



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

DAPTOMYCINE (CUBICIN^{MD})

Évaluation complète

Le pGTm est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 12 juin 2008

AVIS

Ce document émet des recommandations au regard d'un médicament donné conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	4
SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION	5
SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT	6
SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	7
3.1 Mécanisme d'action	7
3.1.1 Données in vitro et CMI	7
3.2 Posologie	7
3.2.1 Populations spéciales	8
SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES	9
4.1 Pharmacocinétique	9
4.2 Interactions	9
4.3 Précautions et surveillance	9
4.4 Grossesse et allaitement	10
4.4.1 Grossesse : risque B	10
4.4.2 Allaitement	10
SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE ET ÉVALUATION DE LA DOCUMENTATION	11
5.1 Traitement des infections de la peau et des tissus mous	11
5.2 Traitement des bactériémies et de l'endocardite du cœur droit	12
SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ	17
6.1 Effets indésirables	17
6.2 Précautions et contre-indications	17
SECTION 7. IMPACT BUDGÉTAIRE	18
7.1 Coût d'acquisition pour les hôpitaux	18
SECTION 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS	19
SECTION 9. AUTEURS ET RÉVISEURS	20
SECTION 10. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	21
ANNEXE 1. CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES	22
ANNEXE 2. MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE DE DOCUMENTATION	23

RÉSUMÉ

La daptomycine est le premier agent de la classe des lipopeptides cycliques¹. Elle présente un mécanisme d'action bactéricide, et son spectre d'action regroupe plusieurs bactéries à Gram positif, y compris le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. Aucun Gram négatif n'est couvert par cette molécule. Ses caractéristiques en font un médicament intéressant pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous² ainsi que pour le traitement des bactériémies à *Staphylococcus aureus*, y compris l'endocardite infectieuse du cœur droit (valve naturelle)³. Le coût du traitement à la daptomycine est nettement plus élevé que celui des thérapies standards de première intention, soit à la vancomycine ou aux pénicillines résistantes aux pénicillinases (ex : cloxacilline). Actuellement recommandée en deuxième intention, des études supplémentaires seront nécessaires afin de déterminer la place exacte qu'elle devra prendre au sein de l'arsenal thérapeutique.

Recommandations PGTM

À la lumière des données disponibles, le PGTM recommande que la daptomycine soit ajoutée à la liste de médicaments des CHU **en deuxième intention** de traitement pour les indications suivantes, lorsque les traitements de première intention ne peuvent être utilisés (échec, intolérance ou allergie) :

- ◆ Infections compliquées de la peau et des tissus mous causées par les souches sensibles des microorganismes à Gram à positif suivants : *Staphylococcus aureus* (y compris les souches résistantes à la méthicilline), *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus agalactiae* ou autres streptocoques β -hémolytiques du groupe B.
- ◆ Bactériémies à *Staphylococcus aureus*, y compris l'endocardite infectieuse du cœur droit (valve naturelle) à *Staphylococcus aureus*, causées par les souches sensibles et résistantes à la méthicilline.

De plus, le PGTM recommande que des mécanismes soient mis en place de manière à assurer une utilisation adéquate de la daptomycine et à éviter ou à retarder l'apparition de résistance à cet antibiotique.

SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION

La sensibilité de certains pathogènes face aux antibiotiques évolue continuellement, obligeant les cliniciens à une utilisation rationnelle des antibiotiques et les chercheurs à orienter leurs études sur le développement de nouvelles molécules⁴. Dans les dernières années, certaines résistances ont émergé de façon préoccupante et requièrent des antibiotiques présentant des profils de couverture différents⁵. Les infections à *staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM ou SARO [*staphylococcus aureus* résistant à l'oxacilline]) peuvent présenter une sensibilité réduite à la vancomycine (SAIV) ou même une résistance à la vancomycine (SARV), ce qui pose des défis cliniques qui nécessitent l'utilisation de nouvelles thérapies offrant des spectres élargis⁶. La daptomycine s'avère une innovation dans le traitement des infections à pathogènes à Gram positif résistants.

Le présent document évalue la place de la daptomycine dans le traitement des bactériémies ainsi que dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous.

SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Nom générique	Daptomycine
Nom commercial	CUBICIN ^{md}
Dose(s) et forme(s) pharmaceutique(s) disponible(s)	Poudre stérile pour dilution, en flacon à usage unidosé de 10 ml contenant 500 mg.
Nom du fabricant	ORYX Pharmaceuticals Inc.
Classe pharmacologique	Antibiotique (AHFS 8 :12. 28 .12)

Statut du médicament auprès des agences régulatrices

	Indications	Date d'approbation
<p>Direction des produits thérapeutiques (DPT) de Santé Canada www.hc-sc.gc.ca/BDPP Information médicale du manufacturier</p>	<p>Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) causées par les souches sensibles des microorganismes à Gram positif suivants : <i>Staphylococcus aureus</i> (y compris les souches résistantes à la méthicilline), <i>Streptococcus pyogenes</i> et <i>Streptococcus agalactiae</i>.</p> <p>Infections du sang (bactériémies) à <i>Staphylococcus aureus</i>, y compris l'endocardite infectieuse droite (valve naturelle) à <i>Staphylococcus aureus</i>, causées par les souches sensibles à la méthicilline et les souches résistantes à la méthicilline</p>	<p>24 septembre 2007</p> <p>DIN 02299909</p>
<p>Food and Drug Administration (FDA, États-Unis) www.fda.gov</p>	<p>Complicated Skin and Skin Structure Infections caused by susceptible isolates of the following Gram-positive microorganisms: <i>Staphylococcus aureus</i> (including methicillin resistant isolates), <i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Streptococcus dysgalactiae</i>, subsp. <i>equisimilis</i>, and <i>Enterococcus faecalis</i> (vancomycin-susceptible isolates only). Combination therapy may be clinically indicated if the documented or presumed pathogens include Gram-negative or anaerobic organisms. Staphylococcus aureus Bloodstream Infections (bacteremia), including those with right-sided endocarditis, caused by Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant Strains</p>	<p>Mai 2006</p>
<p>Communauté Européenne (CE) : www.emea.eu</p>	<p>Cubicin is indicated for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections in adults. Extension of the Therapeutic indications to include treatment of right-sided infective endocarditis (RIE) due to <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Staphylococcus aureus</i> bacteraemia (SAB) when associated with RIE or with cSSTI.</p>	<p>Novembre 2005 Révisé août 2007</p>
<p>Conseil du médicament</p>	<p>Traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous ainsi que des bactériémies à <i>Staphylococcus aureus</i>, y compris l'endocardite infectieuse.</p>	<p>Avis de refus d'inscription ou d'ajout d'une indication reconnue par le Conseil pour aspects économique et pharmacoéconomique. 2 juin 2008</p>

SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

3.1 Mécanisme d'action

La daptomycine représente le premier antibiotique de la classe des lipopeptides cycliques⁷. Tel qu'il est mentionné dans la monographie de CUBICIN, la daptomycine se lie à la membrane des bactéries à Gram positif en présence d'ions calcium et entraîne une rapide dépolarisation du potentiel de membrane. La perte du potentiel de membrane entraîne l'inhibition de la synthèse des protéines, de l'ADN et de l'ARN, ce qui se solde par la mort de la cellule bactérienne. L'activité de la daptomycine dépend de la présence, à des niveaux physiologiques, d'ions calcium libres (50 µg/ml).⁸

3.1.1 Données in vitro et CMI⁹

Bactérie	CMI 90 (mg/l)
<i>Enterococcus faecalis</i>	
◆ Sensible à la vancomycine	1-2
◆ Résistant à la vancomycine	1-2
<i>E. faecium</i>	
◆ Sensible à la vancomycine	2-4
◆ Résistant à la vancomycine	2-4
<i>Staphylococcus aureus</i>	
◆ Sensible à la méthicilline	0,25-1
◆ Résistant à la méthicilline	0,25-1
Staphylocoque coagulase négative	
◆ Sensible à la méthicilline	0,5
◆ Résistant à la méthicilline	0,5-1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,25-0,5
<i>S. pyogenes</i>	0,06-0,25
<i>Streptocoque β-hémolytique</i>	≤ 0,5
<i>Streptocoque groupe viridans</i>	0,25-1

3.2 Posologie

Perfusion intraveineuse⁸ :

Une fois par jour, 4 à 6 mg/kg, selon l'indication. Ne pas administrer plus d'une fois par jour en raison du risque d'élévation des CPK notifié dans les études de phases I et II.

Diagnostic	Posologie	Durée usuelle de traitement
Infection compliquée de la peau et des tissus mous	4 mg/kg DIE	7-14 jours
Bactériémie à <i>S. aureus</i> y compris l'endocardite du cœur droit (valve naturelle)	6 mg/kg DIE	14 jours (14 à 42 jours)

L'administration IV doit se faire en 30 minutes dans un soluté de salin physiologique⁸.

3.2.1. Populations spéciales

◆ Insuffisance rénale⁸

On augmente de deux à trois fois la concentration de la daptomycine dans les cas d'insuffisance rénale grave, ce qui nécessite l'ajustement de l'intervalle posologique.

- Clairance de la créatinine \geq à 30 ml/minute, dose de 4 mg/kg ou de 6 mg/kg selon l'indication, toutes les 24 heures
- Clairance de la créatinine $<$ à 30 ml/minute, dose de 4 mg/kg ou de 6 mg/kg selon l'indication, toutes les **48 heures**

◆ Insuffisance hépatique¹⁰

- La pharmacocinétique de la daptomycine n'est pas modifiée chez des malades atteints d'insuffisance hépatique modérée. L'innocuité de la daptomycine lors d'insuffisance hépatique grave n'a pas été étudiée. Il n'y a pas d'ajustement posologique actuellement recommandé.

◆ Obésité¹¹

- L'obésité n'a pas d'impact significatif sur l'action de la daptomycine. L'action de la daptomycine a été évaluée dans de nombreux cas de patients modérément et très obèses (PAI). Il n'y a pas d'ajustement posologique requis bien qu'une légère diminution de la clairance du médicament soit observée lorsqu'elle est comparée à des sujets non obèses.

◆ Pédiatrie^{12,13}

La compagnie ne recommande pas actuellement de posologie en pédiatrie, la sécurité et l'efficacité du produit n'ayant pas encore été établies.

- Pharmacocinétique : Une étude ouverte conduite sur 25 enfants et adolescents a démontré que la clairance plasmatique de la daptomycine (4 mg/kg) semblait plus grande chez les jeunes enfants (2-11 ans) versus les adolescents¹². Les auteurs concluent que des doses plus élevées pourraient être nécessaires aux plus jeunes enfants (en mg/kg) afin d'obtenir les mêmes concentrations que chez les adultes. Ces données doivent être validées (étude sur une seule dose IV).
- Une étude rétrospective sur l'efficacité de la daptomycine évaluée chez 16 enfants hospitalisés, ayant des infections à SARM (N=14), SASM* (N=1) et à ERV† (N=1) a été publiée en 2007¹³. L'âge moyen était de 6,9 ans, les doses utilisées, de 4 à 6 mg/kg et la durée moyenne du traitement à la daptomycine a été de 10 jours (6 à 34 jours). La plupart des enfants (15/16) ont reçu la daptomycine en adjuvant à une thérapie antibiotique comportant la vancomycine, la rifampicine, la clindamycine, le linezolid ou un aminoside. Les auteurs rapportent une cure bactériologique chez 6 des patients évalués et 14 patients ont vu leur état de santé amélioré en quittant l'hôpital. Aucun effet indésirable n'a été noté, les CPK ayant fait l'objet d'une observation attentive. Le devis de l'étude ne permet pas de conclure à l'efficacité de la daptomycine, mais celle-ci semble prometteuse dans des infections impliquant des bactéries à Gram positif résistantes.

◆ Hémodialyse, hémofiltration et dialyse péritonéale⁸

La liaison aux protéines est diminuée chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale, dont les malades sous hémodialyse (85,9 %) et dialyse péritonéale continue (83 %).

La posologie intraveineuse recommandée est de 4 mg/kg (infection de la peau et de ses structures) ou 6 mg/kg (bactériémie) toutes les 48 heures selon l'indication.

- Hémodialyse¹⁴ : La daptomycine est éliminée par les filtres de dialyse; la dose doit être donnée immédiatement en postdialyse, à raison de trois doses par semaine ou toutes les 48 heures.
- Hémofiltration¹⁴ : La dose doit être administrée toutes les 48 heures ou tous les trois jours par semaine immédiatement après le traitement d'hémofiltration.
- Dialyse péritonéale⁸ : La posologie recommande l'administration toutes les 48 heures sans égard au moment de la dialyse.

* SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline

† ERV : Entérocoque résistant à la vancomycine

SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

4.1 Pharmacocinétique^{1, 8, 10}

Paramètres	Valeurs
T $\frac{1}{2}$	8 heures
Liaison aux protéines	90-93 %, réversible
Volume de distribution (à l'équilibre)	0,11/kg
Métabolisme	Les études <i>in vitro</i> ont démontré que la daptomycine n'est pas métabolisée par le système des hépatocytes et qu'elle n'interfère pas avec ces systèmes, et ce, pour les isoenzymes des cytochromes suivants : 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et le 3A4.
Élimination	Rénale (près de 80 %) Fécale (5 %) Salivaire (trace)

4.2 Interactions⁸

Comme la daptomycine n'est pas métabolisée par les isoenzymes du cytochrome P-450, le potentiel d'interaction pharmacocinétique est moindre.

- ◆ Warfarine : Il n'y a pas de modifications de l'INR lors de l'utilisation concomitante des deux médicaments. Néanmoins, la prudence s'impose et un suivi étroit des INR est recommandé.
- ◆ Hypolipémiants agissant sur l'enzyme HMG-Coa réductase.
- ◆ Tous les hypolipémiants agissant sur l'HMG-Coa réductase sont déconseillés en présence de daptomycine. Une étude de 14 jours réalisée sur la daptomycine associée à la simvastatine ne mentionne pas d'élévation des CPK. Le risque de toxicité musculaire pourrait être augmenté par la prise concomitante de ces deux produits.
- ◆ Autres antibiotiques administrés en concomitance : Il n'y a pas eu de modification dans les concentrations plasmatiques des agents suivants testés en concomitance avec la daptomycine : la gentamicine, le probénécide, l'aztréonam et la tobramycine.
- ◆ Médicaments affectant la filtration rénale : il y a une augmentation possible de la concentration plasmatique lorsque la daptomycine est administrée en association avec des agents qui réduisent la filtration rénale (anti-inflammatoire non stéroïdien, inhibiteur COX-2, etc.).

4.3 Précautions et surveillance

Le suivi des CPK plasmatiques est recommandé à raison d'une fois par semaine pendant la durée du traitement.

4.4 Grossesse et allaitement⁸

4.4.1 Grossesse : risque B

Les études sur la reproduction et la tératogénicité effectuées chez des animaux à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg n'ont révélé aucun effet indésirable sur les fœtus exposés au produit. Cependant aucune étude contrôlée n'a été menée sur des femmes enceintes. Comme les études animales ne peuvent pas toujours servir de valeur indicative quant à la réponse humaine, pour le moment, la daptomycine n'est pas conseillée à la femme enceinte.

4.4.2 Allaitement⁸

Il n'y a pas de données sur la possibilité d'un passage de la daptomycine dans le lait maternel. La prudence est donc de mise en cas d'administration de daptomycine à une femme qui allaite.

SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE ET ÉVALUATION DE LA DOCUMENTATION

Plusieurs écrits sont disponibles sur le sujet, mais il existe encore peu d'études cliniques à répartition aléatoire et contrôlées qui sont publiées^{15, 16, 17}. La revue de la documentation a permis d'identifier les études suivantes qui ont été retenues à des fins d'analyse.

5.1 Traitement des infections de la peau et des tissus mous

Étude de Arbeit, 2004²

Les résultats de deux études menées par Arbeit et coll.², présentant le même devis mais effectuées à deux moments différents, ont été jumelés et publiés. Ces études à répartition aléatoire, contrôlées et dont les évaluateurs agissaient à l'insu, avaient pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la daptomycine dans le cadre d'une thérapie standard (soit une pénicilline résistante aux pénicillinases (PRP), soit la vancomycine si le patient risquait une infection à SARM), chez des patients présentant une infection compliquée de la peau ou de ses structures et requérant une hospitalisation. Les patients devaient être âgés de 18 à 85 ans. Ont été exclus les malades présentant une infection mineure ou superficielle de la peau, un abcès périrectal, une gangrène, des ulcères multiples infectés à des sites distants, une infection secondaire à une brûlure du troisième degré ainsi que tout patient présentant une bactériémie concomitante au moment du diagnostic ou une infection à un autre site, telles une endocardite, ostéomyélite ou arthrite septique.

Les patients ont été répartis aléatoirement (ratio 1:1) pour recevoir soit la daptomycine, à raison de 4 mg/kg IV en perfusion une fois par jour, soit le comparateur, qui pouvait être une PRP, à raison de 4 à 12 g/jour IV, en perfusion et à des doses divisées ou la vancomycine à raison de 1 g IV toutes les 12 h en perfusion. Il est à noter que les patients avaient d'abord été répartis aléatoirement pour le comparateur (PRP ou vancomycine) et que, par la suite, ils ont été assignés soit au groupe daptomycine, soit au groupe témoin préalablement établi. Un traitement IV de 7 à 14 jours était initialement prévu, mais un passage à la voie orale plus rapide était permis si le patient répondait à des critères précis.

Une évaluation clinique et microbiologique a permis de jauger les différents traitements. Tous les patients ayant reçu ≥ 1 dose de médicament (n=1092; 337 PRP, 221 vancomycine, 534 daptomycine) ont été pris en considération pour l'évaluation de l'innocuité. Dans tous les groupes, la raison la plus fréquente d'arrêt prématuré était liée à un échec au traitement. Parmi les 902 patients cliniquement évaluables, on a noté un taux de succès de 83,4 % dans le groupe daptomycine et de 84,2% dans le groupe témoin (IC 95 %; -4,0 à 5,6). Ce taux de succès a été plus rapide dans le groupe daptomycine. Parmi les patients ayant présenté un succès thérapeutique, 63 % d'entre eux ont nécessité la prise de daptomycine IV pour une durée de seulement 4 à 7 jours, comparativement à 33 % dans le groupe témoin (p < 0,0001). La fréquence et la distribution des effets indésirables étaient similaires dans tous les groupes. Les auteurs concluent à une non-infériorité de la daptomycine.

5.2 Traitement des bactériémies et de l'endocardite du cœur droit

Étude de Fowler, 2006³

Il s'agit d'une étude de non-infériorité, à répartition aléatoire, ouverte qui avait pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la daptomycine en comparaison du traitement standard lors d'endocardites ou de bactériémies à *Staphylococcus aureus*. Pour être admissibles, les patients devaient être âgés d'au moins 18 ans et avoir eu au moins une hémoculture positive à *Staphylococcus aureus* dans les deux jours précédant le début du traitement à l'étude. Les patients pouvaient recevoir la daptomycine 6 mg/kg IV DIE ou une thérapie standard (PRP 2 g IV q 4 h ou vancomycine 1 g IV q 12 h avec ajustement de la posologie selon les dosages). La durée de la thérapie était déterminée par l'investigateur en fonction du diagnostic établi. Les patients assignés au traitement standard et ceux du groupe daptomycine présentant un diagnostic d'endocardite du cœur gauche recevaient en complément de la gentamicine pendant les quatre premiers jours. L'objectif premier visait le taux de succès clinique 42 jours après la fin de la thérapie. Selon le tableau 1, il semble que les deux populations soient semblables, bien que la médiane de l'âge des patients du groupe daptomycine soit inférieure à celle du groupe témoin. Le groupe daptomycine comporte aussi davantage de facteurs de risque coexistants, notamment des problèmes de valve cardiaque (13,3 % vs 7,8 %), une chirurgie dans les trente jours précédents (40,8 % vs 31,13 %) et huit patients porteurs du VIH par rapport à un seul pour le groupe témoin (6,7 % vs 0,9 %).

Les résultats démontrent que, 42 jours après la fin du traitement étudié, un succès clinique a été relevé chez 53/120 patients recevant la daptomycine et chez 48/115 de ceux ayant reçu la thérapie standard (44,2 % vs 41,7 %; IC95 %, -10,2 à 15,1) ce qui permet à la daptomycine de répondre aux critères de non-infériorité. Les taux de succès étaient semblables pour les trois sous-groupes suivants : bactériémie compliquée, endocardite du cœur droit et infection à SARM. Notons que la daptomycine a été associée de façon non statistiquement significative à un taux supérieur d'échec microbiologique (19 vs 11 patients p=0,17). Les auteurs expliquent ceci par le fait que 63,2 % des patients sous daptomycine avaient un diagnostic de bactériémie compliquée vs 45,5 % de ceux qui avaient suivi le traitement standard. La thérapie standard a été associée à une incidence supérieure (non significative) d'effets indésirables menant à un échec du traitement en raison de l'arrêt de la thérapie (17 vs 8 p=0,06). Les résultats quant aux autres taux de succès analysés se situaient dans un écart semblable et aucune différence statistiquement significative ne ressort de la comparaison. Le taux d'échec global était similaire dans les deux groupes (daptomycine : 55,8 %, standard : 58,3 %). Cependant, les raisons des échecs étaient différentes. Dans le groupe daptomycine, la persistance ou une rechute de l'infection à *S. aureus* en étaient les raisons les plus fréquentes, alors que les effets indésirables étaient responsables de la majorité des échecs dans le groupe témoin, recevant le traitement standard. Il faut aussi souligner que la majorité des patients qui ont connu un échec au traitement en raison d'une récurrence ou de la persistance de la présence d'un *Staphylococcus aureus* présentaient une infection profonde et n'ont pas reçu l'intervention chirurgicale nécessaire. L'incidence globale des effets indésirables dans les deux groupes était semblable, et ces effets étaient de gravité légère à modérée.

L'une des critiques que l'on peut adresser à cette étude est le faible nombre de patients qui avaient une endocardite au moment du diagnostic final. De plus, quelques failles méthodologiques sont rapportées : le débridement des plaies n'a pas été fait systématiquement et les raisons d'abandon du traitement pourraient avoir un impact en clinique alors que les auteurs n'ont pas tenu compte de cet aspect.

Publications retenues

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Arbeit RD, Dennis M, Tally FP et al. CID 2004	1092 pts Dapto: 534 pts PRP: 337 pts Vanco: 221 pts	Répartition aléatoire, multicentrique, contrôlée, évaluateurs « à l'insu » Analyse ITT	Patients adultes atteints d'infection compliquée de la peau ou annexe requérant une hospitalisation	Dapto: 4 mg/kg IV id VS PRP : 4-12 g/jr IV doses ÷ ou Vanco : 1 g IV q 12 h Pour 7-14 j Passage PO possible selon critères.	902 pts évalués (83 %) Pour population évaluable : Succès (IC 95 %; -4,0 - 5,6) : Dapto : 83,4 % Groupe témoin : 84,2 % Pour population ITT : Succès (IC 95 %; -5,8 - 5,0) : Dapto : 71,5 % Comparateur : 71,1 %	Incidence des effets indésirables comparable Auteurs concluent à : non-infériorité; de l'efficacité et innocuité comparables.

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Fowler VG, Boucher HW, Corey GR et al 2006	246 patients 11 exclus : suspicion d'endocardite gauche. Ainsi dans ITT N=235 Daptomycine : N=120 Traitement standard : N=115	Étude ouverte, répartition aléatoire, Multicentrique (44 centres) évaluateurs « à l'insu », Analyse ITT Étude de non-infériorité	Critères : - > 18 ans - 2 cultures sanguines positives pour <i>S aureus</i> - Insuffisance rénale exclus ♦ Patients avec bactériémie sans preuve de multibactérie ♦ Patients avec endocardite droite non compliquée (seulement 37,5 % des 75 % préalablement sélectionnés avec diagnostic d'endocardite ont vu ce diagnostic confirmé)	Daptomycine 6 mg/kg IV DIE Vs Vancomycin 1 g, IV q 12 heures (dose ajustée selon l'état) OU Pénicilline semi-synthétique anti-staphylocoque 2 g IV toutes les 4 heures ET Lorsque possibilité d'un diagnostic d'endocardite : gentamicine 1 mg/kg IV toutes les 8 heures ou selon la fonction rénale pour les 4 premiers jours du traitement. Durée : Déterminée par les investigateurs Moyenne de <u>14 jours</u> pour Dapto Moyenne de <u>15 jours</u> pour le traitement standard. Ajout de gentamicine : N= 1/120 dapto N=107/115 Tx standard	Outcome : visite 42 j post-fin de la thérapie culture hématologique N=79 daptomycine N= 60 Tx standard (59 % de la cohorte) Succès global ITT modifié : IC 95 % = -10,2 à 15,1 % Dapto 53/120 Tx standard : 48/115 Succès MRSA : Dapto 44,4 % Tx standard 31,8 % IC 95 % = -7,4 à 32,6 Succès MSSA : Dapto 44,6 % Tx standard 48,6 % IC 95 % = -20,3 à 12,3	62/120 patients sous dapto ont eu des effets i sérieux (51,7 %) 52/115 patients sous tx standard ont eu des effets i sérieux (44,8 %). Élévation des CPK : 6,7 % dapto vs 0,9 % Tx standard Amendement aux protocoles pour les endocardites du cœur gauche, retrait de l'analyse de 4 patients du groupe Daptomycine et de 6 patients Tx du groupe standard

Auteurs- Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F et al. JAC 2007	35/108 articles potentiels identifiés ont été retenus	Revue systématique pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la dapto pour le traitement de l'endocardite et de la bactériémie.	Humains, Animaux (seulement les études où les animaux ont été répartis aléatoirement et incluant un groupe sans traitement)		Information la plus fiable ressort de la seule étude contrôlée, à répartition aléatoire et multicentrique (Fowler et al.). Même conclusion que Fowler... Modèles expérimentaux indiquent une amélioration de l'efficacité de la dapto si elle est associée à de la genta ou à du rifampin.	Données probantes limitées Résistance <i>de novo</i> à surveiller Plus d'essais contrôlés sont nécessaires.

Revue systématique de Falagas (endocardite), 2007¹⁸

Falagas et coll.¹⁸ ont effectué une revue systématique dans le but de ressortir les données probantes liées à l'efficacité de la daptomycine utilisée pour le traitement de l'endocardite et de la bactériémie chez les humains et chez des animaux. Toutes les études faites sur les humains, qui ont évalué l'efficacité et l'innocuité de la daptomycine, y étaient incluses. Pour être admissibles, les études animales devaient être à répartition aléatoire et inclure un groupe témoin n'ayant pas subi de traitement. Cent huit (108) articles ont été évalués et 35 ont été retenus. Une seule étude clinique sur l'humain, à répartition aléatoire et contrôlée a été identifiée. De nombreux cas ont été décrits et analysés.

Les auteurs arrivent à la conclusion que les données probantes disponibles au regard du traitement de la bactériémie et de l'endocardite à la daptomycine sont très limitées et que cet agent semble équivalent à la vancomycine ou à une PRP. En attendant d'obtenir plus de données, on devrait utiliser la daptomycine avec prudence et seulement en cas d'échec du traitement standard.

SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ

6.1 Effets indésirables

Une inquiétude quant au degré de sécurité de l'utilisation de la daptomycine réside dans son potentiel d'atteinte musculaire, un phénomène révélé dans des études de phase I et II et partiellement élucidé. La daptomycine a été associée à des élévations importantes de créatine phosphokinase (CPK) lorsque la posologie étudiée était fractionnée en deux ou trois doses par jour. Lorsque les doses sont administrées à 24 heures d'intervalle, une « régénération » des fibres musculaires a lieu, ce qui permet d'éviter l'augmentation des CPK plasmatiques. Le muscle cardiaque semble épargné par cet effet de la daptomycine dont on ne peut expliquer le mécanisme de toxicité musculaire. Depuis, de multiples études ont évalué le degré de sécurité de la daptomycine au regard des effets musculaires, et une surveillance hebdomadaire des CPK est recommandée.

Quelques cas de neuropathies (réduction de la conduction nerveuse) ont été rapportés isolément. Par ailleurs, les effets secondaires notés dans les études sont similaires à ceux des comparateurs en termes de gravité et de survenue. Les effets indésirables les plus fréquents sont résumés dans le tableau suivant :

Incidence des effets indésirables rapportés^{1, 2, 8}

Effets indésirables	Groupe Daptomycine	Groupe comparateur *
Constipation	6,2 %	6,8 %
Réactions au site de l'injection	5,8 %	7,7 %
Nausées	5,8 %	9,5 %
Céphalées	5,4 %	4,3 %
Élévation CPK	2,8 %	1,8 %
Élévation enzymes hépatiques	3,0 %	1,6 %
Insomnie	4,5 %	5,4 %
Diarrhée	5,2 %	4,3 %
Rash	4,3 %	3,8 %

*Le groupe témoin reçoit de la vancomycine ou une pénicilline semi-synthétique.

6.2 Précautions et contre-indications⁸

- ◆ Hypersensibilité à la daptomycine
- ◆ Créatine phosphokinase (CPK) : Pour les patients associés à un risque élevé de myopathie, l'ajustement du dosage de la CPK doit être effectué plus d'une fois par semaine.

SECTION 7. IMPACT BUDGÉTAIRE

7.1 Coût d'acquisition pour les hôpitaux

Le coût d'acquisition d'une fiole de 500 mg de daptomycine est de 165 \$. Tel qu'il est décrit dans les tableaux ci-dessous, le coût d'un traitement à la daptomycine est beaucoup plus élevé si on le compare à celui des autres thérapies de première intention.

Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Antibiotiques	Posologie	Coût pour 10 jours de traitement d'un adulte de 70 kg
Daptomycine	4 mg/kg = 280 mg DIE	924 \$
Vancomycine	1 g IV toutes les 12 h	103,60 \$
Cloxacilline	2 g IV toutes les 4 h (dose max.)	171,60 \$
	2g IV toutes les 6 heures	114,40 \$
Linézolide	600mg PO BID	1469,20\$
	600mg IV BID	1986,60\$

Bactériémie (endocardite)

Antibiotiques	Posologie	Coût pour 14 à 42 jours de traitement d'un adulte de 70 kg	
		14 jours	42 jours
Daptomycine	6 mg/kg = 420 mg DIE	1940,33 \$	5821,00 \$
Vancomycine	1 g IV toutes les 12 h	145,00 \$	435,12 \$
Cloxacilline	2 g IV toutes les 4 h	240,24 \$	720,72 \$
Linezolide	600 mg PO BID	2056,88 \$	6170,64 \$
	600 mg IV BID	2781,24 \$	-

(Les prix indiqués sont ceux négociés pour des traitements administrés en milieu hospitalier)

SECTION 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

La daptomycine est un agent nouvellement disponible sur le marché canadien, qui peut représenter un ajout intéressant à l'arsenal thérapeutique offert pour le traitement des infections complexes à Gram positif graves.

Les données actuellement disponibles ne nous permettent pas de conclure à une supériorité de cet agent par rapport aux traitements standard usuels, c'est-à-dire la vancomycine ou une pénicilline résistante aux pénicillinases. Peu d'essais cliniques à répartition aléatoire et contrôlée sont disponibles, ce qui limite les conclusions possibles quant à l'efficacité et à l'innocuité du produit. Faute de données probantes, son utilisation dans d'autres diagnostics infectieux que ceux préalablement discutés dans ce document ne devrait donc pas être recommandée.

Notons que la daptomycine ne doit pas être utilisée pour traiter une infection pulmonaire, même dans un contexte d'endocardite ou de septicémie, les surfactants des poumons inactivant l'action de cette molécule⁸.

Selon l'étude de Fowler, la daptomycine a été associée de façon non statistiquement significative à un taux supérieur d'échec microbiologique, alors que la thérapie standard a été associée à une incidence supérieure (non significative) d'effets indésirables menant à un échec du traitement et donc et à l'arrêt de la thérapie³. Il faut aussi souligner que la majorité des patients qui ont connu un échec du traitement dans cette étude, en raison d'une récurrence ou de la persistance de la présence d'un *Staphylococcus aureus*, présentaient une infection profonde et n'ont pas reçu l'intervention chirurgicale nécessaire.

L'étude de Arbeit et coll. a démontré de façon significative que la durée du traitement à la daptomycine IV a été plus courte (4-7 jours) par rapport au groupe témoin pour le traitement d'infections compliquées de la peau et de ses structures². Ceci pourrait avoir un impact non négligeable en clinique si le passage à la voie orale se faisait plus rapidement. En effet, les risques associés à une thérapie intraveineuse ainsi que les coûts engendrés sont directement liés à la durée du traitement par voie parentérale.

Bien qu'étant limitées, les données disponibles démontrent la non-infériorité de la daptomycine dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous, causées par des bactéries à Gram positif ainsi que dans le traitement de bactériémies à *Staphylococcus aureus*. Il est important de préciser que, dans la plupart des études, les intervalles de confiance issus des résultats d'analyses statistiques effectuées sont quand même assez grands. La daptomycine semble une option de traitement intéressante et sûre, dont le coût plus élevé pourrait être contrebalancé dans certaines situations par une action bactéricide plus rapide que celle de la vancomycine. Les données actuelles ne nous permettent pas de le recommander en pédiatrie, d'autres études étant nécessaires.

Recommandations PGTM

À la lumière des données disponibles, le PGTM recommande que la daptomycine soit ajoutée à la liste de médicaments des CHU **en deuxième intention** de traitement pour les indications suivantes, lorsque les traitements de première intention ne peuvent être utilisés (échec, intolérance ou allergie) :

- ◆ Infections compliquées de la peau et des tissus mous causées par les souches sensibles des microorganismes à Gram à positif suivants : *Staphylococcus aureus* (y compris les souches résistantes à la méthicilline), *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus agalactiae* ou autres streptocoques β -hémolytiques du groupe B.
- ◆ Bactériémies à *Staphylococcus aureus*, y compris l'endocardite infectieuse du cœur droit (valve naturelle) à *Staphylococcus aureus*, causées par les souches sensibles et résistantes à la méthicilline.

De plus, le PGTM recommande que des mécanismes soient mis en place de manière à assurer une utilisation adéquate de la daptomycine et à éviter ou à retarder l'apparition de résistance à cet antibiotique.

SECTION 9. AUTEURS ET RÉVISEURS

Auteurs :

Sylvie Desgagné, B.Pharm, DPH, M Sc., Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)
Marie-Claude Michel, B.Pharm, M Sc., Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Réviseur :

Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Réviseurs (comité scientifique PGTM) :

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, hôpital Sainte-Justine (CHU-HSJ)
Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)
Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)
Dr Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)
Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)
Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)
France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Titre du document :

Daptomycine (Cubicin) évaluation complète

Version du : 26 mai 2008

Approbation par le comité scientifique : 12 juin 2008

Disponible sur le site web du PGTM à www.pgtm.qc.ca

SECTION 10. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. Jeu L, Fung HB. Daptomycin: a cyclic lipopeptide antimicrobial agent. *Clin Ther* 2004;26(11):1728-57.
2. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004;38(12):1673-81.
3. Fowler VG, Jr., Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355(7):653-65.
4. Ziglam H. Daptomycin and tigecycline: a review of clinical efficacy in the antimicrobial era. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(14):2279-92.
5. French GL. Bactericidal agents in the treatment of MRSA infections--the potential role of daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(6):1107-17.
6. Lewis JS, 2nd, Ellis MW. Approaches to serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections with decreased susceptibility to vancomycin: clinical significance and options for management. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20(6):568-73.
7. Enoch DA, Bygott JM, Daly ML, Karas JA. Daptomycin. *J Infect* 2007;55(3):205-13.
8. Cubist Pharmaceutical. Monographie du produit: Daptomycine; 2007.
9. Hair PI, Keam SJ. Daptomycin: a review of its use in the management of complicated skin and soft-tissue infections and *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Drugs* 2007;67(10):1483-512.
10. Micromedex. Daptomycine. Thompson Healthcare Series 2008(april 2008).
11. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy* 2007;27(8):1081-91.
12. Abdel-Rahman SM, Benziger DP, Jacobs RF, Jafri HS, Hong EF, Kearns GL. Single-dose pharmacokinetics of daptomycin in children with suspected or proved gram-positive infections. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(4):330-4.
13. Ardura MI, Mejias A, Katz KS, Revell P, McCracken GH, Jr., Sanchez PJ. Daptomycin therapy for invasive Gram-positive bacterial infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(12):1128-32.
14. Gilbert D MR, Eliopoulos GM, Sande ME, . The Sanford Guide to antimicrobial therapy 38th Ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy INC; 2008.
15. Lalani T, Boucher HW, Cosgrove SE, et al. Outcomes with daptomycin versus standard therapy for osteoarticular infections associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(1):177-82.
16. Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(3):283-8.
17. Sakoulas G, Golan Y, Lamp KC, Friedrich LV, Russo R. Daptomycin in the treatment of bacteremia. *Am J Med* 2007;120(10 Suppl 1):S21-7.
18. Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F, Papagelopoulos PJ. Daptomycin for treatment of patients with bone and joint infections: a systematic review of the clinical evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30(3):202-9.

ANNEXE 1. CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Les critères suivants ont été appliqués lors de la sélection :

- ◆ humains
- ◆ langue : anglais et français
- ◆ études contrôlées à répartition aléatoire

Question de recherche :

Le présent document évalue la place de la daptomycine dans le traitement des bactériémies, ainsi que dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Population visée :

- ◆ Infections compliquées de la peau et des tissus mous causées par les souches sensibles des micro-organismes à Gram positif suivants : *Staphylococcus aureus* (y compris les souches résistantes à la méthicilline), *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus agalactiae*.
- ◆ Infections du sang (bactériémies) à *Staphylococcus aureus*, y compris l'endocardite infectieuse droite (valve naturelle) à *Staphylococcus aureus*, causées par les souches sensibles à la méthicilline et les souches résistantes à la méthicilline.

Intervention visée

- ◆ administration intraveineuse de la daptomycine, de la vancomycine ou de pénicilline résistante aux pénicillinases (PRP).
- ◆ interventions chirurgicales appropriées (étude de Fowler)

Options thérapeutiques :

- ◆ Les études portent toutes sur la non-infériorité ; les groupes témoins sont constitués de patients bénéficiant des traitements usuels de ces infections, soit une pénicilline résistante aux pénicillinases (PRP), soit la vancomycine.

Questions présentant un intérêt :

- ◆ Évaluation clinique et microbiologique
- ◆ Tolérance au traitement

ANNEXE 2. MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE DE DOCUMENTATION

MEDLINE 9 avril 2008
1990-2008

#9	Search #8 AND #1 Limits: Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, French, All Adult: 19+ years	10
#8	Search skin structure Limits: Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, French, All Adult: 19+ years	4265
#5	Search #4 AND #2 Limits: Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, French, All Adult: 19+ years	552
#7	Search #6 AND #1 Limits: : Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, English, French, Humans	1
#6	Search as needed Limits: Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, French, All Adult: 19+ years	11632
#4	Search soft tissue Limits: Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, English, French, Humans	2786
#3	Search 2 AND 1	10
#2	Search skin Limits: :Review, English, French, All Adult: 19+ years	18483
#1	Search daptomycine [substance name] Limits: Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, English, French, Humans	26

MEDLINE 9 avril 2008
1990-2008

#1	Search daptomycine [substance name] Limits Humans, English, French, All Child 0-18 years	5
--------------------	--	-------------------

Recherche à l'aide de **Embase** le 10 mars 2008 : 10 fiches

- ◆ Daptomycine

Avec les limites suivantes :

- ◆ Humans
- ◆ English, French
- ◆ Clinical trial,
- ◆ Randomized controlled trial