

Journée des référents Marseille 2008

Choix des nouvelles molécules par la commission des anti-infectieux

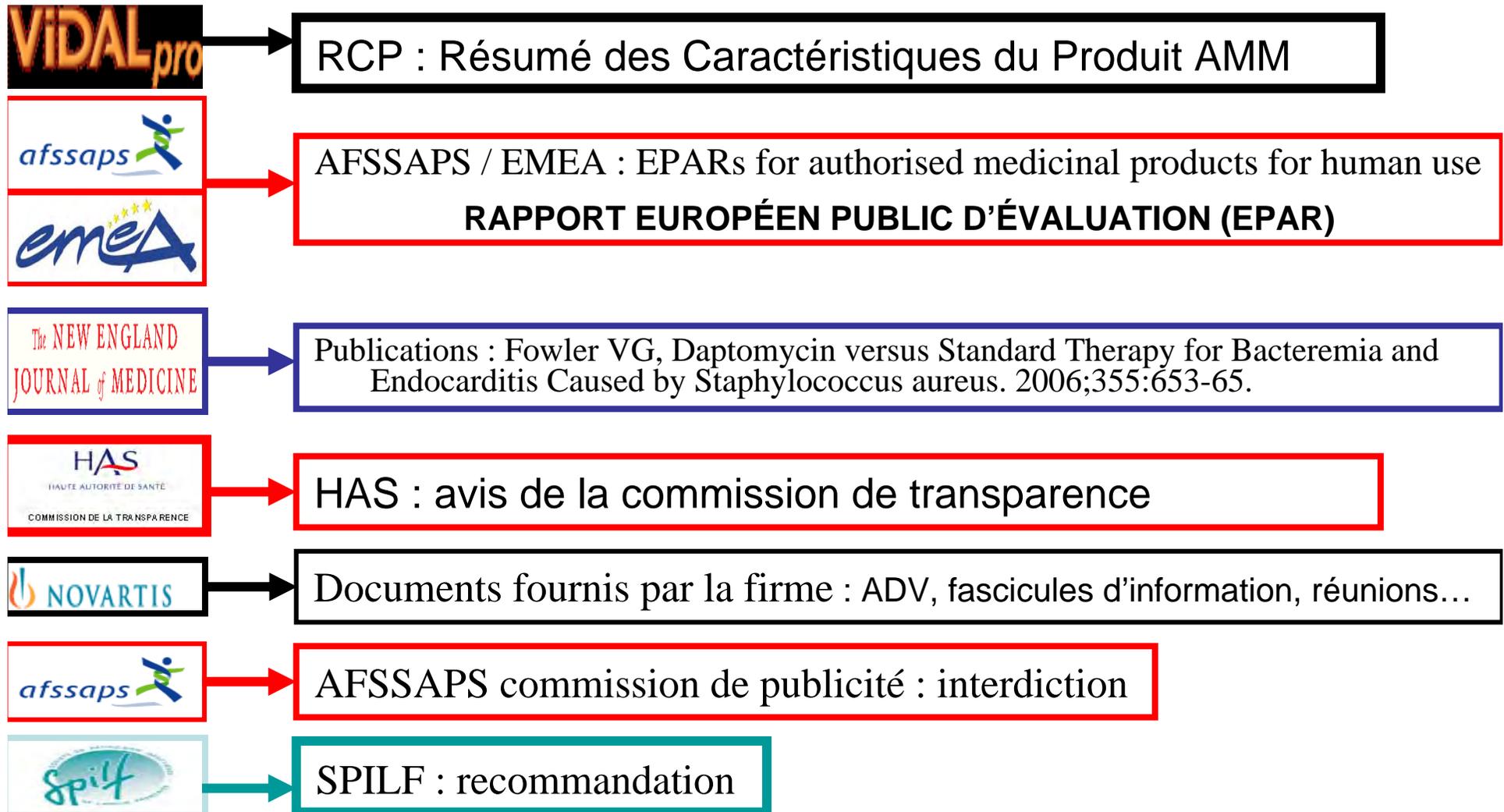
De l'évaluation à la prescription

**Jean-Pierre SOLLET
Unité d'antibiothérapie
CH V Dupouy. Argenteuil**

De l'évaluation à la prescription

Les outils pour évaluer une nouvelle molécule

Exemple : Daptomycine, Cubicin® (Novartis)





RCP

Indications selon les pays d'Europe

POLOGNE



4. SZCZEGÓLOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cubicin jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- zakażeń skóry i tkanek miękkich (ang. Complicated skin and soft-tissue infections - cSSTI) z powikłaniami.
- prawostronnego infekcyjnego zapalenia wsierdza (ang. Right sided infective endocarditis – RIE) wywołanego przez *Staphylococcus aureus*. Zaleca się, aby decyzję dotyczącą stosowania daptomycyny podejmować uwzględniając wrażliwość bakterii na antybiotyki i na podstawie opinii eksperta. Patrz punkty 4.4 i 5.1.
- bakteriemii wywołanej przez *Staphylococcus aureus* (ang. *Staphylococcus aureus* bacteraemia - SAB), związanej z prawostronnym infekcyjnym zapaleniem wsierdza (RIE) lub zakażeniem skóry i tkanek miękkich (cSSTI).

GRECE



4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Cubicin ενδείκνυται για τη θεραπεία των παρακάτω λοιμώξεων στους ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

- Επιπεπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων (cSSTI).
- Λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα δεξιάς κοιλότητας (RIE) λόγω *Staphylococcus aureus*. Η αντιβακτηριακή ευαισθησία του οργανισμού και η συμβουλή του ειδικού συνιστάται να λαμβάνεται υπ' όψιν στην απόφαση χρήσης της δαπτομυκίνης. Βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1.
- Βακτηραιμία από *Staphylococcus aureus* (SAB) όταν συσχετίζεται με RIE ή με cSSTI.

Indications en Europe



European Medicine Agency

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 cœur 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 cœur droit ou à une IcPTM.



Indications selon les pays



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 cœur 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 cœur droit ou à une IcPTM.



Cubicin^{MD} est indiqué pour les infections suivantes chez les adultes :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) causées par les souches sensibles des microorganismes Gram positif suivants : *Staphylococcus aureus* (y compris les souches résistantes à la méthicilline), *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus agalactiae*.
- Infections du sang (bactériémies) à *Staphylococcus aureus*, y compris l'endocardite infectieuse droite (valve naturelle) à *Staphylococcus aureus*, causées par les souches sensibles à la méthicilline et les souches résistantes à la méthicilline.



INDICATIONS AND USAGE

CUBICIN (daptomycin for injection) is indicated for the following infections (see also **DOSAGE AND ADMINISTRATION** and **CLINICAL STUDIES**):

Complicated skin and skin structure infections (cSSSI) caused by susceptible isolates of the following Gram-positive microorganisms: *Staphylococcus aureus* (including methicillin-resistant isolates), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, and *Enterococcus faecalis* (vancomycin-susceptible isolates only). Combination therapy may be clinically indicated if the documented or presumed pathogens include Gram-negative or anaerobic organisms.

***Staphylococcus aureus* bloodstream infections** (bacteremia), including those with right-sided infective endocarditis, caused by methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates. Combination therapy may be clinically indicated if the documented or presumed pathogens include Gram-negative or anaerobic organisms.

Rechercher
DAPTOMYCIN
recherche avancée

Médicaments

Résultat de la recherche

Utilisez la [recherche avancée](#)

Le terme **daptomycine** est présent dans 2 documents

Principes actifs
1 résultat [afficher la liste](#)

Actualités
1 résultat [afficher la liste](#)

Élargir la recherche:
▶ [Afficher les résultats avec une orthographe proche ou approximative du terme **daptomycine**](#)

*CUBICIN® daptomycine

Formes et présentations | Composition | Indications | Posologie et mode d'administration | Utilisation de machines | Effets indésirables

FORMES

Poudre pour

COMPOSITION

Daptomycine

Excipient (comme...)
Après reconstitution...
Après reconstitution...

INDICATIONS

Cubicin est indiqué

- Infections cutanées
- Endocardite infectieuse
- Bactériémie à *Staphylococcus aureus*

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 cœur 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 cœur droit ou à une IcPTM.

La daptomycine est efficace contre les bactéries à Gram positif (cf Pharmacodynamie).
En cas d'infections mixtes polymicrobiennes pouvant comporter des bactéries à Gram négatif et/ou certains types de bactéries anaérobies, Cubicin doit être associé à un ou plusieurs antibactériens adaptés.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION (début page)

Terminé

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION [\(début page\)](#)

Posologie :

- IcPTM sans bactériémie concomitante à *Staphylococcus aureus* : la dose recommandée est de 4 mg/kg administrée une fois toutes les 24 heures, pendant 7 à 14 jours ou jusqu'à résolution de l'infection (cf Pharmacodynamie).
- IcPTM associée à une bactériémie à *Staphylococcus aureus* concomitante : la dose recommandée est de 6 mg/kg administrée une fois toutes les 24 heures. Voir ci-dessous pour les ajustements posologiques chez les patients présentant une insuffisance rénale. La nécessité d'une durée de traitement supérieure à 14 jours est fonction du risque de complications estimé pour chaque patient.
- Endocardite infectieuse du coeur droit due à *Staphylococcus aureus*, connue ou suspectée : la dose recommandée est de 6 mg/kg administrée une fois toutes les 24 heures. Voir ci-dessous pour les ajustements posologiques chez les patients présentant une insuffisance rénale. La durée du traitement doit être en accord avec les recommandations officielles disponibles.

Insuffisance rénale :

La daptomycine est éliminée essentiellement par le rein.

Compte tenu de l'expérience clinique limitée (voir tableau et notes ci-dessous), Cubicin doit être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale quel que soit son degré (Clcr < 80 ml/min), uniquement lorsque le bénéfice clinique attendu est supérieur au risque potentiel. La réponse au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez tous les patients présentant une insuffisance rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacocinétique).

Ajustements de dose chez les patients présentant une insuffisance rénale en fonction de l'indication et de la clairance de la créatinine :	Indication ⁽¹⁾	Clairance de la créatinine ⁽¹⁾	Dose recommandée ⁽¹⁾	Commentaires
	IcPTM sans bactériémie à <i>S. aureus</i>	≥ 30 ml/min	4 mg/kg une fois par jour	cf Pharmacodynamie
		< 30 ml/min	4 mg/kg toutes les 48 heures	(1) (2)
	EI du coeur droit ou IcPTM associée à une bactériémie à <i>S. aureus</i>	≥ 50 ml/min	6 mg/kg une fois par jour	(3)

Ajustements de dose chez les patients présentant une insuffisance rénale en fonction de l'indication et de la clairance de la créatinine :

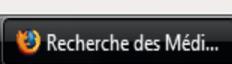
les dosages sériques ?

⁽¹⁾ La sécurité et l'efficacité de l'ajustement de l'intervalle de doses n'ont pas été évaluées en clinique et la recommandation est basée sur des données pharmacocinétiques de modélisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacocinétique).

⁽²⁾ Les mêmes ajustements de dose, uniquement basés sur de la modélisation, sont recommandés pour les patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC). Si possible, Cubicin doit être administré après la fin de la dialyse les jours de dialyse (cf Pharmacocinétique).

⁽³⁾ Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation de dose chez les patients présentant une EI du coeur droit ou une IcPTM associée à une bactériémie à *Staphylococcus aureus* et dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min. Aucune donnée n'est disponible pour justifier l'efficacité de 4 mg/kg par jour chez les patients présentant une EI du coeur droit ou une IcPTM associée à une bactériémie à *Staphylococcus aureus* et dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 ml/min ; aucune donnée n'est également disponible pour justifier l'utilisation de 4 mg/kg toutes les 48 heures chez ces patients dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min.

Insuffisance hépatique :



Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI [\(début page\)](#)

Si un foyer d'infection à *Staphylococcus aureus* autre que IcPTM ou EI du coeur droit est identifié après un début de traitement par Cubicin, il faut envisager la mise en route d'un autre traitement antibactérien qui devra être efficace sur cette infection.

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 (cf Pharmacodynamie : Informations sur les essais cliniques).

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).

Créatine phosphokinase et myopathie :

Des augmentations des taux de créatine phosphokinase plasmatique (CPK ; MM isoenzyme) associées à des douleurs et/ou une faiblesse musculaires ainsi qu'à des cas de myosite, de myoglobulinémie et de rhabdomyolyse ont été rapportées lors d'un traitement par Cubicin (cf également Interactions, Effets indésirables et Sécurité préclinique). Dans les essais cliniques, des augmentations notables du taux plasmatique de CPK > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) sans symptôme musculaire sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par Cubicin (1,9 %) que chez ceux recevant les traitements comparateurs (0,5 %).

Ainsi :

- ◆ Il est recommandé de doser le taux plasmatique de CPK lors de la visite initiale, puis à intervalles réguliers (au moins une fois par semaine) pendant le traitement, chez tous les patients.
- ◆ On ne peut exclure que les patients ayant un taux de CPK supérieur à 5 fois la limite de la normale lors de la visite initiale aient un risque élevé d'augmentation encore plus importante de ce taux pendant le traitement. Ceci doit être pris en compte lors de l'instauration du traitement par la daptomycine ; si Cubicin est prescrit, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance dont la fréquence doit être supérieure à une fois par semaine.
- ◆ Le taux de CPK doit être dosé plus d'une fois par semaine chez les patients à risque élevé de développer une myopathie, notamment ceux présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min, cf aussi Posologie/Mode d'administration) et les patients prenant d'autres médicaments connus pour entraîner une atteinte musculaire (par exemple : inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, fibrates et ciclosporine).
- ◆ Cubicin ne doit pas être administré à des patients prenant d'autres médicaments connus pour entraîner une atteinte musculaire, sauf si le bénéfice pour le patient prévaut sur les risques.
- ◆ Les patients doivent être examinés régulièrement pendant le traitement afin de détecter tout signe ou symptôme évocateur d'une éventuelle atteinte musculaire.
- ◆ Tout patient chez qui survient des douleurs musculaires, une sensibilité, une faiblesse ou des crampes inexplicables doit avoir un dosage des CPK tous les 2 jours. Le traitement par Cubicin doit être interrompu en cas d'apparition de symptômes musculaires inexplicables si les taux de CPK sont supérieurs à 5 fois la limite supérieure de la normale.

Neuropathie périphérique :

Les patients qui développent des signes ou symptômes évocateurs d'une éventuelle neuropathie périphérique pendant le traitement par Cubicin doivent être investigués ; et l'arrêt du traitement par la daptomycine doit être envisagé (cf Effets indésirables et Sécurité préclinique).

Insuffisance rénale :

Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés sous traitement par Cubicin. Une insuffisance rénale sévère peut, en soi, également engendrer une augmentation des taux de daptomycine, ce qui accroît le risque de développer une atteinte musculaire (voir ci-dessus).

Il est nécessaire d'ajuster la dose chez les patients présentant une IcPTM sans bactériémie et une clairance de la créatinine < 30 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration et Pharmacocinétique). La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'adaptation posologique indiquée à la rubrique Posologie/Mode d'administration reposent sur des modèles de pharmacocinétique et n'ont pas été évaluées cliniquement. De plus, il n'y a pas de donnée pour justifier l'utilisation de 6 mg/kg de daptomycine une fois par jour chez les patients présentant une EI du coeur droit ou une IcPTM associée à une bactériémie et dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min. Cubicin ne doit donc être utilisé que chez les patients pour qui l'on estime que le bénéfice clinique prévaut

Terminé



**EFFETS INDÉSIRABLES** ([début page](#))*Études cliniques :*

Lors des études cliniques, 2011 sujets ont reçu Cubicin. Au cours de ces essais, 1221 sujets, dont 1108 étaient des patients et 113 des volontaires sains, ont reçu une dose journalière de 4 mg/kg ; 460 sujets, dont 304 étaient des patients et 156 des volontaires sains, ont reçu une dose journalière de 6 mg/kg. Des effets indésirables (considérés par l'investigateur comme éventuellement, probablement ou définitivement en relation avec le médicament) ont été rapportés à des fréquences similaires pour Cubicin et les traitements comparateurs.

Chez les sujets recevant Cubicin, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours et après le traitement ont été : céphalées, nausées, vomissements, diarrhée, infections mycosiques, rash, réaction au site de perfusion, élévation de la créatine phosphokinase (CPK) et taux anormaux d'enzymes hépatiques : alanine aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT), phosphatase alcaline.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant et après le traitement aux fréquences suivantes : fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rare : $> 1/10\ 000$, $< 1/1000$; très rare : $\leq 1/10\ 000$.

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations :

- ◆ Fréquent : infections mycosiques.
- ◆ Peu fréquent : infection des voies urinaires.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- ◆ Peu fréquent : thrombocytémie, anémie, éosinophilie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- ◆ Peu fréquent : anorexie, hyperglycémie.

Affections psychiatriques :

- ◆ Peu fréquent : anxiété, insomnie.

Affections du système nerveux :

- ◆ Fréquent : céphalées.
- ◆ Peu fréquent : étourdissements, paresthésie, troubles du goût.

Affections cardiaques :

- ◆ Peu fréquent : tachycardie supraventriculaire, extrasystole.

Affections vasculaires :

- ◆ Peu fréquent : bouffées vasomotrices, hypertension, hypotension.

Affections gastro-intestinales :

- ◆ Fréquent : nausée, vomissements, diarrhée.
- ◆ Peu fréquent : constipation, douleurs abdominales, dyspepsie, glossite.

Affections hépatobiliaires :

- ◆ Peu fréquent : ictère.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- ◆ Fréquent : rash.
- ◆ Peu fréquent : prurit, urticaire.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- ◆ Peu fréquent : myosite, faiblesse musculaire, douleurs musculaires, arthralgies.

Terminé



ASUS Live Update



V3 presentation sym...



REFERENT V1



Recherche des Méd...

FR



08:53

Recherche des Médicaments par nom - Mozilla Firefox

Fichier Édition Affichage Historique Marque-pages Outils ?

http://www.vidalpro.net/medicaments/front/recherchemedic.asp?site=2&cartouche=17&id=204652&lib=CUBICIN+500mg+pdre+p+sol

Débuter avec Firefox À la une https://ctxgw.ppd.i... Gmail - Boîte de récep... Mappy - Plans de ville

PP PHARMACODYNAMIE [\(début page\)](#)

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens pour utilisation générale, autres antibactériens (code ATC : J01XX09).

Mode d'action :
La daptomycine est un lipopeptide cyclique naturel, actif uniquement sur les bactéries à Gram positif.
Le mécanisme d'action implique la liaison (en présence d'ions calcium) aux membranes bactériennes des cellules en phase de croissance et en phase stationnaire, entraînant une dépolarisation et aboutissant à une inhibition rapide de la synthèse protéique, de l'ADN et de l'ARN. Le résultat est la mort de la cellule bactérienne avec une lyse cellulaire négligeable.

Relation PK/PD :
La daptomycine a une activité concentration-dépendante rapidement bactéricide vis-à-vis des bactéries à Gram positif in vitro. Les doses de 4 mg/kg et 6 mg/kg administrées une fois par jour chez l'homme répond à l'optimisation des critères pharmacodynamiques définis chez l'animal (AUC/CMI et Cmax/CMI).

Mécanismes de résistance :
Une diminution de sensibilité à la daptomycine de certaines souches a été rapportée pendant le traitement de patients présentant des infections difficiles à traiter et/ou lors d'administration de Cubicin pendant des durées de traitement prolongées. Au cours d'un essai clinique dans lequel la daptomycine a été utilisée pour le traitement d'endocardite et de bactériémies compliquées, chez 6 patients, la baisse de sensibilité à la daptomycine qui a été observée, pourrait avoir contribué à l'échec du traitement.
Le mécanisme de résistance à la daptomycine n'a pas encore été identifié.

Concentrations critiques :
Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'Eucast (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) pour staphylococcus et streptococcus (à l'exception de Streptococcus pneumoniae) sont : sensibles ≤ 1 mg/l et résistants > 1 mg/l.
Sensibilité :
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

- ♦ Espèces habituellement sensibles : Staphylococcus aureus*, Staphylococcus haemolyticus, staphylocoques coagulase négative, Streptococcus agalactiae*, Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*, Streptococcus pyogenes*, streptocoques du groupe G, Clostridium perfringens, peptostreptococcus spp.
- ♦ Espèces naturellement résistantes : bactéries à Gram négatif.

* Activité démontrée de façon satisfaisante dans les études cliniques.

Informations sur les essais cliniques :
Au cours des deux essais cliniques dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous, 36 % des patients traités par Cubicin répondaient aux critères du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS). Le type d'infection le plus fréquemment traité était l'infection de plaies (38 % des patients), et 21 % des patients présentaient des abcès importants. Il doit être tenu compte de cette population restreinte de patients traités quand il est décidé d'utiliser Cubicin.
Les preuves sont insuffisantes pour pouvoir conclure à l'efficacité clinique de Cubicin vis-à-vis de Enterococcus faecalis et Enterococcus faecium.
Au cours d'une étude ouverte randomisée et contrôlée chez 235 patients présentant une bactériémie à Staphylococcus aureus (c'est-à-dire au moins une hémoculture positive à Staphylococcus aureus avant de recevoir la première dose d'antibiotique), 19 des 120 patients traités avec Cubicin répondaient aux critères d'EI du cœur droit. Sur ces 19 patients, 11 étaient infectés par Staphylococcus aureus sensible à la méticilline et 8 par Staphylococcus aureus résistant à la méticilline. Les taux de succès chez les patients présentant une EI du cœur droit figurent dans le tableau ci-dessous.

Terminé	Daptomycine	Camostat
---------	-------------	----------

ASUS Live Update V3 presentation sym... REFERENT V1 Recherche des Médi... FR 08:53

Cubicin pendant des durées de traitement prolongées. Au cours d'un essai clinique dans lequel la daptomycine a été utilisée pour le traitement d'endocardite et de bactériémies compliquées, chez 6 patients, la baisse de sensibilité à la daptomycine qui a été observée, pourrait avoir contribué à l'échec du traitement. Le mécanisme de résistance à la daptomycine n'a pas encore été identifié.

Concentrations critiques :

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'Eucast (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) pour staphylococcus et streptococcus (à l'exception de Streptococcus pneumoniae) sont : sensibles ≤ 1 mg/l et résistants > 1 mg/l.

Sensibilité :

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

- ♦ Espèces habituellement sensibles : Staphylococcus aureus*, Staphylococcus haemolyticus, staphylocoques coagulase négative, Streptococcus agalactiae*, Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*, Streptococcus pyogenes*, streptocoques du groupe G, Clostridium perfringens, peptostreptococcus spp.

- ♦ Espèces habituellement résistantes : bactéries à Gram négatif.

* Activité démontrée de façon satisfaisante dans les études cliniques.

Informations sur les essais cliniques :

Au cours des deux essais cliniques dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous, 36 % des patients traités par Cubicin répondaient aux critères du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS). Le type d'infection le plus fréquemment traité était l'infection de plaies (38 % des patients), et 21 % des patients présentaient des abcès importants. Il doit être tenu compte de cette population restreinte de patients traités quand il est décidé d'utiliser Cubicin.

Les preuves sont insuffisantes pour pouvoir conclure à l'efficacité clinique de Cubicin vis-à-vis de Enterococcus faecalis et Enterococcus faecium.

Au cours d'une étude ouverte randomisée et contrôlée chez 235 patients présentant une bactériémie à Staphylococcus aureus (c'est-à-dire au moins une hémoculture positive à Staphylococcus aureus avant de recevoir la première dose d'antibiotique), 19 des 120 patients traités avec Cubicin répondaient aux critères d'EI du cœur droit. Sur ces 19 patients, 11 étaient infectés par Staphylococcus aureus sensible à la méticilline et 8 par Staphylococcus aureus résistant à la méticilline. Les taux de succès chez les patients présentant une EI du cœur droit figurent dans le tableau ci-dessous.

Population	Daptomycine n/N (%)	Comparateur n/N (%)	Différences de taux de succès (95 % IC)
Population ITT* - IE du cœur droit	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6 ; 31,3)
Population PP** - IE du cœur droit	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (-44,7 ; 44,7)

* en intention de traiter

** per protocole

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 et 2/62 (3,2 %) patients traités par pénicilline semi-synthétique antistaphylococcique. 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 (cf supra : Mécanismes de résistance). La plupart des patients en échec à cause d'une infection à Staphylococcus aureus persistante ou récurrente, avaient une infection profonde et n'avaient pas bénéficié des interventions chirurgicales requises.



PP PHARMACOCINÉTIQUE [\(début page\)](#)

La pharmacocinétique de la daptomycine est globalement linéaire et indépendante du temps pour des doses de 4 à 12 mg/kg administrées en dose unique quotidienne pendant une durée allant jusqu'à 14 jours chez des volontaires sains. Les concentrations d'équilibre sont atteintes à la troisième dose quotidienne. Les études animales ont montré que la daptomycine n'était pas absorbée dans des proportions significatives après administration orale.

Distribution :

Le volume de distribution à l'état d'équilibre de la daptomycine est approximativement de 0,1 l/kg chez les volontaires sains adultes, traduisant une diffusion extravasculaire limitée. Les études animales sur la distribution tissulaire ont montré, après administration en dose unique ou en doses répétées, que la daptomycine se retrouvait principalement dans les tissus fortement vascularisés et, à moindre degré, qu'elle passait la barrière hématoencéphalique et la barrière placentaire.

La daptomycine se lie aux protéines plasmatiques humaines de manière réversible et indépendante de la concentration. Chez les volontaires sains et les patients traités par daptomycine, la liaison aux protéines était en moyenne de 90 % environ, y compris chez les sujets présentant une insuffisance rénale.

Métabolisme :

Les études in vitro ont mis en évidence l'inexistence ou l'existence limitée d'un métabolisme microsomique hépatique de la daptomycine chez l'homme et que l'intervention du CYP450 dans le métabolisme de la daptomycine était minimale. L'analyse des échantillons plasmatiques de sujets recevant une dose de 6 mg/kg de daptomycine n'a pas permis de mettre en évidence la présence de métabolites, suggérant un métabolisme systémique faible ou inexistant. D'autre part, aucun métabolite n'a été trouvé dans le plasma après l'administration de médicament radiomarqué chez l'homme sur la base du radiomarquage total et des concentrations microbiologiquement actives. Sur les 4 métabolites mineurs détectés dans les urines, 2 sont des métabolites oxydés de phase I présents à faibles concentrations.

Élimination :

La daptomycine est éliminée essentiellement par les reins. L'administration concomitante de probénécide et de daptomycine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la daptomycine chez l'homme, suggérant que la sécrétion tubulaire active de daptomycine est minimale ou inexistante.

Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique de la daptomycine est approximativement de 7 à 9 ml/h/kg et sa clairance rénale se situe entre 4 et 7 ml/h/kg.

Un bilan d'élimination utilisant le radiomarquage a montré que 78 % de la dose administrée étaient retrouvés dans les urines sur la base de la radioactivité totale, tandis que la quantité de daptomycine inchangée retrouvée dans les urines s'élevait à environ 50 % de la dose. Environ 5 % de la substance radiomarquée administrée étaient excrétés dans les fèces.

Populations particulières :

- ◆ Personnes âgées : aucun ajustement de la dose n'est nécessaire sur la base de l'âge seulement. Toutefois, la fonction rénale doit être évaluée et la dose réduite en cas d'insuffisance rénale sévère.
- ◆ Enfants et adolescents (< 18 ans) : le profil pharmacocinétique a été déterminé après l'administration intraveineuse unique de 4 mg/kg de daptomycine à des enfants et adolescents présentant une infection à Gram positif prouvée ou suspectée, répartis en trois groupes d'âge (2-6 ans, 7-11 ans et 12-17 ans). La pharmacocinétique de la daptomycine après une dose unique de 4 mg/kg chez les adolescents âgés de 12-17 ans était généralement semblable à celle des sujets adultes sains présentant une fonction rénale normale, avec cependant tendance à une diminution de l'ASC et de la Cmax chez les adolescents. Dans les groupes les plus jeunes (2-6 ans et 7-11 ans), l'exposition (Cmax et ASC) et la demi-vie d'élimination, étaient réduites comparativement à celles des adolescents, après administration d'une même dose de daptomycine exprimée en mg/kg.
- ◆ Obésité : par rapport aux sujets non obèses, l'exposition systémique à la daptomycine mesurée par l'AUC est accrue d'environ 28 % chez les sujets modérément obèses (indice de masse corporelle de 25-40 kg/m²) et de 42 % chez les sujets extrêmement obèses (indice de masse corporelle > 40 kg/m²). Cependant, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire sur la base de l'obésité seulement.
- ◆ Sexe : aucune différence entre les sexes cliniquement significative n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique de la daptomycine.

Terminé



ASUS Live Update

V3 presentation sym...

REFERENT V1

Recherche des Médi...

FR



08:54



EPAR

European Public Assessment Report

RAPPORT EUROPÉEN PUBLIC D'ÉVALUATION



epar cubicin [Rechercher] Recherche avancée Préférences

Rechercher dans : Web Pages francophones Pages : France

Web Résultats 1 - 10 sur un total d'environ 404 pour epar cubicin (0,25 secondes)

EPARs for authorised medicinal products for human use - Cubicin - [Traduire cette page]

In mixed infections where Gram negative and/or certain types of anaerobic bacteria are suspected, Cubicin should be coadministered with appropriate ...

www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cubicin/cubicin.htm - 42k -

En cache - Pages similaires - À noter

[PDF] Cubicin, INN-daptomycine

Format de fichier: PDF/Adobe Acrobat - Version HTML

CUBICIN. Résumé EPAR à l'intention du public. Ce document est un résumé du rapport européen public d'évaluation (EPAR). Il explique ...

www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cubicin/2907006fr1.pdf -

Pages similaires - À noter

Autres résultats, domaine www.emea.europa.eu >

23/05/2008 21:12:03 CISMefPat infections à staphylocoques

... des médicaments. ed "Cubicin est indiqué dans le traitement

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/

doccismef.chu-rouen.fr/servlets/

CISMefPat?Mot=infections+%E0+

En cache - Pages similaires

26/0

... rést

eu/hum

et Notic

doccism

sr&aff=4&

Autres rés

[PDF] Quoi de neuf en antibiothérapie ?

Format de fichier: PDF/Adobe Acrobat - Version HTML

débridement, retrait de la valve, remplacement chirurgical, valvulaire).

http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cubicin/cubicin.htm ...

www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/

du-lyon/NouveauxATB-DUATB-lyon08-chidiac.pdf - Pages similaires - À noter

Daptomycin antimicrobial activity tested against methicillin ... - [Traduire cette page]

2006. http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/cubicin/cubicin.htm; EUCAST.

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ...

www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1865382 - Pages similaires - À noter



PUBLIC**RAPPORT EUROPÉEN PUBLIC D'ÉVALUATION (EPAR)****CUBICIN****Résumé EPAR à l'intention du public**

Ce document est un résumé du rapport européen public d'évaluation (EPAR). Il explique comment le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a évalué les études réalisées afin d'aboutir à ses recommandations relatives aux conditions d'utilisation du médicament. Pour plus d'informations sur votre condition ou votre traitement, veuillez consulter la notice (également comprise dans l'EPAR) ou contacter votre médecin ou votre pharmacien. Si vous souhaitez davantage d'informations sur la base des recommandations du CHMP, veuillez lire la discussion scientifique (également comprise dans l'EPAR).

Qu'est-ce que Cubicin?

Cubicin se présente sous la forme d'une poudre à reconstituer en solution pour perfusion (goutte à goutte dans une veine). Il contient le principe actif daptomycine.

Dans quel cas Cubicin est-il utilisé?

Cubicin est utilisé pour le traitement d'adultes atteints des infections bactériennes suivantes:

- infections compliquées de la peau ou des couches sous-cutanées (tissus mous),
- endocardite infectieuse du coeur droit (infection de la tunique ou des valvules du coeur droit) causée par la bactérie *Staphylococcus aureus*. La décision de traiter ce type d'infection au moyen de Cubicin doit être basée sur la probabilité que le médicament soit efficace contre l'infection et sur l'avis d'un expert,
- bactériémie (infection du sang) due à *Staphylococcus aureus*, associée à l'une des infections susmentionnées.

Les prescripteurs tiendront compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Le médicament n'est délivré que sur ordonnance.

Procedural steps taken and scientific information after the authorisation

Cubicin

MAJOR CHANGES

No	Scope	Opinion issued on	Commission Decision Issued/ amended on	Product Information affected ²	Summary
II/0011	Update of Summary of Product Characteristics. To update sections 4.4, 4.5 and 4.8 of the SPC upon CHMP request following evaluation of PSUR 2 (covering the period from 12.03.06 to 11.09.06) and 3 (covering the period from 12.09.2006 to 11.03.2007) to include post-marketing information on renal insufficiency, peripheral neuropathy and interference with particular reagents used in some assays of PT/INR. Furthermore, the MAH took the opportunity of this variation to introduce minor changes in the SPC.	13/11/2007	19/12/2007	SPC	Renal insufficiency was further characterised to include renal impairment and renal failure to describe the finding from clinical trials. This change was reflected in section 4.4 and 4.8 of the SPC. Following post-marketing reports "Peripheral neuropathy" was included to the post-marketing heading of section 4.8 of the SPC. Section 4.5 was revised to state that administration of daptomycin can interfere with more than one reagent in the Protrombin Time/international Normalised ratio (PT/INR) assay.
II/0005	Extension of Indication Extension of the Therapeutic indications to include treatment of right-sided infective endocarditis (RIE) due to Staphylococcus aureus and Staphylococcus aureus bacteraemia (SAB) when associated with RIE or with cSSTI.	19/07/2007	31/08/2007	SPC, Annex II, PL	This will refer to the scientific discussion of this assessment report.



London, 25 July 2007

Product name: **Cubicin**

PROCEDURE NO. EMEA/H/637/II/05

Scientific discussion

SCIENTIFIC DISCUSSION

1 Introduction

Daptomycin is a novel cyclic lipopeptide derived from a natural product of *Streptomyces roseosporus*.

Cubicin is indicated for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections in adults at the recommended dose of 4 mg/kg administered as a single daily dose for 7-14 days or until the infection is resolved.

Daptomycin is active against Gram positive bacteria only. In mixed infections where Gram negative and/or certain types of anaerobic bacteria are suspected, Cubicin should be co-administered with appropriate antibacterial agent(s).

This Type II variation concerns the MAH's proposal to extend the approved therapeutic indication to include the treatment of *Staphylococcus aureus* bacteraemia (SAB), including known or suspected Infective Endocarditis (IE) in adults.

The recommended daily dose for these indications (6 mg/kg once daily) is higher than that currently approved for the treatment of cSSTI (4 mg/kg once daily).

The changes to the SPC include:

Various modifications in 4.1, 4.2 and 5.2 to reflect the two possible doses by indication, an additional warning in 4.4, safety data in 4.8, description of the study in 5.1 and additions to 5.3 to support the higher dose.

4 Overall discussion and Benefit/Risk Assessment

In line with the CHMP *Note for Guidance*, there is sufficient evidence to allow an indication specific to the treatment of RIE due to *Staphylococcus aureus*. The revised SPC resulting from this variation clearly states the limited data on which this indication is based. Previously, some concerns were raised that due to the poor efficacy of daptomycin in CAP, which is associated with chemical interaction between the drug and surfactant, RIE patients might be at higher risk of infectious pulmonary complications. The numbers are too small to draw definite conclusions on this point but the data are not alarming and the SPC already mentions lack of efficacy in pneumonia.

The application did not contain sufficient evidence to support an indication for use in *S. aureus* bacteraemia with no identifiable focus. However, the data would support a specific endorsement for use in *S. aureus* bacteraemia strictly when associated with the indications to be approved (i.e. cSSTI and RIE only). This is, in itself, a departure from the more usual approach to mentioning use in concurrent bacteraemia in the SPC and should be viewed as an exception that has been considered only because the SABIE study has supplied data specific to patients with *S. aureus* bacteraemia, resulting in numbers of patients treated that goes far beyond that usually encountered in applications concerning antibacterial agents.

The selection of 6 mg/kg to treat *S. aureus* bacteraemia and endocarditis in patients with CrCl \geq 50 ml/min is accepted to be an appropriately conservative regimen that may also be applied to patients with cSSTI who have concomitant bacteraemia.

There has been a detailed exploration of the fact that the rate of IEAC failure due to persistent or relapsing infection SAB (PRSA) at TOC was numerically higher in the daptomycin group. The CHMP considered that *Information from clinical studies* on section 5.1 of the SPC should be expanded to include details of the PRSA failure rates.

Publications sur la daptomycine

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

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Daptomycine 6 mg/kg

Si suspicion EIG + gentamicine 1mg/Kg X 3 (4 jours)

Vs

Vancomycine 1 g X 2

ou pénicilline M (nafcilline, oxacilline, flucloxacilline) **2 g X 6**

+ gentamicine 1mg/Kg X 3 (4 jours)

Table 1. Characteristics of Patients in the Modified Intention-to-Treat Population.*

Characteristic	Daptomycin (N = 120)	Standard Therapy (N = 115)
Age — yr		
Median†	50.5	55.0
Range	21–87	25–91
Female sex — no. (%)	50 (41.7)	44 (38.3)
Race or ethnic group — no. (%)‡		
White	75 (62.5)	81 (70.4)
Black	32 (26.7)	23 (20.0)
Hispanic	8 (6.7)	5 (4.3)
Asian	1 (0.8)	2 (1.7)
Other	4 (3.3)	4 (3.5)
Body-mass index		
Median	26.9	25.7
Range	17.6–49.7	17.0–44.0
Creatinine clearance — ml/min		
Median	86.4	83.6
Range	28.0–246.9	17.9–277.0
Creatinine clearance <50 ml/min — no. (%)	19 (15.8)	22 (19.1)
Risk factor — no. (%)		
Diabetes mellitus	44 (36.7)	42 (36.5)
Systemic inflammatory response syndrome	89 (74.2)	87 (75.7)
Injection-drug use	25 (20.8)	25 (21.7)
Preexisting valvular heart disease	16 (13.3)	9 (7.8)
Surgery within previous 30 days	49 (40.8)	36 (31.3)
Extravascular foreign material§	28 (23.3)	29 (25.2)
Septic pulmonary emboli	10 (8.3)	13 (11.3)
HIV-positive¶	8 (6.7)	1 (0.9)
Baseline pathogen — no. (%)		
Infection with MRSA	45 (37.5)	44 (38.3)
Diagnosis according to adjudication committee — no. (%)		
Baseline diagnosis		
Definite endocarditis	17 (14.2)	20 (17.4)
Possible endocarditis	73 (60.8)	71 (61.7)
Not endocarditis	30 (25.0)	24 (20.9)
Final diagnosis		
Uncomplicated bacteremia	32 (26.7)	29 (25.2)
Complicated bacteremia	60 (50.0)	61 (53.0)
Uncomplicated right-sided endocarditis	6 (5.0)	4 (3.5)
Complicated right-sided endocarditis	13 (10.8)	12 (10.4)
Left-sided endocarditis	9 (7.5)	9 (7.8)

Table 1. Characteristics of Patients in the Modified Intention-to-Treat Population.*

Characteristic	Daptomycin (N = 120)	Standard Therapy (N = 115)
Age — yr		
Median†	50.5	55.0
Range	21–87	25–91
Final diagnosis		
Uncomplicated bacteremia	32 (26.7)	29 (25.2)
Complicated bacteremia	60 (50.0)	61 (53.0)
Uncomplicated right-sided endocarditis	6 (5.0)	4 (3.5)
Complicated right-sided endocarditis	13 (10.8)	12 (10.4)
Left-sided endocarditis	9 (7.5)	9 (7.8)
Baseline pathogen — no. (%)		
Infection with MRSA	45 (37.5)	44 (38.3)
Diagnosis according to adjudication committee — no. (%)		
Baseline diagnosis		
Definite endocarditis	17 (14.2)	20 (17.4)
Possible endocarditis	73 (60.8)	71 (61.7)
Not endocarditis	30 (25.0)	24 (20.9)
Final diagnosis		
Uncomplicated bacteremia	32 (26.7)	29 (25.2)
Complicated bacteremia	60 (50.0)	61 (53.0)
Uncomplicated right-sided endocarditis	6 (5.0)	4 (3.5)
Complicated right-sided endocarditis	13 (10.8)	12 (10.4)
Left-sided endocarditis	9 (7.5)	9 (7.8)

Table 1. Characteristics of Patients in the Modified Intention-to-Treat Population.*

Characteristic	Daptomycin (N=120)	Standard Therapy (N=115)
Age — yr		
Median†	50.5	55.0
Risk factor — no. (%)		
Diabetes mellitus	44 (36.7)	42 (36.5)
Systemic inflammatory response syndrome	89 (74.2)	87 (75.7)
Injection-drug use	25 (20.8)	25 (21.7)
Preexisting valvular heart disease	16 (13.3)	9 (7.8)
Surgery within previous 30 days	49 (40.8)	36 (31.3)
Extravascular foreign material‡	28 (23.3)	29 (25.2)
Septic pulmonary emboli	10 (8.3)	13 (11.3)
HIV-positive¶	8 (6.7)	1 (0.9)
Final diagnosis		
Uncomplicated bacteremia	32 (26.7)	29 (25.2)
Complicated bacteremia	60 (50.0)	61 (53.0)
Uncomplicated right-sided endocarditis	6 (5.0)	4 (3.5)
Complicated right-sided endocarditis	13 (10.8)	12 (10.4)
Left-sided endocarditis	9 (7.5)	9 (7.8)

* The standard-therapy group included 62 patients who received antistaphylococcal penicillins (50 nafcillin, 9 flucloxacillin, and 3 oxacillin) and 53 patients who received vancomycin. The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. HIV denotes human immunodeficiency virus.

† P=0.07 for the comparison between groups.

‡ Race or ethnic group was determined by the investigators.

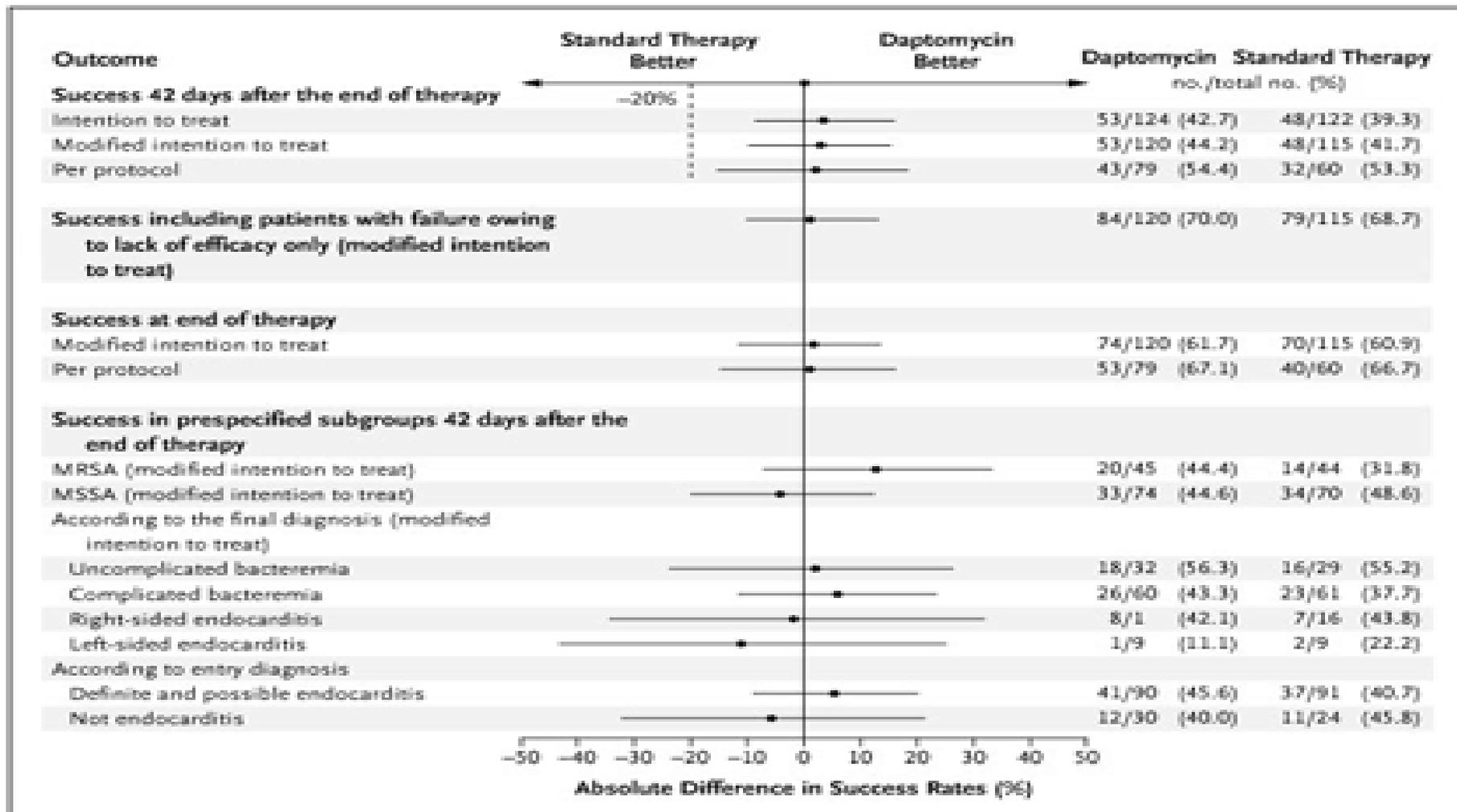
§ Extravascular foreign material included orthopedic prostheses in 18 patients who received daptomycin and 12 patients who received standard therapy, neurologic devices in 1 patient who received daptomycin, and other extravascular foreign material (sternal wires; surgical drains, clamps, and stents; nonvascular catheters; and chest and endotracheal tubes) in 11 patients who received daptomycin and 22 patients who received standard therapy. More than one type of extravascular foreign material could be present in each patient. Orthopedic prostheses were infected in eight patients (six who received daptomycin and two who received standard therapy), six of whom underwent surgical therapy, and two of the six (both treated with daptomycin) had a successful outcome.

¶ P=0.04 for the comparison between groups.

Bactériémie et endocardite due à *S. aureus*

Daptomycine vs traitement standard

Taux de succès



Bactériémie et endocardite due à *S. aureus*

Daptomycine vs traitement standard

Taux de succès

Outcome	Standard Therapy Better	Daptomycin Better	Daptomycin no./total no. (%)	Standard Therapy no./total no. (%)
Success 42 days after the end of therapy	← -20%	→		
Intention to treat			53/124 (42.7)	48/122 (39.3)
Modified intention to treat			53/120 (44.2)	48/115 (41.7)

Critère de jugement principal
Taux de succès dans Population Modified ITT

IC 95% - 10.2 % à 15.1 %

- 20 %

0

Bactériémie et endocardite due à *S. aureus*

Daptomycine vs traitement standard

Taux de succès

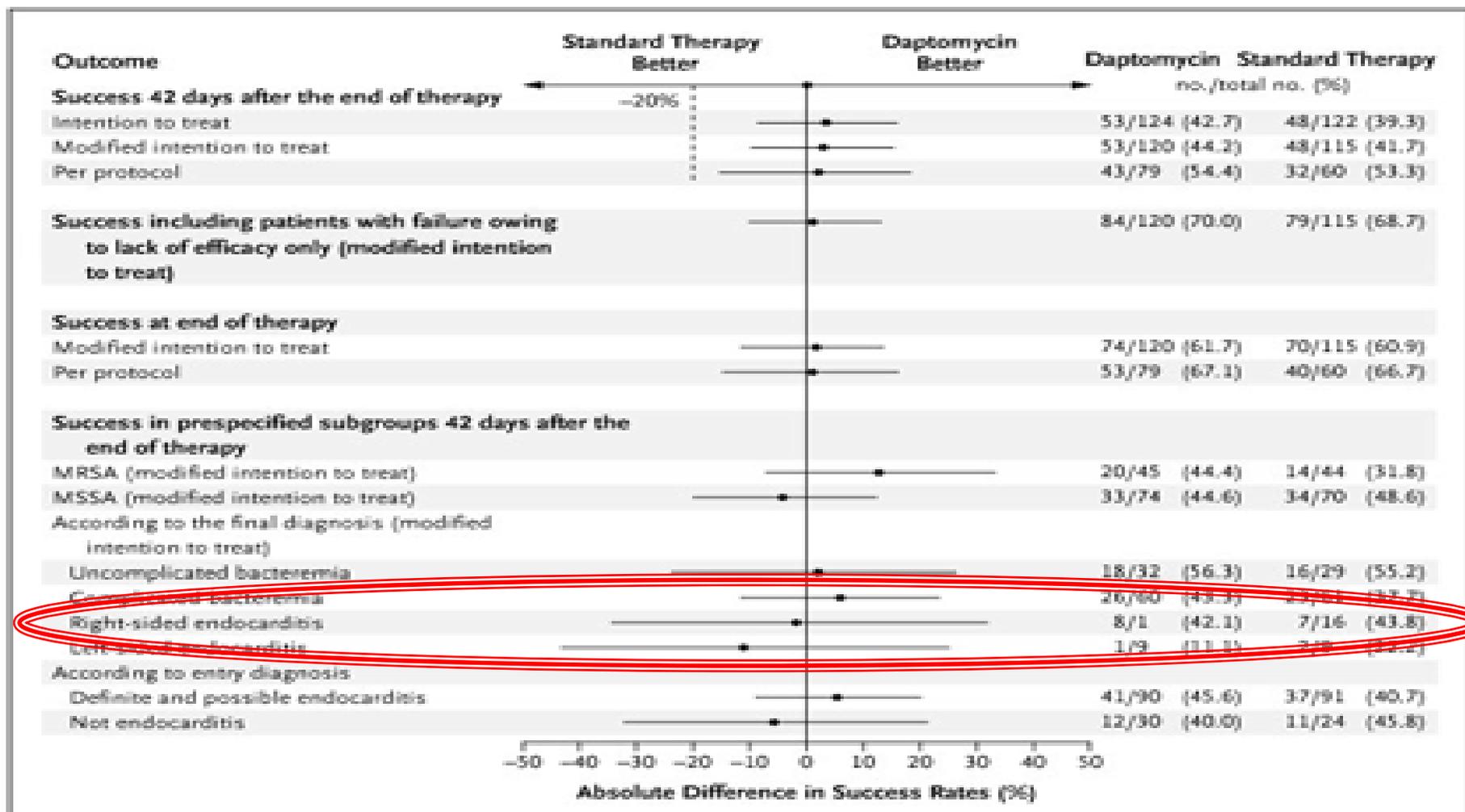


Table 2. Outcomes 42 Days after the End of Therapy, According to Prespecified Diagnostic Categories.

Criteria	Daptomycin	Standard Therapy	Absolute Difference in Success Rates
	no. of patients/total no. (%)		% (95% CI)*
Overall success (intention to treat)	53/124 (42.7)	48/122 (39.3)	3.4 (−8.9 to 15.7)
Overall success (modified intention to treat)	53/120 (44.2)	48/115 (41.7)†	2.4 (−10.2 to 15.1)
Success according to methicillin susceptibility of <i>Staphylococcus aureus</i> ‡			
MSSA	33/74 (44.6)	34/70 (48.6)	−4.0 (−20.3 to 12.3)
MRSA	20/45 (44.4)	14/44 (31.8)	12.6 (−7.4 to 32.6)
Success according to final diagnosis			
Uncomplicated bacteremia	18/32 (56.2)	16/29 (55.2)	1.1 (−23.9 to 26.0)
Complicated bacteremia	26/60 (43.3)	23/61 (37.7)	5.6 (−11.8 to 23.1)
Uncomplicated right-sided endocarditis	3/6 (50.0)	1/4 (25.0)	25.0 (−33.3 to 83.3)
Complicated right-sided endocarditis§	5/13 (38.5)	6/12 (50.0)	−11.5 (−50.3 to 27.2)
Left-sided endocarditis¶	1/9 (11.1)	2/9 (22.2)	−11.1 (−45.2 to 22.9)
Success in predefined strata			
Baseline diagnosis: definite plus possible endocarditis			
Overall	41/90 (45.6)	37/91 (40.7)	4.9 (−9.5 to 19.3)
MSSA	26/54 (48.1)	26/53 (49.1)	−0.9 (−19.8 to 18.0)
MRSA	15/36 (41.7)	11/38 (28.9)	12.7 (−8.9 to 34.3)
Final diagnosis: right-sided endocarditis plus complicated bacteremia			
Overall	34/79 (43.0)	30/77 (39.0)	4.1 (−11.3 to 19.5)
MSSA	20/49 (40.8)	21/48 (43.8)	−2.9 (−22.6 to 16.7)
MRSA	14/30 (46.7)	9/29 (31.0)	15.6 (−8.9 to 40.2)
Final diagnosis: uncomplicated bacteremia‡			
Overall	18/32 (56.2)	16/29 (55.2)	1.1 (−23.9 to 26.0)
MSSA	12/21 (57.1)	11/17 (64.7)	−7.6 (−38.6 to 23.5)
MRSA	6/10 (60.0)	5/11 (45.5)	14.5 (−27.7 to 56.8)
Overall per-protocol success	43/79 (54.4)	32/60 (53.3)	1.1 (−15.6 to 17.8)



Bactériémie et endocardite due à *S. aureus*

Daptomycine vs traitement standard

Echecs

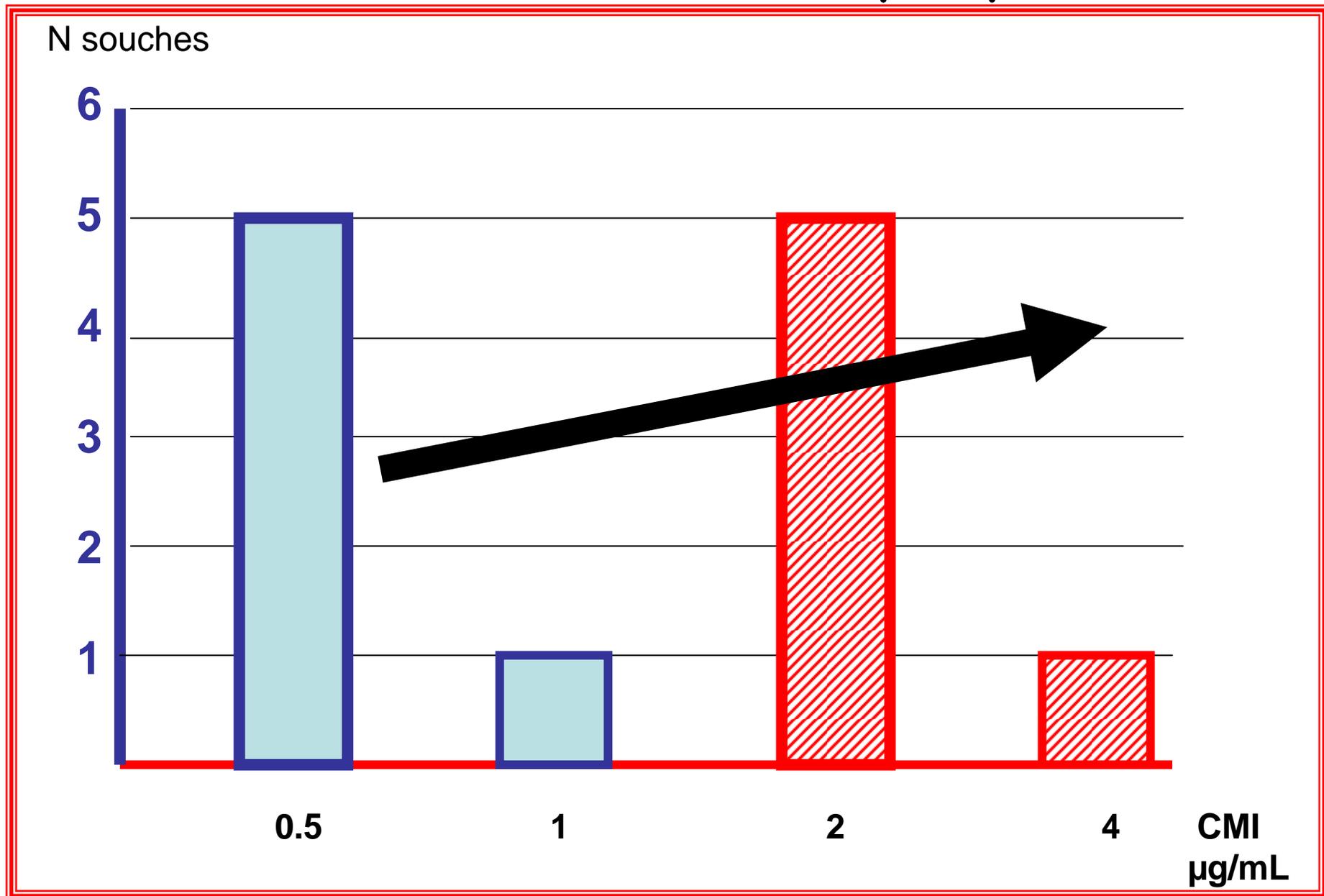
Table 3. Reasons for Treatment Failure According to the Adjudication Committee.*

Reason for Failure	Daptomycin (N= 120)	Standard Therapy (N= 115)	P Value†
	no. (%)		
Overall	67 (55.8)	67 (58.3)	
Microbiologic failure, clinical failure, or both	23 (19.2)	15 (13.0)	0.22
Microbiologic failure‡	19 (15.8)	11 (9.6)	0.17
Clinical failure without microbiologic failure§	4 (3.3)	4 (3.5)	1.00
Adverse event	8 (6.7)	17 (14.8)	0.06
Receipt of nonstudy antibiotics that could have influenced outcome	20 (16.7) ¶	16 (13.9)	0.59
Death	13 (10.8)	13 (11.3)	1.00
No blood obtained for culture**	9 (7.5)	12 (10.4)	0.50
Patient could not be evaluated (e.g., withdrew consent, left hospital against medical advice)	9 (7.5)	14 (12.2)	0.27



Echec microbiologique SARM (n=5), SASM (n=1) Evolution des CMI de la daptomycine

Journée des référents Marseille 2008



ORIGINAL ARTICLE

N ENGL J MED 355:7 WWW.NEJM.ORG AUGUST 17, 2006

Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections among Patients in the Emergency Department

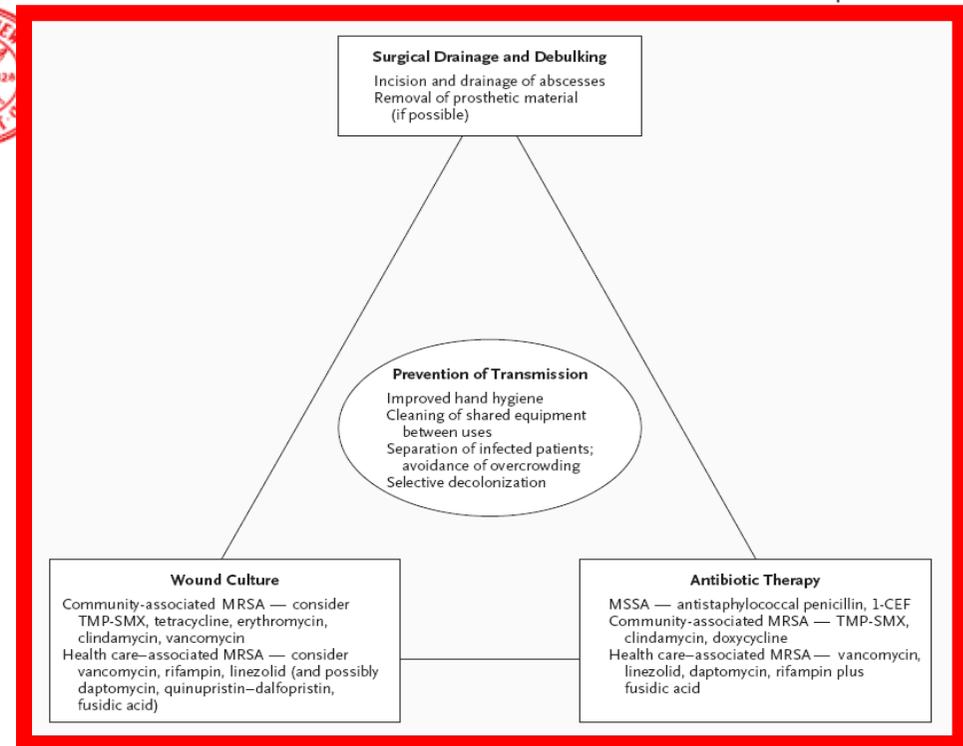
Gregory J. Moran, M.D., Anusha Krishnadasan, Ph.D., Rachel J. Gorwitz, M.D., M.P.H., Gregory E. Fosheim, M.P.H., Linda K. McDougal, M.S., Roberta B. Carey, Ph.D., and David A. Talan, M.D., for the EMERGENCY ID Net Study Group*

EDITORIALS



The Treatment Triangle for Staphylococcal Infections

M. Lindsay Grayson, M.D.



CORRESPONDENCE



N ENGL J MED 355;20 WWW.NEJM.ORG NOVEMBER 16, 2006

Therapy for

Resistant *Staphylococcus aureus*

TO THE EDITOR: In the study by Fowler et al. (Aug. 17 issue),¹ the standard therapy for *Staphylococcus aureus* infection is not a homogeneous entity. One cannot compare a new drug (daptomycin) with a mixture of two regimens (vancomycin or an anti-staphylococcal penicillin) when the first regimen is reported to be considerably inferior to the other.^{2,3} Although Table 2 of the article lists success

lococcal penicillin is lacking. Patients with methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) infections could have received vancomycin for a variety of reasons, thus blurring the possible difference in outcomes between the two regimens. The authors should analyze the outcomes separately for patients who received vancomycin and for patients who received an antistaphylococcal penicillin. Daptomycin may prove to be inferior to the highly effective anti-staphylococcal penicillins, and such information should be disclosed appropriately.

CORRESPONDENCE



WWW.NEJM.ORG

therapy for patients with *S. aureus* bacteremia and right-sided endocarditis. The two study groups were very heterogeneous: each included several types of infections involving a small number of patients (making it difficult to interpret the results) and strains with different degrees of susceptibility to methicillin. Vancomycin is associated with a slow

Thus, the comparison with daptomycin is distorted by the fact that the control group included infections caused by MSSA and infections caused by methicillin-resistant strains of *S. aureus* (MRSA), which were treated with therapies of different efficacy. However, the reported success rate associated with cloxacillin plus an aminoglycoside for uncomplicated right-sided endocarditis is excellent (94.4%).³ The success rates for the treatment of uncomplicated right-sided endocarditis in the study by Fowler et al. (50% among those who received daptomycin vs. 25% among those who received standard therapy) are not acceptable, and could be explained by the small number of patients (six vs. four). Thus, the lack of statistical



Avis de la commission de transparence

Fichier Édition Affichage Historique Marque-pages Outils ?

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

http://www.az-fitness... Démarrage Dernières nouvelles (... http://www.google.fr... Wanadoo liberation AlloCiné : Cinéma Bienvenue dans Gmail - DonnaTV ...Powere... Association des Méde...

29070... EPARs ... 29070... 29070... 06340... 2153.p... Gmail - ... EPARs ... EPARs ... EMEA... http...tml HAS Portail...

- HAS**
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
- English | Plan du site | FAQ | Aide | Contact | Mentions légales
 - Recherche [OK] Recherche avancée
 - Accueil | Présentation de la HAS | Événements | Toutes nos publications | Ressources humaines | Marchés publics | Liens
 - Accueil > Professionnels de santé > Actes - Produits de santé > Médicaments
 - Espace Professionnels de santé**
 - Avis de la Commission de la transparence
 - CUBICIN**
 - Avis du 18 octobre 2006
 - Présentation CUBICIN 350 mg (daptomycine), poudre pour solution pour...
Boîte de 1 Flaçon (CIP : 567 219-3)
CUBICIN 500 mg (daptomycine), poudre pour...
Boîte de 1 Flaçon (CIP : 567 220-1)
 - Référence Code ATC
 - Substance active (DC)
 - Des
 - entions légales | © Haute Autorité de Santé - 2007
 - Grand public
 - Espace Presse

- Accueil
- Présentation de la HAS
- Événements
- Toutes nos publications
- Ressources humaines
- Marchés publics
- Liens

Accueil > Professionnels de santé > Actes - Produits de santé > Médicaments

Espace Professionnels de santé

Avis de la Commission de la transparence

CUBICIN

Avis du	18 octobre 2006
Présentation	CUBICIN 350 mg (daptomycine), poudre pour solution pour... Boîte de 1 Flaçon (CIP : 567 219-3) CUBICIN 500 mg (daptomycine), poudre pour... Boîte de 1 Flaçon (CIP : 567 220-1)
Référence	Code ATC
Substance active (DC)	
Des	

- OUTILS**
- ABC Glossaire
 - @ Alerte
 - Imprimer

Tapez HAS commission de transparence daptomycine



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE

**La commission de transparence n'a pas
donné encore son avis sur la nouvelle
indication de la daptomycine.**

juin 2006

CUBICIN 500 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)

Laboratoires NOVARTIS PHARMA S.A.S

daptomycine

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Ces spécialités entrent dans le cadre de traitements curatifs.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important dans les formes de gravité faible ou modérée. Dans les formes sévères, le rapport efficacité/effets indésirables reste à préciser.

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'état actuel des données, CUBICIN n'a pas démontré qu'il apportait une amélioration du service médical rendu par rapport aux thérapeutiques utilisées dans la prise en charge actuelle des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ASMR V).

Il constitue cependant un moyen thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge de ces infections.

4.4. Population cible

Les indications de CUBICIN sont les infections compliquées de la peau et des tissus mous prises en charges dans le cadre d'une hospitalisation.

La population cible de CUBICIN est à l'heure actuelle difficile à préciser compte tenu de la documentation insuffisante de son efficacité clinique.

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir CUBICIN sera restreint compte tenu du pourcentage assez faible de patients qui seraient plus particulièrement éligibles pour ce traitement (formes cliniques compliquées à germes multi-résistants sensibles à la daptomycine et notamment lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique).

L'amélioration du service médical rendu (ASMR)

NB : Le niveau d'ASMR figure sur les avis de la Commission de la transparence qui doivent notamment être remis par les visiteurs médicaux lors de toute présentation verbale d'un médicament. (Décret du 16 juin 1996 - article R.5047-3 du Code de la Santé publique)

Niveau I. : Progrès thérapeutique majeur

Niveau II. : Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables

Niveau III. : Amélioration modeste en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables

Niveau IV. : Amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou d'utilité au plan clinique (acceptabilité, commodité d'emploi, observance), complément de gamme justifié ou avantage potentiel lié aux propriétés pharmaceutiques ou au moindre risque d'interaction médicamenteuse

 **Niveau V.** : Pas d'amélioration avec avis favorable à l'inscription

Niveau VI : Avis défavorable à l'inscription collectivité ou Sécurité sociale

ASMR 00 Amélioration difficile à préciser

Commentaire de la Revue Prescrire

La limite actuelle du travail de la commission de la Transparence est la faible diffusion de son travail et son incapacité (Décembre 2002) à mettre en place un système ad hoc d'information . La Revue Prescrire a programmé la publication systématique des ASMR au même titre que les indications des AMM



Documents fournis par la firme



AFSSAPS
commission de publicité
interdiction

Journal Officiel 113 du 16 mai 2007 Décision du 23 mars 2007 interdisant une publicité pour un médicament mentionnée à l'article L. 5122-1, premier alinéa, du code de la santé publique, destinée aux personnes appelées à prescrire ou à délivrer ces médicaments ou à les utiliser dans l'exercice de leur art.

Or, ces présentations ne sont pas acceptables dans la mesure où :

- d'une part, **Enterococcus faecalis (VSE ou VRE) et Enterococcus faecium ne sont pas retrouvés dans le spectre d'activité bactérien, détaillé dans le paragraphe « Propriétés pharmacodynamiques » de l'autorisation de mise sur le marché de CUBICIN. D'autre part, l'autorisation de mise sur le marché de CUBICIN ne précise pas que le SARM fait partie des germes sensibles à la daptomycine ;**
- l'autorisation de mise sur le marché de CUBICIN précise dans la rubrique « Propriété pharmacodynamique » que « **les preuves sont insuffisantes pour pouvoir conclure à l'efficacité clinique de la daptomycine vis-à-vis de Enterococcus faecalis et Enterococcus faecium** ».

De surcroît, l'avis de la commission de transparence conclut que la daptomycine n'a pas apporté de façon concluante la preuve de son efficacité dans les infections sévères et/ou dues à des bactéries résistantes. Ainsi, la communication sur ces germes n'est pas conforme à l'autorisation de mise sur le marché de CUBICIN.

Elle privilégie certains effets indésirables fréquents de CUBICIN alors que l'autorisation de mise sur le marché de CUBICIN précise, dans sa rubrique 4.8 « Effets indésirables », d'autres effets indésirables fréquents tels que « céphalées, infections mycosiques, rash, élévation de la créatinine phosphokinase (CPK) et taux anormaux d'enzymes hépatiques ALT, AST et phosphatase alcaline » ;

La surveillance du traitement ne se résume pas uniquement à la surveillance hebdomadaire des CPK. En effet, la rubrique 4.4 de l'autorisation de mise sur le marché de CUBICIN précise entre autre que « la fonction rénale doit être étroitement surveillée chez tous les patients ayant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min), les patients ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min, un ajustement de la dose doit être effectuée et la posologie doit être de 4 mg/kg toutes les 48 heures ».

Journal Officiel 113 du 16 mai 2007 Décision du 23 mars 2007 interdisant une publicité pour un médicament mentionnée à l'article L. 5122-1 du code de la santé publique, destinée aux professionnels de santé pour délivrer ces médicaments.

- Ainsi, ce document est contraire aux dispositions de l'article L. 5122-2 du code de la santé publique qui précisent notamment que la publicité doit respecter les dispositions de l'autorisation de mise sur le marché et présenter le médicament de façon objective.
- Considérant qu'ainsi ce document est contraire aux dispositions de l'article L. 5122-2 susmentionnées du code de la santé publique, la publicité, sous quelque forme que ce soit, pour la spécialité pharmaceutique CUBICIN, reprenant les allégations mentionnées ci-dessus sont **interdites**.

Effets indésirables fréquents de CUBICIN alors que l'autorisation de mise sur le marché précise, dans sa rubrique 4.8 « Effets indésirables », d'autres effets indésirables fréquents tels que « céphalées, infections mycosiques, rash, élévation de la créatinine (CPK) et taux anormaux d'enzymes hépatiques ALT, AST... »

La surveillance du traitement
CPK. En effet, la notice précise entre autre que « la fonction rénale doit être surveillée chez les patients ayant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min, un ajustement de la dose doit être effectuée et la posologie doit être de 4 mg/kg toutes les 48 heures ».

Cette interdiction ne s'applique pas au document présenté ci-après

Loi 94-43, 18 janvier 1994

Article L 551. Publicité pour les médicaments à usage humain, toute forme d'information..... qui vise à promouvoir la prescription.... ou la consommation...

Article L 551-1 : La publicité ...ne doit pas être trompeuse....

- Elle doit
 - **présenter le médicament ou produit de façon objective,**
 - **Favoriser son bon usage,**
 - **Respecter les dispositions de l'AMM.**

Article L 551-6

- En cas de méconnaissance des dispositions.... l'Agence peut :
 - **Ordonner la suspension de la publicité,**
 - **Exiger qu'elle soit modifiée,**
 - **L'interdire et éventuellement exiger la diffusion d'un rectificatif.**

Commission méconnue des médecins

Absence d'information des médecins (population cible) sur les décisions de la Commission.

CUBICIN®
daptomycine

350mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
500mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Réservé
à l'usage
hospitalier

CUBICIN®
daptomycine

350mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
500mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Réservé
à l'usage
hospitalier



- UN MÉCANISME D'ACTION PARTICULIER
- UNE ACTIVITÉ CIBLÉE UNIQUEMENT SUR LES BACTÉRIES GRAM+

- Cubicin® est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte :

■ ■ 6 MG/KG/J
(EN PERFUSSION IV DE 30 MIN) :

- Endocardite infectieuses (EI) du cœur droit à *Staphylococcus aureus*
- Bactériémie à *Staphylococcus aureus* associée à une EI du cœur droit ou à une IcPTM

■ ■ 4 MG/KG/J
(EN PERFUSSION IV DE 30 MIN) :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM)



- Poudre pour solution à diluer pour perfusion
- A conserver au réfrigérateur entre 2 et 8°C

NOVARTIS

POSOLOGIES
INDICATIONS

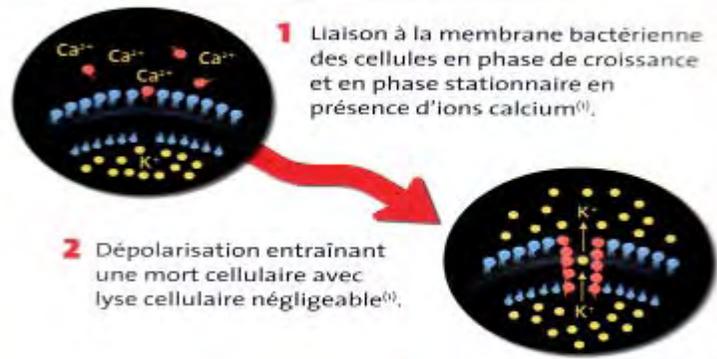
- ■ INFECTIONS COMPLIQUÉES DE LA PEAU ET DES TISSUS MOUS (IcPTM)
- ■ ENDOCARDITE INFECTIEUSE DU CŒUR DROIT (EID) À *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
Il est recommandé d'utiliser la daptomycine en tenant compte de la sensibilité du micro-organisme et de l'avis d'un expert.
- ■ BACTÉRIÉMIE À *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (BSA) ASSOCIÉE À UNE EID OU À UNE IcPTM
La daptomycine est efficace uniquement sur les bactéries à Gram positif.
En cas d'infections mixtes polymicrobiennes pouvant comporter des bactéries à Gram négatif et/ou certains types de bactéries anaérobies, Cubicin® doit être associé à un ou plusieurs antibiotiques adaptés.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Les indications EID à *S. aureus* et BSA associée à une EID ou à une IcPTM sont non agréés aux collectivités à la date du 1^{er} décembre 2007 (demande d'admission à l'étude).

NOVARTIS

94913 - Révisé le 2007 - Cubicin® est une marque déposée de Novartis Pharmaceuticals Inc. (Novartis) et est enregistré aux États-Unis et dans d'autres pays. Veuillez consulter le site www.novartis.com pour plus d'informations.

MÉCANISME D'ACTION



La daptomycine possède une activité concentration-dépendante⁽¹⁾

UNE ADMINISTRATION PAR JOUR À LA DOSE DE 4MG/KG⁽¹⁾

- IcPTM sans bactériémie concomitante à *Staphylococcus aureus* :

Administration en perfusion IV de 30 minutes une fois par jour pendant 7 à 14 jours ou jusqu'à résolution de l'infection.

UNE ADMINISTRATION PAR JOUR À LA DOSE DE 6MG/KG⁽¹⁾

- IcPTM associées à une bactériémie concomitante à *Staphylococcus aureus* :

Administration en perfusion IV de 30 minutes une fois par jour. La nécessité d'une durée de traitement supérieure à 14 jours est fonction du risque de complications estimé pour chaque patient.

- EID due à *Staphylococcus aureus*, connue ou suspectée :

Administration en perfusion IV de 30 minutes une fois par jour. La durée du traitement doit tenir compte des recommandations officielles disponibles.



EXEMPLES DE CALCUL DE POSOLOGIE CHEZ L'ADULTE

Dose RECOMMANDÉE* 4MG/KG	SOLUTION RECONSTITUÉE [50MG/ML]	POIDS DU PATIENT	Dose RECOMMANDÉE* 6MG/KG	SOLUTION RECONSTITUÉE [50MG/ML]
mg	ml	kg	mg	ml
Flacon de 350 mg			Flacon de 350 mg	
180	3,6	45	270	5,4
200	4,0	50	300	6,0
220	4,4	55	330	6,6
			Flacon de 500 mg	
240	4,8	60	360	7,2
260	5,2	65	390	7,8
280	5,6	70	420	8,4
300	6,0	75	450	9,0
320	6,4	80	480	9,6
340	6,8	85	510	10,2
350	7,0	88	525	10,5
			Flacon de 500 mg	
360	7,2	90	540	10,8
380	7,6	95	570	11,4
400	8,0	100	600	12,0
420	8,4	105	630	12,6
440	8,8	110	660	13,2
460	9,2	115	690	13,8
480	9,6	120	720	14,4
500	10,0	125	750	15,0
...

* La dose recommandée est fonction de l'indication retenue ou de l'appartenance du patient à une population particulière. Pour plus de renseignements sur les adaptations posologiques, se référer page 4.

Quelle est votre analyse de la place de la daptomycine dans votre établissement ?

Les indications retenues correspondent-elles aux pathologies prises en charge ?

Quels dérapages voyez-vous dans les indications retenues ?

Disposez-vous d'informations suffisantes pour traiter une
endocardite du cœur droit ?

..... ?

Conclusions (1)



Le référent doit, avec l'aide du microbiologiste et du pharmacien, garder un esprit critique et appliquer une démarche logique :

- Celle proposée peut paraître lourde !!!
- Mais elle permet de maîtriser tous les aspects thérapeutiques et de pharmacovigilance.



Les points importants de cette procédure :

- **Le RCP** : *ce n'est pas un traité de thérapeutique*
 - Nombreuses informations y compris les études cliniques,
 - Cadre réglementaire : indications / posologies (IR) / effets indésirables / mises en garde
 - Veillez à disposer d'une version actualisée du Vidal électronique.
- **Les avis de la commission de transparence**
 - Replacent la molécule dans un contexte plus large,
 - Évaluation complexe aboutissant à un niveau d'ASMR.

Conclusions (2)



Le référent doit tenir compte des pathologies prises en charge dans son établissement

- Pouvant correspondre aux indications d'une nouvelle molécule
- En évaluant la prise en charge selon les référentiels de ces pathologies,
- En tenant compte de l'évolution des résistances des souches responsables d'infections.

Le référent doit résister :

- Aux collègues « new drug addicted »,
 - Savoir se servir des « anciennes molécules » ?
 - Ou faire des erreurs avec de nouvelles molécules ?
- Au marketing des firmes :
 - les critiques sont toujours bienvenues.



• La SPILF peut-elle faire des recommandations ?

- **Proposition : création d'un groupe de travail.**
- **Mises à disposition d'informations et ... de recommandations évolutives**