

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
20 juillet 2016***Date d'examen par la Commission : 20 juillet 2016****tigécycline*****TYGACIL 50 mg, poudre pour solution pour perfusion**
B/10 flacons en verre de 50 mg (CIP : 34009 567 032 03)

Laboratoire PFIZER

Code ATC	J01AA12 (antibiotique d'un sous-groupe au sein des tétracyclines : les glycylicyclines)
Motif de l'examen	Extension d'indication aux <u>enfants âgés de 8 ans et plus</u>.
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« TYGACIL est indiqué chez l'adulte et l'enfant âgé de 8 ans et plus dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) : <ul style="list-style-type: none">• infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM), à l'exclusion des infections du pied chez les patients diabétiques (voir rubrique 4.4 du RCP)• infections intra-abdominales compliquées (IIAC). TYGACIL ne doit être utilisé qu'en l'absence d'antibiothérapie alternative appropriée (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP) ».

SMR	Important dans l'extension d'indication aux enfants âgés de 8 ans et plus, 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 en l'absence d'alternative thérapeutique adaptée.
ASMR	Compte tenu de : <ul style="list-style-type: none"> - son large spectre d'activité, incluant des bactéries à Gram (+) et à Gram (-) résistantes à plusieurs antibiotiques, - mais de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique et de la tolérance chez l'enfant, notamment dans les infections sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, la Commission considère que TYGACIL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge.
ISP	En l'état actuel des données, TYGACIL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans les indications de l'AMM (« Infections compliquées de la peau et des tissus mous » et « infections intra-abdominales compliquées »), les options thérapeutiques disponibles sont les antibiotiques de la classe des bêta-lactamines, des quinolones, des macrolides, des glycopeptides, des aminosides, des synergistines, voire la colistine (cf. rubrique 5). TYGACIL doit être réservé aux patients requérant un traitement par voie intraveineuse, en cas d'infections à bactéries multi-résistantes sensibles à la tigécycline et en l'absence d'alternative adaptée.
Recommandations	Compte tenu des caractéristiques du produit et des incertitudes actuelles sur l'efficacité clinique et la tolérance en cas d'infections sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique. La Commission souhaite être destinataire des données de suivi sur la tolérance dans le cadre du PGR dès que celles-ci seront disponibles.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date de l'AMM initiale : 24 avril 2006 (procédure centralisée). Date de l'AMM pour l'extension d'indication : 28 mai 2015.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	2015 J Anti-infectieux à usage systémique J01 Antibactérien à usage systémique J01A Tétracyclines J01 AA Tétracyclines J01 AA12 Tigécycline

02 CONTEXTE

La tigécycline est un antibiotique bactériostatique, dérivé semi-synthétique de la minocycline, avec un large spectre d'activité antibactérienne, incluant des bactéries à Gram (+) et à Gram (-) résistantes à plusieurs antibiotiques dont *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline (SPRP), entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) et *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* productrices de β -lactamase à spectre étendu (BLSE).

L'AMM initiale de TYGACIL (24 avril 2006) était limitée chez l'adulte au traitement des « Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) » et des « Infections intra-abdominales compliquées (IIAC) ».

Dans son avis initial (demande d'inscription collectivités, octobre 2006), la Commission de la transparence (CT) avait conclu que le SMR de TYGACIL était important, mais qu'il n'apportait pas d'ASMR dans la prise en charge en raison 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, la CT avait considéré que TYGACIL serait plus particulièrement réservé aux patients requérant un traitement par voie intraveineuse, en cas d'infections à bactéries multi-résistantes sensibles à la tigécycline et lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique.

Le 30 novembre 2011, la Commission de la Transparence (CT) a réévalué le SMR de TYGACIL suite à une alerte de pharmacovigilance portant sur une augmentation de la mortalité observée au cours des études cliniques réalisées dans des indications validées et des indications non validées par l'AMM et ayant conduit à restreindre l'AMM de TYGACIL « au traitement des ICPTM (à l'exclusion des infections du pied chez les patients diabétiques) et des IIAC, qu'en l'absence d'antibiothérapie alternative appropriée ». La CT a conclu que la restriction d'AMM était cohérente avec son avis précédent et que le SMR de cette spécialité restait 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 ».

En mai 2015, TYGACIL a obtenu une extension d'indication en pédiatrie (à partir de 8 ans), sur la base d'études de pharmacocinétiques ayant permis de définir les doses de tigécycline permettant d'atteindre des expositions similaires à l'adulte traité par tigécycline. L'efficacité et la tolérance en pédiatrie sont extrapolées des données cliniques chez l'adulte.

Le présent dossier concerne une demande d'inscription aux collectivités en pédiatrie dans les mêmes conditions que les patients adultes.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Tygacil® est indiqué chez l'adulte et l'enfant âgé de 8 ans et plus dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) :

- infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM), à l'exclusion des infections du pied chez les patients diabétiques (voir rubrique 4.4 du RCP)
- infections intra-abdominales compliquées (IIAC).

Tygacil® ne doit être utilisé qu'en l'absence d'antibiothérapie alternative appropriée (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP).

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

04 POSOLOGIE, MISES EN GARDES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

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 (y compris pédiatriques) avec une insuffisance hépatique sévère (score Child Pugh C), la dose de Tygacil® doit être réduite de 50 %. La dose adulte 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 5.2 du RCP).

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

Tygacil est réservé aux patients âgés de 8 ans et plus après consultation d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses.

Enfants âgés de 8 à < 12 ans : 1,2 mg/kg de tigécycline toutes les 12 heures par voie intraveineuse jusqu'à une dose maximale de 50 mg toutes les 12 heures pendant 5 à 14 jours.

Adolescents âgés de 12 à < 18 ans : 50 mg de tigécycline toutes les 12 heures pendant 5 à 14 jours.

Enfants âgés de moins de 8 ans : Tygacil® ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 8 ans en raison de l'absence de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité dans cette tranche d'âge et du fait du risque de coloration des dents (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). »

Mode d'administration :

Tygacil est administré uniquement par perfusion intraveineuse de 30 à 60 minutes (voir rubriques 4.4 et 6.6 du RCP).

La tigécycline doit de préférence être administrée par perfusion de 60 minutes chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.4 du RCP).

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.

Dans les essais cliniques menés chez des patients ayant une infection intra-abdominale compliquée, un retard de cicatrisation de la plaie chirurgicale a été associé à une surinfection. Un patient chez qui est constaté un retard de cicatrisation doit être surveillé afin de détecter une surinfection (voir rubrique 4.8 du RCP).

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 du RCP).

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 du RCP).

La structure des antibiotiques du groupe des glycylycyclines 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 du RCP).

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 du RCP). 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 (58,6 %),

suivie des abcès majeurs (24,9 %). N'ont pas été inclus les patients ayant une pathologie sous-jacente sévère, tels les immuno-déprimés, les patients avec ulcère de decubitus 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 (25,8 %), maladie vasculaire périphérique (10,4 %), toxicomanie intraveineuse (4,0 %) et infection par le VIH (1,2 %), était restreint. L'expérience est aussi limitée dans le traitement des patients avec bactériémie concomitante (3,4 %). 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 du RCP).

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 (50,3 %), suivie par d'autres infections moins fréquemment rapportées telles que les cholécystites compliquées (9,6 %), les perforations intestinales (9,6 %), les abcès intra-abdominaux (8,7 %), les perforations d'ulcère gastrique ou duodéal (8,3 %), les péritonites (6,2 %) et les complications de diverticulite (6,0 %). Parmi ces patients, 77,8 % avaient une péritonite constatée en per opératoire. Les patients ayant une pathologie sous-jacente sévère, tels que les patients immunodéprimés, les patients avec un score APACHE II > 15 (3,3 %) ou avec des abcès intra-abdominaux multiples constatés chirurgicalement (11,4 %) étaient en nombre limité. L'expérience chez les patients présentant une bactériémie concomitante est également restreinte (5,6 %). 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 du RCP).

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 du RCP).

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 du RCP).

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 du RCP).

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 du RCP).

Population pédiatrique

L'expérience clinique avec l'utilisation de la tigécycline dans le traitement des infections chez les patients pédiatriques âgés de 8 ans et plus est très limitée (voir rubriques 4.8 et 5.1 du RCP). Par conséquent, l'utilisation chez l'enfant doit se limiter aux situations cliniques où aucun autre antibiotique n'est disponible.

Les nausées et les vomissements sont des effets indésirables très fréquents chez l'enfant et l'adolescent (voir rubrique 4.8 du RCP). Une attention particulière doit être accordée au risque de déshydratation. La tigécycline doit de préférence être administrée par perfusion de 60 minutes chez les patients pédiatriques.

Les douleurs abdominales sont fréquemment rapportées chez l'enfant et chez l'adulte. Les douleurs abdominales peuvent évoquer une pancréatite. En présence d'une pancréatite, le traitement par tigécycline doit être interrompu.

Les tests de la fonction hépatique, les paramètres de coagulation, les paramètres hématologiques, l'amylase et la lipase doivent être surveillés avant l'instauration du traitement par tigécycline et régulièrement pendant le traitement.

Tygacil ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 8 ans en raison de l'absence de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité dans cette tranche d'âge et parce que la tigécycline peut être associée à une coloration définitive des dents (voir rubriques 4.2 et 4.8 du RCP).

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Dans les indications de l'AMM (« Infections compliquées de la peau et des tissus mous » et « infections intra-abdominales compliquées »), l'utilisation des antibiotiques chez l'enfant est largement extrapolée des résultats observés chez l'adulte. Le traitement repose sur des antibiotiques adaptés aux bactéries identifiées ou probables. Il y a de nombreux choix possibles, dépendant des bactéries et de leur niveau de résistance.

05.1 Infections de la peau et des tissus mous

Les infections de la peau et des tissus mous sont constituées d'entités cliniques très différentes dont les conditions de survenue, la prise en charge thérapeutique et le pronostic sont variables depuis l'ulcère, les plaies infectées, les abcès, l'érysipèle et les plaies du pied diabétique, aux formes les plus graves de dermohypodermes bactériennes et de fasciites nécrosantes.

5.1.1 Caractérisation des infections de la peau et des tissus mous

La notion d'« infection compliquée » fait référence aux recommandations de la Food and Drug Administration¹ et concerne les infections impliquant les tissus mous profonds ou nécessitant une intervention chirurgicale (ulcères infectés, brûlures, abcès majeurs) ou celles associées à une maladie sous-jacente compliquant la réponse thérapeutique (patients diabétiques, immunodéprimés ou polyvasculaires par exemple). Les infections superficielles, les abcès dans les zones anatomiques comme la région rectale sont également considérées comme des infections compliquées. Ces définitions ont été revues en 2010² pour laisser la place à la notion d'« infection aiguë » de la peau et des structures cutanées, impliquant une notion de surface cutanée minimale atteinte (rougeur, œdème et/ou induration d'une surface minimale de 75 cm²) associée à des signes généraux ou à une atteinte ganglionnaire (cf. annexe : évolution de la terminologie).

Le caractère de gravité de cette pathologie se situe entre l'érysipèle hospitalisé (mortalité < 0,5%) et la fasciite nécrosante, véritable urgence médico-chirurgicale s'accompagnant d'une morbidité et d'une mortalité importantes (mortalité de l'ordre de 30%).

Une conférence de consensus de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française et la Société Française de Dermatologie a défini en 2000 trois types de lésions en fonction du type et

¹ Uncomplicated and complicated skin and skin structure infections-developing antimicrobial drugs for treatment-Guidance for Industry – FDA July 1998. Disponible sur : <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/2566dft.pdf>

² Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment. Disponible sur : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071185.pdf>

de la profondeur des tissus atteints (depuis l'extérieur : l'épiderme, le derme, le tissu sous-cutané puis les fascias et les muscles) :

- la dermohypodermite bactérienne (DHB) ou érysipèle [cellulitis ou erysipelas pour les anglo-saxons] ; il n'existe pas de nécrose et les lésions n'atteignent pas l'aponévrose superficielle ;
- la dermohypodermite bactérienne nécrosante (DHBN) [necrotizing cellulitis], classiquement intitulée « cellulite » par les cliniciens français ; elle associe une nécrose du tissu conjonctif et du tissu adipeux, mais sans atteinte de l'aponévrose superficielle ;
- la fasciite nécrosante (FN) [necrotizing fasciitis] dans laquelle la nécrose dépasse l'aponévrose superficielle avec des atteintes plus ou moins profondes des fascias intermusculaires et des muscles.

Les myonécroses et les gangrènes gazeuses entrent dans le cadre des DHBN ou de la FN.

5.1.2 Traitement des infections de la peau et des tissus mous

Le streptocoque et le staphylocoque (résistant ou non à la méticilline) sont les germes les plus fréquemment impliqués. Dans le cas d'une infection nosocomiale, le staphylocoque est le pathogène le plus fréquent, avec une grande fréquence du SARM.

A ce jour, il n'existe pas de recommandation française concernant la prise en charge des infections de la peau et des tissus mous. La conférence de consensus de 2000 concerne uniquement la prise en charge de l'érysipèle et de la fasciite nécrosante³ (cf. tableau 1).

Parmi les trois types d'atteintes infectieuses cutanées et des tissus mous, seules les DHBN et les FN sont régulièrement prises en charge en réanimation⁴.

Traitement-type des infections staphylococciques

D'une manière générale, quel que soit le type d'infection, le traitement des infections staphylococciques sensibles à la méticilline est le drainage chirurgical, le débridement ou l'incision, accompagnés d'un traitement antibiotique anti-staphylococcique de type pénicilline résistante aux pénicillinases et céphalosporine.

L'émergence des infections causées par des SARM, nécessite un traitement antibiotique efficace sur ce germe de type glycopeptide (vancomycine, teicoplanine), synergistine (quinupristine-dalfopristine), oxazolidinones (linézolide) ou lipopetide cyclique (daptomycine)⁵. La vancomycine reste encore le traitement de première ligne des infections à SARM, aucun autre agent antimicrobien n'ayant démontré une efficacité supérieure.

Traitement de l'érysipèle

L'érysipèle est une dermohypodermite aiguë essentiellement due à *Streptococcus pyogenes* (streptocoque bêta hémolytique du groupe A).

Devant l'érysipèle typique, sans signes de gravité, un traitement oral à domicile est possible sous surveillance médicale.

Une hospitalisation est indispensable en cas de signes généraux marqués, de complications locales, de comorbidités, ou d'absence d'amélioration après 72h de traitement. Les antibiotiques utilisables en première intention sont toujours les β -lactamines, actives contre *S. pyogenes*. L'amoxicilline et la pénicilline G sont les antibiotiques de référence. En cas d'hospitalisation, le traitement est parentéral. L'obtention de l'apyrexie permet le passage à une antibiothérapie orale jusqu'à disparition des signes locaux, avec une durée totale de traitement comprise entre 10 et 20 jours.

³ Société de pathologie infectieuse de la langue Française et société Française de dermatologie. Conférence de consensus. Erysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge. Med mal infect 2000 ;30 : 241-5.

⁴ Gauzit R. Infections cutanées graves : définitions, caractéristiques cliniques et microbiologiques. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2006; 25 : 967-970.

⁵ Dryden S et al. Skin and soft tissue infection: microbiology and epidemiology. International Journal of Antimicrobial Agents 2009 ; 34 S1 :S2-S7

Les alternatives aux β -lactamines, en cas d'allergie, sont la pristinamycine, la clindamycine ou un glycopeptide.

Dermohypodermite bactérienne nécrosante et fasciite nécrosante

Les cellulites aiguës ou fasciites nécrosantes des membres sont habituellement provoquées par des streptocoques A ou autres bêta-hémolytiques (groupe C ou G) : elles peuvent survenir à la suite d'une lésion minime du revêtement cutané par microtraumatisme ou de lésions chroniques (ulcère, intertrigo) et leur extension peut être favorisée par l'administration intempestive d'anti-inflammatoires.

La pénicilline est l'antibiotique de premier choix, associée à un traitement chirurgical de débridement et d'excision des zones nécrotiques. Chez les diabétiques, un antibiotique anti-staphylococcique est indiqué. Lors des cellulites post-opératoires, les germes varient en fonction du foyer opératoire. Dans les cellulites abdominales et périnéales, il faut tenir compte de germes anaérobies d'origine digestive et d'entérobactéries. Les gangrènes gazeuses vraies succèdent à une plaie souillée par des *Clostridium* ou de façon apparemment spontanée chez des malades cancéreux ou immunodéprimés.

Ces germes restent sensibles à la pénicilline G, mais il peut être utile d'y associer la clindamycine en raison de son effet antitoxinique. Dans tous les cas, le traitement médicochirurgical doit être conduit en urgence.

Tableau 1. Principales recommandations de traitements antibiotiques dans les infections de la peau et des tissus mous

Infections de la peau et des tissus mous en général	Conférence d'experts : Associations d'antibiotiques ou monothérapie en réanimation chirurgicale et en chirurgie (1999)	Le traitement probabiliste comporte généralement une association antibiotique
Erysipèle	Conférence de consensus Erysipèle et fasciite nécrosante (2000)	Traitement anti - streptococcique Famille des bêta-lactamines Révision du traitement en cas de non amélioration ou aggravation.
Dermo-hypodermite bactérienne nécrosante et fasciite nécrosante (DHBN-FN)	Conférence de consensus Erysipèle et fasciite nécrosante (2000)	Urgences médico-chirurgicales Choix du traitement dépend de la localisation : - membres et région cervico-faciale : amoxicilline-acide clavulanique (2g x 3/j) + gentamicine ou nétilmicine (5mg/kg/j) - gangrène périnéale communautaire : C3G + métronidazole ou amoxicilline-acide clavulanique + gentamicine ou nétilmicine - gangrène postopératoire : pipéracilline-tazobactam (16g/j) ou imipénem (1g x 3/j) + amikacine (20mg/kg/j) Toujours en association avec un antibiotique actif vis à vis des espèces anaérobies

05.2 Infections intra-abdominales compliquées

Les infections intra-abdominales sont une des urgences digestives les plus fréquentes et une des premières causes de choc septique. Elles constituent un mélange d'infections de conditions de survenue et de pronostic très différents, et sont avant tout des péritonites ainsi que des abcès localisés secondaires à la perforation d'un organe creux. Le pronostic est très dépendant de la rapidité de la mise en route d'un traitement médico-chirurgical efficace mais dépend aussi du terrain sur lequel ce type d'infection se développe. Les espèces bactériennes les plus fréquemment responsables sont les bacilles aérobies à Gram(-) (en particulier les entérobactéries, notamment *Escherichia coli*), les anaérobies (notamment *Bacterioides fragilis*) et à moindre degré les cocci Gram(+) aérobies (notamment les entérocoques).

L'antibiothérapie probabiliste, associée à la chirurgie lorsqu'elle est nécessaire, doit tenir compte de ces cibles.

Dans les péritonites communautaires de l'adulte, plus de 75% des entérobactéries isolées sont sensibles à l'association fixe amoxicilline/acide clavulanique (AMC). Les souches résistantes à l'AMC restent sensibles dans 90 à 100 % des cas aux aminosides et aux C3G. En France, la

prévalence des entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu (EBLSE) dans les prélèvements des péritonites communautaires de l'adulte est faible et ne doit pas être prise en compte dans le traitement initial. En première intention et dans les formes peu sévères, le traitement probabiliste doit cibler les entérobactéries et les germes anaérobies, en utilisant les schémas thérapeutiques suivants : amoxicilline/acide clavulanique + gentamicine ou céfotaxime ou céftriaxone + imidazolés. En cas d'allergie avérée aux bêta-lactamines, la lévofloxacine + gentamicine + métronidazole ou, **en l'absence de toute autre alternative thérapeutique, la tigécycline**. Dans les formes graves (en cas de choc septique ou sepsis sévère), la pipéracilline/tazobactam \pm gentamicine peut être utilisée⁶.

Les infections intra-abdominales associées aux soins nécessitent, du fait de la multirésistance possible des bactéries, des associations de type pipéracilline/tazobactam + aminoside (en l'absence de facteurs de risque de BMR) ou carbapénème + aminoside (si risque de BMR ou choc septique associé). En cas de facteurs de risque d'IIA à entérocoque résistant à l'ampicilline (pathologie hépatobiliaire, transplanté hépatique, antibiothérapie en cours), il faut probablement choisir une antibiothérapie probabiliste active contre ces germes (vancomycine **voire tigécycline**). En cas d'allergie avérée aux β -lactamines, les associations suivantes peuvent être utilisées : ciprofloxacine + amikacine + métronidazole + vancomycine ; aztréonam + amikacine + vancomycine + métronidazole ; **en l'absence d'alternative thérapeutique tigécycline + ciprofloxacine**⁶.

Recommandations pour les infections intra-abdominales en pédiatrie⁶

La littérature est peu abondante, et souvent de mauvaise qualité. Les données ne permettent pas de recommander une antibiothérapie plutôt qu'une autre. Néanmoins, il est fondamental en première intention de choisir un antibiotique actif sur les bacilles à Gram négatif et les germes anaérobies comme l'association amoxicilline/acide clavulanique ou pipéracilline/ tazobactam. La connaissance de l'écologie bactérienne locale des *Escherichia coli* (résistance à l'amoxicilline/acide clavulanique) pourra orienter ce choix. La toxicité otologique des aminosides chez des enfants ne doit pas être méconnue. L'utilisation en première intention des carbapénèmes est à proscrire, du fait du risque de l'émergence de résistance, et a fortiori l'ertapénème du fait de son inefficacité sur *Pseudomonas aeruginosa* et les entérocoques.

En cas de présence de facteurs de gravité (défaillance viscérale, comorbidités), ou en cas d'échec thérapeutique, il faut prendre en compte *Pseudomonas aeruginosa*.

05.3 Couverture du besoin thérapeutique

Pour les cocci à Gram positif aérobies, il existe un besoin thérapeutique, en particulier pour le traitement des infections à SARM et à entérocoques résistants à la vancomycine. Le besoin thérapeutique est actuellement couvert par quelques antibiotiques d'utilisation complexe : glycopeptides (vancomycine, teicoplanine), synergistines (quinupristine-dalfopristine), oxazolidinones (linézolide), lipopeptides cycliques (daptomycine). La vancomycine est le traitement de référence.

De même pour les bactéries à Gram négatif aérobies, l'émergence de résistance (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*) est un problème préoccupant. Le besoin thérapeutique est actuellement couvert par les antibiotiques de la classe des β -lactamines, des fluoroquinolones et des aminosides. Cependant, certaines entérobactéries (en particulier *Enterobacter aerogenes*, *E. coli* et *K. pneumoniae*) sont capables de produire des bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) les rendant résistantes à la plupart des β -lactamines, à l'exception des carbapénèmes. Les résistances acquises aux carbapénèmes sont rares, mais sont de plus en plus identifiées en France depuis 2009. Elles concernent en général des souches de *K. pneumoniae* (ou plus

⁶ Prise en charge des infections intra-abdominales. Recommandations d'experts. P. Montravers, H. Dupont, M. Leone, J-M Constantin, P-M Mertes, P-F Laterre, et al. SFAR, 2015.

rarement *E. coli*) productrices de carbapénémases, parfois à l'origine d'épidémies dans certains hôpitaux français. Les possibilités thérapeutiques sont alors très restreintes, en raison d'une résistance à quasiment tous les antibiotiques de la famille des β -lactamines. Dans ces situations, des antibiotiques comme la colistine (voire la tigécycline) restent l'une des seules possibilités thérapeutiques.

Ces entérobactéries multirésistantes font l'objet d'une surveillance particulière en France. Le Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 souligne l'importance de réduire la pression sélective des classes d'antibiotiques les plus génératrices de résistances à savoir les carbapénèmes, les quinolones et les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G).

Dans les indications de l'AMM, TYGACIL est une option au besoin thérapeutique identifié, chez les patients requérant un traitement par voie intraveineuse, en cas d'infections à bactéries multi-résistantes sensibles à la tigécycline et lorsque les alternatives thérapeutiques sont jugées inappropriées. La tigécycline est active sur les SARM et les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) ; ainsi que sur les entérobactéries y compris BLSE, mais ni sur les *Proteae* (*Proteus sp.* et *Morganella sp.*) ni sur *Pseudomonas sp.*

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

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

Les antibiotiques de première ligne dans les indications de l'AMM, sont : les bêta-lactamines, les quinolones, les macrolides, les glycopeptides, les aminosides, les oxazolidinones, les synergistines, voire la colistine.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

TYGACIL doit être utilisé lorsque l'absence d'alternative thérapeutique est constatée. Dans cette situation il n'a pas de comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger

Etats-Unis d'Amérique : 15 juin 2005

Canada : 14 septembre 2006

Australie : 14 mai 2008

► Prise en charge

Selon le laboratoire, l'usage de TYGACIL poudre pour solution pour perfusion est limité à l'hôpital dans les pays européens, au Canada et aux Etats-Unis d'Amérique.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	18 octobre 2006 (Inscription collectivités)
Indication	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infections compliquées de la peau et des tissus mous ▪ Infections intra-abdominales compliquées.
SMR	Important
ASMR (libellé)	« 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	« Dans les indications de l'AMM, TYGACIL serait plus particulièrement réservé aux patients requérant un traitement par voie intraveineuse, en cas d'infections à bactéries multi-résistantes sensibles à la tigécycline et notamment lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique ».
Population cible	« 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) ».

Date de l'avis (motif de la demande)	30 novembre 2011 : 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).
Indication	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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.
SMR (libellé)	« 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. »
ASMR (libellé)	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	« Dans les indications de l'AMM, TYGACIL doit être réservé aux patients requérant un traitement par voie intraveineuse, en cas d'infections à bactéries sensibles à la tigécycline et lorsque les alternatives thérapeutiques sont jugées inappropriées ».
Population cible	<p>« 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.</p> <p>Par extrapolation, le nombre de patients traités par TYGACIL dans les indications de l'AMM pourrait être estimé à environ 500 ».</p>

7 Estimation faite par le laboratoire

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).

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune étude clinique n'a évalué l'efficacité et la tolérance de la tigécycline dans le traitement des ICPTM et des IIAC chez des populations pédiatriques.

L'AMM a été obtenue sur la base d'études pharmacocinétiques (une étude de dose unique 3074A1-110-US et une étude de doses multiples 3074K4-2207-WW) ayant permis de définir les schémas posologiques de tigécycline permettant d'atteindre des expositions similaires à l'adulte traité par tigécycline.

A l'issue des simulations, les schémas posologiques retenus par l'AMM sont :

- enfants âgés de 8 à 11 ans : 1,2 mg/kg toutes 12 heures, par voie intraveineuse, jusqu'à une dose maximale de 50 mg de tigécycline toutes les 12 heures, pendant 5 à 14 jours ;
- adolescents âgés de 11 à 18 ans : 50 mg de tigécycline toutes les 12 heures, pendant 5 à 14 jours.

Une réduction de dose de 50 % est recommandée chez des enfants et adolescents présentant une altération de la fonction hépatique sévère.

L'efficacité et la tolérance en pédiatrie sont extrapolées des données cliniques obtenues chez l'adulte.

Aussi, les conclusions des avis précédents chez l'adulte et les paramètres de pharmacocinétiques, d'efficacité et de tolérance évalués dans la population pédiatrique sont présentées à titre indicatif.

09.1 Rappel des conclusions sur les données cliniques chez l'adulte (selon les avis précédents de la commission de la Transparence)

Avis de la commission de la Transparence du 18 octobre 2006 (Inscription)

« 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.

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 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 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 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. »

Avis de la Commission du 30 novembre 2011 (réévaluation du service médical rendu conformément à l'article R.163-21 du Code de la sécurité sociale.)

Cette réévaluation faisait 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).

« 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 antibactériens.

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. »

09.2 Données cliniques chez les enfants âgés de 8 ans et plus

9.2.1 Pharmacocinétique chez les enfants âgés de 8 ans et plus

Selon le RCP en vigueur, « La pharmacocinétique de la tigécycline a été étudiée dans deux études. La première étude a inclus des enfants âgés de 8 à 16 ans (n=24) qui ont reçu des doses uniques de tigécycline (0,5, 1, ou 2 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 50 mg, 100 mg et 150 mg, respectivement) administrées par voie intraveineuse pendant 30 minutes. La seconde étude a été réalisée chez des enfants âgés de 8 à 11 ans qui ont reçu toutes les 12 heures des doses répétées de tigécycline (0,75, 1, ou 1,25 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 50 mg) administrées par voie intraveineuse pendant 30 minutes. Aucune dose de charge n'a été

administrée durant ces études. Les paramètres pharmacocinétiques sont résumés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Résumé paramètres Cmax et ASC chez les enfants

Moyenne ± Ecart Type de Dose Normalisée de Tigécycline à 1 mg/kg. Cmax et ASC chez les Enfants			
Age (années)	N	Cmax (ng/ml)	ASC (ng•h/ml)*
Dose unique			
8 – 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Doses répétées			
8 - 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000
* dose unique ASC0-∞, doses répétées ASC0-12h			

Chez les adultes, l'ASC0-12h cible après administration de la dose de charge recommandée de 100 mg suivie de 50 mg toutes les 12 heures, était approximativement de 2500 ng•h/mL.

L'analyse pharmacocinétique de population des deux études a identifié le poids corporel comme une covariable de la clairance de la tigécycline chez les enfants âgés de 8 ans et plus. Il est attendu qu'avec un schéma posologique de 1,2 mg/kg de tigécycline toutes les 12 heures (jusqu'à une dose maximale de 50 mg toutes les 12 heures) chez l'enfant âgé de 8 à moins de 12 ans, et de 50 mg toutes les 12 heures chez l'adolescent de 12 à moins de 18 ans, des expositions comparables soient obtenues par rapport à celles observées chez l'adulte traité avec le schéma posologique approuvé.

Des valeurs de Cmax supérieures à celles des patients adultes ont été observées chez plusieurs enfants dans ces études. Par conséquent, la vitesse de perfusion de la tigécycline doit être ajustée avec soin chez l'enfant et l'adolescent. »

9.2.2 Efficacité chez l'enfant

L'efficacité a été analysée de façon descriptive dans l'étude de doses 3074K4-2207-WW, réalisée en ouvert chez 58 enfants, dont 39 âgés de 8 à 11 ans qui avaient une IIAC (n = 24) ou une ICPTM (n = 15), et ayant reçu de la tigécycline à doses multiples croissantes (0,75 mg/kg, 1 mg/kg ou 1,25 mg/kg) en IV pendant au moins 3 jours consécutifs et jusqu'à 14 jours consécutifs maximum, avec la possibilité de poursuivre le traitement par un antibiotique administré par voie orale à partir du quatrième jour.

La guérison clinique a été évaluée entre 10 et 21 jours après l'administration de la dernière dose du traitement.

Au schéma posologique retenu par l'AMM dans cette tranche d'âge (1,25 mg/kg), une guérison clinique a été notée chez 12/16 enfants (10/12 enfants ayant une IIAC et 2/4 enfants ayant une ICPTM). Le résumé de la réponse clinique dans la population en intention de traiter modifiée (mITT) est montré dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Guérison clinique, population mITT

	Dose		
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indication	n/N	n/N	n/N
IIAC	6/6	3/6	10/12
ICPTM	3/4	5/7	2/4
Total	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Ces données doivent être interprétées avec précaution en raison de l'absence de groupe contrôle, du faible nombre d'enfants inclus et de l'absence d'informations sur la gravité des infections traitées et/ou le profil de résistance des germes impliquées. De plus la majorité des patients ont reçu une antibiothérapie concomitante (100% dans les IIAC et 80% dans les ICPTM).

9.2.3 Tolérance chez l'enfant

9.2.3.1 Données issues de l'étude 2207

Dans l'étude 2207 ayant évalué en ouvert des doses multiples de tigécycline chez 58 enfants (population mITT) âgés de 8 à 11 ans atteints d'ICPTM (n = 15), d'IIAC (n = 24) ou de pneumonie communautaire (n = 19), 75,9% (44/58) des patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquents ont été les nausées et les vomissements, avec des pourcentages plus importants dans les groupes ayant reçu les doses plus élevées que dans le groupe ayant reçu la dose la plus faible, suggérant une tolérance dose dépendante : 65,0% des patients du groupe 1,25 mg/kg, 61,9% du groupe 1 mg/kg et 17,6% du groupe 0,75 mg/kg ont eu des nausées ; de même, 55% des patients du groupe 1,25 mg/kg, 52,4% du groupe 1 mg/kg et 29,4% du groupe 0,75 mg/kg ont eu des vomissements. Les nausées et les vomissements ont été jugés liés au traitement dans 37,9% (22/58) et 32,8% (19/58) des cas, respectivement. Un cas d'anorexie, 1 cas de dysgueusie et 1 cas de prurit, liés au traitement ont été également rapportés dans le groupe 1 mg/kg. Des anomalies des paramètres biologiques liées au traitement ont été rapportées chez 7 patients (12,1%). La majorité des nausées et vomissements ont été considérés comme légères à modérées (grades 1 ou 2). Deux cas de vomissements de grade 3 ont été rapportés chez les patients du groupe 1,25 mg/kg et atteints d'une IIAC. Trois patients (5,2%) ont eu des EI graves et 2 (3,4%) ont interrompu le traitement à cause d'un EI (2 cas dans les IIAC, dont 1 patient du groupe 1 mg/kg en raison d'une augmentation de la lipasémie, et 1 patient du groupe 1,25 mg/kg en raison d'une augmentation de l'amylasémie).

9.2.3.2 Données issues du RCP en vigueur

« Des données très limitées de sécurité d'emploi proviennent de deux études de pharmacocinétique (voir rubrique 5.2 du RCP). Aucun événement nouveau ou inattendu relatif à la sécurité d'emploi n'a été observé avec la tigécycline dans ces études.

Dans une étude de pharmacocinétique réalisée en ouvert à dose unique croissante, la sécurité d'emploi de la tigécycline a été évaluée chez 25 enfants âgés de 8 à 16 ans récemment guéris de leurs infections.

Le profil d'effets indésirables de la tigécycline chez ces 25 sujets était globalement comparable avec celui observé chez l'adulte.

La sécurité d'emploi de la tigécycline a également été évaluée dans une étude de pharmacocinétique réalisée en ouvert à doses multiples croissantes, chez 58 enfants âgés de 8 à 11 ans atteints d'ICPTM (n = 15), d'IIAC (n = 24) ou de pneumonie communautaire (n = 19). Le profil d'effets indésirables de la tigécycline chez ces 58 sujets était globalement comparable avec celui observé chez l'adulte, à l'exception des nausées (48,3%), des vomissements (46,6%) et d'une élévation de la lipasémie (6,9%) qui se sont révélés plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte. »

9.2.3.3 Données issues du plan de gestion des risques (PGR)

Les risques important identifiés sont les suivants :

- Thrombocytopenie
- Hépatotoxicité
- Pancréatite
- Anaphylaxie
- Surinfection

Les risques potentiels importants identifiés sont les suivants :

- Allongement du QTc/torsades de pointes
- Diarrhée à *Clostridium difficile* / colite pseudomembraneuse
- Manque d'efficacité

Les informations manquantes sont les suivantes :

- Utilisation chez les enfants < 8 ans
- Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante
- Utilisation chez les patients sous traitement immunosuppresseur

- Utilisation chez les patients ayant une neutropénies

9.2.4 Données d'utilisation chez l'enfant

Pendant le développement clinique de la tigécycline, des patients ont été traités à titre compassionnel. Des données chez 12 patients âgés de moins de 18 ans (11 patients âgées de 12 à 17 ans et un de 3 ans) ont pu être recueillies. Parmi ces 12 patients, 9 étaient des patients atteints de mucoviscidose qui avaient des infections mycobactériennes à *M. abscessus* ou *M. chelonae*. Parmi les 3 autres patients, un avait des lésions disséminées de la peau à *M. chelonae*, un avait une infection des tissus mous et des os de la région sternale à *A. baumannii* et un (âgé de 3 ans) avait une bactériémie à *A. baumannii*.

Doses de tigécycline reçues :

Parmi les patients âgés de 12 à 17 ans :

- 4 ont reçu 25 à 80 mg (dose de 25 à 40 mg une ou 2 fois par jour) ;
- 3 ont reçu 50 mg x 2 / jour ;
- 1 a reçu 100 mg x1/ jour ;
- 1 a reçu 0,5 mg/kg x 2 / jour ;
- et 2 ont reçu une dose inconnue ;
- le patient de 3 ans a reçu 40 mg x 2 (unité non spécifiée), 20 mg x 2 (unité non spécifiée), puis 0,5 mg/kg.

Durée du traitement :

- jusqu'à 3 mois chez 7 patients ;
- de 3 à 6 mois chez un patient ;
- 6 à 12 mois chez un patient ;
- plus de 12 mois chez 2 patients ;
- durée inconnue chez un patient.

Résultat clinique :

- 7 patients ont été considérés s'être améliorés ;
- pour un patient, le résultat clinique n'a pas été déterminé ;
- pour les autres, peu ou pas d'amélioration au niveau des signes et symptômes observés.

Sur la base des données présentées concernant l'usage compassionnel et les données de la littérature, le CHMP a conclu « *qu'il semble que l'utilisation pédiatrique est majoritairement en dehors des indications approuvées chez l'adulte (bactériémie, mucoviscidose, méningite, pneumonie) et à travers tous les âges pédiatriques (le plus jeune âgé de 2,5 mois). Les résultats diffèrent selon l'indication dans laquelle la tigécycline est utilisée, mais suggèrent que la tigécycline a un intérêt potentiel pour traiter des infections graves en l'absence ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques. L'examen de ces données montre également que la tigécycline est habituellement administrée en association à d'autres antibiotiques* ».

09.3 Résumé & discussion

Aucune étude clinique d'efficacité et de tolérance n'a été réalisée chez les enfants de 8 ans et plus. L'AMM a été obtenue sur la base d'études de pharmacocinétiques (une étude de dose unique 3074A1-110-US et une étude de doses multiples 3074K4-2207-WWW) ayant permis de définir les doses de tigécycline permettant d'atteindre des expositions similaires à l'adulte traité par tigécycline.

Sur les études de pharmacocinétique, les schémas posologiques retenus par l'AMM sont :

- enfants âgés de 8 à 11 ans : 1,2 mg/kg toutes 12 heures, par voie intraveineuse, jusqu'à une dose maximale de 50 mg de tigécycline toutes les 12 heures, pendant 5 à 14 jours ;

- adolescents âgés de 11 à 18 ans : 50 mg de tigécycline toutes les 12 heures, pendant 5 à 14 jours.

Bien que les schémas posologiques approuvés chez les enfants conduisent à des expositions de tigécycline similaires à celles des adultes, des niveaux d'exposition plasmatique (C_{max}) supérieurs à ceux des patients adultes ont été observés chez plusieurs enfants dans ces études, ce qui peut entraîner des problèmes de sécurité. Par conséquent, le RCP mentionne « que la vitesse de perfusion de la tigécycline doit être ajustée avec soin chez l'enfant et l'adolescent. Une réduction de dose de 50 % est recommandée chez des enfants et adolescents présentant une altération de la fonction hépatique sévère ».

L'efficacité et la tolérance ont été analysées de façon descriptive dans l'étude de doses 3074K4-2207-WW, réalisée en ouvert chez 58 enfants, dont 39 âgés de 8 à 11 ans qui avaient une IIAC (n = 24) ou une ICPTM (n = 15), et ayant reçu de la tigécycline en IV à doses multiples croissantes (0,75 mg/kg, 1 mg/kg ou 1,25 mg/kg) pendant au moins 3 jours consécutifs et jusqu'à 14 jours consécutifs maximum, avec la possibilité de poursuivre le traitement par un antibiotique administré par voie orale à partir du quatrième jour. Au schéma posologique retenu par l'AMM dans cette tranche d'âge (1,25 mg/kg), une guérison clinique a été notée chez 12/16 enfants (10/12 enfants ayant une IIAC et 2/4 enfants ayant une ICPTM). Cependant, compte tenu de l'absence d'informations sur la gravité des infections traitées et/ou le profil de résistance des germes impliqués, de l'absence de groupe contrôle, du faible nombre d'enfants inclus et de l'utilisation concomitante d'autres antibiotiques chez la majorité des patients, l'efficacité ne peut être appréciée à partir de ces résultats, en particulier en cas d'infections sévères et/ou dues à des bactéries multi-résistantes. Les données de tolérance sont également très limitées, mais le profil observé dans cette étude a été globalement similaire à celui observé chez l'adulte, à l'exception des nausées (48,3%), des vomissements (46,6%) et d'une élévation de la lipasémie (6,9%) qui se sont révélés plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte.

Au total, les données étayant l'utilisation de TYGACIL chez l'enfant de plus de 8 ans sont actuellement très limitées et ne permettent pas de conclure avec certitude sur l'efficacité et la tolérance de ce produit dans cette population. L'AMM est restreinte aux situations cliniques où aucun autre antibiotique adapté n'est disponible. Des mises en gardes ont été incluses dans le RCP concernant les limites des données cliniques et les effets indésirables d'intérêt particulier. (Cf. rubrique 04. Posologies et Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

09.4 Programme d'études

9.4.1 Etudes cliniques en cours

- B1851185 (Chine) : a multicenter, double-blind, randomized, comparison study of the efficacy and safety of tigecycline to imipenem/cilastin to treat complicated intra-abdominal infections in hospitalized subjects.

9.4.2 Etudes non-interventionnelles en cours

- B1811140 (Corée du Sud) : a post-marketing surveillance (PMS) study and safety and effectiveness in patients with tigecycline treatment;
- B1811046 (Espagne): epidemiological, multicentre and prospective study of abdominal deep seated surgical wound infections after contaminated intraabdominal surgery;
- B1811187 (Japon): Tygacil® drug use investigation (tigecycline evaluation study for safety and effectiveness in patients infected with multi-drug resistance.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans les indications de l'AMM (« Infections compliquées de la peau et des tissus mous » et « infections intra-abdominales compliquées »), les options thérapeutiques disponibles sont les antibiotiques de la classe des bêta-lactamines, des quinolones, des macrolides, des glycopeptides, des aminosides, des synergistines, voire la colistine (cf. rubrique 5).

TYGACIL doit être réservé aux patients requérant un traitement par voie intraveineuse, en cas d'infections à bactéries multi-résistantes sensibles à la tigécycline et en l'absence d'alternative adaptée.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les infections 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, sur la base des données cliniques disponibles chez l'adulte et du profil d'efficacité et de tolérance observé chez l'enfant, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité chez l'enfant peut être considéré comme moyen. Il reste à préciser dans les formes sévères et/ou dues à bactéries multirésistantes.
- ▶ Il existe des alternatives, y compris pour les germes multi-résistants (SARM et à un moindre degré sur les entérocoques résistants à la vancomycine [VRE] et certaines entérobactéries).
- ▶ Il s'agit d'un traitement de dernier recours lorsque les alternatives sont jugées inappropriées.
 - ▶ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique des infections intra-abdominales compliquées relevant d'un traitement par TYGACIL en pédiatrie est faible, de même que celui des infections compliquées de la peau et des tissus mous, compte tenu du nombre 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. Les données disponibles sont insuffisantes pour apprécier l'impact de TYGACIL sur la réduction de la morbi-mortalité dans la population pédiatrique. La réponse au besoin de santé publique n'est donc pas établie.

En l'état actuel des données, TYGACIL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TYGACIL est important dans l'extension d'indication aux enfants âgés de 8 ans et plus, 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 en l'absence d'alternative thérapeutique adaptée.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- son large spectre d'activité, incluant des bactéries à Gram (+) et à Gram (-) résistantes à plusieurs antibiotiques,
 - mais de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique et de la tolérance chez l'enfant, notamment dans les infections sévères et/ou dues à bactéries multirésistantes,
- la Commission considère que TYGACIL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge.

011.3 Population cible

La population cible de TYGACIL est représentée par les patients de 8 ans et plus, atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous (à l'exclusion des infections du pied chez les patients diabétiques) ou d'infections intra-abdominales compliquées, requérant un traitement par voie intraveineuse, en cas d'infections à bactéries sensibles à la tigécycline et lorsque les alternatives thérapeutiques sont jugées inappropriées.

A titre indicatif, 17 500 unités de TYGACIL ont été vendues à l'hôpital en 2015 (source Gers Hop Avril 2015). La posologie recommandée chez l'adulte étant une dose initiale de 100 mg suivie d'une dose de 50 mg toutes les 12 heures pendant 5 à 14 jours, cela correspond à environ 8 500 journées de traitement en cumul mobile annuel. La durée moyenne de traitement avec TYGACIL étant d'environ 10 jours, le nombre de patients actuellement traités par TYGACIL pourrait être estimé à environ 800 patients par an. Cette estimation ne permet pas de distinguer les prescriptions dans les indications validées des prescriptions hors AMM.

Le nombre de patients pédiatriques susceptibles de recevoir TYGACIL est vraisemblablement beaucoup plus restreint compte tenu du pourcentage assez faible de patients éligibles à ce traitement (enfant de 8 ans et plus, ayant une forme clinique compliquée à germe sensible à la tigécycline et lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique).

Conclusion

Nous ne disposons pas de donnée épidémiologique permettant de quantifier cette population, mais celle-ci devrait correspondre à un maximum d'une dizaine d'enfants par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Compte tenu des caractéristiques du produit et des incertitudes actuelles sur l'efficacité clinique et la tolérance en cas d'infections sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique.

La Commission souhaite être destinataire des données de suivi sur la tolérance dans le cadre du PGR dès que celles-ci seront disponibles.

ANNEXE 1 : EVOLUTION DE LA TERMINOLOGIE DES INFECTIONS BACTERIENNES AIGUËS DE LA PEAU ET DES TISSUS MOUS

	Définition d'une infection compliquée de la peau et des tissus mous Recommandations FDA de 1998	Définition d'une infection aiguë de la peau et des tissus mous Recommandations FDA de 2013
Caractéristiques des patients inclus dans les essais cliniques	<p>Infections impliquant les tissus profonds ou nécessitant une intervention chirurgicale. Cette définition comprend les infections nécrosantes des tissus cutanés et sous cutanés.</p> <p><u>Exemples :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - abcès cutanés majeurs - plaies infectées : <ul style="list-style-type: none"> - infection du site opératoire - ulcères infectés - infections du pied diabétique - brûlures - morsures d'animaux - fasciites nécrosantes <p>Il n'y a aucune exigence de taille minimale.</p>	<p>Conditions listées ci-dessous avec une surface de lésion minimale d'environ 75 cm² :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cellulites/érysipèles, - infections de plaies, - abcès cutanés majeurs. <p>Infections aiguës seulement.</p> <p>Agents pathogènes responsables spécifiées dans la définition : bactéries Gram + (incluent les SARM) et Gram -.</p> <p><u>Exclusion des études cliniques :</u> les infections aiguës nécessitant un traitement complexe (pied diabétique, brûlure infectée, fasciites nécrosantes, ulcères infectés).</p>