



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**Direction de l'Évaluation des Actes
et Produits de Santé**

Monsieur Georges FRANCE
Directeur Général et Pharmacien responsable des
Laboratoires WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE
Coeur Défense - Tour A
110 Esplanade du Général de Gaulle
92931 PARIS LA DEFENSE Cedex

Dossier suivi par : DIATTA Thierno
Email : t.diatta@has-sante.fr

Saint-Denis, le **14 NOV. 2006**

N/réf : BX/TD/MB

N° enregistrement : CT-3108

Objet : TYGACIL 50 mg

Monsieur,

Vous nous avez transmis vos observations au sujet de l'avis adopté par la Commission de la Transparence le 18/10/2006, pour la(les) spécialité(s) citée(s) en objet.

Vous trouverez ci-joint l'avis définitif de la Commission de la Transparence.

Cet avis est adressé au CEPS.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.



Docteur Bertrand XERRI



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)

Laboratoires WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE

tigécycline

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM : 24 avril 2006

AMM européenne en procédure centralisée

Motif de la demande : Inscription collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

tigécycline

1.2. Originalité

TYGACIL est un nouvel antibiotique à large spectre d'un sous-groupe au sein des tétracyclines : les glycylcyclines.

1.3. Indication

TYGACIL est indiqué dans le traitement des infections suivantes :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous
- Infections intra-abdominales compliquées.

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

1.4. Posologie

Posologie

La posologie recommandée chez l'adulte est une dose initiale de 100 mg suivie d'une dose de 50 mg toutes les 12 heures pendant 5 à 14 jours.

La durée du traitement dépend de la sévérité et du site de l'infection ainsi que de la réponse clinique du patient.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est justifiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée (score Child Pugh A et score Child Pugh B).

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (score Child Pugh C), la dose de TYGACIL doit être réduite à 25 mg toutes les 12 heures après une dose de charge de 100 mg. Le traitement des patients avec insuffisance hépatique sévère (score Child Pugh C) doit être effectué avec précaution et en surveillant la réponse au traitement.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale ou traités par hémodialyse.

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Enfants

TYGACIL n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans en raison de l'absence de donnée sur la sécurité d'emploi et l'efficacité de TYGACIL chez ces patients.

Mode d'administration :

TYGACIL est administré uniquement par perfusion intraveineuse de 30 à 60 minutes.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

J	: ANTI-INFECTIEUX A USAGE SYSTEMIQUE
J01	: ANTIBACTERIEN A USAGE SYSTEMIQUE
J01 A	: TETRACYCLINES
J01 AA	: Tétracyclines
J01 AA12	: Tigécycline

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Aucun antibiotique du groupe des tétracyclines ne dispose des indications de TYGACIL.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les médicaments à même visée thérapeutique sont ceux partageant les mêmes indications, en particulier : les bêta-lactamines, les quinolones, les macrolides, les glycopeptides, les aminosides, les oxazolidinones, les synergistines.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1. Infections compliquées de la peau et des tissus mous (cSSSI)

Le programme de développement clinique de TYGACIL a inclus 2 études pivots de non-infériorité (études 300-US/CA et 305-WW) dont l'objectif principal a été de comparer l'efficacité et la tolérance de la tigécycline à celles de l'association vancomycine/aztréonam dans le traitement des infections compliquées¹ de la peau, avec une durée de traitement pouvant aller jusqu'à 14 jours. TYGACIL devait être considéré comme non-inférieur au traitement comparateur si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les taux de succès clinique de TYGACIL et du traitement comparateur était supérieure à -15%.

➤ Critères d'inclusion et de non -inclusion

Pour être inclus, les patients devaient être hospitalisés, âgés d'au moins 18 ans et nécessiter une antibiothérapie par voie IV pendant au moins 5 jours.

Ils devaient avoir :

- une infection des tissus mous profonds,
- ou une infection nécessitant une intervention chirurgicale,
- ou une infection associée à une maladie sous-jacente telle que :
 - o diabète,
 - o troubles vasculaires périphériques,
 - o neuropathie périphérique,
 - o insuffisance veineuse des membres inférieurs.

En plus de l'infection, les sujets devaient présenter au moins deux des signes ou symptômes suivants : drainage ou écoulement, fièvre, érythème, œdème, chaleur localisée, douleur et/ou hyperleucocytose ($> 10\,000/\text{mm}^3$).

Les patients ayant une fasciite nécrosante, une gangrène, un ulcère de décubitus infecté, une neutropénie ne pouvaient être inclus dans ces études.

¹ Les critères de complication (selon la FDA) : une infection des tissus mous profonds ou nécessitant une intervention chirurgicale, des lésions pré-existantes de la peau, toute pathologie sous-jacente dont les effets pouvaient affecter la libération du médicament au niveau de la lésion ou induire une réponse immunologique ou empêcher la cicatrisation.

➤ Traitements

Les patients éligibles ont été randomisés pour recevoir :

- soit TYGACIL administré en perfusion intraveineuse (durée de perfusion de 30 minutes) à la dose initiale de 100 mg suivie d'une dose de 50 mg toutes les 12 h ;
- soit l'association vancomycine/aztréonam : perfusion IV (durée de perfusion de 30 minutes) d'une dose de 1 g de vancomycine suivie d'une perfusion IV d'une dose de 2 g d'aztréonam toutes les 12 h ;

➤ Critère de jugement :

Le critère principal de jugement de l'efficacité a été la réponse clinique (guérison ou échec) évaluée après l'arrêt du traitement (dans un délai d'au moins 12 jours et au maximum de 92 jours) dans la population cliniquement évaluable (CE)² et dans la population en intention de traiter cliniquement modifiée (c-mITT)³ ; 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.

➤ Résultats

- Population d'étude et modalités de traitement

	Etude 300		Etude 305	
	TYGACIL	Vancomycine + aztréonam	TYGACIL	Vancomycine + aztréonam
Randomisés (population en ITT)	295	288	275	271
Randomisés non traités	3	7	1	2
Population en intention de traiter modifiée (mITT) ⁴ , n (%) ^a	292 (99)	281 (97,6)	274 (99,6)	269 (99,3)
Population en intention de traiter cliniquement modifiée (c-mITT) n (%) ^a	277 (93,9)	260 (90,3)	261 (94,9)	259 (95,6)
Population cliniquement évaluable (CE) n (%) ^a	199 (67,5)	198 (68,7)	223 (81,1)	213 (78,6)
Population microbiologiquement évaluable (ME) ⁵ ^a	115 (39)	113 (39,2)	164 (59,6)	148 (54,6)

^a pourcentage calculé en fonction de la population randomisée

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient similaires entre les deux groupes de traitement dans les deux études. L'âge moyen des patients inclus était d'environ 48 ans (2/3 d'hommes) et environ 7% des patients avaient plus de 75 ans. L'infection la plus fréquente chez les patients traités par TYGACIL était la « cellulite » (59 %), suivie d'autres infections dont les abcès importants (27,5 %). Les patients diabétiques avec une infection du pied (5 %) et les patients avec une bactériémie concomitante (3%) étaient en nombre limité. Le nombre de patients avec des facteurs de co-morbidité tels que diabète (20 %), maladie vasculaire périphérique (7 %), toxicomanie intraveineuse (2 %) et infection par le VIH (1 %), était limité. La durée moyenne de l'antibiothérapie a été comparable entre les deux groupes dans les deux études (environ 8 à 8,5 jours).

² CE = c-mITT répondant aux critères d'inclusion et de non inclusion et ayant reçu un traitement approprié et suffisant pour déterminer la guérison ou l'échec au traitement et ayant eu une évaluation de l'échec ou non après l'arrêt du traitement.

³ c-mITT = patients inclus dans la population en intention de traiter, ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant une évidence clinique de cSSSI.

⁴ mITT = patients ayant reçu au moins une dose de traitement

⁵ ME : patients CE avec au moins un agent pathogène initial isolé sensible aux 2 traitements et une réponse microbiologique qui peut être classée en éradication, persistance ou surinfection au contrôle à distance de la fin du traitement.

- Réponse clinique après traitement

	Etude 3074A1-300-US / CA			Etude 3074A1-305-WW		
	TYGACIL	Vancomycin / aztreonam	IC 95% *	TYGACIL	Vancomycin / aztreonam	IC 95% *
Population en intention de traiter cliniquement modifiée (c-mITT)						
	n = 277	n = 260		n = 261	n = 259	
Guérison	209 (75,5)	200 (76,9)	[-9,0 ; 6,1]	220 (84,3)	225 (86,9)	[-9,0 ; 3,8]
Echec clinique	48 (17,3)	46 (17,7)		31 (11,9)	26 (10,0)	
Indéterminé	20 (7,2)	14 (5,4)		10 (3,8)	8 (3,1)	
Population cliniquement évaluable (CE)						
	n = 199	n = 198		n = 223	n = 213	
Guérison	165 (82,9)	163 (82,3)	[-7,4 ; 8,6]	200 (89,7)	201 (94,4)	[-10,2 ; 0,8]
Echec	34 (17,1)	35 (17,7)		23 (10,3)	12 (5,6)	

*Intervalle de confiance de la différence (TYGACIL - vancomycin/aztreonam)

- Taux de succès clinique pour différentes souches de bactéries (population ME)

Résultats groupés (études 300-305)	TYGACIL		Vancomycine/ Aztréonam	
	n/N	%	n/N	%
Pathogène				
<i>Staphylococcus aureus</i> (SASM)	125/139	89.9	118/126	93.7
<i>Staphylococcus aureus</i> (SARM)	24/31	77.4	25/33	75.8
<i>Streptococcus pyogenes</i>	31/33	93.9	24/27	88.9
<i>Streptococcus anginosus</i> ^a	16/20	-	9/10	-
<i>Enterococcus faecalis</i> ^b	13/17	-	24/29	-
<i>Streptococcus agalactiae</i>	8/8	-	11/13	-
<i>Escherichia coli</i>	27/32	84.4	26/30	86.7
<i>Bacteroides fragilis</i>	6/8	-	4/5	-

a : *Streptococcus anginosus* : *S. anginosus*, *S. anginosus ana*, *S. intermedius* et *S. constellatus*.

b: les pathogènes *Enterococcus faecalis* étaient des *Enterococcus sp* non résistants à la vancomycine

- Réponses microbiologiques (population m-mITT⁶)

Dans l'étude 300, le taux d'éradication microbiologique a été de 72,6% (135/186) dans le groupe TYGACIL et de 73,1% (125/171) dans le groupe vancomycine/aztréonam.

Un *S. aureus* a été isolé chez 106 patients (43 SARM) dans le groupe TYGACIL et 95 patients (39 SARM) dans le groupe vancomycine/aztréonam. Les taux d'éradication microbiologique ont été de 73,6% dans le groupe TYGACIL versus 78,9 % dans le groupe vancomycine/aztréonam (SARM : 67,4% versus 82,1%).

Dans l'étude 305, le taux d'éradication microbiologique a été de 79,4% (166/209) dans le groupe TYGACIL versus 84,2% (171/203) dans le groupe vancomycine/aztréonam.

Un *S. aureus* a été isolé chez 119 patients (13 SARM) dans le groupe TYGACIL et 104 patients (13 SARM) dans le groupe vancomycine/aztréonam. Les taux d'éradication microbiologique ont été de 80,7% dans le groupe TYGACIL versus 85,6 % dans le groupe vancomycine/aztréonam.

⁶ m-mITT : c-mITT qui ont au moins un agent pathogène initial

3.1.2. Infections intra-abdominales compliquées (cIAI)

Le programme de développement clinique de TYGACIL a inclus 2 études pivots de non-infériorité (études 301-WW et 306-WW) dont l'objectif principal a été de comparer l'efficacité et la tolérance de la tigécycline à celles de l'imipénème-cilastatine dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées, pendant un traitement intraveineux pouvant aller jusqu'à 14 jours (minimum de 5 jours). TYGACIL devait être considéré comme non-inférieur au traitement comparateur si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les taux de succès clinique de TYGACIL et du traitement comparateur était supérieure à -15%.

➤ Critères d'inclusion et de non-inclusion :

Pour être inclus, les patients devaient être hospitalisés, âgés d'au moins 18 ans et nécessitant une intervention chirurgicale, atteints d'une infection intra-abdominale compliquée :

- abcès intra-abdominal,
- abcès intra-abdominal (incluant le foie et la rate) développé chez un sujet en post-opératoire qui a reçu plus de 48 heures mais pas plus de 5 jours un antibiotique autre que celui étudié,
- appendicite compliquée d'une perforation ou d'un abcès péri-appendiculaire,
- diverticulite perforée compliquée par un abcès ou par une contamination fécale,
- cholécystite compliquée avec évidence de perforation, empyème ou gangrène,
- perforation d'un ulcère gastrique ou duodénal avec des symptômes évoluant depuis plus de 24h,
- péritonite purulente ou associée à une contamination fécale,
- ulcère gastrique ou duodénal perforé avec des symptômes évoluant depuis plus de 24 h avant l'opération,
- perforation colique ou de l'intestin grêle avec abcès ou contamination fécale datant de plus de 12 heures avant l'opération.

Les patients ne devaient pas avoir reçu plus d'une dose d'un antibiotique différent de ceux évalués après le prélèvement initial.

Ne pouvaient être inclus dans les études, les patients ayant reçu une antibiothérapie anticipée d'au moins 5 jours, un score APACHE II supérieur à 30, une neutropénie, une infection intra-abdominale imputable au moins à une souche bactérienne résistante à l'un des traitements de l'étude (exemple *P. aeruginosa* et *Proteus mirabilis*).

➤ Traitements

Les patients éligibles ont été randomisés (randomisation stratifiée selon le score APACHE II ≤ 15 ou > 15 mais < 31) pour recevoir :

- soit TYGACIL administré en perfusion intraveineuse (durée de perfusion de 30 minutes) à la dose initiale de 100 mg suivie d'une dose de 50 mg toutes les 12 h.
- soit l'imipénème-cilastatine administrée en perfusion intraveineuse à la posologie de 200 à 500 mg, selon le poids corporel et la clairance de la créatinine, toutes les 6 heures.

Remarque : La dose d'imipénème-cilastatine administrée a été inférieure à celle recommandée dans les infections sévères à germes sensibles (1 à 2 g, répartis en 3 ou 4 perfusions par jour).

➤ Critère de jugement

Le critère de jugement principal d'efficacité a été la réponse clinique (guérison ou échec), évaluée après l'arrêt du traitement (dans un délai d'au moins 12 jours et au maximum de 44 jours) dans la population microbiologiquement évaluable (ME)⁷ et dans la population en intention de traiter microbiologiquement modifiée (m-mITT)⁸ ; 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.

⁷ ME : patients CE avec au moins un agent pathogène initial isolé susceptible aux 2 traitements et une réponse microbiologique qui peut être classée en éradication, persistance ou surinfection à la visite à distance de la fin du traitement

⁸ m-mITT : c-mITT qui ont au moins un agent pathogène initial

➤ Résultats des études

- Population d'étude et modalités de traitement

	Etude 301		Etude 306	
	TYGACIL	Imipénème - cilastatine	TYGACIL	Imipénème - cilastatine
Randomisés (population en ITT)	417	417	409	415
Randomisés non traités	4	5	5	2
Population en intention de traiter modifiée (m-ITT), n (%)	413 (99,0)	412 (98,8)	404 (98,8)	413 (99,5)
Population en ITT cliniquement modifiée (c-mITT) n (%) ^a	408 (97,8)	399 (95,7)	393 (96,1)	401 (96,6)
Population cliniquement évaluable (CE) n (%) ^a	341 (81,8)	351 (84,2)	344 (84,1)	346 (83,4)
Population en ITT microbiologiquement modifiée (m-mITT)	309 (74,1)	312 (74,8)	322 (78,7)	319 (76,9)
Population microbiologiquement évaluable (ME) ^a	247 (59,2)	255 (61,1)	265 (64,8)	258 (62,2)

^a pourcentage calculé en fonction de la population en MITT

Dans les deux études, les deux groupes de traitement ont été comparables pour les caractéristiques démographiques et médicales. L'âge moyen des patients a été de 49 ans (61 % d'hommes) dans l'étude 306 et 43 ans (67,5 % d'hommes) dans l'étude 301 et environ 8% des patients avaient plus de 75 ans. L'infection la plus fréquente chez les patients traités par TYGACIL a été l'appendicite compliquée (51 %), suivie des cholécystites compliquées (14 %), des abcès intra-abdominaux (10 %), des perforations intestinales (10 %) et des perforations d'ulcère gastrique ou duodénal de moins de 24 heures (5 %). Parmi ces patients, 76 % avaient une péritonite diffuse associée (constatée lors de l'acte chirurgical). Le score APACHE II moyen a été de 6. 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 intra-abdominaux multiples constatés chirurgicalement (10 %) étaient en nombre limité. Le nombre de patients avec une bactériémie concomitante était également limité (6 %). La durée moyenne de traitement a été de 7,7 jours dans les deux études.

- Réponse clinique après traitement

	Etude 3074AI-301-WW			Etude 3074AI-306-WW		
	TYGACIL	Imipénème-cilastatine	IC 95% *	TYGACIL	Imipénème - cilastatine	IC 95% *
Population Microbiologiquement Évaluable ME						
	n = 247	n = 255		n = 265	n = 258	
Guérison, n (%)	199 (80,6)	210 (82,4)	[-9,0 ; 5,4]	242 (91,3)	232 (89,9)	[-4,0 ; 6,8]
Score Apache II						
≤ 15	195/238 (81,9)	208/247 (84,2)	[-9,4 ; 4,8]	237/260 (91,2)	232/258 (89,9)	[-4,2 ; 6,7]
> 15	4/9	2/8		5/5	0/0	
Echec n (%)	48 (19,4)	45 (17,6)		23 (8,7)	26 (10,1)	
Population en ITT microbiologiquement modifiée						
	n = 309	n = 312		n = 322	n = 319	
Guérison n (%)	227 (73,5)	244 (78,2)	[-11,8 ; 2,3]	279 (86,6)	270 (84,6)	[-3,7 ; 7,7]
Score Apache II						
≤ 15	219/295 (74,2)	242/302 (80,1)	[-13,0 ; 1,2]	271/314 (86,3)	268/316 (84,8)	[-4,3 ; 7,3]
> 15	8/14	2/10		8/8	2/3	
Echec n (%)	63 (20,4)	55 (17,6)		34 (10,6)	36 (11,3)	

* Intervalle de confiance de la différence TYGACIL - imipénème-cilastatine

- Taux de succès clinique pour différentes souches de bactéries (population ME)

Résultats groupés (études 301- 306)	TYGACIL		Imipénème - cilastatine	
	n/N	%	n/N	%
Pathogène				
<i>Bacteroides fragilis</i>	67/87	77,0	60/74	81,1
<i>Citrobacter freundii</i>	12/16	-	3/4	-
<i>Clostridium perfringens</i>	19/20	-	20/22	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	14/16	-	16/17	-
<i>Enterococcus faecalis</i> (non-ERV)	25/33	75,8	35/47	74,5
<i>Escherichia coli</i>	281/329	85,4	298/343	86,9
<i>Klebsiella oxytoca</i>	19/20	-	18/20	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	46/52	88,5	53/60	88,3
<i>Peptostreptococcus micros</i>	14/18	-	9/12	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (non SARM)	26/29	-	22/24	-
<i>Streptococcus anginosus</i>	102/120	85,0	61/81	75,3

- Réponse microbiologique (population m-mITT)

Dans l'étude 301, les taux d'éradication microbiologiques ont été de 73,5% dans le groupe tigécycline versus 78,2% dans le groupe imipénème.

Dans l'étude 306, les taux d'éradication microbiologiques ont été de 86,6% dans le groupe tigécycline versus 84,6% dans le groupe imipénème.

- Analyse en sous-groupes

Dans les analyses en sous-groupe réalisées en fonction du diagnostic clinique, les taux de succès les plus élevés ont été observés chez les patients avec une cholécystite compliquée ou une perforation d'ulcère gastrique ou duodénal. La réponse a été moins bonne chez les sujets ayant une diverticulite, un abcès, une bactériémie, une clairance de la créatinine < 70 ml/min et un score APACHE II > 10. Un score APACHE II \geq 10 a été identifié comme principal facteur prédictif de l'échec thérapeutique.

3.1.3. Etudes supportives : Infections dues à des bactéries résistantes à d'autres antibiotiques : étude 307-WW, étude 309-WW

L'étude 307 a porté sur des infections à SARM traitées par la tigécycline versus vancomycine ainsi que sur les infections à entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) traitées par la tigécycline versus linézolide. Le SARM a été le pathogène le plus fréquemment isolé. Le taux de succès clinique, dans la population microbiologiquement évaluable (ME), a été de 81,4 % (70/86) dans le groupe TYGACIL versus 83,9% (26/31) dans le groupe vancomycine. Les infections à ERV sont au nombre de six. Succès clinique : 3/3 dans le groupe TYGACIL versus 2/3 dans le groupe linézolide.

L'étude 309 (n=36 ME), non comparative, a porté sur des infections à bactéries à Gram négatif résistantes. Le taux de succès clinique (population ME) a été de 72,2% (26/36). Le taux de succès clinique en fonction des souches isolées : *Acinetobacter baumannii* (14/17), *Enterobacter* sp (3/4), *Escherichia coli* (7/12), et *Klebsiella pneumoniae* (6/8).

Ces données sont actuellement limitées et ne permettent pas de tirer des conclusions robustes sur ces points d'intérêt.

3.2. Effets indésirables

Au total, 1415 patients ont été traités par la tigécycline dans les études cliniques de phase III. Des événements indésirables ont été rapportés chez environ 41 % des patients traités par la tigécycline. Le traitement a été interrompu en raison de la survenue d'événements indésirables chez 5 % des patients.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des nausées (20 %) et des vomissements (14 %) et ont été la cause la plus fréquente des arrêts de traitement. Ils ont été réversibles, d'intensité légère à modérée et sont survenus après 1 à 2 jours de traitement.

L'incidence des événements indésirables graves a été similaire (13,3 % versus 11,5 %) dans les deux groupes de traitement. Trois pancréatites sont survenues dans chacun des groupes. A noter que celles-ci feront l'objet d'une surveillance particulière dans le plan de gestion du risque, compte tenu de l'association connue entre pancréatite et tétracyclines, dont la structure est similaire à celle des glycylicyclines.

Parmi les patients ayant reçu la tigécycline, 2,5 % (35/1415) sont décédés contre 1,6 % (22/1382) des patients ayant reçu le traitement comparateur. La plupart des décès sont survenus au cours des infections intra-abdominales. Dans tous les groupes de traitement, la mortalité a été associée à un âge avancé, un score APACHE II plus élevé et un diagnostic de perforation intestinale. Les décès liés à un sepsis ou à un choc septique ont été de 1,1 % dans le groupe tigécycline contre 0,4 % dans le groupe comparateur. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de TYGACIL précise que « 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 ».

3.3. Conclusion

Les essais cliniques de non-infériorité (seuil delta = 15%), réalisés dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous *versus* l'association vancomycine/aztréonam (études 300-WW et 305-WW) et dans les infections intra-abdominales compliquées *versus* l'imipénème-cilastatine (études 301-WW et 306-WW), avec une durée de traitement pouvant aller jusqu'à 14 jours, ont montré une efficacité clinique de TYGACIL non-inférieure à celle des comparateurs utilisés. Cependant, les résultats de ces études sont discutables en termes de pertinence clinique.

➤ Dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous :

Les taux de succès clinique (guérison et amélioration clinique) dans la population en intention de traiter cliniquement modifiée ont été, dans l'étude 300, de l'ordre de 76% (IC95%⁹ : -9,0 ; 6,1) et dans l'étude 305, d'environ 85 % (IC95% : -9 ; 3,8). Cependant, les comparateurs utilisés (vancomycine plus aztréonam) ne sont pas les comparateurs de référence. L'infection la plus fréquente chez les patients traités par TYGACIL a été la « cellulite » (59 %), suivie des abcès importants (27,5 %). Les patients diabétiques avec une infection du pied (5 %), les patients avec une bactériémie concomitante (3%) et ceux avec des facteurs de co-morbidité tels que diabète (20 %), maladie vasculaire périphérique (7 %), toxicomanie intraveineuse (2 %) et infection par le VIH (1 %), étaient limités. N'ont pas été inclus les patients ayant une pathologie sous-jacente sévère, tels les immunodéprimés, les patients avec un ulcère de décubitus infecté ou les patients dont l'infection nécessite un traitement de plus de 14 jours (par exemple une fasciite nécrosante), notamment suspecte d'être dues à un *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline.

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.

➤ Dans les infections intra-abdominales compliquées :

Les taux de succès clinique (guérison et amélioration clinique) dans la population m-mITT ont été, dans l'étude 301, de 73,5 % dans le groupe TYGACIL versus 78,2% dans le groupe comparateur (IC95%⁹ = -11,8 ; 2,3) et dans l'étude 306, de 86,6% versus 84,6% (IC 95% = -3,7 ; 7,7). L'infection la plus fréquente chez les patients traités par TYGACIL a été l'appendicite compliquée (51 %), suivie des cholécystites compliquées (14 %), des abcès intra-abdominaux (10 %), des perforations intestinales (10 %) et des 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). 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, tels que les patients immunodéprimés, les patients avec des abcès intra-abdominaux multiples constatés chirurgicalement (10 %) ou avec une bactériémie concomitante (6 %) étaient en nombre limité.

⁹ Intervalle de confiance de la différence TYGACIL - Comparateur

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.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la tigécycline ont été des nausées (20 %) et des vomissements (14 %) et ont été la cause la plus fréquente des arrêts de traitement. Ils ont été réversibles, d'intensité légère à modérée et sont survenus après 1 à 2 jours de traitement. Quelques cas de pancréatites (3 cas) ont été rapportés lors des essais. A noter que celles-ci feront l'objet d'une surveillance particulière dans le plan de gestion du risque, compte tenu de l'association connue entre pancréatite et tétracyclines, dont la structure est similaire à celle des glycylicyclines.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Cette spécialité entre dans le cadre de traitements curatifs.

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

Dans les deux indications, il existe des alternatives, y compris pour les germes multi-résistants (SARM – entérobactéries – et à un moindre degré sur les VRE).

Intérêt de Santé Publique Attendu

Le fardeau de santé publique des infections intra-abdominales compliquées relevant d'un traitement par TYGACIL est faible, de même que celui des infections compliquées de la peau et des tissus mous, compte tenu du nombre vraisemblablement restreint de patients concernés par ces indications.

Disposer de nouvelles molécules pour faire face à la diffusion de bactéries pathogènes ayant acquis des mécanismes de résistance aux antibiotiques constitue un besoin de santé publique.

Dans la population des patients à niveau de gravité faible ou modéré correspondant à celle des études, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la réduction de la morbi-mortalité par rapport aux thérapeutiques utilisées en pratique actuelle.

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 morbi-mortalité. 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.

Le service Médical Rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'état actuel des données, TYGACIL n'a pas démontré qu'il apportait une amélioration du service médical rendu par rapport aux thérapeutiques utilisées dans la prise en charge actuelle des infections compliquées de la peau et des tissus mous ainsi que des infections intra-abdominales compliquées (ASMR V). Il constitue cependant un moyen thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge de ces infections.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement habituel comporte en général des antibiotiques adaptés aux bactéries identifiées ou probables. Il y a de nombreux choix possibles, dépendant des bactéries et de leur niveau de résistance. La place de TYGACIL 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.

Dans les indications de l'AMM, TYGACIL serait plus particulièrement réservé aux patients requérant un traitement par voie intra-veineuse, en cas d'infections à bactéries multi-résistantes sensibles à la tigécycline et notamment lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique.

4.4. Population cible

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

La population cible de TYGACIL 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 TYGACIL 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 tigécycline et notamment lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'AMM.