

## RECOMMANDATION FINALE du CCCEM par suite du RÉEXAMEN et MOTIFS de la RECOMMANDATION

### DAPTOMYCINE (Cubicin<sup>®</sup> – Oryx Pharmaceuticals Inc.)

#### Description :

La daptomycine est un antibiotique de la classe des lipopeptides cycliques, d'administration parentérale, dont l'action bactéricide s'étend à plusieurs microorganismes à Gram positif, y compris *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) résistant à la méthicilline. Elle est d'usage autorisé dans le traitement d'infections compliquées de la peau et des tissus mous, ainsi que dans le traitement des bactériémies à *S. aureus*, notamment l'endocardite infectieuse du cœur droit.

#### Présentation :

Le médicament se vend en flacons de 10 mL renfermant 500 mg de daptomycine. La posologie recommandée dans le traitement d'infections compliquées de la peau et des tissus mous est de 4 mg le kg aux 24 heures, et de 6 mg le kg aux 24 heures dans les bactériémies à *S. aureus*, y compris dans l'endocardite infectieuse du cœur droit.

#### Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que la daptomycine ne soit pas inscrite sur la liste des médicaments assurés.

#### Motifs de la recommandation :

1. Par suite de l'examen des résultats de trois essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) (études de non-infériorité) de structure ouverte, le Comité estime que la daptomycine en traitement de première intention ne présente pas d'avantages thérapeutiques par rapport aux autres antibiotiques. De plus, il est préoccupé par les lacunes de ces essais cliniques sur les plans de la conception, du déroulement et de la présentation des résultats (p. ex., structure ouverte, grand nombre de patients traités par la vancomycine au préalable, modification du protocole d'étude établi à l'origine en vue de l'évaluation de l'endocardite infectieuse du cœur droit).
2. Le Comité s'est penché sur la question de savoir si la daptomycine ne devrait pas être assurée dans le traitement d'une infection par une souche de *S. aureus* résistante à la vancomycine ou en cas d'intolérance à la vancomycine, mais les ECR n'évaluent pas le médicament dans ces groupes de la population.

### Programme commun d'évaluation des médicaments

Examen du CCCEM – le 16 juillet 2008

Réexamen du CCCEM – le 17 septembre 2008

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 24 septembre 2008

© ACMTS, 2008

page 1 sur 3

3. Le Comité est préoccupé par l'émergence d'une résistance à la daptomycine. Dans un essai clinique auprès de 19 patients atteints d'endocardite ou de bactériémie, six (32 %) d'entre eux, chez qui la daptomycine a échoué, sont devenus moins sensibles à l'antibiotique au cours du traitement.
4. L'innocuité de la daptomycine en présence d'insuffisance rénale n'a pas été établie.
5. Le coût quotidien du traitement par la daptomycine est équivalent, ou supérieur, à celui du traitement par des antibiotiques comparateurs.

### **Synthèse des constatations du Comité :**

Le Comité a examiné les résultats de deux études méthodiques couvrant des ECR sur la daptomycine, l'une concernant la bactériémie à *S. aureus* et l'autre, des infections compliquées de la peau et des tissus mous. La première examine un essai clinique auprès de 235 personnes souffrant soit d'une bactériémie, soit d'une endocardite infectieuse du cœur droit à *S. aureus*, qui adopte le principe de l'intention de traiter pour comparer la daptomycine à un comparateur mixte (vancomycine ou l'une des quatre pénicillines semisynthétiques : nafcilline, oxacilline, cloxacilline et flucloxacilline) et à la gentamycine. L'autre étude méthodique, celle sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous, porte sur deux essais cliniques de structure identique comptant ensemble 899 patients évalués selon le principe de l'intention de traiter. Ces deux ECR de non-infériorité, à structure ouverte, comparent la daptomycine et un comparateur mixte (vancomycine ou une pénicilline semi-synthétique) du point de vue de l'efficacité dans le traitement d'infections à *S. aureus*. Les deux essais autorisent une antibiothérapie concomitante dans les deux groupes d'intervention. Le principal critère de jugement dans les trois essais cliniques est l'issue composite de la réussite clinique évaluée au terme du traitement et 42 jours après le traitement dans l'essai clinique sur les bactériémies et l'endocardite, et de 6 à 20 jours après le traitement dans les essais sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Les résultats de l'essai clinique sur la bactériémie et l'endocardite font ressortir que le taux de réussite clinique 42 jours après le traitement est du même ordre dans le groupe sous daptomycine (44,2 %) et dans le groupe comparateur (41,7 %). Six (32 %) patients sur les 19 chez qui la daptomycine a échoué sont devenus moins sensibles à l'antibiotique au cours du traitement.

Les deux essais cliniques ouverts examinant les infections compliquées de la peau et des tissus mous démontrent que la daptomycine n'est pas inférieure au comparateur mixte des points de vue de la réussite clinique, quoique le taux de réussite de la daptomycine est bien différent de l'un à l'autre (65 % et 84 %).

La daptomycine peut entraîner une myosite, d'où la nécessité de surveiller la créatine kinase pendant le traitement.

La daptomycine coûte 165 \$ par jour, plus cher que la vancomycine générique (92,54 \$ les 2 g), que la cloxacilline générique (de 1 à 8 g pour respectivement 0,70 \$ à 14,40 \$) et que le linézolid (141,28 \$ les 1 200 mg), mais sensiblement la même chose que la tigécycline (165,46 \$ les 100 mg).

### **À souligner :**

---

## **Programme commun d'évaluation des médicaments**

Examen du CCCEM – le 16 juillet 2008

page 2 sur 3

Réexamen du CCCEM – le 17 septembre 2008

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 24 septembre 2008

© ACMTS, 2008

1. Le Comité a tenu compte des données publiées et des données inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.
2. À ce jour, aucune souche de *S. aureus* résistante à la vancomycine n'a été isolée au Canada.
3. Le Comité a pris en considération le linézolid en tant que comparateur dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous. La monographie du médicament fait état d'un essai sur l'antibiotique dans les bactériémies constatant un écart de mortalité, dont l'origine est encore à l'étude. L'écart aurait toutefois été observé dans le groupe de patients atteints d'infections causées par des bactéries à Gram négatif ou par un pathogène indéterminé au moment de référence.

### **Contexte :**

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. Ces recommandations sont fondées sur l'étude des données probantes quant à l'efficacité clinique et à l'innocuité du médicament concerné, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles. Ainsi, devant un nouveau médicament plus coûteux que les autres traitements, le Comité évalue s'il présente des avantages qui justifient son prix supérieur. Quand il recommande de ne pas inscrire le médicament sur la liste, c'est qu'il est préoccupé par le fait que les désavantages semblent l'emporter sur les avantages ou qu'il n'est pas certain que le médicament représente un ajout utile pour les régimes d'assurance médicaments publics.

La recommandation finale du CCCEM, et ses motifs, ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

---

## **Programme commun d'évaluation des médicaments**

Examen du CCCEM – le 16 juillet 2008

page 3 sur 3

Réexamen du CCCEM – le 17 septembre 2008

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 24 septembre 2008

© ACMTS, 2008