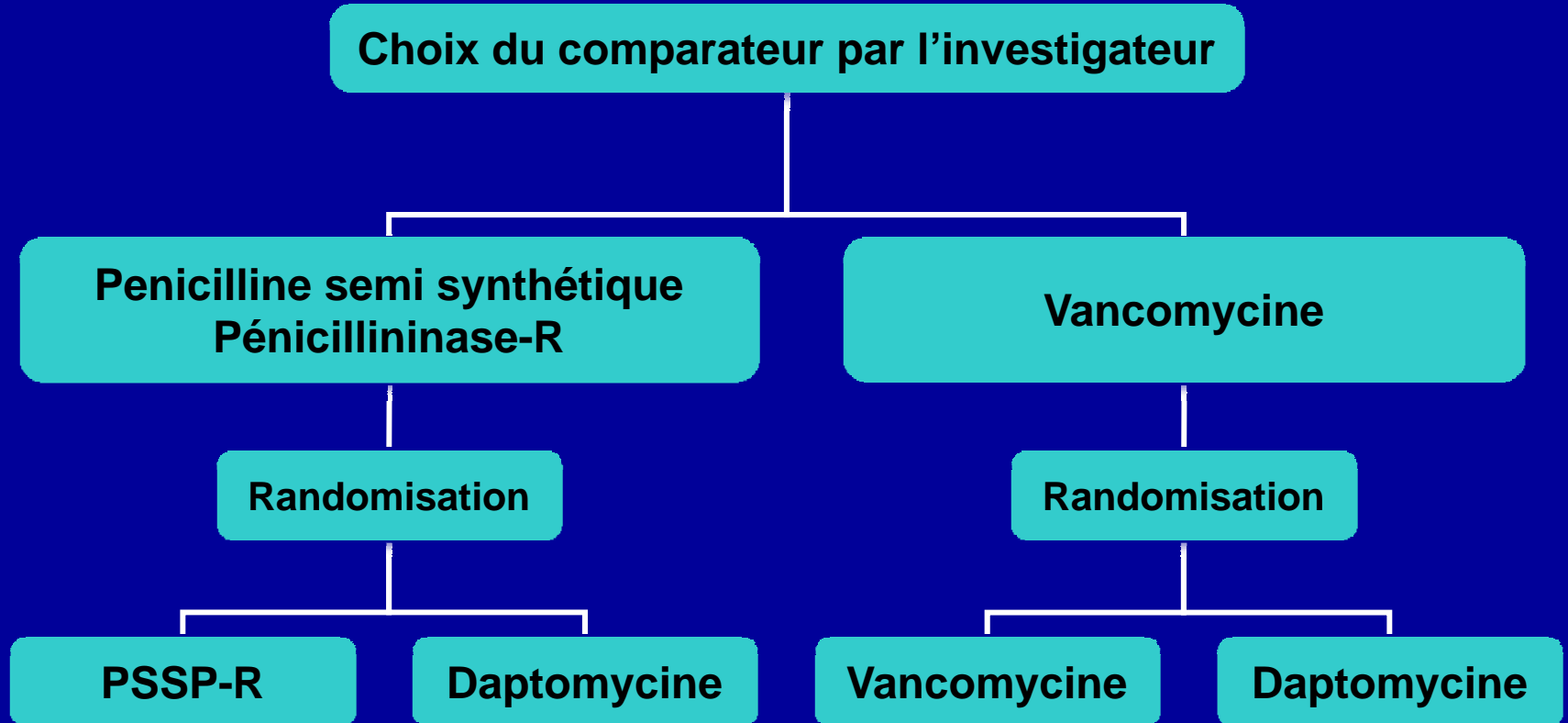
© 2004 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

1058-4838/2004/3812-0002\$15.00

The Safety and Efficacy of Daptomycin for the Treatment of Complicated Skin and Skin-Structure Infections

- Deux études multinationales, multicentriques, comparatives, randomisées, en double insu, 1999–2001, 1092 pts
 - DAP-SST-98-01 et DAP-SST-99-01
 - Daptomycine
 - Daptomycine 4 mg/kg IV / 24 h 7-14 days
 - Comparateurs
 - Vancomycine 1 g IV / 12 h OU
 - Pénicilline semi-synthétique Penicillinase-résistante* 4 à 12 g IV par j
 - Modifications autorisées selon résultats des cultures
 - Critère Principal d'évaluation : succès clinique
 - Résolution des signes et symptômes tels qu'aucun autre ABT n'est nécessaire
 - Évaluation à la visite TOC : 6 à 20 j après la fin du traitement
 - Étude de non infériorité
 - Delta à 10%
- *Nafcilline, oxacilline, cloxacilline, ou flucloxacilline

Randomisation



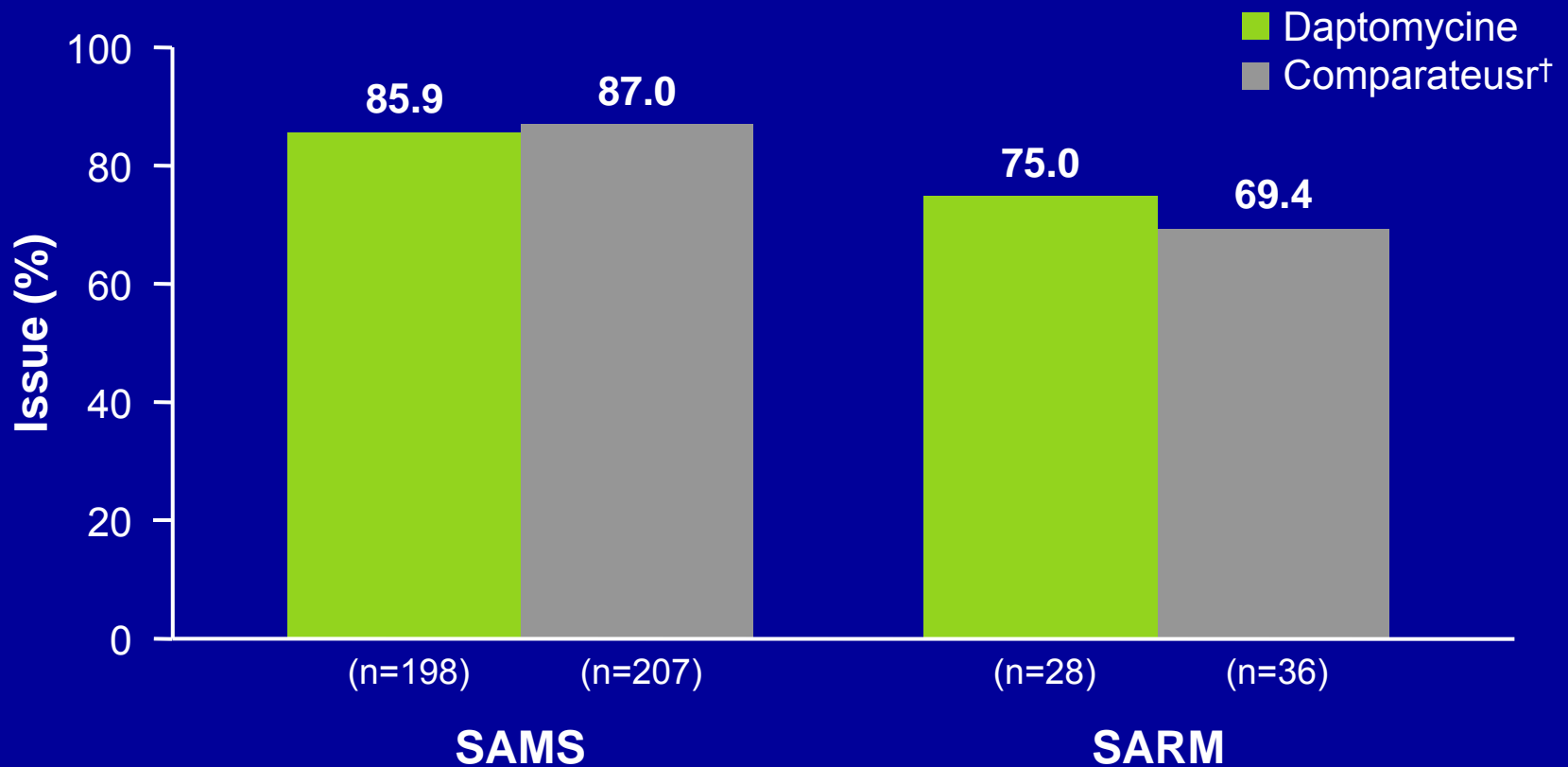
Succès Clinique*

	Daptomycine	Comparateur†	95% CI
ITT	71.5% (n=534)	71.1% (n=558)	-5.8 to 5.0
MITT	74.5% (n=428)	74.7% (n=471)	-5.5 to 5.9
CE	83.4% (n=446)	84.2% (n=456)	-4.0 to 5.6
ME	84.7% (n=365)	85.9% (n=396)	-3.8 to 6.3

*Guérison ou amélioration suffisante pour stopper l'antibiothérapie

†Vancomycine ou PSSP-R

Succès Clinique* vs *Staphylococcus aureus* Population Microbiologiquement Evaluable



*Guérison ou amélioration suffisante pour stopper l'antibiothérapie

†Vancomycine ou PSSP-R

Critères d'Exclusion

Patients were **excluded** from the studies if they had minor or superficial infections (e.g., simple abscesses, impetigo, and uncomplicated cellulitis), **perirectal abscesses, gangrene, multiple infected ulcers at distant sites, or infections of third-degree burns.** Patients were also **excluded** if they were known to have **bacteremia** at the time of enrollment, **required curative surgery** (e.g., amputation), or had concomitant infection at another site (e.g., **endocarditis, osteomyelitis, or septic arthritis**).

Gram + Isolés à l'État Basal Population en ITT Modifiée (MITT)

	N % patients			
	Daptomycine		Comparateur	
<i>S. aureus</i>				
Ensemble	305	71.3	323	68.6
Méthi-S	231	54.0	239	50.7
Méthi-R	40	9.3	47	10.0
<i>Streptococcus</i>	160		197	
<i>S. pyogenes</i>	92	21.5	103	21.9
<i>S. agalactiae</i>	30	7.0	41	8.7
<i>S. agalactiae equisimilis</i>	12	2.8	15	3.2
<i>Streptococcus groupe viridans</i>	26	6.1	38	8.1
<i>E. faecalis</i>	45	10.5	61	13.0

Caractéristiques Démographiques Cliniques, Population ITT

	Daptomycin (534)	Comparator (558)
Age moyen	51.5 (18–91)	51.9 (17–94)
≥ 65 ans	145 (27)	139 (25) (25)
Diabete	160 (30)	194 (35)
Maladie vasculaire périphérique	103 (19)	128 (23)
Immunodépression	18 (3)	19 (3)
Infection de plaie	224 (42)	254 (46)
Abcès majeur	138 (26)	124 (22)
Ulcère diabétique infectée	61 (11)	72 (13)
Ulcération non diabétique	70 (13)	75 (13)
Autres infections	41 (8)	33 (6)
Bacteriemie	14 (3)	12 (2)
SIRS	190 (36)	213 (38)

Résumé des Caractéristiques du Produit. EMEA

- Un échec du traitement dû à des infections à *Staphylococcus aureus* persistantes ou récurrentes a été observé chez :
 - 19/120 (15,8%) patients traités par Cubicin,
 - 9/53 (16,7%) patients traités par vancomycine
 - **2/62 (3,2%)** patients traités par pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique.
- Parmi ces échecs, 6 patients traités par Cubicin et 1 patient traité par vancomycine, ont été infectés par *Staphylococcus aureus* dont les CMI à la daptomycine avaient augmenté pendant ou après le traitement

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cubicin/H-637-PI-fr.pdf>

Quid Population incluse ?

- Jeune
- Comorbidités limitées (en particulier, artérite)
- Exclusion pts compliqués :
 - abcès perirectaux, gangrene, ulcères infectés multiples, brûlés,
- Exclusion des bacteriemies
- Exclusion des pts nécessitant un geste chirurgical,
- Exclusion des endocarditis, osteomyelites, et artrites septiques

Quid Population incluse ?

- Documentation microbiologique :
 - 68/534 (12%) Dapto
 - 71/558 (12%) comp
- Très peu de SARM, justifiant un glycopeptide ou un lipopeptide
- Pas de pts bactériémiques
- Résultats « moins bons » pour SARM vs SAMS
- Comparateur : vanco optimisée ???

Infections Compliquées de la Peau et des Tissus Mous. Définition selon FDA

- Infection des tissus mous profonds
- Ou nécessitant une intervention chirurgicale,
- Des lésions pré-existantes de la peau,
- Toute pathologie sous-jacente dont les effets peuvent
 - affecter la libération du médicament au niveau de la lésion
 - ou induire une réponse immunologique
 - ou empêcher la cicatrisation.

Guidance for Industry. Uncomplicated and Complicated Skin and Skin Structure Infections Developing Antimicrobial Drugs for Treatment. *DRAFT GUIDANCE*

<http://www.fda.gov/cder/guidance/2566dft.pdf>



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 octobre 2006

CUBICIN 350 mg (daptomycine), poudre pour solution pour perfusion
Boîte de 1 Flacon (CIP : 567 219-3)
CUBICIN 500 mg (daptomycine), poudre pour solution pour perfusion
Boîte de 1 Flacon (CIP : 567 220-1)

http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_458661

- La pertinence clinique de ces résultats est **discutable**.
- En effet, d'une part la population étudiée comporte essentiellement des infections de plaies (42 %), d'abcès (26 %), d'ulcères chez le diabétique (11%) et d'ulcères chez le non diabétique (13 %),
- Pas de patients avec des infections cutanées **graves**, telles que les dermohypodermes bactériennes (par exemple une cellulite ou une fasciite nécrosante), notamment suspectes d'être dues à un staphylocoque résistant à la méthicilline (SARM), et peu de patients bactériémiques (3%) ou de patients atteints de pathologies sous-jacentes sévères (3% patients immunodéprimés).
- Les signes généraux d'infection ont été observés chez moins de la moitié des patients (36% des patients répondaient aux critères du SRIS9).
- L'efficacité clinique de la daptomycine vis à vis de *E. faecalis* et *E. faecium* n'est pas établie.

- Par conséquent, les données disponibles ne permettent pas de situer de façon adéquate cette spécialité dans la prise en charge thérapeutique des infections **sévères** et/ou dues à des bactéries **résistantes**, face à des molécules régulièrement efficaces telles que les bêtalactamines résistantes aux pénicillinases.
- En conséquence, **il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique** pour CUBICIN.
- En l'état actuel des données, CUBICIN **n'a pas démontré qu'il apportait une amélioration** du service médical rendu par rapport aux thérapeutiques utilisées dans la prise en charge actuelle des infections compliquées de la peau et des tissus mous (**ASMR V**).
- La place de CUBICIN est à l'heure actuelle **difficile à préciser du fait de la documentation insuffisante de son efficacité clinique dans les infections sévères et/ou dues à des bactéries multi-résistantes.**

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 17, 2006

VOL. 355 NO. 7

Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*

Vance G. Fowler, Jr., M.D., M.H.S., Helen W. Boucher, M.D., G. Ralph Corey, M.D., Elias Abrutyn, M.D.,
Adolf W. Karchmer, M.D., Mark E. Rupp, M.D., Donald P. Levine, M.D., Henry F. Chambers, M.D.,
Francis P. Tally, M.D., Gloria A. Vigliani, M.D., Christopher H. Cabell, M.D., M.H.S., Arthur Stanley Link, M.D.,
Ignace DeMeyer, M.D., Scott G. Filler, M.D., Marcus Zervos, M.D., Paul Cook, M.D., Jeffrey Parsonnet, M.D.,
Jack M. Bernstein, M.D., Connie Savor Price, M.D., Graeme N. Forrest, M.D., Gerd Fätkenheuer, M.D.,
Marcelo Gareca, M.D., Susan J. Rehm, M.D., Hans Reinhardt Brodt, M.D., Alan Tice, M.D.,
and Sara E. Cosgrove, M.D., for the *S. aureus* Endocarditis and Bacteremia Study Group

N Engl J Med 2006;355:653-65.

Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society.

Méthodes et Patients

	Daptomycine	Comparateur	Différence % IC 95%
Endocardite droite + bactériémie compliquée			
Ensemble	34/79 (43.0)	30/77 (39.0)	4.1 (-11.3 à 19.5)
MSSA	20/49 (40.8)	21/48 (43.8)	-2.9 (-22.6 à 16.7)
MRSA	14/30 (46.7)	9/29 (31.0)	15.6 (-8.9 à 40.2)
Bactériémie non compliquée			
Ensemble	18/32 (57.1)	16/29 (55.2)	1.1 (-23.9 à 26.0)
MSSA	12/21 (60.0)	11/17 (64.7)	-7.6 (-38.6 à 23.5)
MRSA	6/10 (60.0)	5/11 (53.3)	14.5 (-27.7 à 56.8)

Daptomycine : Résumé des Caractéristiques du Produit

4. DONNEES CLINIQUES

- **4.1 Indications thérapeutiques**
- Cubicin est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte (voir rubriques 4.4 et 5.1).
 - Infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM).
 - Endocardite infectieuse (EI) du coeur droit due à *Staphylococcus aureus*.
 - Il est recommandé d'utiliser la daptomycine en tenant compte de la sensibilité bactérienne du micro-organisme et de l'avis d'un expert. Voir rubriques 4.4 et 5.1.
 - Bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) lorsqu'elle est associée à une EI du coeur droit ou à une IcPTM.
- La daptomycine est efficace uniquement sur les bactéries à Gram positif (voir rubrique 5.1).
- En cas d'infections mixtes polymicrobiennes pouvant comporter des bactéries à Gram négatif et/ou certains

Daptomycine : Résumé des Caractéristiques du Produit

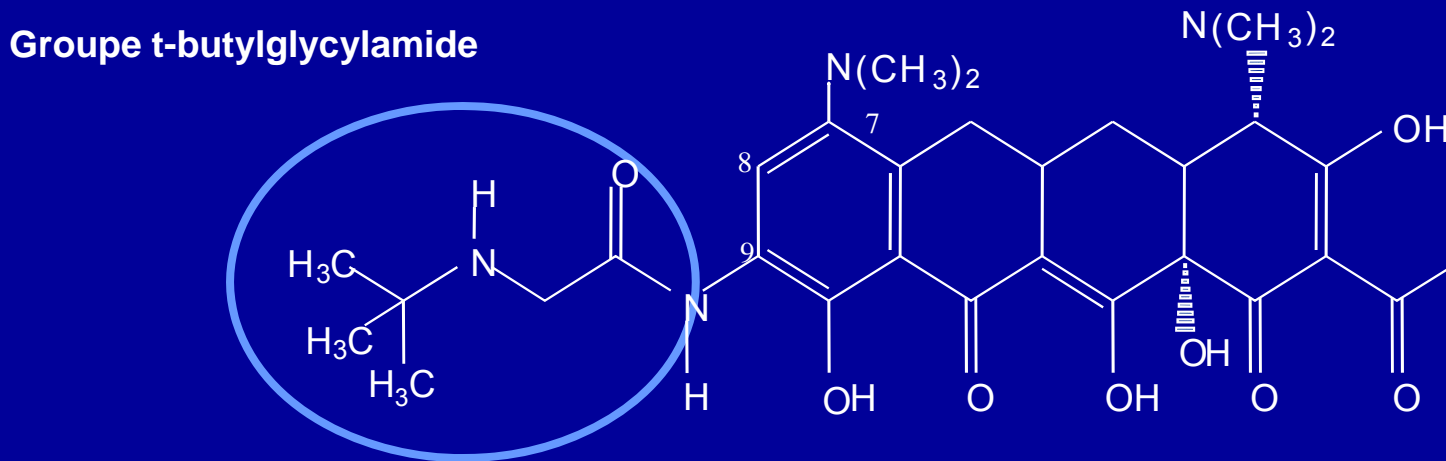
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Les études cliniques ont démontré que **Cubicin n'était pas efficace dans le traitement des pneumonies.**
- Les données cliniques sur l'utilisation de Cubicin pour le traitement des **EI du coeur droit dues à *Staphylococcus aureus*** sont **limitées à 19 patients**
- L'efficacité de Cubicin chez les patients présentant une infection sur valve prothétique ou présentant une endocardite infectieuse du coeur gauche dues à *Staphylococcus aureus*, **n'a pas été démontrée.**
- Les patients présentant des infections profondes devront bénéficier sans délai des interventions chirurgicales requises (par exemple débridement, retrait de prothèse, remplacement chirurgical valvulaire).

Tigécycline

Tygécycline : 1^{ère} Glycylcycline

- Glycylcyclines : Dérivés semi-synthétiques des tétracyclines
- La tigécycline
 - dérivé de la minocycline
 - avec un groupe t-butylglycylamide en position C9
 - Cette spécificité lui permet de rester stable vis-à-vis des mécanismes de résistance aux tétracyclines



SUPPLEMENT ARTICLE

The Efficacy and Safety of Tigecycline for the Treatment of Complicated Intra-Abdominal Infections: Analysis of Pooled Clinical Trial Data

Timothy Babinchak,¹ Evelyn Ellis-Grosse,¹ Nathalie Dartois,² Gilbert M. Rose,¹ and Evan Loh,¹ for the Tigecycline 301 and 306 Study Groups^a

¹Medical Research Group, Wyeth Research, Collegeville, Pennsylvania; ²Wyeth, Paris, France

Clinical Infectious Diseases 2005; 41:S354–67

© 2005 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

1058-4838/2005/4105S5-0007\$15.00

Méthodologie

- Deux études internationales, multicentriques, comparatives, randomisées, en double insu, 2002–2004, 1658 pts randomisés
 - Étude 301 (Amérique du Nord, Amérique Latine, Asie, Indes)
 - Étude 306 (Europe, Afrique du Sud, Asie)
- Tygécycline
 - 100 mg puis 50 mg/12h, IV 5-14 days
- Imipénem, cilastatine
 - 500/500 mg / 6h, IV, 5-14 j
- Critère Principal d'évaluation : réponse clinique à la visite TOC (m-mITT, et ME population), 12 à 42 j après la fin du traitement.
 - La guérison était définie par la résolution complète ou l'amélioration des signes et symptômes cliniques dus à l'infection, telle qu'aucun traitement antibiotique n'était plus nécessaire.
- Étude de non infériorité
 - Delta à **15%**

Méthodologie

Patients exclus de l'étude :

- **Any** concomitant condition that precluded evaluation of a response or made it unlikely that the planned course of therapy could be completed.
- Suspicion of a diagnosis of spontaneous **bacterial peritonitis**, simple cholecystitis, **gangrenous cholecystitis** without rupture, simple appendicitis, acute **suppurative cholangitis**, **pancreatic abscess**, or **infected necrotizing pancreatitis**;
- **APACHE II score > 30**;
- Immunocopromised;
- Significant hepatic disease, acute hepatic failure or acute decompensation of chronic hepatic failure;
- Significant renal disease ;
- Intra-abdominal infection caused by ***P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis***;
- **Surgical procedure** requiring that fascia or deep muscular layers be left open or expectation of planned abdominal reexploration either in or out of the operating room;
- Administration of intraoperative antibacterial irrigants or peritoneal antibacterial agents

Caractéristiques Démographiques Cliniques

	Tigécycline (631)		Imipénem (631)	
Age	47.1 ± 18.6		46.8 ± 18.2	
APACHE II	6.3		6.0	
Infection intra-abdominale, n (%)				
Appendicite compliquée	319	(50.6)	307	(48.7)
Cholécystite compliquée	81	(12.8)	95	(15.1)
Abscess Intra-abdominal	68	(10.8)	58	(9.2)
Perforation intestinale	67	(10.6)	59	(9.4)
Diverticulite compliquée	39	(6.2)	49	(7.8)
Perforation gastroduodénale	33	(5.2)	36	(5.7)
Péritonite	21	(3.3)	22	(3.5)
Autre	3	(0.5)	5	(0.8)

Guérison Clinique, Population ME à TOC

Diagnostic	Tygécycline		Imipénem/cilastatine		Différence %
	n	IC 95%	n	IC 95%	IC 95%
Appendicite compliquée	232/263	88,2% (83.7-91.8)	234/262	89,3% (84.9-92.8)	-1.1 (6.8- 4.6)
Cholécystite compliquée	67/69	97,1% (89.9-99.6)	70/74	94,6% (86.7-98.5)	2.5 (6-.4-11.4)
Abcès intra-abdominal	40/51	78,4% (64.7-88.7)	35/45	77,8% (62.9-88.8)	0.7 (6.1-18.8)
Perforation intestinale	38/51	74,5% (60.4-85.7)	29/40	72,5% (56.1-85.4)	2.0 (-17.0-21.8)
Diverticulite compliquée	23/32	71,9% (53.3-86.3)	30/42	71,4% (55.4-84.3)	0.4 (-22.1-21.7)
Perforation gastr-duodénale	23/35	92,0% (74.0-99.0)	23/25	92,0% (74.0-99.0)	0.0 (6.2-20.6)
Péritonite	16/18	88,9% (65.3-98.6)	18/20	90,0% (68.3-98.8)	-1.1 (27.4-23.8)
Autre	2/3	66,7% (9.4-99.2)	3/5	60,0% (14.7-94.7)	6.7 (-56.6-60.0)
Bactériémie concomitante	33/40	82.7 (67.2-92.7)	40/50	80% (66.3-90.0)	2.5 (-16.0-19.6)

Guérison Clinique à TOC, par Population Étudiée

	Tigecycline		Imipenème, cilastatine		Difference % IC 95%	Test non infériorité	Test pour différence
	N pts/total	% pts (95% IC)	N pts/total	% pts (95% IC)		p	p
CE	594/685	86.7 (83.9–89.2)	607/697	87.1 (84.4–89.5)	- 0.4 (-4.1 to 3.3)	< .0001	0.9003
Globale							- 0.3 (-3.8 - 3.3)
c-mITT	639/801	79.8 (76.8–82.5)	656/800	82.0 (79.2–84.6)	- 2.2 (-6.2 to 1.8)	< .0001	0.2851
Globale							- 2.0 (-5.9 - 1.8)
ME	441/512	86.1 (82.8–89.0)	442/513	86.2 (82.9–89.0)	0.0 (-4.5 to 4.4)	< .0001	1.0000
Monomicrobienne	166/180	92.2 (87.3–95.7)	175/194	90.2 (85.1–94.0)	2.0 (-4.3 to 8.3)		
Polymicrobienne	275/332	82.8 (78.3–86.7)	267/319	83.7 (79.2–87.6)	- 0.9 (-6.8 to 5.1)		
Globale							0.6 (-3.5 - 4.6)
m-mITT	506/631	80.2 (76.9–83.2)	514/631	81.5 (78.2–84.4)	- 1.3 (-5.8 to 3.2)	< .0001	0.6167
Monomicrobienne	204/241	84.6 (79.5–89.0)	211/247	85.4 (80.4–89.6)	- 0.8 (-7.5 to 5.9)		
Polymicrobienne	302/390	77.4 (73.0–81.5)	303/384	78.9 (74.5–82.9)	- 1.5 (-7.5 to 4.5)		
Globale							- 1.2 (-5.4 - 3.1)

Effets Adverses sous Traitement ($\geq 3\%$) Population ITT

	Tigecycline (817)	Imipenème (825)	Test de Fisher P
Tous	603 (73.8)	591 (71.6)	.346
Corps entier	289 (35.4)	260 (31.5)	.105
Douleur abdominale	65 (8.0)	55 (6.7)	.343
Fièvre	74 (9.1)	99 (12.0)	.054
Céphalées	28 (3.4)	48 (5.8)	.025
Infection	83 (10.2)	45 (5.5)	< .001
Système Cardiovasculaire	121 (14.8)	151 (18.3)	.063
Hypertension	49 (6.0)	51 (6.2)	.918
Phlébite	16 (2.0)	33 (4.0)	.019
Appareil Digestif	363 (44.4)	325 (39.4)	.040
Constipation	21 (2.6)	29 (3.5)	.315
Diarrhée	113 (13.8)	109 (13.2)	.719
Nausées	199 (24.4)	157 (19.0)	.010
Vomissements	157 (19.2)	118 (14.3)	.008

Tygécycline. Résumé des Caractéristiques du Produit. EMEA (i)

- ...l'infection la plus fréquente chez les patients traités par la tigécycline était l'appendicite compliquée (51 %), suivie par... les cholécystites compliquées (14 %), les abcès intra-abdominaux (10 %), les perforations intestinales (10 %) et les perforations d'ulcère gastrique ou duodéal de moins de 24 heures (5 %).
- Parmi ces patients, 76 % avaient une péritonite diffuse associée (constatée lors de l'acte chirurgical).
- Les patients ayant une **pathologie sous-jacente sévère**, tels que les patients immunodéprimés, les patients avec un score APACHE II > 15 (4 %) ou avec des abcès intraabdominaux multiples constatés chirurgicalement (10 %) étaient **en nombre limité**.
- L'expérience chez les patients présentant une bactériémie concomitante est également restreinte (6 %).
- **Par conséquent, ces patients doivent être traités avec précaution par la tigécycline.**

Tygécycline. Résumé des Caractéristiques du Produit. EMEA (ii)

- L'association de la tigécycline à d'autres antibiotiques doit être envisagée lors de traitement de patients graves ayant une infection intra-abdominale compliquée (IIAc) secondaire à une perforation intestinale cliniquement décelable ainsi que lors de traitement de patients ayant un début de sepsis ou étant en choc septique.

Tygécycline. Résumé des Caractéristiques du Produit. EMEA (iii)

- Dans les essais cliniques, les événements indésirables suivants ont été rapportés :
- *Infections et infestations* :
 - Fréquent : Abscès, infections
 - Peu fréquent : Sepsis/ choc septique
- Dans les études cliniques de phase 3, les événements indésirables graves liés aux infections ont été plus fréquents
 - chez les patients traités par la tigécycline (6,7 %)
 - que chez les patients recevant les comparateurs (4,6 %).
- Des différences **significatives** ont été observées concernant le **sepsis/choc septique** entre
 - la tigécycline : 1,5 %
 - et les comparateurs : 0,5 %



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 octobre 2006

TYGACIL 50 mg, poudre pour solution pour perfusion

B/10 flacons en verre de 50 mg (CIP : 567 032-0)

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3108_tygacyl_.pdf

- Par conséquent, **les données** disponibles ne **permettent pas de situer** de façon adéquate cette spécialité dans la prise en charge thérapeutique des **infections sévères et/ou dues à des bactéries résistantes**, face à des molécules telles que : l'association d'amoxicilline à un inhibiteur de bêtalactamase régulièrement efficace dans les formes relativement peu sévères de péritonites secondaires (appendicite aiguë, ulcère perforé), ou l'association d'antibiotiques actifs sur les entérobactéries (aminoside, céphalosporine, uréidopénicilline) et d'un nitro-imidazolé dans les lésions plus importantes (péritonites sous-mésocoliques) pour assurer une efficacité sur les anaérobies à Gram négatif du groupe *Bacteroides fragilis* souvent résistants aux pénicillines et aux céphalosporines.

- Dans les **infections sévères et/ou dues à des bactéries résistantes**, les **données** disponibles sont **insuffisantes** pour apprécier l'impact attendu de TYGACIL sur la réduction de la morbimortalité.
- Chez les patients **les plus gravement atteints**, qui n'ont pas été étudiés avec TYGACIL, **un impact négatif ne peut être écarté.**
- La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée, **les patients inclus dans les essais n'étant pas représentatifs de ceux susceptibles de recevoir TYGACIL en pratique.**
- La réponse au besoin de santé publique n'est donc pas établie en l'état actuel des connaissances.
- En conséquence, **il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique** pour TYGACIL dans ces indications.
- **ASMR = 5**

- Le score APACHE II moyen a été de 6 et seulement 4% des patients avaient un score APACHE II > 15, ce qui correspond en effet à un faible niveau de gravité.
- Les patients ayant une pathologie sous-jacente sévère... étaient en nombre limité.
- Par conséquent, les données disponibles ne permettent pas de situer de façon adéquate cette spécialité dans la prise en charge des infections sévères et/ou dues à des bactéries résistantes...
- Un impact négatif ne peut être écarté...
- Il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour Tygacil dans ces indications... ASMR = 5
- La place de Tygacil est à l'heure actuelle difficile à préciser...

Safety and Efficacy of Tigecycline in Treatment of Skin and Skin Structure Infections: Results of a Double-Blind Phase 3 Comparison Study with Vancomycin-Aztreonam

Johannes Breedt,^{1*} Jüri Teras,² Janis Gardovskis,³ Frans Jacobus Maritz,⁴ Tiit Vaasna,⁵
Douglas Patrick Ross,⁶ Martine Gioud-Paquet,^{7†} Nathalie Dartois,⁷
Evelyn J. Ellis-Grosse,⁸ and Evan Loh⁸ for the
Tigecycline 305 cSSSI Study Group

Eugene Marais Hospital, Les Marais, Pretoria, Republic of South Africa¹; North Estonian Regional Hospital, Clinic of Surgery, Tallinn, Estonia²; P. Stradins Clinical University Hospital, Medical Academy of Latvia, Riga, Latvia³; Tigger Trial Centre, Karl Bremer and University of Stellenbosch, Bellville, Republic of South Africa⁴; Tartu University Clinics, Tartu, Estonia⁵; St. Mary's Hospital, Durban, Republic of South Africa⁶; Clinical Research and Development, Wyeth Research, Paris, France⁷; and Clinical Research and Development, Wyeth Research, Collegeville, Pennsylvania⁸

Received 13 December 2004/Returned for modification 7 February 2005/Accepted 15 August 2005



*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*

REPUBLIQUE FRANÇAISE

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Réunion n° 421 du 10 mai 2007

SOMMAIRE

www.afssaps.sante.fr

- Lors de l'évaluation du dossier « Tygacil », la commission d'AMM avait émis des réserves....il était jugé que la démonstration de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de cet antibiotique était incomplète ce qui ne pouvait être contrebalancé
 - ni par l'insertion de mises en garde dans le RCP relatives aux limites du dossier,
 - ni par une évaluation post-AMM complémentaire pour les points en suspens.
- La commission d'AMM prend note des éléments versés dans un **PSUR (Periodic Safety Update Report)** couvrant la période du 15 juin 2006 au 14 décembre 2006, et dans un dossier de « Follow-up measure ». L'analyse de ces données permet notamment de relever:
 - Le manque d'efficacité, en particulier vis-à-vis de *K. pneumoniae*,
 - Les décès liés à l'infection, et l'usage hors-AMM.
- L'utilisation inappropriée de la tigécycline (par exemple infections à *Pseudomonas*, utilisations hors-AMM) est regrettable car ce sont dans ces cas que le manque d'efficacité est souvent rapporté.
- L'usage de cet antibiotique doit rester limité.
- La commission souhaite être informée régulièrement de l'évolution des ventes en France.

Tygécycline et Infections Cutanées : Avis de la Commission d'AMM

- La population de patients inclus dans les essais diffère de celle qui est ciblée par l'indication thérapeutique accordée « *infections compliquées de la peau et des tissus mous* » :
 - les infections traitées dans les essais cliniques se révèlent être
 - de gravité modérée,
 - rarement bactériémiques.
 - Par ailleurs les cas de co-morbidités sont mal définis.
- Une mise en garde a été insérée dans le RCP pour mentionner la faiblesse des données... immuno-déprimés.
- L'indication « infections à SARM, initialement revendiquée par la firme pharmaceutique, n'a pas été retenue car faible nombre de cas
- Dans le RCP, *S. aureus* est inscrit parmi les espèces habituellement sensibles et avec l'astérisque « * » signifiant « *activité démontrée de façon satisfaisante dans les études cliniques* ».
 - Cette information est inexacte.
 - Or, si les infections cutanées à SARM sont actuellement assez rares en France, elles pourraient devenir plus fréquentes dans l'avenir tandis que l'efficacité de la tigécycline n'est pas établie.

Tygécycline : Conclusion

- Les limites du dossier ci-dessus exposées ont été mentionnées dans le « **CHMP assessment report** » et dans la « **Scientific discussion** » de l'« **EPAR** » à l'appui de la demande des études complémentaires colligées dans le « **RMP** » (ex. absence d'efficacité chez les patients sévères).
- Cependant l'octroi d'une **AMM**, dont les indications libellées sont *in fine* limitées par l'insertion de telles mises en garde, **n'apparaît pas rentrer dans une logique médicale de promotion du bon usage des antibiotiques.**
- Ainsi, il est à craindre qu'en l'état actuel du RCP, les professionnels de santé comprennent à tort que la balance bénéfice-risque de la tigécycline est favorable pour les patients atteints d'infections **compliquées**, pensant que celle-ci a effectivement été établie sur des patients tels que définis selon les recommandations internationales et qu'ils ont l'habitude de qualifier ainsi dans leur pratique médicale usuelle.

Tygécycline : Conclusion

- Aussi si un traitement par TYGACIL, antibiotique bactériostatique, est instauré conformément au libellé de l'indication pour un patient dit « compliqué » au sens médical classiquement entendu, en lieu et place d'un traitement antibiotique habituel validé dans ces pathologies graves, les **experts considèrent que le dossier présente des lacunes ne permettant pas d'exclure un risque de perte de chance pour le patient.**
- En revanche, le produit peut être utile dans des circonstances exceptionnelles, sur documentation microbiologique, dans des infections à bactéries résistantes en impasse thérapeutique.

Brief Communication: Severe Hepatotoxicity of Telithromycin: Three Case Reports and Literature Review

Kimberly D. Clay, MD, MPH; John S. Hanson, MD; Scott D. Pope, PharmD; Richard W. Rissmiller, MD; Preston P. Purdum III, MD; and Peter M. Banks, MD

Background: Telithromycin is a ketolide antibiotic approved by the U.S. Food and Drug Administration for acute bacterial infections causing sinusitis, bronchitis, and community-acquired pneumonia.

Objective: To describe 3 cases of severe hepatotoxicity in patients receiving telithromycin.

Design: Case reports.

Setting: A tertiary care medical center.

Patients: 3 previously healthy patients who had recently taken telithromycin and took no other prescription medications.

Measurements: Serologic, histologic, and liver function tests.

Results: Within a few days of receiving telithromycin, the patients presented with acute hepatitis. All had jaundice and markedly ab-

normal results on liver function tests. Results of viral serologic tests were negative. One patient spontaneously recovered, 1 required orthotopic liver transplantation, and 1 died. Histologic examination in the latter 2 patients showed massive hepatic necrosis.

Limitations: Two patients had some history of alcohol use. The frequency of severe telithromycin-related hepatotoxicity cannot be established with case reports.

Conclusions: Telithromycin can cause severe hepatotoxicity. Caution is advised in prescribing this drug pending additional postmarketing surveillance data.

Ann Intern Med. 2006;144:415-420.

For author affiliations, see end of text.

www.annals.org

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Réunion n°423 du 14 Juin 2007

SOMMAIRE

Commission d'AMM Réunion n°423 du 14 Juin 2007

Ketek : Balance Bénéfice/Risque

- Compte tenu de ces nouvelles informations, l'Afssaps a réévalué la pertinence des messages concernant la télithromycine figurant dans ses Recommandations de Bonne Pratique « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires» (version 2005). www.afssaps.sante.fr
- Aussi, après une expertise spécifiquement menée pour chaque créneau d'indications thérapeutiques reconnu à cet antibiotique, **il n'est pas apparu justifié de modifier les recommandations d'utilisation de la télithromycine en France**, telles que diffusées dans les Recommandations de Bonne Pratique de l'Afssaps en 2005.