

DALICATH

The logo for DALICATH features the word in a bold, red, sans-serif font. A grey illustration of a catheter with three ports is superimposed over the letters, with the central 'C' being black.

Essai contrôlé en ouvert randomisé évaluant une dose unique de Dalbavancine vs 14 jours d'antibiothérapie standard pour le traitement des bactériémies non compliquées sur cathéter à *Staphylococcus aureus*.

Code projet: APHP220763

Investigateur Coordonnateur: Dr Bernard CASTAN

Responsable Scientifique: Pr Aurélien DINH

Promoteur : APHP (DRCI)

Suivi de l'étude : URC Paris-Saclay Ouest

Investigateur Coordonateur

Dr Bernard CASTAN

bernard.castan@ch-perigueux.fr

Responsable scientifique

Pr Aurélien DINH

aurelien.dinh@aphp.fr

Chef de projet URC

**Bertille ALAUZE/
Nawal DERRIDJ-AIT YOUNES**

bertille.alauze@aphp.fr

nawal.derridj@aphp.fr

Tél: 01.71.16.77.99 ou

01.19.09.47.47

Chef de projet DRCI

Sophie THÉVENIN /Amel

OUSLIMANI

sophie.thevenin@aphp.fr

amel.ouslimani@aphp.fr

ARC de l'étude

Ali ALI

Christophe BREBANT

Charles COUSIN

Nouara MASSOUT

apr-dalicath.team@aphp.fr

Infections sur cathéter :

Bactériémies d'origine nosocomiales

Surviennent principalement chez les patients fragiles **ayant un cathéter**

La bactérie la plus fréquemment isolée : ***S. aureus***



En terme de Santé Publique :

-Pathologie **fréquente** (incidence estimée à plus de 8,5 à 19,8 infections pour 1000 jours de cathétérisation)

-Responsable d'une importante morbi-mortalité ; mortalité attribuable = 3 à 25%
Augmente les durées et coûts du séjour hospitalier : augmentation de la durée d'hospitalisation de 6 à 20 jours, surcoût de 16 000 à 28 000 dollars



Traitement actuel recommandé :

14 jours par voie IV de traitement antibiotique adapté à l'antibiogramme
(minimum de 7 jours par voie IV avant relais Per Os si indiqué)

Objectif principal



L'objectif Principal :

- ▶ Démontrer la **non-infériorité** de l'administration unique de 1500 mg de dalbavancine vs **antibiothérapie recommandée** chez des patients présentant une bactériémie à *S. aureus* sur cathéter non compliquée.

Critère d'évaluation : Guérison clinique sans rechute à J30, définie par **l'absence de :**

- **Signes locaux et/ou généraux** d'infection :
 - locaux : rougeur, induration, gonflement, écoulement purulent
 - généraux : fièvre, frissons, hypotension
- **Rechute de la bactériémie à *S. aureus*** - c'est-à-dire une bactériémie due à *S. aureus* survenant après négativation initiale des hémocultures (2 flacons) ;
- Dans le bras Dalbavancine : Toute **antibiothérapie supplémentaire** active sur *S. aureus* reçue entre J0 et J14
- Dans les 2 bras : Toute antibiothérapie supplémentaire active sur *S. aureus* reçue après J14 et J30.
- Apparition secondaire d'une **infection profonde**, y compris endocardite
- **Décès**, toutes causes

Pour cette étude, un comité d'évaluation indépendant évaluera en aveugle par rapport aux groupes de traitement, le critère de jugement primaire, grâce à des critères pré-spécifiés dans le protocole.

Objectifs secondaires

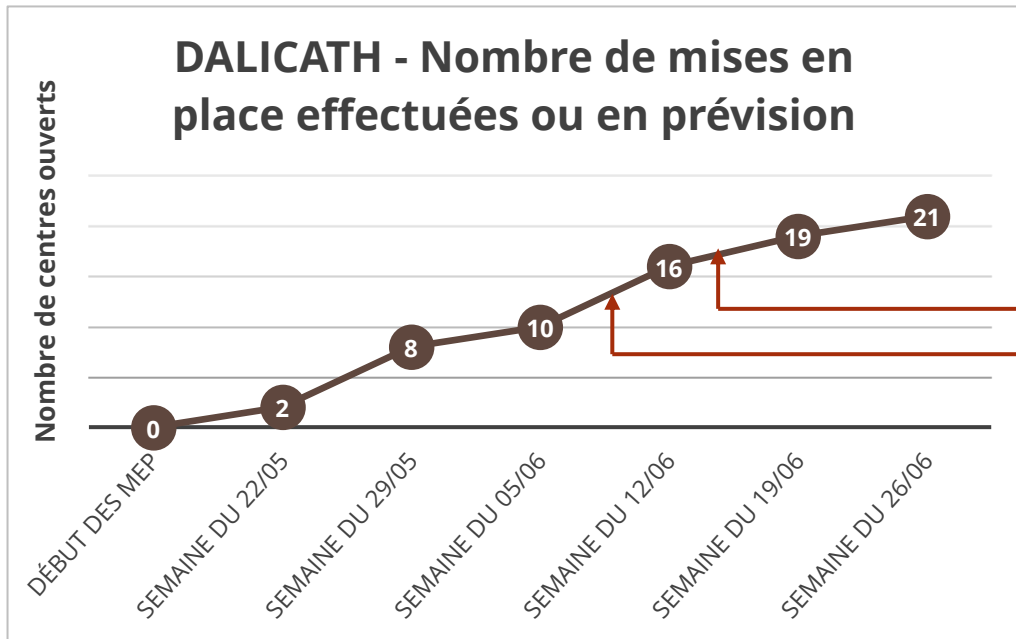


Les objectifs secondaires:

- Guérison à J14 et J90
- Mortalité dans les 90 jours de suivi
- Délai de négativation des hémocultures
- Satisfaction et qualité de vie du patient
- Durée du séjour à l'hôpital
- Analyses médico-économique
- Pharmacovigilance

LES CENTRES PARTICIPANTS

	Centres	Hôpital
001	Périgueux	CH Périgueux
002	Garches	AP-HP - Hôpital Raymond Poincaré
003	Ambroise Paré	AP-HP - Hôpital Ambroise Paré
004	Beaujon	AP-HP - Hôpital Beaujon
005	Cochin	AP-HP - Hôpital Cochin
006	Bichat	AP-HP - Hôpital Bichat
007	Lariboisière	AP-HP - Hôpital Lariboisiere-Fernand Widal
008	Saint Louis	AP-HP - Hôpital Saint Louis
009	Annecy	CH Annecy Genevois - Site d'Annecy
010	Cahors	CH Cahors - Hôpital Jean Rougier
011	Côte Basque	CH Côte Basque - Site de Saint Léon
012	Cornouaille	CHI Cornouaille - Hôpital Laënnec de Quimper
013	Brest	CHRU Brest - Hôpital de la Cavale Blanche
014	Caen	CHU Caen Normandie - Hôpital Côte de Nacre
015	Dijon	CHU Dijon Bourgogne - Hôpital François Mitterrand
016	La Roche-Sur-Yon	CH Départemental Vendée - Site de La Roche-Sur-Yon
017	Poitiers	CHU Poitiers - Hôpital de La Milétrie
018	Montpellier	CHU Montpellier - Hôpital Gui de Chauliac
019	Nantes	CHU Nantes - Hôtel-Dieu - Hôpital Mère-Enfant
020	Nîmes	CHU Nîmes - Hôpital Universitaire Carémeau
021	Saint-Etienne	CHU Saint-Etienne - Hôpital Nord
022	Diaconesses Croix Saint-Simon	GH Diaconesses Croix Saint-Simon - Hôpital de la Croix Saint-Simon
023	Mont-De-Marsan	CH Mont-De-Marsan - Hôpital Layné
024	Bicêtre	AP-HP - Hôpital Bicêtre
025	Tours	CHRU Tours - Hôpital Bretonneau
026	La Pitié-Salpêtrière	AP-HP - Hôpital La Pitié-Salpêtrière
027	Brive	CH Brive
028	Henri Mondor	AP-HP - Hôpital Henri Mondor-Albert Chenevier



Réception des premiers traitements par les centres

Mise en production de l'eCRF

Liste centres - MEP effectuées

	Centres	MEP
005	Cochin	23/05/2023
007	Lariboisière	26/05/2023
002	Garches	30/05/2023
006	Bichat	31/05/2023
008	Saint Louis*	02/06/2023
024	Bicêtre	02/06/2023
026	La Pitié-Salpêtrière	02/06/2023
028	Henri Mondor*	02/06/2023
003	Ambroise Paré	05/06/2023

Liste centres - MEP prévues

	Centres	MEP		Centres	MEP
001	Périgueux	12/06/2023	004	Beaujon	en cours de prévision
022	Diaconesses Croix Saint-Simon	12/06/2023	009	Annecy	en cours de prévision
020	Nîmes	12/06/2023	012	Cornouaille	en cours de prévision
016	La Roche-Sur-Yon	12/06/2023	013	Brest	en cours de prévision
014	Caen	14/06/2023	015	Dijon	en cours de prévision
017	Poitiers	16/06/2023	018	Montpellier	en cours de prévision
019	Nantes	21/06/2023	021	Saint-Etienne	en cours de prévision
010	Cahors	22/06/2023	027	Brive	en cours de prévision
023	Mont-De-Marsan	22/06/2023			
011	Côte Basque	28/06/2023			
025	Tours	29/06/2023			

*Mise en place pharmacie prévue en juin 2023



Mai
2023
Début

Inclusion de 406 patients

Aout
2025
Fin

Durée des inclusions : 24 mois

Durée de participation patient : 3 mois

Durée totale de l'étude : 27 mois

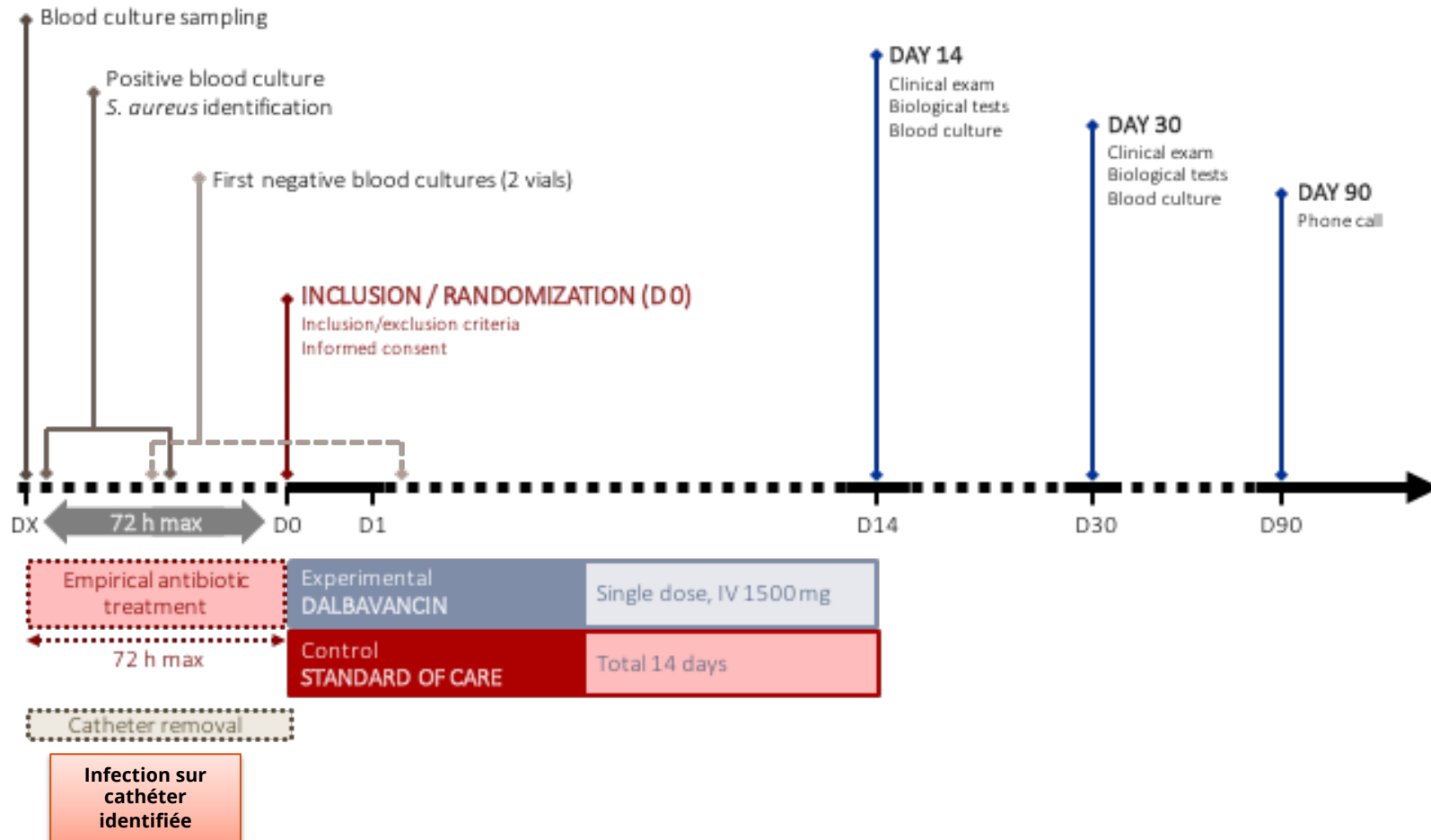
Prévision
Inclusion du 1^{er}
patient
Juin 2023

Critères d'inclusion

- Patients âgés d'**au moins 18 ans** ;
- **Hémocultures (HC) positives à *S. aureus***, hors contamination, obtenues **dans les 72 heures** précédant la randomisation (la date du prélèvement)
- **Infection sur cathéter** définie comme l'association de :
 - Au moins une HC positive et signes locaux d'infection de cathéter
- OU**
 - Au moins une HC positive obtenue à partir du cathéter et de la veine périphérique,
 - ET Positivité de HC sur cathéter au moins deux heures plus tôt que celle prélevée sur veine périphérique
 - ET Même isolat de *S. aureus* identifié à partir des HC issues du cathéter et de la veine périphérique
- OU**
 - Au moins une HC positive,
 - ET Forte présomption d'infection liée au cathéter selon l'avis du clinicien
- **Retrait du cathéter intravasculaire infecté** - dispositif d'accès veineux implantable (port-a-cath et Picline)
- **Consentement** éclairé écrit

Critères de non inclusion

- Infection **poly-microbienne**
- Souche **résistante à la dalbavancine**
- **Plus de 72 heures de traitement antibiotique actif** ciblant *S. aureus* (sensibilité in-vitro) administré avant la randomisation
- Patient présentant une **suspicion d'endocardite** infectieuse par le médecin responsable ou ATCD endocardite ;
- Suspicion de **toute autre infection à foyer profond**, telle que arthrite, pneumonie, ostéomyélite ou méningite, présence d'embolies cérébraux ou périphériques
- Suspicion clinique de **thrombophlébite**
- **Non-ablation du cathéter intravasculaire avant la randomisation**
- **Choc septique ou septicémie** associée à un score qSOFA ≥ 2 lors de la randomisation
- Patients présentant des **corps étrangers endo vasculaires** : prothèse de valve cardiaque, prothèse endovasculaire, shunt ventriculo-atrial, stimulateur - cardiaque ou défibrillateur automatique implantable
- **Maladie hépatique grave** (Child-Pugh C)
- Patients gravement **immunodéprimés** : Neutropénie (< 500 neutrophiles/ μL) lors de la randomisation ; Patients séropositifs au stade SIDA; Greffe de cellules souches hématopoïétiques au cours des 6 derniers mois ou prévue pendant la période de traitement; Transplantation d'un organe solide
- **Contre-indication à la dalbavancine et/ou aux glycolipopeptides**
- **Espérance de vie < 3 mois**
- Utilisateur **actif** de **drogues injectables**
- Femmes **enceintes ou allaitantes**
- Pour les femmes en âge de procréer : refus d'utilisation de **méthodes contraceptives** hautement efficaces jusqu'à un mois après avoir reçu le médicament à l'étude..
- **Participation à d'autres essais interventionnels** en cours
- Patients sous **tutelle ou curatelle** ; Patients incapables de donner un consentement libre et éclairé;
- Patient non affilié à un régime de **sécurité sociale**



■ Traitements Autorisés

Antibiotiques à activité anti staphylococcique du bras contrôle, SOC [ou patients du bras Dalbavancine, en cas d'échec] :

amikacine mg/j

amoxicilline acide clavulanique g/j

cefazoline g/j

cefotaxime g/j

ceftaroline g/j

ceftriaxone g/j

ciprofloxacin mg/j

clindamycine mg/j

cloxacilline g/j

cotrimoxazole (Triméthoprim + sulfaméthoxazole)

mg/j pour l'un des 2 composants (association fixe) par exemple SMX

Bras Dalbavancine:

dalbavancine mg/j

daptomycine mg/j

delafloxacin mg/

doxycycline mg/j

gentamicine mg/j

levofloxacin mg/j

linezolid mg/j

ofloxacin mg/j

oxacilline g/j

piperacilline g/j

piperacilline

tazobactam g/j

pristinamycine g/j

rifampicine mg/j

tedizolide mg/j

teicoplanine mg/j

tetracycline mg/j

tigecycline g/j

vancomycine g/j

■ Traitements interdits

L'Oritavancine (TENKASI®), qui appartient à la même classe d'antibiotiques que la Dalbavancine et qui est administrée en une seule dose IV, n'est pas autorisée à être utilisée dans l'étude.

Merci



3

Déroulement pratique



Sg = prise de sang réalisée pendant la visite
Ex. Ph = Examen physique par un médecin
Qs : Questionnaire de qualité de vie à compléter
☎ : Appel téléphonique

★ Administration du traitement

DEROULEMENT DE L'ETUDE

	Screening	Baseline	Day 14	Day 30	EOS
	D-3 To D0	D0	D14 (± 2)	D30 (± 3)	D90 (± 7)
Inclusion / non-inclusion criteria	X				
Written Inform Consent	X				
Demographic data	X				
Medical History	X				
Charlson / VIRSTA score	X				
Concomitant antibiotics	X	X	X	X	X
Catheter removal ¹	X				
Randomization		X			
Start of study treatment		X			
Clinical data	X ²		X	X	X
Physical exam	X ²		X	X	
Vital signs	X ²		X	X	
Blood cell count, platelets, CPK, ASAT, ALAT, CRP, Creatinine, Urea	X ²		X	(X)	
Blood cultures	X ³	X	X	X	
Radiographic exams ⁴	(X ^{4,5})	(X ^{4,5})	(X ^{4,5})	(X ⁴)	
Outcome assessment			X	X	X
Adverse events	X ⁶	X	X	X	X
Time to first negative blood culture (days)	X	X	X		
EQ-5D-5L questionnaire		X	X	X	X
Length of stay in hospital (days)			X	X	X
Duration of venous catheterization (days)			X	X	X
Complications of intravenous therapy			X	X	X
90-day mortality					X
Conservation of S. aureus	X				
Medico-economical analysis					X

¹ Between first positive blood culture and randomization

² Preferably closest to first blood culture sampling – Done in current practice

³ Performed daily until first negative blood culture according to recommendations

⁴ As recommended per national and international guidelines, a transthoracic echocardiography (TTE) will be performed among all patients. In case of positive blood culture or clinical suspicion of deep focus infection, a TTE and a body-scanner is recommended. In case of suspicion of underlying thrombophlebitis, performing a Doppler is recommended.

⁵ Performed from first positive blood culture obtained to Day 30

⁶ As soon as the patient has signed the consent form

■ Conservation des hémocultures (HC):

- 1 prélèvement au screening (1^{er} positif) et éventuellement une seconde en cas de rechute
- Modalité de conservation : au congélateur (-80 C) sur site
- La récupération des prélèvements se feront à la **fin de l'étude**, lors de la centralisation au CNR.



4

Circuit pharmaceutique

■ **Bras Expérimental : XYDALBA® :**

- Description : XYDALBA® 500mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
- Origine : CORREVIO (France) via ADVANZ Pharma
- Présentation : boîte de 1 flacon de 500 mg, contre-étiqueté aux mentions réglementaires
- **Conditions de stockage : Pas de précautions particulières de conservation (recommandé de ne pas conserver au réfrigérateur)**

■ **Bras Comparateur : Antibiothérapie adaptée:**

- Conformément aux soins courants : les modalités de suivi de l'administration à suivre dépendront de l'antibiotique prescrit, nous vous invitons à vous référer aux RCP concernés.



ANSM

- Autorisation : 03/05/2023

CPP

- Autorisation : 20/04/2023

CNIL

- Autorisation : 20/03/2023

Clinical
Trial

- N° : NCT05117398
- Enregistré en Novembre 2021

*MERCI POUR VOTRE
ATTENTION*

