



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 novembre 2011

TYGACIL 50 mg, poudre pour solution pour perfusion

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

Laboratoire PFIZER

Tigécycline

ATC : J01 AA12 (antibiotique d'un sous-groupe au sein des tétracyclines : les glycylicyclines)

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Date de l'AMM : 24 avril 2006, rectificatif d'AMM du 6 mai 2011 (modification de l'indication thérapeutique)

AMM européenne en procédure centralisée

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu conformément à l'article R.163-21 du Code de la sécurité sociale. Cette réévaluation fait suite à une alerte de pharmacovigilance portant sur une augmentation de la mortalité observée au cours des études cliniques menées dans des indications validées et des indications non validées par l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

tigécycline

1.2. Indications (modification de RCP en gras : rectificatif du 6 mai 2011)

« TYGACIL est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections suivantes :

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

TYGACIL ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

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

1.3. 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 avec une insuffisance hépatique légère à modérée (score Child Pugh A et score Child Pugh B).

Chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (score Child Pugh C), la dose de TYGACIL doit être réduite à 25 mg toutes les 12 heures après la dose de charge de 100 mg. Le traitement des patients avec une insuffisance hépatique sévère (score Child Pugh C) doit être effectué avec précaution et en surveillant la réponse au traitement (voir rubriques 4.4 et

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale ou traités par hémodialyse (voir rubrique 5.2 du RCP).

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Tygacil® chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubriques 5.2 et 4.4 du RCP).

Mode d'administration

TYGACIL est administré uniquement par perfusion intraveineuse de 30 à 60 minutes (voir rubrique 6.6 du RCP).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6 du RCP.

1.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« Au cours des études cliniques menées dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous, les infections intra-abdominales compliquées, les infections cutanées du pied chez les patients diabétiques, les pneumonies nosocomiales et au cours des études sur des infections dues à des bactéries résistantes, un taux de mortalité plus élevé a été observé chez les patients traités par TYGACIL par rapport à ceux traités avec les comparateurs.

Les causes de ces résultats n'ont pas été identifiées, mais une efficacité moindre que celle des comparateurs ne peut être exclue.

Les patients chez qui surviennent des surinfections, notamment des pneumonies nosocomiales, semblent avoir une évolution plus défavorable. La survenue d'une surinfection doit être étroitement surveillée. Si un foyer infectieux différent d'une infection compliquée de la peau et des tissus mous ou d'une infection intra-abdominale compliquée, est mis en évidence après le début du traitement par TYGACIL, une autre antibiothérapie ayant fait la preuve de son efficacité dans le traitement de cette nouvelle infection, doit être envisagée.

TYGACIL n'est indiqué que chez l'adulte dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous, et des infections intra-abdominales compliquées. L'utilisation de TYGACIL dans des indications non approuvées est déconseillée.

Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ont été rapportées avec la tigécycline (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Des cas d'atteinte hépatique, principalement d'aspect cholestatique, et quelques cas d'insuffisance hépatique d'issue fatale ont été rapportés chez des patients traités par la tigécycline. Bien qu'une insuffisance hépatique puisse survenir chez les patients traités par la tigécycline en raison des affections sous-jacentes ou des médicaments concomitants, une possible contribution de la tigécycline doit être envisagée (voir rubrique 4.8).

La structure des antibiotiques du groupe des glycylicyclines est similaire à celle des antibiotiques de la classe des tétracyclines. La tigécycline peut entraîner des effets indésirables similaires à ceux des antibiotiques de la classe des tétracyclines. Ces effets peuvent être une photosensibilité, un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, une pancréatite, un effet anti-anabolique pouvant entraîner une augmentation de l'urée sanguine, une azotémie, une acidose et une hyperphosphatémie (voir rubrique 4.8).

Des cas de pancréatite aiguë, pouvant être graves, ont été rapportés (de façon peu fréquente) lors du traitement par la tigécycline (voir rubrique 4.8). Le diagnostic de pancréatite aiguë doit être évoqué chez des patients sous tigécycline développant des symptômes, signes cliniques ou des anomalies biologiques évocateurs d'une pancréatite aiguë. La plupart des cas rapportés sont apparus après au moins une semaine de traitement. Des cas ont été rapportés chez des patients sans facteur de risque connu de pancréatite. Habituellement, l'état des patients s'améliore après l'arrêt de la tigécycline. En cas de suspicion de pancréatite, l'arrêt du traitement par la tigécycline doit être envisagé.

Les données concernant l'utilisation de la tigécycline dans le traitement d'infections survenant chez les patients ayant des pathologies sous-jacentes sévères, sont limitées.

Dans les études cliniques menées dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous, l'infection la plus fréquente chez les patients traités par la tigécycline était la cellulite (59 %), suivie des abcès majeurs (27,5 %). N'ont pas été inclus les patients ayant une pathologie sous-jacente sévère, tels les immuno-déprimés, les patients avec ulcère de décubitus infecté ou les patients dont l'infection nécessite un traitement de plus de 14 jours (par exemple une fasciite nécrosante). Le nombre de patients inclus avec des facteurs de co-morbidité tels que diabète (20 %), maladie vasculaire périphérique (7 %), toxicomanie intraveineuse (2 %) et infection par le VIH (1 %), était restreint.

L'expérience est aussi limitée dans le traitement des patients avec bactériémie concomitante (3 %). Par conséquent, ces patients doivent être traités avec précaution par la tigécycline. Les résultats d'une large étude menée chez des patients atteints d'une infection du pied diabétique,

ont montré que la tigécycline était moins efficace que le comparateur. Par conséquent, la tigécycline ne doit pas être utilisée chez ces patients (voir rubrique 4.1).

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

L'association de la tigécycline à d'autres antibiotiques doit être envisagée lors de traitement de patients sévères 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 (voir rubrique 4.8).

L'effet de la cholestase sur la pharmacocinétique de la tigécycline n'a pas été clairement établi. L'excrétion biliaire représente approximativement 50 % de l'excrétion totale de la tigécycline. Par conséquent, les patients présentant une cholestase doivent être étroitement surveillés. Le temps de prothrombine ou tout autre test de coagulation approprié doit être utilisé pour surveiller les patients sous anticoagulant traités par tigécycline (voir rubrique 4.5).

Des cas de colites pseudomembraneuses de sévérité légère à mettant en jeu le pronostic vital, ont été rapportés avec presque tous les antibiotiques. Par conséquent, il est important d'évoquer ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée pendant ou au décours du traitement antibiotique (voir rubrique 4.8).

L'utilisation de la tigécycline peut entraîner une croissance excessive de micro-organismes résistants, dont les champignons.

Les patients doivent être étroitement surveillés pendant le traitement, et des mesures appropriées doivent être prises en cas de surinfection (voir rubrique 4.8).

Les résultats des études sur la tigécycline menées chez le rat ont mis en évidence une coloration osseuse. Chez l'homme, l'administration de la tigécycline pendant la période de développement dentaire peut provoquer une coloration permanente des dents (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique

Tygacil ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 8 ans en raison du risque de coloration des dents. Tygacil est déconseillé chez les adolescents de moins de 18 ans en raison de l'absence de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité (voir rubriques 4.2 et 4.8) ».

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

| | |
|----------|--------------------------------------|
| J | : Anti-infectieux à usage systémique |
| J01 | : Antibactérien à usage systémique |
| J01 A | : Tétracyclines |
| 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 RAPPEL DE L'AVIS PRECEDENT

Avis de la CT du 18 octobre 2006

Indications évaluées :

« 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 ».

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 ».

Amélioration du service médicale rendu (ASMR) :

« 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 ».

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 ».

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 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La réévaluation du service médical rendu de la spécialité TYGACIL a été demandée par la Commission de la transparence en avril 2011 en raison de préoccupations de pharmacovigilance avec cette spécialité.

- Une lettre destinée aux professionnels de santé¹ datée du 01/04/2011, liée à l'observation d'une augmentation de la mortalité observée au cours des études cliniques menées dans des indications validées et des indications non validées par l'autorisation de mise sur le marché (AMM), a précisé que TYGACIL ne doit être utilisé chez l'adulte qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée, dans le traitement des ICPTM (à l'exclusion des infections cutanées du pied chez les patients diabétiques) et des IIAc.
- Le premier renouvellement quinquennal de l'AMM par la Commission européenne de la spécialité TYGACIL (tigécycline) 50 mg a été accordé le 6 mai 2011. Les principales modifications apportées au résumé des caractéristiques du produit sont les suivantes :

Modification de la section 4.1 Indications thérapeutiques (les modifications apportées sont mises en gras ci-dessous) :

« TYGACIL est indiqué **chez l'adulte** dans le traitement des infections suivantes :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous, à l'exclusion des infections du pied chez les patients diabétiques ;
- Infections intra-abdominales compliquées.

TYGACIL ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée ».

Modification de la section 4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi :

« Au cours des études cliniques menées dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous, les infections intra-abdominales compliquées, les infections cutanées du pied chez les patients diabétiques, les pneumonies nosocomiales et au cours des études sur des infections dues à des bactéries résistantes, un taux de mortalité plus élevé a été observé chez les patients traités par TYGACIL par rapport à ceux traités avec les comparateurs. Les causes de ces résultats n'ont pas été identifiées, mais une efficacité moindre que celle des comparateurs ne peut être exclue.

Les patients chez qui surviennent des surinfections, notamment des pneumonies nosocomiales, semblent avoir une évolution plus défavorable. La survenue d'une surinfection doit être étroitement surveillée. Si un foyer infectieux différent d'une infection compliquée de la peau et des tissus mous ou d'une infection intra-abdominale compliquée, est mis en évidence après le début du traitement par TYGACIL, une autre antibiothérapie ayant fait la preuve de son efficacité dans le traitement de cette nouvelle infection, doit être envisagée.

TYGACIL n'est indiqué que chez l'adulte dans le traitement des ICPTM et des IIAc. L'utilisation de TYGACIL dans des indications non approuvées est déconseillée ».

¹ INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE – TYGACIL- AFSSAPS. Lettre destinée aux professionnels de santé concernant l'augmentation de la mortalité observée au cours des études cliniques menées avec Tygacil® (tigécycline). www.afssaps.fr/content/download/32910/432314/attachment/1p-110401-Tygacil.pdf

4.1. Données cliniques

4.1.1. Rappel des conclusions de l'avis précédent (Avis de la CT du 18 octobre 2006)

« 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% (IC 95%² : [-9,0 ; 6,1]) et dans l'étude 305, d'environ 85 % (IC 95% : [-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 bêta-lactamines 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 (IC 95% = [-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 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 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. 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 bêta-lactamase 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 nitroimidazolé 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

² Intervalle de confiance de la différence TYGACIL - Comparateur
Avis 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 ».

4.1.2. Actualisation des données d'efficacité

Le laboratoire a présenté les résultats de 4 nouvelles études cliniques (tableau 1).

Tableau 1 : Méthodologie des nouvelles études présentées

| N° d'étude | Type d'étude | Traitements | Dose / fréquence | N |
|---|---|--|---|-----|
| Infections intra-abdominales compliquées (IIAC) | | | | |
| 316-CN Nov 2005 / Déc 2006 | Etude contrôlée de phase III, randomisée, ouverte, comparant la tolérance et l'efficacité de la tigécycline versus imipénème-cilastatine pour traiter des patients (chinois) hospitalisés atteints d'IIAC. | Tigécycline | Tigécycline (IV) : dose de charge initiale de 100 mg suivie par des doses de 50 mg toutes les 12 h | 97 |
| | | Imipénème | Imipénème (IV) : 500 mg maximum toutes les 6h, en fonction du poids et de la clairance de la créatinine | 102 |
| 315-WW Nov 2005 / Sep 2008 | Etude contrôlée de phase IV, randomisée, ouverte, comparant la tolérance et l'efficacité de la tigécycline versus ceftriaxone sodium plus métronidazole pour traiter des patients hospitalisés atteints d'IIAC. | Tigécycline | Tigécycline (IV) : dose de charge initiale de 100 mg suivie par des doses de 50 mg toutes les 12 h | 232 |
| | | Ceftriaxone + métronidazole | Ceftriaxone IV : 2 g Métronidazole IV : 1 à 2 g quotidiennement, en doses divisées | 235 |
| 400-WW Sep 2005 / Fev 2008 | Etude contrôlée de phase IV, randomisée, ouverte, comparant la tolérance et l'efficacité de la tigécycline versus ceftriaxone sodium plus métronidazole pour traiter des patients hospitalisés atteints d'IIAC. | Tigécycline | Tigécycline (IV) : dose de charge initiale de 100 mg suivie par des doses de 50 mg toutes les 12 h | 236 |
| | | Ceftriaxone + métronidazole | Ceftriaxone IV : 2 g Métronidazole IV : 1 à 2 g quotidiennement, en doses divisées | 231 |
| Infections Compliquées de la Peau et des Tissus Mous (ICPTM) | | | | |
| 900-WW Sep 2006 / sep 2008 | Etude contrôlée de phase IV, randomisée, ouverte, comparant la tolérance et l'efficacité de la tigécycline à celle de l'ampicilline-sulbactam ou amoxicilline-acide clavulanique dans le traitement des ICPTM. | Tigécycline | Tigécycline (IV) : dose de charge initiale de 100 mg suivie par des doses de 50 mg toutes les 12 h | 268 |
| | | Ampicilline-sulbactam ou Amoxicilline-acide clavulanique ± Vancomycine ou Teïcoplanine si une infection à <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM) est suspectée ou confirmée dans les 72 h après l'inclusion | Ampicilline-sulbactam : 1,5 g à 3,0 g toutes les 6 h. Amoxicilline-acide clavulanique : 1,2 g toutes les 9-8 h en IV. Vancomycine IV : 1 g toutes les 12 heures Teïcoplanine IV : dose de charge de 400 mg puis 200 mg quotidiennement | 263 |

➤ Résultats de l'étude 316-CN³

³ Chen, Z. et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy vs. imipenem/cilastatin in Chinese patients with complicated intra-abdominal infections: a randomized controlled trial. BMC Infect Dis 2010;10 : 217

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la tolérance et l'efficacité clinique de la tigécycline versus l'imipénème dans le traitement de patients hospitalisés avec une infection intra-abdominale compliquée.

Les patients inclus avaient un score APACHE ≤ 15 (score moyen 4,25 dans le groupe tigécycline et 3,79 dans le groupe imipénème). L'appendicite compliquée a été le diagnostic clinique le plus fréquent (76% des cas).

Le critère principal d'efficacité était la réponse clinique à la visite d'évaluation de la guérison (12 à 37 jours après le traitement) dans les populations microbiologiquement évaluable (ME) et microbiologique en intention de traiter modifiée (m-mITT).

Les taux de guérison clinique ont été :

- dans la population ME : 86,5% (45/52) pour la tigécycline versus 97,9% (47/48) pour l'imipénème (différence : -11,4 % ; IC 95% [-23,5 ; 0,7]),
- dans la population m-mITT : 81,7% (49/60) pour la tigécycline versus 90,9% (50/55) pour l'imipénème (différence : -9,2 ; IC 95% [-23,4 ; 4,9]).

Pour les appendicites compliquées, représentant le diagnostic clinique le plus fréquent, le taux de guérison clinique dans la population ME a été de 87,0% (40/46) pour la tigécycline versus 100% (45/45) pour l'imipénème (différence : - 13% ; IC 95% [-27,0 ; -0.6]).

Les taux d'éradication microbiologique ont été similaires aux taux de guérison clinique observés dans les deux groupes de traitement : 86,5% (45/52) pour tigécycline versus 97,9% (47/ 48) pour l'imipénème. Pour *Escherichia coli*, bactérie la plus fréquemment isolée, le taux d'éradication a été de 88,1% (37/42) pour la tigécycline versus 97,7% (43/44) pour imipénème.

Bien que l'étude n'ait pas été conçue avec la puissance statistique nécessaire pour tester la non-infériorité de la tigécycline versus l'imipénème, il faut noter que les taux de guérison ont été plus faibles dans le groupe tigécycline que dans le groupe imipénème. Les taux de réponse observés dans le groupe Tigécycline sont du même ordre que ceux observés dans les études pivots de phase III.

- Résultats des études 315-WW et 400-WW. Les résultats de l'étude 400-WW ont fait l'objet d'une publication⁴.

L'objectif principal de ces études était d'évaluer la tolérance et la non-infériorité (seuil delta = 15%) de l'efficacité clinique de la tigécycline versus l'association ceftriaxone plus métronidazole dans le traitement de patients hospitalisés ayant une infection intra-abdominale compliquée.

Dans les deux études, le diagnostic clinique le plus fréquent était l'appendicite compliquée (48% dans l'étude 315 et 52% dans l'étude 400). Le score APACHE II moyen était de 6 et la majorité des patients (environ 80%) avait un score inférieur à 10.

La durée moyenne de traitement a été de 7 jours (2 à 15 jours).

Le critère principal d'efficacité était la réponse clinique dans la population cliniquement évaluable (CE) à la visite d'évaluation de la guérison (8 à 44 jours après la dernière administration du traitement).

⁴ Towfigh, S. et al. A multicentre, open-label, randomised comparative study of tigecycline versus ceftriaxone sodium plus metronidazole for the treatment of hospitalised subjects with complicated intra-abdominal infections. Clin Microbiol Infect. 2010;16(8):1274-81.

Dans ces études, la tigécycline a été non-inférieure à l'association ceftriaxone / métronidazole au seuil de non-infériorité pré-établi (-15%). Dans la population CE, les taux de guérison ont été :

- dans l'étude 315-ww : 81,8% (162/198) pour la tigécycline versus 79,4% (150/189) pour l'association ceftriaxone / métronidazole.
- dans l'étude 400-ww : 70,4% (133/189) pour la tigécycline versus 74,3% (139/187) pour l'association ceftriaxone / métronidazole.

La différence de réponse clinique entre les 2 traitements et par étude est résumée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Différence de réponse clinique entre Tigécycline et ceftriaxone / métronidazole (études 315 et 400)

| | Différence (Tigécycline – ceftriaxone / métronidazole) Réponse clinique (taux de succès) p % (IC à 95%) | |
|---|--|--------------------|
| | Etude 315 | Etude 400 |
| Population cliniquement évaluable | 2,4 (-5,6 ; 10,5) | -4,0 (-13,1 ; 5,1) |
| Population microbiologiquement évaluable (ME) | 1,8 (-8,8 ; 12,5) | -3,4 (-14,5 ; 7,8) |

Les deux études étant de méthodologie similaire, une analyse groupée a été réalisée. Dans la population CE, le taux de guérison a été de 76,2% (295/ 387) pour la tigécycline versus 76,9% (289 /376) pour l'association ceftriaxone / métronidazole.

Les réponses cliniques observées dans l'étude 400 ont toutefois été inférieures à celles observées dans l'étude 315. Seule l'étude 315 a atteint la marge de non-infériorité à -10% préconisée dans les recommandations sur l'évaluation des antibactériens⁵.

Les deux études diffèrent notamment sur la proportion de patients avec une infection polymicrobienne (54% l'étude 315 et 80% dans l'étude 400). Dans le groupe tigécycline, la réponse a été variable selon les études, avec un pourcentage d'éradication microbiologique plus élevé dans l'étude 315 que dans l'étude 400. Cette différence a été plus marquée pour les infections monomicrobiennes (84,1% de succès clinique dans l'étude 315 et 56,3% dans l'étude 400). Dans les infections polymicrobiennes, les taux de réponse pour la tigécycline ont été de 72,3% dans l'étude 315 et 63,4% dans l'étude 400. Les taux de réponse pour la ceftriaxone / métronidazole ont été homogènes entre les deux études dans les infections monomicrobiennes (étude 315 : 76,6% ; étude 400 : 72,2%) et polymicrobiennes (étude 315 : 68,2% ; étude 400 : 65,6%). A noter que le pourcentage de surinfection a été plus élevé dans le groupe tigécycline que dans les groupes comparateurs (étude 315 : 2% versus 0% ; étude 400 : 3,7% versus 1,3%).

⁵ The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA): Note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. London, 22 April 2004 CPMP/EWP/558/95 rev 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003417.pdf

➤ Résultats de l'étude 900-WW

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la tolérance et la non-infériorité (seuil delta = 15%) de l'efficacité clinique de la tigécycline versus l'ampicilline-sulbactam ou l'amoxicilline-acide clavulanique dans le traitement de patients atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM).

Le critère principal de jugement était la réponse clinique dans la population cliniquement évaluable à la visite d'évaluation de la guérison (10 à 28 jours après l'administration de la dernière dose de traitement).

La durée moyenne de traitement a été de 8 jours (1 à 18 jours).

Les diagnostics cliniques les plus fréquents ont été : « cellulite » (64,4%), « abcès majeur » (19,5%) et « ulcère infecté » (10,4%).

Dans cette étude, la tigécycline a été non-inférieure aux traitements comparateurs dans la population étudiée, avec un taux de guérison clinique de 77,5% (162/209) dans le groupe tigécycline versus 77,6% (152/196) dans le groupe comparateur (différence 0,0 ; IC 95% [-8,7 ; 8,6]).

4.1.3. Actualisation des données de tolérance

4.1.3.1. Données de tolérance des nouvelles études cliniques

Etude 316-CN

La tolérance a été évaluée chez 97 patients ayant reçu au moins une dose de tigécycline et 102 patients ayant reçu au moins une dose d'imipénème.

L'incidence des événements indésirables a été de 80,4% dans le groupe tigécycline versus 53,9% dans le groupe imipénème; cette différence étant principalement liée aux événements indésirables gastro-intestinaux (nausées et vomissements). Ces événements indésirables ont été considérés de gravité modérée à faible dans la majorité des cas et ont rarement entraîné une interruption de traitement (2 patients dans chaque groupe). Neufs cas d'événement indésirable graves ont été rapportés (tigécycline 8,2% [8 cas], imipénème 1% [1 cas]); principalement cicatrisation anormale (tigécycline 3,1% [3 cas], imipénème 0%). Ces événements indésirables n'ont pas été considérés comme liés aux traitements de l'étude.

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement ont été plus fréquents dans le groupe tigécycline que dans le groupe imipénème (55,7% versus 41,2%), principalement nausées (20,6% versus 2%) et vomissements (10,3% versus 1%).

Un patient traité par tigécycline est décédé un jour après le début du traitement, et ce décès n'a pas été considéré comme lié au traitement.

Anomalies biologiques : il y a eu plus de cas de bilirubinémie chez les patients traités par tigécycline par rapport à ceux traités par imipénème (21,6% versus 11,8%).

Etude 315-WW

La tolérance a été évaluée chez 232 patients traités par tigécycline et 235 patients traités par l'association ceftriaxone plus métronidazole.

L'incidence des événements indésirables a été de 63,4% dans le groupe tigécycline versus 61,7% dans le groupe ceftriaxone / métronidazole. L'incidence des événements indésirables considérés comme liés au traitement a été plus élevée dans le groupe TYGACIL (21,6% versus 12,8 %) ; les plus fréquents ayant été les événements indésirables gastro-intestinaux (15,5% versus 8,9%), essentiellement « nausées et vomissements » (10,8% versus 4,7%). Ces événements ont été considérés d'intensité légère à modérée dans la majorité des cas.

L'incidence des événements indésirables graves a été similaire dans les deux groupes de traitement (tigécycline 15,9% ; ceftriaxone / métronidazole 16,2%) ; les plus fréquents ont été : infection (2,4%), cicatrisation anormale (2,4%), sepsis (1,9%), pneumonie (1,9%) et abcès (1,3 %). Les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'événement indésirable ont été de 7,8% dans le groupe tigécycline versus 6,4% dans le groupe ceftriaxone plus métronidazole.

Dix huit patients sont décédés pendant l'étude (tigécycline 11 ; ceftriaxone / métronidazole 7). Ces décès ont été considérés comme « probablement pas liés » ou « définitivement pas liés » au traitement.

Etude 400-WW

La tolérance a été évaluée chez 236 patients traités par tigécycline et 231 patients traités par l'association ceftriaxone plus métronidazole.

L'incidence des événements indésirables a été similaire dans les deux groupes de traitement (83,5% versus 82,3%). Les événements indésirables les plus fréquents ont été « nausée » et « vomissements » et ont été d'intensité légère à modérée dans la majorité des cas ; 6 (2,5%) patients traités par tigécycline et 1 (0,4%) traité par ceftriaxone / métronidazole ont arrêté le traitement en raison de nausées et 2 patients (1 patient dans chaque groupe) l'ont arrêté en raison de vomissements.

L'incidence globale des événements indésirables graves a été similaire dans les deux groupes de traitement (tigécycline 21,6% ; ceftriaxone plus métronidazole 21,2%) ; les plus fréquents ayant été abcès (6,6%), infection (1,5%), difficulté respiratoire (1,5%), douleur abdominale (1,3%) et occlusion intestinale (1,3%).

Sept patients sont décédés pendant l'étude (tigécycline 4 ; ceftriaxone / métronidazole 3). Aucun décès n'a été imputé au traitement.

Etude 900-WW

La tolérance a été évaluée chez 268 patients traités par tigécycline et 263 patients traités par le comparateur (ampicilline-sulbactam ou amoxicilline-acide clavulanique ± vancomycine ou téïcoplanine).

L'incidence des événements indésirables a été plus élevée dans le groupe tigécycline que dans le groupe comparateur (75,7% versus 66,2%). Les événements indésirables gastro-intestinaux (nausées, diarrhée et vomissements) ont été les plus fréquents (59% versus 31,6%). Ces événements ont été considérés d'intensité légère à modérée dans la majorité des cas. L'incidence des événements indésirables graves a été de 14,2% dans le groupe Tigécycline versus 11% dans le groupe comparateur et les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'événement indésirable ont été de 6% versus 3%.

Onze patients sont décédés pendant l'étude (6 patients dans le groupe tigécycline et 5 patients dans le groupe du comparateur). Ces décès ont été considérés comme « probablement pas liés » ou « définitivement pas lié » au traitement.

4.1.3.2. Analyse globale des données de mortalité

Une analyse groupée des données de mortalité a été réalisée à partir de 13 études cliniques de phase III ou IV conduites depuis août 2001 dans les indications validées et des indications non validées par l'autorisation de mise sur le marché (Tableau 3). Cette analyse a montré un taux de mortalité plus élevé chez les patients traités par TYGACIL que chez ceux traités par les comparateurs : 3,9% (147/3788) versus 2,9% (105/3646), avec une différence globale du risque absolu de décès de 1% (IC à 95% : [0,2 – 1,8]).

La différence de risque varie entre les différents types d'infection. Les indications de pneumonie associée aux soins (PN) et de pathogènes résistants (PR) ont représenté le risque de mortalité le plus élevé. Une différence de risque plus importante a été observée chez les patients ayant une pneumonie associée à la ventilation mécanique, sous-groupe des patients atteints de pneumonies nosocomiales.

Tableau 3 : Taux de mortalité dans les études cliniques de phase III ou IV conduites depuis août 2001 dans les indications validées et des indications non validées

| Taux de mortalité par type d'infection | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| Type Infection | TYGACIL, n/N (%) | Comparateurs, n/N (%) | Difference (IC 95 %) |
| ICPTM* | 12/834 (1,4) | 6/813 (0,7) | 0,7 (-0,3 ; 1,7) |
| IIAC* | 42/1382 (3,0) | 31/1393 (2,2) | 0,8 (-0,4 ; 2,0) |
| PAC | 12/424 (2,8) | 11/422 (2,6) | 0,2 (-2,0 ; 2,4) |
| PN | 66/467 (14,1) | 57/467 (12,2) | 1,9 (-2,4 ; 6,3) |
| Non-VM ^a | 41/336 (12,2) | 42/345 (12,2) | 0,0 (-4,9 ; 4,9) |
| VM ^a | 25/131 (19,1) | 15/122 (12,3) | 6,8 (-2,1 ; 15,7) |
| PR | 11/128 (8,6) | 2/43 (4,7) | 3,9 (-4,0 ; 11,9) |
| IPD | 7/553 (1,3) | 3/508 (0,6) | 0,7 (-0,5 ; 1,8) |
| Total | 150/3788 (3,9) | 110/3646 (2,9) | 1 (0,2 ; 1,8) ** |

ICPTM : Infection Compliquée de la Peau et des Tissus Mous ; IIAC : Infection Intra-Abdominale compliquée ; PAC : Pneumonie Aiguë Communautaire ; PN : Pneumonie Nosocomiale ; IPD : Infection du Pied chez le Diabétique ; PR : Pathogène Résistant

* Indications approuvées

** différence entre le pourcentage de patients décédés dans le groupe tigécycline et le groupe du comparateur

^a : sous-groupe de la population PN (VM = Pneumonie acquise sous ventilation mécanique)

4.1.3.3. Expérience clinique selon le RCP (rectificatif d'AMM du 24 août 2011)

a. Résumé du profil de sécurité

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.

Dans les essais cliniques, les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient des nausées (20%) et des vomissements (14%). Ils étaient réversibles, d'intensité légère à modérée et survenaient généralement précocement (après 1 à 2 jours de traitement). Dans les études cliniques de phase III, les événements indésirables graves liés aux infections ont été plus fréquents chez les patients traités par la tigécycline (6,7%) que chez les patients recevant les traitements comparateurs (4,6%). Des différences significatives ont été observées concernant le sepsis/choc septique entre la tigécycline (1,5%) et les comparateurs (0,5%).

Chez les patients traités par TYGACIL, les anomalies des ASAT et des ALAT ont été plus fréquemment rapportées après le traitement alors que chez les patients recevant les traitements comparateurs, elles ont été plus fréquemment rapportées pendant le traitement.

Dans l'ensemble des études de phases III et IV menées dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous ainsi que les infections intra-abdominales compliquées, le taux de décès a été de 2,3% (52/2216) chez les patients traités par tigécycline et 1,5% (33/2206) chez les patients traités par les comparateurs.

Les événements indésirables rapportés avec TYGACIL au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation, sont listés ci-dessous :

Les catégories de fréquence sont exprimées de la façon suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) ; Très rare ($< 1/10.000$), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). La fréquence des effets indésirables observés depuis la commercialisation de TYGACIL et issus de la notification spontanée, ne pouvant pas être estimée, a été classée comme « fréquence indéterminée ».

b. Tableau récapitulatif des effets indésirables

| |
|-------------------------------------|
| Infections et infestations : |
|-------------------------------------|

Fréquent : Pneumonie, abcès, infections

Peu fréquent : Sepsis/ choc septique

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Fréquent : Allongement du temps de céphaline activé (TCA), allongement du temps de prothrombine (TP)

Peu fréquent : Augmentation de l'INR

Fréquence indéterminée : Thrombocytopénie

Affections du système immunitaire :

Fréquence indéterminée : Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (voir rubriques 4.3 et 4.4)

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquent : Hypoglycémie

Peu fréquent : Hypoprotéïnémie

Affections du système nerveux :

Fréquent : Vertiges

Affections vasculaires :

Fréquent : Phlébite

Peu fréquent : Thrombophlébite

Affections gastro-intestinales :

Très fréquent : Nausées, vomissements, diarrhée

Fréquent : Douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie

Peu fréquent : Pancréatite aiguë (voir rubrique 4.4)

Affections hépatobiliaires :

Fréquent : Augmentation des taux sériques d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT), hyperbilirubinémie

Peu fréquent : ictère, atteinte hépatique principalement cholestatique

Fréquence indéterminée : Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : Prurit, rash

Fréquence indéterminée : Réactions cutanées sévères incluant le Syndrome de Stevens-Johnson

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : Céphalées

Peu fréquent : Réaction, inflammation, douleur, œdème et phlébite au site d'injection

Investigations :

Fréquent : Augmentation de l'amylasémie, augmentation de l'urée sanguine

Cf RCP pour la description de certains effets indésirables (Effets de classe des antibiotiques, Effets de classe des tétracyclines).

4.2. Données d'utilisation en pratique réelle (Protocole 3074A1-4448). Etude non publiée

Le laboratoire a présenté une étude prospective observationnelle décrivant l'efficacité, la tolérance et les modalités d'utilisation de la tigécycline dans 26 services français de réanimation. Cent cinquante six patients adultes (64,1% hommes, âge moyen= 60 ans) ont été inclus dans l'étude et ont reçu de la tigécycline essentiellement pour une infection intra-abdominale (56,4% ; dont péritonite généralisée 69,3%, péritonite localisée 17,7% et abcès 22,1%), suivie par une autre infection (35,9% ; avec une localisation pulmonaire dans 67,9% des cas) et une infection de la peau et des tissus mous (18,6%). Les pathologies sous-jacentes les plus fréquentes étaient l'immunodépression (33,3%), le diabète (19%) et l'insuffisance rénale chronique (10%). La tigécycline était prescrite en première intention chez 73 patients (46,8%), en 2nde intention chez 72 patients (46,2%) et en 3^{ème} intention chez 11 patients (7,1%). Dans la majorité des cas (67,3%), la tigécycline était prescrite en association, principalement avec un aminoside (26%), une pénicilline (16%) et une fluoroquinolone (10%). Les principaux motifs de prescription étaient une infection polymicrobienne (55,1%) ou à germes multirésistants suspectés ou identifiés (40,4%), une insuffisance rénale (17,9%), plusieurs sites infectés (15,4%), un échec préalable (12%). Les germes les plus fréquemment isolés au début du traitement étaient les cocci à Gram positif (50%, 78/127) et les entérobactéries (50%, 78/127 ; principalement *E. coli* 28,2%), suivis par d'autres pathogènes (20,5% ; dont *S. maltophilia* 5,1% et *P. aeruginosa* 3,8%) et les anaérobies (9%, 14/127).

En termes de sévérité, le score Mac Cabe⁶ a montré que la majorité des patients (65,8%) n'avaient pas de pathologie fatale ; 8,4% avaient une pathologie considérée comme fatale à moins d'un an et 25,8% entre 1 et 5 ans.

La durée moyenne du traitement par la tigécycline a été de 10,2 ± 8,8 jours (étendue : 1,0 – 78,0 jours). Le traitement par la tigécycline a été arrêté prématurément chez 66 (42%) patients principalement en raison d'une souche résistante (8,3%), un échec clinique (9,0%), une désescalade (12,8%), un décès (9,0%) ou une nouvelle infection (2,6%).

Efficacité

A la fin du traitement, le taux de succès clinique (guérison) a été de 59,6% (93/156), IC 95% [51,5 ; 67,4]. Un échec a été rapporté chez 18% (28/156), dont 4 décès et 12 cas où la persistance des signes cliniques initiaux a nécessité la modification de l'antibiothérapie. Le taux de succès globale (7 jours après la fin du traitement ou à la fin de l'hospitalisation) a été de 53% (77/145), IC 95% [44,6 ; 61,4].

Tolérance

Parmi les 156 patients exposés à la tigécycline, 36 (23,1%) ont eu au moins un événement indésirable (EI), dont 26 patients (16,7%) avec au moins un EI grave. Les EI les plus fréquents ont été : défaillance multiviscérale (5,8%), choc septique (3,8%), vomissement/nausée et cholestase (1,9%) ; les autres EI ont été reportés avec une incidence globale ≤ 1,3%.

Il y a eu 18 décès dans l'étude (11,5%) : 16 patients (10,3%) sont décédés en raison d'un EI à la fin du traitement ; il y a eu 2 décès supplémentaires après la fin du traitement et l'un d'entre eux a été considéré comme éventuellement lié au traitement.

Conclusion des auteurs

Cette étude observationnelle décrit l'utilisation de la tigécycline dans les services de réanimation et confirme que cet antibiotique pourrait être une option intéressante pour traiter les infections intra-abdominales compliquées (et à une moindre mesure les infections compliquées de la peau et des tissus mous), spécifiquement causées par les entérobactéries (*E. coli*) et les cocci à Gram positif. Aucune nouvelle préoccupation majeure de sécurité d'emploi n'a été identifiée.

⁶ Score prédictif de mortalité servant notamment en réanimation : selon la pathologie sous-jacente la durée de survie du patient est évaluée : à moins d'un an (Mac Cabe 3), entre 1 et 5 ans (Mac Cabe 2), pathologie non fatale ou à plus de 5 ans (Mac Cabe 1) ou absence de pathologie (Mac Cabe 0).

4.3. Conclusion

Les nouvelles études de phases III et IV (études 316, 315, 400 et 900) réalisées dans les infections intra-abdominales compliquées (IIAC) ainsi que dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) ont porté essentiellement, comme les études précédentes, sur des populations atteintes d'infections de gravité modérée à faible.

Dans l'étude 316, réalisée chez des patients asiatiques atteints d'IIAC, les taux de guérison clinique ont été de 81,7% (49/60) pour la tigécycline versus 90,9% (50/55) pour l'imipénème (différence : -9,2 ; IC 95% [-23,4 ; 4,9]). Bien que cette étude n'ait pas été conçue avec la puissance statistique nécessaire pour tester la non-infériorité de la tigécycline versus l'imipénème, ce résultat suggère une moindre efficacité de la tigécycline dans la population étudiée.

Dans deux autres études de méthodologies similaires (étude 315 et 400), réalisées chez des patients atteints d'IIAC, la tigécycline a été non-inférieure (seuil de non-infériorité = -15%) à l'association ceftriaxone plus métronidazole. Les taux de guérison clinique ont été :

- étude 315 : 81,8% (162/198) pour la tigécycline versus 79,4% (150/189) pour l'association ceftriaxone / métronidazole (différence 2,4 ; IC 95% [- 5,6 ; 10,5])
- étude 400 : 70,4% (133/189) pour la tigécycline versus 74,3% (139/187) pour l'association ceftriaxone / métronidazole (différence -4,0 ; IC 95% [-13,1 ; 5,1])

Les réponses cliniques observées dans l'étude 400 ont toutefois été inférieures à celles observées dans l'étude 315. Seule l'étude 315 a atteint la marge de non-infériorité à -10% préconisée dans les recommandations du CHMP sur l'évaluation des antibactériens⁵.

Dans l'étude 900, réalisée chez des patients atteints d'ICPM, la tigécycline a été non-inférieure (seuil de non-infériorité = - 15%) à l'association ampicilline-sulbactam ou amoxicilline-acide clavulanique, avec des taux de guérison de 77,5% (162/209) dans le groupe tigécycline versus 77,6% (152/196) dans le groupe comparateur (IC 95% de la différence [-8,7 ; 8,6]).

Globalement, le profil d'efficacité et de tolérance observé dans ces nouvelles études avec la tigécycline est similaire à celui observé lors des précédentes études.

Dans l'ensemble des études de phases III et IV menées dans les indications de l'AMM, la tigécycline n'a pas été plus efficace que les comparateurs étudiés avec notamment des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) très fréquents. Le taux de décès a été de 2,3% (52/2216) chez les patients traités par tigécycline et 1,5% (33/2206) chez les patients traités par les comparateurs. Les données d'efficacité et de tolérance chez les patients atteints d'infections sévères ou dues à des bactéries multirésistantes et chez les patients ayant des pathologies sous-jacentes sévères restent encore limitées.

Une analyse de la mortalité, à partir de 13 études cliniques de phase III ou IV conduites depuis août 2001 dans les indications validées et non validées par l'AMM, a montré un taux plus élevé de décès chez les patients traités par la tigécycline que chez les patients traités par les comparateurs (3,9% versus 2,9% ; différence globale du risque absolu de décès de 1% (IC à 95% : [0,2 ; 1,8]). Les causes de cette surmortalité n'ont pas été identifiées mais une moindre efficacité de la tigécycline ne peut être exclue.

En conséquence, le CHMP a recommandé des mesures visant à minimiser le risque d'issue fatale chez les patients sensibles ou gravement malades. Ces mesures comprennent :

- des modifications du RCP :
 - pour y indiquer que TYGACIL ne doit être utilisé chez l'adulte que dans les indications approuvées et en l'absence d'alternatives thérapeutiques appropriées,
 - pour mettre en garde contre une possible surmortalité et la nécessité de surveiller étroitement les patients et de mettre en place une alternative thérapeutique en cas de surinfection.
- une mise en œuvre d'un plan de minimisation du risque, en particulier des surinfections, des échecs de traitement et l'utilisation hors-AMM,
- une mise en place d'une étude de sécurité.

La restriction d'indication est cohérente avec l'avis précédent de la Commission de la transparence (avis du 18 octobre 2006).

La Commission de la transparence prend acte des nouvelles données dans le cadre de la réévaluation du SMR.

5.1. Service médical rendu

Les nouvelles données présentées ne sont pas de nature à modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence (avis du 18 octobre 2006) :

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.

Dans les deux indications, 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.

Il existe des alternatives, y compris pour les germes multi-résistants (SARM — et à un moindre degré sur les VRE et certaines entérobactéries).

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 **reste important** dans les seules situations cliniques restreintes que sont les infections de la peau et des tissus mous et les infections intra-abdominales dans leurs formes cliniques compliquées, à germes sensibles à la tigécycline et lorsque les alternatives thérapeutiques sont jugées inappropriées.

5.2. Amélioration du service médical rendu

Sans objet

5.3. 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.

Dans les indications de l'AMM, TYGACIL doit être réservé aux patients requérant un traitement par voie intra-veineuse, en cas d'infections à bactéries sensibles à la tigécycline et lorsque les alternatives thérapeutiques sont jugées inappropriées.

5.4. Population cible

Le nombre de patients susceptibles de recevoir TYGACIL est restreint compte tenu du pourcentage assez faible de patients éligibles à ce traitement (formes cliniques compliquées à germes sensibles à la tigécycline et lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique).

Au sein du marché des antibiotiques, TYGACIL représente 14 365 Journées de traitement en cumul mobile annuel (source Gers Hop Avril 2011). La durée moyenne de traitement avec TYGACIL étant d'environ 10 jours, le nombre de patients actuellement traités par TYGACIL est estimé à environ 1400 patients par an⁷. Cette estimation ne permet pas de distinguer les prescriptions dans les indications validées des prescriptions hors-AMM. A titre indicatif, selon les résultats d'une étude d'utilisation de TYGACIL en Europe réalisée sur 23 714 patients hospitalisés en 2008, 38,7 % des patients ont été traités dans des indications de l'AMM et 61,4 % hors-AMM⁸.

Par extrapolation, le nombre de patients traités par TYGACIL dans les indications de l'AMM pourrait être estimé à environ 500.

5.5. Recommandations de la commission de la transparence

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

⁷ Estimation faite par la firme

⁸ Source : Dossier transparence. Fréquence d'utilisation hors AMM rapportée par la firme. Les données proviennent de la base de données Arlington Medical Resources (AMR) mise en place pour assurer un suivi de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital dans cinq pays européens (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni).