

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

dalbavancine

XYDALBA 500 mg,

poudre pour solution à diluer pour perfusion,

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 6 décembre 2023

- Antibiotique
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement uniquement chez les patients adultes ayant des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM), d'un certain degré de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée.

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

Dans le traitement des IBAPTM, la dalbavancine ne peut être proposée qu'en situation d'indication formelle de l'utilisation d'un glycopeptide, **uniquement en dernier recours chez les patients adultes ayant des infections d'un certain degré de gravité**, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée.

La longue demi-vie du produit (environ 15 jours) conduit à diminuer la fréquence des perfusions IV, avec un traitement simple (une ou deux injections) et une possibilité de séjour hospitalier écourté. Cependant l'impact de cette caractéristique en termes de tolérance (persistance prolongée du produit en cas d'effet indésirable) et de résistance doit continuer à être surveiller.

Au vu des incertitudes qui persistent, la dalbavancine doit continuer à être prescrite dans des circonstances spéciales, notamment lorsque les alternatives sont jugées inappropriées, à l'aide d'un référent antibiotique.

XYDALBA (dalbavancine) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique dans les autres situations cliniques chez des patients atteints d'une IBAPTM en première intention et lorsque la durée de traitement est inférieure à 3 semaines du fait de la longue durée de vie de cet antibiotique et au vu du risque important d'émergence de résistance.

Service médi-
cal rendu
(SMR)

IMPORTANT uniquement chez les patients adultes ayant des IBAPTM d'un certain degré de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée.

Intérêt de santé publique (ISP)	XYDALBA (dalbavancine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu : – des nouvelles données en vie réelle, mettant en évidence un usage hors AMM, – d'une simplification du schéma d'administration au vu de sa longue demi-vie de, – de son profil d'activité <i>in vitro</i>, d'efficacité et de tolérance comparable à celui de la vancomycine, – de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique et de la tolérance dans les infections cutanées sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, la Commission considère que XYDALBA (dalbavancine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la vancomycine dans la prise en charge des IBAPTM chez l'adulte ayant des infections d'un certain degré de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée.
Population cible	La population cible reste difficilement estimable.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Compte tenu de l'indication de l'AMM de cet antibiotique (infections bactériennes aiguë de la peau et des tissus mous), de ses caractéristiques pharmacocinétiques (demi-vie longue de 372 heures) et de son usage hors AMM prévisible et documenté par les données de l'étude post-inscription (DAL-REG01-FRA) montrant une utilisation majoritaire dans les infections ostéoarticulaires (55 %), les endocardites et les arthrites infectieuses (15 %) et les infections multisites (15 %), la Commission recommande une révision de l'AMM de la dalbavancine afin de mieux cibler la population susceptible de bénéficier de cet antibiotique et de clarifier la durée et posologie, du fait que le patient reste exposé au produit pendant une longue période après l'administration (plus de 2 à 3 semaines). Ainsi, la Commission envisagera la révision de son avis dès lors qu'une révision de l'AMM sera effectuée. La Commission rappelle l'importance que la décision thérapeutique soit prise avec l'aide d'un référent antibiotique au vu des incertitudes qui persistent en termes de résistance.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge actuelle	7
2.3	Couverture du besoin médical	10
3.	Synthèse des données	10
3.1	Données disponibles	10
3.2	Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1	Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 14 décembre 2016 ²)	11
3.2.2	Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	12
3.3	Profil de tolérance	13
3.4	Données d'utilisation	14
3.5	Modification du parcours de soins	17
3.6	Programme d'études	17
4.	Discussion	17
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	19
5.3	Service Médical Rendu	19
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	20
5.5	Population cible	20
5.6	Autres recommandations de la Commission	20

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Décembre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation
Précisions	Réévaluation à la demande de la HAS à la suite des résultats finaux d'une étude post-inscription (EPI). Le protocole de l'étude a été validé par la HAS le 29 janvier 2018. Bien que la spécialité XYDALBA (dalbavancine) possède une AMM dans une indication pédiatrique (enfant âgé de 3 mois et plus), le laboratoire exploitant n'a actuellement pas déposé de demande de prise en charge par la solidarité nationale.
DCI (code ATC)	dalbavancine (code J01XA04)
Présentations concernées	XYDALBA 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – flacon(s) en verre de 500 mg (CIP : 34009 550 246 0 6)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	CORREVIO SAS
Indications	Indication de l'AMM¹ : « XYDALBA est indiqué dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'adulte et l'enfant âgé de 3 mois et plus. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens ». Indication concernée par l'évaluation : Traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez l'adulte.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 19 février 2015 Date des rectificatifs et teneur : – nouveau schéma posologique (02/03/2016) ; – extension d'indication pédiatrique (09/02/2022). Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH)
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose de dalbavancine recommandée chez l'adulte présentant des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous est de 1 500 mg administrés, soit en une seule perfusion de 1 500 mg, soit en une perfusion de 1 000 mg suivie d'une perfusion de 500 mg une semaine plus tard ». Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antibiotique de la famille des glycopeptides.
Mécanisme d'action	Son mécanisme d'action vis-à-vis des bactéries à Gram positif sensibles réside dans l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne grâce une liaison au résidu terminal D-alanyl-D-alanine du peptide précurseur du peptidoglycane de la paroi cellulaire naissante, empêchant les liaisons covalentes des sous-unités disaccharides, ce qui provoque la mort cellulaire bactérienne.

¹ Le laboratoire n'a pas, à ce jour, déposé de dossier auprès du service de l'évaluation du médicament concernant l'extension d'indication pédiatrique.

Rappel des évaluations précédentes	Dans son avis du 16 décembre 2016, la CT a évalué XYDALBA (dalbavancine) dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) et lui a octroyé : – un SMR important uniquement chez les patients adultes ayant des infections d'un certain degré de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée ; – une ASMR V par rapport à la vancomycine dans la prise en charge des IBAPTM chez l'adulte ; Compte-tenu de la difficile transposabilité des résultats dans les infections sévères et/ou dues à des bactériémies multirésistantes, de la longue demi-vie du produit et des incertitudes actuelles sur l'impact de cette caractéristique en termes de tolérance (persistance prolongée du produit en cas d'effet indésirable) et de résistance (notamment sur le microbiote intestinal), la Commission a recommandé : – que la décision thérapeutique soit prise avec l'aide d'un référent antibiotique ; – qu'un suivi en vie réelle des patients traités par XYDALBA (dalbavancine) soit mis en place afin de documenter ses modalités d'utilisation ainsi que son profil d'efficacité, de tolérance et de résistances en condition réelles d'utilisation ; la Commission avait précisé que si une étude existante permettait de répondre à ces objectifs, la Commission étudierait l'opportunité de la prendre en considération. Par ailleurs, la Commission a souhaité être destinataire des données de suivi de tolérance et de résistance dans le cadre du PGR dès que celles-ci seront disponibles.
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 6 décembre 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée²

Description de la maladie

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 pieds diabétiques, aux formes les plus graves de dermohypodermes bactériennes et de fasciites nécrosantes.

La notion d'« infection compliquée » fait référence aux recommandations de la *Food and Drug Administration* 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 siégeant dans les zones anatomiques comme la région rectale sont également considérées comme des infections compliquées, dite d'« infection aiguë » de la peau et des structures cutanées, impliquant une notion de surface cutanée

² HAS. Avis de la commission de la Transparence du 14 décembre 2016 relatif à la spécialité XYDALBA (dalbavancine). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2735208/fr/xydalba-dalbavancine-antibiotique-de-la-classe-des-glycopeptides [Consulté le 28/11/2023].

minimale atteinte (rougeur, œdème et/ou induration d'une surface minimale de 75 cm²), associée à des signes généraux ou à une atteinte ganglionnaire.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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 %).

En 2019, la Haute Autorité de Santé (HAS), la Société française de dermatologie (SFD) et la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) ont élaboré des recommandations³ en actualisant celles datant de 2000 issues de la conférence de consensus « Prise en charge de l'érysipèle et de la fasciite nécrosante » et **en étendant le champ de bonne pratique au traitement de certaines infections cutanées courantes (en dehors des infections sexuellement transmissibles) et à la prise en charge des plaies chroniques infectées (en dehors du pied diabétique)**. Ces recommandations abordent la prise en charge des principales infections cutanées bactériennes observées en médecine de ville :

- les **dermohypodermes bactériennes non nécrosantes (DHBNN)**, ou érysipèle ; il n'existe pas de nécrose et les lésions n'atteignent pas l'aponévrose superficielle ;
- les **dermohypodermes bactériennes nécrosantes (DHBN)**, classiquement intitulée « cellulite » par les cliniciens français ; elles associent une nécrose du tissu conjonctif et du tissu adipeux, mais sans atteinte de l'aponévrose superficielle ;
- la **fasciite nécrosante (FN)**, dans laquelle la nécrose dépasse l'aponévrose superficielle avec des atteintes plus ou moins profondes des fascias intermusculaires et des muscles ;
- les **infections bactériennes de plaie chronique**, le furoncle, l'anthrax, la furunculose, les abcès cutanés et l'impétigo.

Il est à noter que les myonécroses et les gangrènes gazeuses entrent dans le cadre des DHBN ou de la FN.

Épidémiologie

Les deux principaux germes responsables d'infections cutanées bactériennes et des tissus mous sont *streptococcus pyogenes* et *staphylococcus aureus* :

- *Staphylococcus aureus* (SA) est la bactérie la plus fréquemment identifiée dans les infections bactériennes de la peau et des tissus mous (IBPTM) et suppuratives. Une enquête épidémiologique nationale a retrouvé le SA comme pathogène le plus souvent en cause dans 56,8 % des cas. Cent cinquante-et-un dermatologues ont inclus 390 patients, 49 % des prélèvements revenaient positif, parmi eux 56,8 % étaient positifs à SA ; 61,3% des infections étaient des infections primaires (folliculite et impétigo 20 % chacun, furoncle 14 %, panaris, ecthyma et intertrigo environ 1 à 3 %). Dans le cas d'une infection nosocomiale, le staphylocoque est le pathogène le plus fréquent, avec une grande fréquence du SARM ;
- Les bactéries les plus fréquemment responsables d'érysipèle ou de dermohypodermites bactériennes sont les *streptocoques β-hémolytiques* (principalement de groupe A). En 2007, l'incidence estimée des infections invasives à streptocoques pyogènes était (sur 664 infections) de 3,1 pour 100 000, avec une prédominance chez l'enfant de moins de 5 ans (5,7/100 000) et le sujet de plus de 70 ans (8,4/100 000). Trente pour cent étaient des infections nécrosantes de la peau et des tissus mous. La mortalité globale était de 14 %.

³ HAS. Recommandation De Bonne Pratique. Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes. Février 2019

2.2 Prise en charge actuelle⁴

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

Les recommandations pour la prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes de 2019 précisent le type d'antibiothérapie lorsque celle-ci peut être réalisée en ambulatoire, ainsi que les situations où un avis hospitalier est nécessaire sans réaliser d'examens complémentaires, ni débiter une antibiothérapie probabiliste au préalable. La prise en charge des dermohypodermes bactériennes (DHB) est déclinée en séparant la forme commune non nécrosante de l'adulte d'origine streptococcique (anciennement : érysipèle), de formes particulières par leur contexte (morsure, etc.) ou le terrain (enfant), ainsi que des formes graves, nécrosantes, dont la prise en charge est urgente et hospitalière.

Tableau 1 : Antibiothérapie générale des infections cutanées bactériennes courantes chez l'adulte

Pathologie	Traitement antibiotique 1re intention	Si allergie à la pénicilline	Durée du TTT
DHBNN	Amoxicilline : 50 mg/kg/jour en trois prises avec un maximum de 6 g/jour	Pristinamycine : 1g x 3 /jour ou Clindamycine : 1,8 g/jour en 3 prises et jusqu'à 2,4 g/jour si poids > 100 kg	7 jours
DHBNN Après morsure	Amoxicilline-acide clavulanique : 50 mg/kg/jour d'amoxicilline sans dépasser 6 g/jour, et sans dépasser 375 mg/jour d'acide clavulanique	Avis secondaire (spécialiste hospitalier)	7 jours
DHBNN Après exposition professionnelle Suspicion d'érysipélate (rouget du porc)	Amoxicilline : 50 mg/kg/jour (au maximum 6 g/jour)	Avis secondaire (spécialiste hospitalier)	7 jours
Furoncle compliqué	Clindamycine : 1,8 g/jour en 3 prises et jusqu'à 2,4 g/jour si poids > 100 kg Pristinamycine : 1 g x 3 /jour	idem	5 jours
Furunculose	Clindamycine : 1,8 g/jour en 3 prises et jusqu'à 2,4 g/jour si poids > 100 kg Pristinamycine : 1 g x 3 /jour	idem	7 jours
Abcès cutanés	Clindamycine per os/IV : 1,8 g/jour en 3 prises et jusqu'à 2,4 g/jour si poids > 100 kg Pristinamycine per os : 1 g x 3 /jour Oxacilline ou cloxacilline IV : 6 à 12 g/jour Céfazoline IV : 3 à 6 g/ jour	Idem (sauf oxacilline/cloxacilline et céfazoline)	5 jours
Formes graves d'impétigo	Pristinamycine per os : 1 g x 3 /jour Céfalexine per os : 2 à 4 g/jour. À réévaluer en fonction des résultats des prélèvements bactériologiques	Pristinamycine per os : 1 g x 3 /jour	7 jours

⁴ HAS. Synthèse De La Recommandation De Bonne Pratique. Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes. Février 2019

Traitement 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- dalbapristine), 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 dû 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.

Les alternatives aux β -lactamines, en cas d'allergie, sont les synergistines (pristinamycine), les lincosamides (clindamycine) ou les glycopeptides.

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 spp.* 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 anti toxinique. Dans tous les cas, le traitement médicochirurgical doit être conduit en urgence.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Glycopeptides				
ORBACTIV (orita- vancine) IV The Medecines Com- pany France Sas	IBAPTM chez les adultes	18/11/2015	Important	V par rapport à la vanco- mycine dans la prise en charge des IBAPTM chez les adultes.
TARGOCID (téicopla- nine) IV / IM Sanofi-Aventis	lcPTM chez les adultes et les enfants dès la naissance.	-	Important	Non précisé
vancomycine (Géné- riques uniquement) IV	Infections sévères à staphylocoques, y compris les staphylocoques résistants à la méticilline, à streptocoques (y compris l'entérocoque); ou chez les sujets aller- giques aux bêta-lactamines.	-	Important	
Oxazolidinones				
SIVEXTRO (tédizo- lide) IV et orale MSD France	IBAPTM chez les adultes	21/10/2015	Important	
ZYVOXID (linézolide) IV et orale Pfizer Holding France	Infections compliquées de la peau et des tissus mous (lcPTM) uniquement lorsque l'infection a été microbiologiquement do- cumentée à bactérie à Gram positif sen- sible.	12/12/2001	Important	
Lipopeptide cyclique				
CUBICIN (daptomy- cine) IV Novartis Pharma	lcPTM chez l'adulte. IBAPTM chez les adultes	18/10/2006	Important	ASMR V
Tétracycline				
TYGACIL (tigécyc- line) IV Pfizer LTD	lcPTM chez l'adulte. TYGACIL ne doit être utilisé qu'en l'ab- sence d'alternative thérapeutique appro- priée.	18/10/2006 et 30/11/2011	Important	ASMR V
Synergistine				
SYNERCID (quinu- pristine-dalfopriline) IV Monarch Pharmaceu- ticals Ireland Nordic Pharma	lcPTM dues à des bactéries à Gram po- sitif sensibles et lorsqu'un traitement in- traveineux est approprié. SYNERCID doit être prescrit uniquement dans les cas documentés où aucun autre antibiotique n'est actif sur la (les) bacté- rie(s) responsable(s) de l'infection ou en l'absence de tout autre médicament adapté.	-	Important	Non précisé
Céphalosporine				
ZINFORO (ceftaro- line) IV AstraZeneca	lcPTM chez les adultes.	09/01/2013	Important	ASMR IV
Apparentés aux macrolides lincosamides - synergistines				
PYOSTACINE (pristi- namycine) orale Sanofi-Aventis	Infections de la peau et des tissus mous chez l'adulte et chez l'enfant.	19/09/18 (RI)	Important	Sans objet

DALACINE (clindamycine) IV Pfizer Holding France	Infections sévères dues à des germes définis comme sensibles dans leurs manifestations cutanées.	30/05/18 (RI)	Important	Sans objet
--	--	------------------	-----------	------------

IBAPTM : infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous ; IcPTM : infection compliquée de la peau et des tissus mous.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Pour les cocci aérobies à Gram positif, il existe un besoin thérapeutique, **en particulier pour le traitement des infections à SARM et à entérocoques résistants à la vancomycine⁵**.

De même pour les bactéries aérobies à Gram négatif, l'émergence de résistance (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*) est un problème préoccupant.

Pour le traitement des infections de la peau et des tissus mous à SARM, 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. La ceftaroline a récemment obtenue une AMM européenne pour le traitement des IcPTM et est une option thérapeutique dans les infections associées aux soins (nosocomiales ou non) non nécrosantes de type cellulites extensives, abcès, plaies ou escarres surinfectées sans notion de colonisation antérieure par un pyocyanique. Deux nouveaux antibiotiques, SIVEXTRO (tédizolide) de la classe des oxazolidinones et ORBACTIV (oritavancine) de la classe des glycopeptides, sont indiqués pour le traitement des IBAPTM chez les adultes.

En conclusion, bien qu'il existe des antibiotiques pour le traitement des infections suspectées ou documentées à SARM et à entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), il persiste encore un besoin important de nouveaux antibiotiques avec des profils d'efficacité, de tolérance, de résistance améliorés.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de XYDALBA (dalbavancine) avait principalement reposé sur :

- deux études de phase III : études DUR001-301 et DUR001-302⁶, ayant comparé l'efficacité et la tolérance de la dalbavancine (IV) à celles de la vancomycine (IV) suivie de linézolide (PO) dans les IBAPTM ;

⁵ WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. <https://www.doherty.edu.au/news-events/news/who-global-priority-pathogens-list-of-antibiotic-resistant-bacteria>

⁶ Boucher HW et al. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. N Engl J Med 2014; 370:2169-79.

- une étude de phase IIIb : étude DUR001-303⁷⁷ ayant évalué 2 posologies (1 500 mg en dose unique et une dose de 1 000 mg le 1^{er} jour puis 500 mg le 8^{ème} jour). Les résultats de cette étude ont permis d'obtenir l'AMM pour les deux schémas posologiques.

Cinq autres études (VER001-9, VER001-16, VER001-5, VER001-8 et VER001-4) de qualité modeste, notamment en raison d'un niveau de sévérité de la pathologie jugé trop faible selon le CHMP et du caractère ouvert des études, n'avaient pas été retenues dans l'analyse de l'efficacité. Ces données ont été prises en compte dans l'analyse de la tolérance.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont les données relatives à l'étude post-inscription et l'actualisation des données de tolérance (PSUR).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 14 décembre 2016²)

« L'efficacité de la dalbavancine, administrée en I.V., à la dose de 1 000 mg suivie d'une dose de 500 mg une semaine plus tard, a été évaluée dans deux études contrôlées de phase III (études DUR001-301 et DUR001-302) dont l'objectif principal était de démontrer sa **non-infériorité vis-à-vis de la vancomycine relayée par du linézolide *per os***, chez les patients atteints d'infections bactériennes aiguës de la **peau et des tissus mous (cellulites non nécrosantes, plaies infectées et abcès cutanés majeurs)**.

La majorité des patients inclus dans les deux études étaient des hommes et avaient une clairance de la créatinine ≥ 30 mL/min. La proportion de patients hospitalisés à l'inclusion était d'environ 70 %. La sévérité des infections (en termes de signes généraux et locaux) était moindre dans l'étude DUR001-302 que dans l'étude DUR001-301. Le staphylocoque doré était le germe le plus fréquemment isolé et la majorité des infections était monomicrobiennes. Le nombre de patients infectés par *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) était plus élevé dans l'étude DUR001-301 que dans l'étude DUR001-302 (27 % versus 21 %). Le critère principal de jugement de l'efficacité était, en Europe, le succès clinique évalué par l'investigateur à la visite post-traitement (J14 ou J15) dans la population cliniquement évaluable (CE).

La non-infériorité de la dalbavancine vis-à-vis de la vancomycine/linézolide a été démontrée dans les deux études dans la population CE, au seuil de non-infériorité prédéfini (borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence des pourcentages de succès clinique entre dalbavancine et vancomycine/linézolide supérieure à -10 %) :

- étude DUR001-301 : 87,0 % versus 91,4 % (différence : -4,4 [-9,6 ; 1,6]) ;
- étude DUR001-302 : 93,5 % versus 92,7 % (différence : 0,8 [-3,3 ; 4,9]).

Il est à noter que la non-infériorité a aussi été démontrée dans la population ITT uniquement dans l'étude DUR001-302 (88,7 % versus 85,6 % ; différence : 3,1 [-1,8 ; 8,0]) ; la borne inférieure de l'IC à 95 % étant inférieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-10 %) dans l'étude DUR001-301 (81,9 % versus 86,7 % ; différence : - 4,8 [-10,5 ; 1,2]). Aussi, la discordance des résultats entre les analyses CE et ITT dans l'étude DUR001-301 limite la robustesse de la conclusion sur la non-infériorité dans cette étude.

⁷⁷ Dunne MW et al. A randomized clinical trial of single-dose versus weekly dalbavancine for treatment of acute bacterial skin and skin structure infection. Clin Infect Dis 2016; 62:545-51.

L'étude de phase IIIb DUR001-303 a évalué deux posologies (1 500 mg en dose unique et une dose de 1 000 mg le 1^{er} jour puis 500 mg le 8^{ème} jour). Les résultats de cette étude ont permis d'obtenir l'AMM pour les deux schémas posologiques.

Le profil de tolérance de la dalbavancine a été comparable à celui de la vancomycine suivi de linézolide dans les deux études. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des nausées, des céphalées et de la constipation.

La pertinence clinique de ces résultats est discutable et leur transposabilité est limitée dans les infections cutanées sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, relevant d'un traitement par un antibiotique de la classe des glycopeptides (tel que la vancomycine) ou des oxazolidones (tel que le linézolide).

En effet, la population étudiée a comporté essentiellement des infections peu graves (cellulites non nécrosantes [50 %], plaies infectées [20 %] et abcès cutanés majeurs [30 %]). Il y a eu très peu de patients diabétiques (dalbavancine, 37 patients ; vancomycine/linézolide, 24 patients) et de patients bactériémiques à l'inclusion (inférieur à 20 patients dans chaque groupe). Par ailleurs, il manque des données sur l'utilisation en cas d'infection cutanée dues à des bactéries à Gram positif multirésistantes dans les situations où l'usage de la vancomycine (actuel traitement de référence) est souvent inadapté, telles que les infections à SARM avec CMI à la vancomycine > 2 µg/ml (facteur prédictif d'échec à la vancomycine), ou dues à des souches de *Staphylococcus aureus* de sensibilité intermédiaire/hétérogène aux glycopeptides (GISA/hGISA), ainsi que les infections à entérocoques résistants à la vancomycine (VRE), malgré une sensibilité de ces souches à la dalbavancine *in vitro*. L'efficacité n'a pas été démontrée également en cas d'infection mixtes (à Gram positif et négatif) nécessitant une antibiothérapie concomitante, la dalbavancine n'étant pas active sur les bactéries à Gram négatif.

En conclusion, l'efficacité de la dalbavancine a été démontrée dans le traitement des IBAPTM de type cellulites ou érysipèles, plaies infectées et abcès cutanés majeurs, peu graves, causées par les bactéries à Gram positif (essentiellement des staphylocoques). Les données sont actuellement insuffisantes pour évaluer son apport thérapeutique dans la prise en charge des infections cutanées et des tissus mous sévères. Par ailleurs, il manque des données sur l'utilisation en cas d'infections mixtes (à Gram positif et négatif) nécessitant une antibiothérapie concomitante, la dalbavancine n'étant pas active sur les bactéries à Gram négatif.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats dans les infections sévères et/ou multirésistantes qui relèvent d'un antibiotique de type glycopeptide ou linézolide, XYDALBA (dalbavancine) n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié. La longue demi-vie du produit (environ 15 jours) le rend attrayant, avec un traitement simple (une ou deux injections) et une possibilité de séjour hospitalier écourté, cependant d'impact non-évalué. L'impact de cette caractéristique en termes de tolérance (persistance prolongée du produit en cas d'effet indésirable) et de résistance n'est pas apprécié pour le moment. Aussi, on ne peut pas conclure quant à l'impact sur l'organisation des soins (facilité d'administration, durée de séjour hospitalier) et la qualité de vie ».

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Sans objet.

3.3 Profil de tolérance

Données issues du plan de gestion des risques

Le résumé des risques du PGR de XYDALBA (dalbavancine) (version 7.1, 01/08/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Emergence de résistance, – Colite pseudomembraneuse, – Réaction d'hypersensibilité
Risques importants potentiels	– Troubles hépatiques, – Toxicité oto-vestibulaire, – Néphrotoxicité – Effets hématologiques, – Utilisation hors indications approuvées.
Informations manquantes	– Utilisation chez les patients immunodéprimés – Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance modérée à sévère – Utilisation chez les patients sous hémodialyse – Utilisation pédiatrique – Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante.

Au total, 61 cas avec un risque important identifié d'émergence de résistance ont été reportés dont 19 considérés comme sérieux.

Données issues des PSURs

Le dernier PSUR (version n°10) est daté du 8 janvier 2021 et couvre la période de 12 mois du 23 novembre 2019 au 22 novembre 2020. Ce dernier PSUR est en cours d'évaluation par l'EMA.

L'exposition à la dalbavancine dans le cadre de sa commercialisation sur la période du 23 mai 2014 au 22 novembre 2020, est estimée à 132 909 patients, dont 44 469 patients sur la période du 23 novembre 2019 au 22 novembre 2020.

Depuis sa première commercialisation et jusqu'au 22 novembre 2020, un total de 1 620 effets indésirables ont été rapportés dont 366 graves et 1 254 non-graves. Durant la période de 6 mois du dernier rapport (23 novembre 2019 au 22 novembre 2020), 322 effets indésirables ont été rapportés dont 57 graves.

Les EI les plus fréquents (classés par système d'organe) ont été les lésions, les intoxications et les complications d'interventions (n=514), ainsi que les troubles généraux et anomalies liées au site d'administration (n=277).

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les utilisations hors indication approuvée (n=406), les réactions de Rash (n=66), les prurits (n=46), suivis par les hypersensibilités (n=36) et les nausées (n=31). Les EI graves les plus fréquents ont été les réactions d'hypersensibilité (n=17).

Durant la période du 23 novembre 2019 jusqu'au 22 novembre 2020, ont été rapportés :

- 4 cas d'émergence de résistance,
- 1 cas de colite pseudomembraneuse,
- 2 cas de troubles hépatiques, 39 cas de réactions d'hypersensibilité,
- 5 cas d'insuffisance rénale avec manifestation hématologiques,
- 74 cas d'utilisation hors indication approuvée.

Aucun cas de toxicité oto-vestibulaire n'a été rapporté.

Pendant cette même période, 6 décès ont été notifiés avec dalbavancine. La cause du décès n'a été rapporté que dans un seul cas (décompensation neurologique). Aucune mesure supplémentaire de minimisation des risques n'a été proposée pour la dalbavancine.

3.4 Données d'utilisation

Étude post-inscription

Le laboratoire a fourni les résultats de l'étude post-inscription (DAL-REG01-FRA) décrits ci-dessous, en réponse à la demande de la CT sur le manque de données :

- dans les infections sévères et/ou dues à des bactériémies multirésistantes,
- sur la longue demi-vie du produit,
- sur les incertitudes actuelles sur l'impact de cette caractéristique en termes de tolérance (persistance prolongée du produit en cas d'effet indésirable) et de résistance (notamment sur le microbiote intestinal).

Objectif et Méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique chez des patients adultes traités par dalbavancine en France.

Les patients ont reçu deux visites : la visite initiale lors de la première dose de dalbavancine administrée, et la visite de fin correspondant au suivi en condition réelle selon la pratique courante ($\pm$ 30 jours après la dernière administration de dalbavancine).

Les objectifs principaux étaient de :

- décrire les caractéristiques démographiques et cliniques (comorbidités) des patients acceptant de participer ;
- décrire la maladie (type d'infection) et les germes pathogènes ;
- caractériser l'utilisation de la dalbavancine (dose, durée, arrêts, associations à d'autres traitements) ;
- évaluer la réponse et la tolérance ;
- caractériser l'établissement de santé de prise en charge du patient.

Les patients éligibles à l'étude étaient les patients adultes ayant reçu au moins une perfusion de dalbavancine.

Critère de jugement

Les critères d'évaluation étaient :

- l'évolution des caractéristiques des patients entre la visite initiale et la visite de fin ;
- l'évolution de la réponse au traitement entre la visite initiale et la visite de fin (globale et en fonction du diagnostic ; et en fonction des agents pathogènes principaux identifiés). Cette réponse au traitement était catégorisée comme suit :
 - un succès : défini comme l'absence de recours à un ou des antibiotique(s) ou du recours à une antibiothérapie par voie orale. L'infection a disparu ou s'est améliorée cliniquement au moment de l'arrêt du traitement ou à la fin du suivi de l'étude ;
 - Un échec : défini comme l'arrêt du traitement à l'étude en raison soit d'un événement indésirable, soit d'un effet thérapeutique insuffisant, avec changement pour un autre antibiotique par voie IV ;
 - Une réponse indéterminée : en cas d'information insuffisante pour déterminer si le résultat ou si l'évolution de l'infection a été reportée comme non évaluable par l'investigateur.
- la tolérance ;
- l'établissement de prise en charge lors de la visite initiale et la visite de fin.

Résultats

Trente-neuf médecins ont été contactés, 18 centres ont été ouverts et 16 d'entre eux ont inclus au moins un patient au de l'étude.

Au total, 151 patients ont été inclus dans l'étude entre le 6 septembre 2018 et le 28 avril 2020, à la suite de leur première dose de dalbavancine.

Neuf patients (6 %) ont été perdus de vue et huit patients (5 %) sont décédés dont un patient après sa visite finale. Au total, 142 patients ont contribué à l'analyse de tolérance et 135 (89,4 %) d'entre eux ont contribué à l'analyse d'efficacité et de tolérance. Le critère d'efficacité du traitement était évaluable chez 129 des patients inclus (85,4 %).

Caractéristiques des patients à l'inclusion

La majorité des patients étaient de sexe masculin (62 %, [94/151]). L'âge moyen a été de 66 ans. Les comorbidités associées ont été peu sévères (score médian CCI de 4)⁸.

Au total, 25 % (37/151) des patients avaient une insuffisance rénale chronique, dont 6 patients sous hémodialyse.

Les indications de prescription de la dalbavancine ont été les IBAPTM (associées ou isolées) chez 9,3 % (14/151) des patients. Dans les autres cas, 90,7 % [137/151] des prescriptions ont été réalisées dans une indication hors AMM.

Les indications de prescription de la dalbavancine ont été :

- les infections ostéoarticulaires (55 % des prescriptions),
- les infections multisites dont 4 IBAPTM associées (16 %),
- les endocardites ou artérites infectieuses (15 %),
- les IBAPTM isolées (7 %),
- les bactériémies (5 %),
- les infections du médiastin, de la plèvre ou des poumons (3 %).

Les cultures initiales ont été réalisées chez 143 patients et révélé une majorité d'infections monomicrobiennes (54,3 %) dans toutes les indications cliniques. Soixante espèces microbiennes classables (254 identifications dans les cultures de base des 143 patient) ont été enregistrées.

La majorité des souches étaient à Gram positif (74 %).

La majorité (92 %) des patients étaient en échec de l'antibiothérapie avant l'instauration du traitement par dalbavancine, dont 71 % avec 3 échecs (en 4^{ème} ligne).

Parmi les 140 patients avec une culture de base, la sensibilité à la vancomycine (alternative recommandée de l'antibiogramme à la dalbavancine pour *S. Aureus*) ou la dalbavancine a été réalisée lors des cultures de 114 patients visant 166 souches.

Dans la majorité des cas, un antibiogramme montrant la sensibilité des germes à la vancomycine ou à la dalbavancine est obtenu (75 % des cas). La dalbavancine a été prescrit dans quatre cas (2,4 %) avec des souches résistantes à la vancomycine.

Parmi les 10 cas d'échec clinique, l'antibiogramme était sensible à la vancomycine chez 8 patients. Les deux autres patients avaient une culture de base mais pas d'antibiogramme ciblé sur ces deux molécules.

⁸ Le Charlson Comorbidity Index (CCI) évalue le niveau de comorbidité en considérant le niveau de sévérité de 19 troubles de comorbidité allant de 0 à 14.

La dose totale administrée était de 3 000 mg chez la majorité des patients (59 %). La dose médiane dans les IBAPTM isolées était de 2 500 mg. La durée de traitement médiane était de 11 jours avec un intervalle interquartile de 8 à 16 jours (minimum 1 jour, maximum 148 jours). Il est à noter que cette durée ne prend pas en compte l'exposition du patient à cet antibiotique dont la durée demi-vie est de 15 jours.

La dalbavancine était utilisée avec une antibiothérapie concomitante chez 69,5 % des cas et en monothérapie dans 30,3 % des cas.

Résultats

Dans la population d’analyse, le taux de succès clinique a été de 92,2 % (119/129), IC_{95%}soit [86,2 ; 93,2] (Tableau 3).

Parmi le sous-groupe de patients ayant reçu la dalbavancine dans le cadre d’une IBAPTM isolée, le succès clinique a été de 87,5 % (7/8). Parmi les 10 cas d’échec clinique, le germe isolé a été sensible à la vancomycine à l’antibiogramme chez huit patients. Les deux autres patients ont eu une mise en culture de leur prélèvement, sans qu’un antibiogramme ne soit réalisé pour les deux molécules d’intérêt (dalbavancine ou vancomycine).

Tableau 3 : Efficacité observée selon le type d’infections

Type d'infections	échec	succès	Total
IBAPTM, n (%)	1 (12,5)	7 (87,5)	8 (100)
Bactériémie, n (%)	0 (0,0)	4 (100,0)	4 (100)
Endocardite ou artérite, n (%)	0 (0,0)	19 (100,0)	19 (100)
Infection multisite, n (%)	0 (0,0)	19 (100,0)	19 (100)
Infection ostéoarticulaire, n (%)	8 (10,8)	66 (89,2)	74 (100)
Médiastinite ou pleurale ou pulmonaire, n (%)	1 (20)	4 (80)	5 (100)
Total, n (%)	10 (7,75)	119 (92,25)	(100)

Une analyse de sensibilité a conduit à un taux de succès de 85 % des cas avec l'hypothèse où tous les perdus de vue et décès de cause non décrite étaient des échecs, et la majorité des patients ont été traités par dalbavancine après 2 ou 3 échecs antibiotiques.

La durée médiane de séjour hospitalier a été de 19 jours dont 6,8 jours sous dalbavancine.

En ce qui concerne la tolérance, au total, 25 événements indésirables ont été rapportés chez 44,4 % (67/151) patients, dont 7 issues fatales.

Au cours de l’étude, 14 événements indésirables ont été considérés comme liés au traitement à l’étude chez 12 patients, dont un patient avec deux événements indésirables graves liés au dalbavancine mais non fatals.

Données de vente annuelles en France

À titre indicatif, les données de vente annuelles issues du GERS (hôpital) de XYDALBA (dalbavancine) indiqué dans la population adulte sont présentées ci-dessous :

Tableau 4 : Données de vente annuelles issues du GERS hôpital de XYDALBA (dalbavancine)

	2022	2023 ^{\$}
Nombre d'UCD (flacon) vendus à l'hôpital	11 560	11 515

\$ Données vente sur les 10 premiers mois de l'année 2023 (de janvier à octobre inclus)

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Rappel du contexte

Lors de l'examen de la demande d'inscription sur les listes des médicaments agréés aux collectivités dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM), la Commission de la Transparence avait conclu, dans son avis de 2016, à un SMR important **uniquement chez les patients adultes ayant des infections d'un certain degré de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée.**

Compte-tenu du manque de données dans les infections sévères et/ou dues à des bactériémies multirésistantes, de la longue demi-vie du produit et des incertitudes actuelles sur l'impact de cette caractéristique en termes de tolérance (persistance prolongée du produit en cas d'effet indésirable) et de résistance (notamment sur le microbiote intestinal), la Commission a recommandé qu'un suivi en vie réelle des patients traités par XYDALBA (dalbavancine) soit mis en place afin de documenter ses modalités d'utilisation ainsi que son profil d'efficacité, de tolérance et de résistances en condition réelles d'utilisation.

Afin de répondre à la demande de la Commission, l'étude post-inscription prospective multicentrique DAL-REG01-FRA a été mise en place pour caractériser l'utilisation de XYDALBA (dalbavancine) chez des patients atteints d'infections bactériennes aiguës en France (maladie, agents pathogènes, durée d'hospitalisation, réponse du traitement en fonction de l'évaluation du clinicien).

Étude post-inscription DAL-REG01-FRA

Le recours à la dalbavancine en hors AMM représente la majorité des prescriptions observées dans cette étude, notamment dans les indications suivantes : les infections ostéoarticulaires (55 %), les endocardites (15 %), les bactériémies sur dispositif d'accès vasculaire (5 %), les infections propagées au-delà du siège initial (15 %). Ainsi, la population de l'étude actuelle constitue une population de patients plus large que celle reflétée dans les essais cliniques.

Dans la majorité des cas, il s'agissait d'échecs d'antibiothérapies précédentes, puisque la dalbavancine a été prescrite le plus souvent en 4^{ème} ligne (71,5 % des cas) et parfois en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne (20,6 % des cas) et plus rarement en 1^{ère} ligne (7,9 % des cas). Un antibiogramme montrant la sensibilité des germes à la vancomycine ou à la dalbavancine a été obtenu dans 75 % des cas. La majorité (54,3 %) des infections étaient monomicrobiennes dans toutes les situations cliniques.

De plus, le schéma posologique validé par l'AMM n'a pas été respecté dans cette étude avec une dose totale administrée de 3 000 mg dans la majorité des cas (59 %).

Cette étude apporte peu d'éléments sur la gravité des infections pouvant mettre en évidence une relation entre les comorbidités et le taux de succès, bien que les données dans les infections hors AMM après des échecs de traitements antibiotiques précédents (92 %) ont suggéré un taux de succès clinique chez 119/129 patients soit 92,2 %, IC_{95%} [86,2 ; 93,2].

En ce qui concerne la tolérance, un patient parmi les 151 (0,7 %) a eu deux événements indésirables graves liés à la dalbavancine.

L'étude post-inscription DAL-REG01-FRA dont l'objectif était de disposer de données complémentaires sur les conditions d'utilisation de XYDALBA (dalbavancine) en pratique réelle, a mis en évidence un profil de patients traités d'âge moyen de 66 ans, ayant une affection plutôt sévère, nécessitant une antibiothérapie concomitante mais pour lesquels la majorité des prescriptions a été réalisée hors indication de l'AMM.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré. La longue demi-vie du produit (environ 15 jours) le rend attrayant, avec un traitement simple (une ou deux injections) et une possibilité de séjour hospitalier écourté, cependant d'impact non-évalué. L'impact de cette caractéristique en termes de résistance n'est pas apprécié pour le moment. Aussi, on ne peut pas conclure quant à l'impact sur l'organisation des soins (facilité d'administration, durée de séjour hospitalier) et la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation : les nouvelles données présentées ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission dans le périmètre de l'AMM en raison de ses propriétés pharmacocinétiques (demi-vie longue de 372 heures) et de son usage hors AMM prévisible et documenté par les données de l'étude post-inscription (DAL-REG01-FRA) montrant une utilisation majoritaire dans les infections ostéoarticulaires (55 %), les endocardites et les arthrites infectieuses (15 %) et les infections multisites (15 %).

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

XYDALBA (dalbavancine) est indiqué, selon l'AMM, dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM). Il s'agit d'un médicament à prescription hospitalière, ciblant les infections sévères nécessitant une hospitalisation et une antibiothérapie par voie intraveineuse. Le traitement habituel de ces infections 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 le périmètre du remboursement :

Dans le traitement des IBAPTM, la dalbavancine ne peut être proposée qu'en situation d'indication formelle de l'utilisation d'un glycopeptide, **uniquement en dernier recours chez les patients adultes ayant des infections d'un certain degré de gravité**, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée.

La longue demi-vie du produit (environ 15 jours) conduit à diminuer la fréquence des perfusions IV, avec un traitement simple (une ou deux injections) et une possibilité de séjour hospitalier écourté. Cependant l'impact de cette caractéristique en termes de tolérance (persistance prolongée du produit en cas d'effet indésirable) et de résistance doit continuer à être surveillé.

Au vu des incertitudes qui persistent, la dalbavancine doit continuer à être prescrite dans des circonstances spéciales, notamment lorsque les alternatives sont jugées inappropriées, à l'aide d'un référent antibiotique.

→ **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

XYDALBA (dalbavancine) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique dans les autres situations cliniques chez des patients atteints d'une IBAPTM en première intention et lorsque la durée de traitement est inférieure à 3 semaines du fait de la longue durée de vie de cet antibiotique et au vu du risque important d'émergence de résistance.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- 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 pieds diabétiques jusqu'aux formes les plus graves de dermohypodermes bactériennes et de fasciites nécrosantes.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables reste important dans les infections peu graves (érysipèles/cellulites non nécrosantes, plaies infectées et abcès cutanés majeurs), principalement à staphylocoques, y compris les staphylocoques résistants à la méticilline.
Dans les formes plus graves requérant une hospitalisation en unité de soins intensifs ou réanimation et/ou dues à des bactéries multirésistantes, le rapport efficacité/effets indésirables reste à préciser.
- Il s'agit d'un traitement en dernier recours au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ **Intérêt de santé publique**

XYDALBA (dalbavancine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans l'indication de l'AMM.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XYDALBA (dalbavancine) reste important uniquement chez les patients adultes ayant des IBAPTM d'un certain degré de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée.

La Commission un avis favorable au maintien de l'inscription de XYDALBA (dalbavancine) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des nouvelles données en vie réelle, mettant en évidence un usage hors AMM,
- une simplification du schéma d'administration au vu de sa longue demi-vie,
- son profil d'activité *in vitro*, d'efficacité et de tolérance comparable à celui de la vancomycine dans les indications de l'AMM,
- la documentation insuffisante de l'efficacité clinique et de la tolérance dans les infections cutanées sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes,

la Commission considère que XYDALBA (dalbavancine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la vancomycine dans la prise en charge des IBAPTM chez l'adulte ayant des infections d'un certain degré de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée.

5.5 Population cible

La réévaluation de la spécialité XYDALBA (dalbavancine) n'est pas de nature à modifier la population cible des patients adulte ayant une infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée (infections suppuratives), depuis le dernier examen par la Commission de la Transparence en 2016.

La population cible reste difficilement estimable, compte tenu du pourcentage assez faible de patients éligibles pour ce traitement dans les indications de l'AMM et lorsque l'étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée.

5.6 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

➔ Autres demandes

Compte tenu de l'indication de l'AMM de cet antibiotique (infections bactériennes aiguë de la peau et des tissus mous), de ses caractéristiques pharmacocinétiques (demi-vie longue de 372 heures) et de son usage hors AMM prévisible et documenté par les données de l'étude post-inscription (DAL-REG01-FRA) montrant une utilisation majoritaire dans les infections ostéoarticulaires (55 %), les endocardites et les arthrites infectieuses (15 %) et les infections multisites (15 %), la Commission recommande une révision de l'AMM de la dalbavancine afin de mieux cibler la population susceptible de bénéficier de cet antibiotique et de clarifier la durée et posologie, du fait que le patient reste exposé au produit pendant une longue période après l'administration (plus de 2 à 3 semaines). Ainsi, la Commission envisagera la révision de son avis dès lors qu'une révision de l'AMM sera effectuée.

La Commission rappelle l'importance que la décision thérapeutique soit prise avec l'aide d'un référent antibiotique au vu des incertitudes qui persistent en termes de résistance.

XYDALBA 500 mg, 6 décembre 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr