

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

12 décembre 2001

ZYVOXID 2 mg/ml, solution pour perfusion
(boite de 10 poches de 300 ml)

ZYVOXID 600 mg, comprimé pelliculé
(boite de 10 comprimés)

Laboratoire PHARMACIA

Linézolide

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM : 31 août 2001

Caractéristique de la demande : agrément aux Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif :

Linézolide

Originalité :

C'est le premier représentant d'une nouvelle classe d'antibactérien : les Oxazolidinones

Le linézolide est un inhibiteur réversible, non sélectif de la monoamine oxydase.

Il inhibe de façon sélective la synthèse des protéines bactériennes en se fixant sur le ribosome et en empêchant la formation du complexe d'initiation fonctionnel 70S, élément essentiel du processus de réplication de l'ADN.

ZYVOXID est notamment actif sur le streptocoque Péni-R, l'entérocoque vanco-R et sur le staphylocoque méti-R.

Indications thérapeutiques :

ZYVOXID est indiqué dans le traitement des infections bactériennes suivantes lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à bactéries à Gram positif sensibles. Afin de déterminer si ZYVOXID est un traitement approprié, il convient de tenir compte des résultats de l'antibiogramme ou des données de prévalence de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram positif.

- pneumonies nosocomiales
- pneumonies communautaires
- infections compliquées de la peau et des tissus mous

Un traitement par le linézolide devra être débuté uniquement en milieu hospitalier et après avis d'un spécialiste.

L'association du linézolide avec un autre antibiotique sera nécessaire si un germe à Gram négatif est également confirmé ou suspecté.

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

Posologie :

ZYVOXID, solution pour perfusion ou comprimés pelliculés peuvent être utilisés en traitement initial.

Le traitement, après avoir été débuté par voie IV, peut-être relayé par voie orale, lorsque cette dernière est cliniquement indiquée. Dans ce cas, aucun ajustement de dose n'est nécessaire, la biodisponibilité orale du linézolide étant voisine de 100%

Posologie et durée de traitement recommandées chez l'adulte :

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

Les recommandations de durée du traitement données ci dessous sont celles utilisées lors des essais cliniques. Des traitements plus courts pourraient convenir pour certains types d'infections, mais ils n'ont pas encore été évalués dans le cadre d'essais cliniques.

La durée maximale de traitement est de 28 jours.

Il n'est pas nécessaire d'augmenter la posologie recommandée ou la durée de traitement pour les infections avec bactériémie

| Indications | Posologie | durée |
|--|--|-------------------------|
| Pneumonies communautaires | 600 mg par voie intraveineuse ou per os deux fois par jour | 10-14 jours consécutifs |
| Pneumonies nosocomiales | | |
| Infections compliquées de la peau et des tissus mous | 600 mg par voie intraveineuse ou per os deux fois par jour | |

Enfant : les données de pharmacocinétique, de tolérance et d'efficacité sont insuffisantes chez l'enfant et l'adolescent (<18 ans) pour pouvoir établir des recommandations posologiques. Par conséquent, dans l'attente de données complémentaires, l'utilisation du linézolide dans cette population n'est pas recommandée.

Sujet âgé : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisants rénaux : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisants hépatiques : aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Cependant, les données cliniques sont limitées et il est recommandé d'utiliser le linézolide chez ces patients uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels.

Contre-indication : (cf. paragraphe 4.3 du RCP)

A moins que les conditions ne permettent d'assurer une surveillance étroite et un suivi de la pression artérielle, le linézolide, inhibiteur réversible non sélectif de la monoamine oxydase, ne devra pas être associé à certains médicaments comme les dopaminergiques (dopamine et dobutamine).

| |
|---|
| II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION |
|---|

Classement dans la classification ATC 2000

J : Antiinfectieux généraux à usage systémique
01 : Antibactériens à usage systémique
X : Autres antibactériens

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique et le cas échéant médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Les antibiotiques indiqués dans :

Le traitement des pneumonies communautaires :

Amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique, ceftriaxone, macrolides, fluoroquinolones

le traitement des pneumonies nosocomiales :

vancomycine, teicoplanine, quinupristine-dalfopristine.

le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous :
céfazoline, oxacilline, vancomycine, teicoplanine, quinupristine-dalfopristine.

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques :

1. pneumonies nosocomiales

1^{ère} étude

Traitement de 7 à 21 jours

| | | |
|---|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Résultats 15 à 21 jours après arrêt traitement | Linézolide 600mg IV 2x/j (n=203) | Vancomycine 1g IV 2x/j (n=193) |
| Succès clinique | 71/107 (66,4%) | 62/91 (68,1%) |
| Succès bactériologique | 36/53 (67,9%) | 28/39 (71,8%) |

| | | |
|---|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Efficacité en fonction des germes pathogènes | Linézolide 600mg IV 2x/j (n=203) | Vancomycine 1g IV 2x/j (n=193) |
| <i>S. aureus</i> | 61% | 60,9% |
| <i>S. pneumoniae</i> | 100% | 100% |

Les différences des taux de succès clinique et bactériologique ne sont pas statistiquement significatives.

2^{ème} étude

Traitement de 7 à 21 jours

| | | |
|---|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Résultats après 7 à 21 jours de traitement | Linézolide 600mg IV 2x/j (n=321) | Vancomycine 1g IV 2x/j (n=302) |
| Succès clinique | 114/168 (67,9%) | 111/171 (64,9%) |
| Succès bactériologique | 47/76 (61,8%) | 42/79 (53,2%) |

Les différences des taux de succès clinique et bactériologique ne sont pas statistiquement significatives.

2. pneumonies communautaires

1^{ère} étude

Traitement de 7 à 14 jours

| | | |
|---|---|--|
| Résultats 15 à 21 jours après arrêt traitement | Linézolide 600mg IV puis p.o. 2x/j (n=381) | Ceftriaxone 1g IV 2x/j puis cefprozime 200mg p.o. 2x/j (n=366) |
| Succès clinique | 247/272 (90,8%) | 225/254 (88,6%) |
| Succès bactériologique | 80/89 (89,9%) | 81/93 (87,1%) |

Les différences des taux de succès clinique et bactériologique ne sont pas statistiquement significatives.

Germe pathogène le plus fréquemment isolé : 25% pneumocoque, 7% *S. aureus*, 4% *H. influenzae*, 1% *M. catarrhalis*.

Dans cette étude, 30 patients sous linézolide et 23 sous ceftriaxone puis cefpodoxime présentaient une bactériémie à pneumocoque :

| Résultats 15 à 21 jours après arrêt traitement | Linézolide 600mg IV puis p.o. 2x/j (n=381) | Ceftriaxone 1gIV 2x/j puis cefpodoxime 200mg p.o. 2x/j (n=366) | p |
|--|--|--|------|
| Succès clinique | 28/30 (93,3%) | 16/23 (69,6%) | 0,02 |
| Succès bactériologique | 28/30 (93,3%) | 16/23 (69,6%) | 0,02 |

Ces différences sont statistiquement significatives en faveur du linézolide

2^{ème} étude

Traitement de 10 à 14 jours

| Résultats 15 à 21 jours après arrêt traitement | Linézolide 600mg p.o. 2x/j (n=272) | cefepodoxime 200mg p.o. 2x/j (n=268) |
|--|------------------------------------|--------------------------------------|
| Succès clinique | 182/201 (89,6%) | 187/206 (90,8%) |
| Succès bactériologique | 43/49 (87,8%) | 42/47 (89,4%) |

Les différences des taux de succès clinique et bactériologique ne sont pas statistiquement significatives.

3. infection compliquée de la peau et des tissus mous

1^{ère} étude

Traitement de 10 à 21 jours

| Résultats 15 à 21 jours après arrêt traitement | Linézolide 600mg IV puis p.o. 2x/j (n=400) | Oxacilline 2mgIV 4x/j puis dicloxacilline 500mg p.o. 4x/j (n=419) |
|--|--|---|
| Succès clinique | 264/298 (88,6%) | 259/302 (85,8%) |
| Succès bactériologique | 126/143 (88,1%) | 130/151 (86,1%) |

Les différences des taux de succès clinique et bactériologique ne sont pas statistiquement significatives.

2^{ème} étude

Traitement de 7 à 21 jours

| Résultats 15 à 21 jours après arrêt traitement | Linézolide 600mg IV ou p.o. 2x/j (n=96) | fluoxacilline 2gIV ou 500mg p.o. 4x/j (n=88) |
|--|---|--|
| Succès clinique | 67/71 (94,4%) | 58/68 (85,3%) |
| Succès bactériologique | 28/30 (93,3%) | 25/28 (89,3%) |

Les différences des taux de succès clinique et bactériologique ne sont pas statistiquement significatives.

- Tolérance

Comme pour tout inhibiteur de la monoamine oxydase, les précautions concernant certaines associations devront être respectées.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des céphalées, des nausées, des vomissements et des diarrhées.

Des effets **myélosuppresseurs** ont été rapportés depuis la mise sur la marché, de ZYVOXID. Après un an, on recense 82 cas sévères sur environ 80 000 sujets traités soit une fréquence de 0,1%. Les effets myélotoxiques se manifestaient de la façon suivante dont 29 thrombocytopénies, 24 anémies, 8 pancytopenies.

Pour les cas dont l'issue est connue, soit 48 cas sur 82, les paramètres hématologiques affectés sont revenus à leur niveau initial après arrêt du traitement.

Service médical rendu

Les affections concernées par cette spécialité sont sévères et peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans l'état des données est difficile à évaluer

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Cette spécialité est un traitement de première intention ne pouvant être prescrit qu'après avis d'un spécialiste.

La place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique est importante dans les pneumonies nosocomiales et les infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Le service médical rendu est important.

Amélioration du service médical rendu

L'efficacité de ZYVOXID est généralement comparable à celle des alternatives mais le risque potentiel de toxicité hématologique est encore mal évalué.

Dans l'état actuel des données, la Commission ne peut proposer un niveau d'amélioration du service médical rendu.

L'association du linézolide avec un autre antibiotique sera nécessaire si un germe à Gram négatif est également confirmé ou suspecté.

Stratégie thérapeutique recommandée

Dans le traitement des pneumonies nosocomiales et des infections compliquées de la peau et des tissus mous, ZYVOXID est une alternative au traitement par les glycopeptides. La pharmacocinétique de ZYVOXID permet un traitement en relais oral.

Dans le traitement des pneumonies communautaires, ZYVOXID n'a pas de place à l'heure actuelle car les stratégies thérapeutiques actuelles permettent d'outre passer la résistance du pneumocoque à la pénicilline.

Recommandations de la Commission de la Transparence

La commission demande à être informée dans un an des données concernant la sécurité d'emploi et plus particulièrement de la toxicité hématologique de ZYVOXID .

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.