



Hospices Civils de Lyon



Association Consultative et
promotionnelle des Pharmaciens
Hospitaliers en Rhône-Alpes

**Actualités thérapeutiques et
juridiques**
22 novembre 2018

Antibiothérapie hors AMM

Dr. Florent Valour

florent.valour@chu-lyon.fr

Maladies infectieuses et tropicales
Centre de Référence inter-régional pour la prise en charge des IOA complexes
Hospices Civils de Lyon

INSERM U1111 – Centre International de Recherche en Infectiologie
Université Claude Bernard Lyon 1

Analyse des pratiques : dans la littérature

EXPERT
REVIEWS

Frequency of the off-label use of antibiotics in clinical practice: a systematic review

Expert Rev. Anti Infect. Ther. 10(12), 1383–1392 (2012)

25 études

Proportion des prescriptions hors AMM :

- Adultes hospitalisés : 19-43%
- Adultes ambulatoires, USA, 2001 : 23% (= 35,5 millions de prescriptions ...)
- Enfants hospitalisés : 1-94%

Difficultés méthodologiques (sélections des études)

Analyse des pratiques : enfants,

CHU

Justification de la prescription hors-AMM d'antibiotiques chez l'enfant hospitalisé

Justification of off-label antibiotics uses in hospitalized children

Thérapie 2017

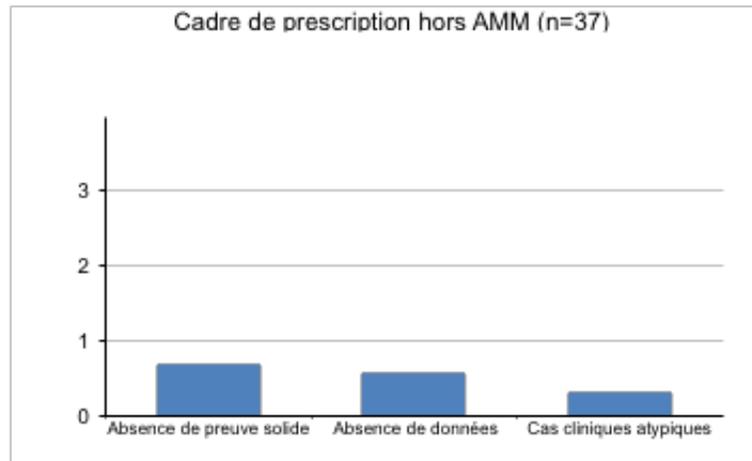
Christelle Berthod^{a,*}, Behrouz Kassai^{a,b},
Remy Boussageon^c, Léopold Adelaïde^d,
Matthias Jacquet-lagrèze^e,
Audrey Lajoinie^{a,b}, EREMI group^a

Etude prospective
HFME, HCL
1 mois (mai 2014)

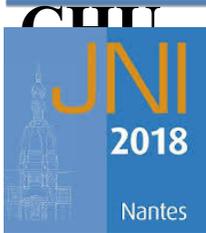
Tableau 1 Types de prescriptions hors/sans AMM.

Type de prescriptions hors-AMM	
Indication seule	15
Indication + âge + forme galénique	2
Indication + dose + âge	1
Dose + âge	1
Dose seule	10
Dose + forme galénique	3
Forme galénique seule	3
Âge seul	2
Total des prescriptions hors-AMM	37
Prescriptions sans AMM	
Total des prescriptions sans AMM	0
Prescriptions avec AMM	
Total des prescriptions avec AMM	71
Total des prescriptions étudiées	108

AMM : autorisation de mise sur le marché.



Analyse des pratiques : adultes,



Analyse des prescriptions d'antibiotiques : les AMM sont-elles respectées ?

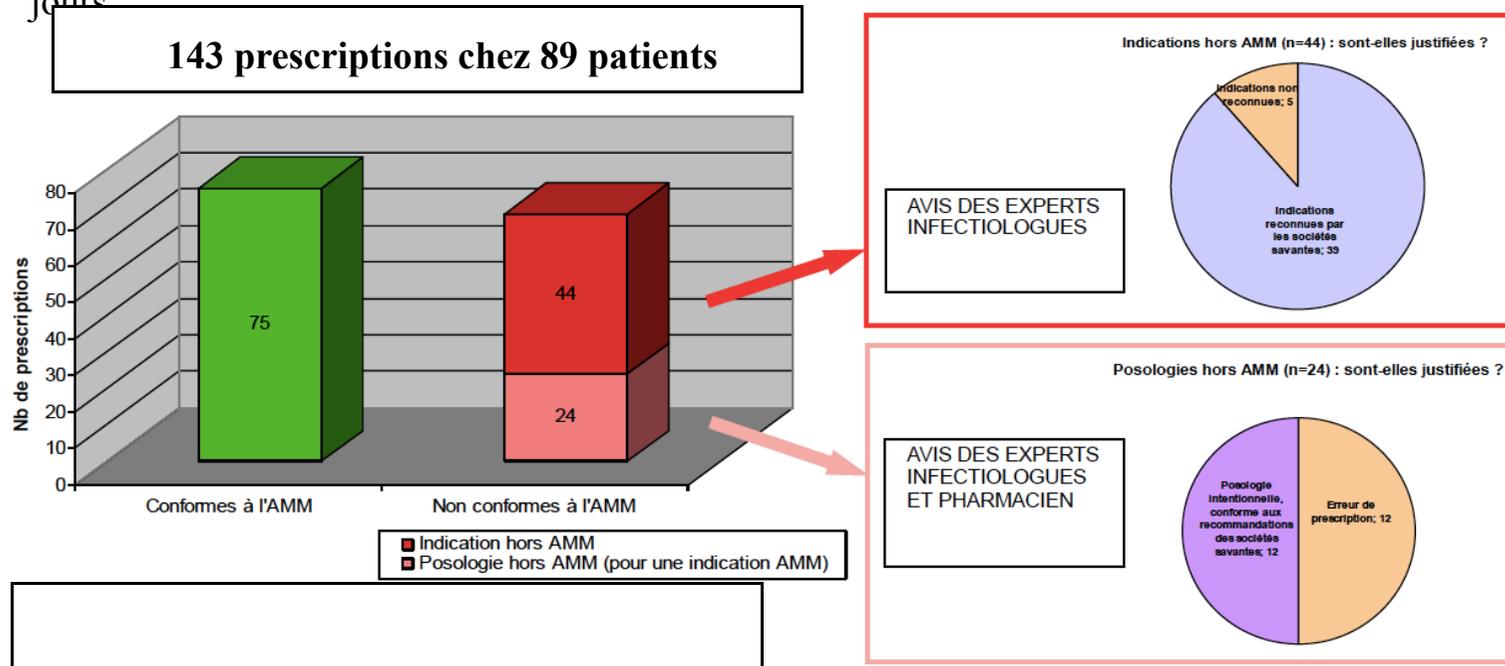
B. Davido, F. Bouchand, A. Lagrange, G. Mellon, S. Makhloufi, C. Perronne, A.

Dinh

CHU Raymond Poincaré, APHP

Etude prospective

Ensemble des prescriptions d'ATB (hors prophylaxie chirurgie) sur 7
jours



Analyse des pratiques : adultes,



Analyse des prescriptions d'antibiotiques : les AMM sont-elles respectées ?

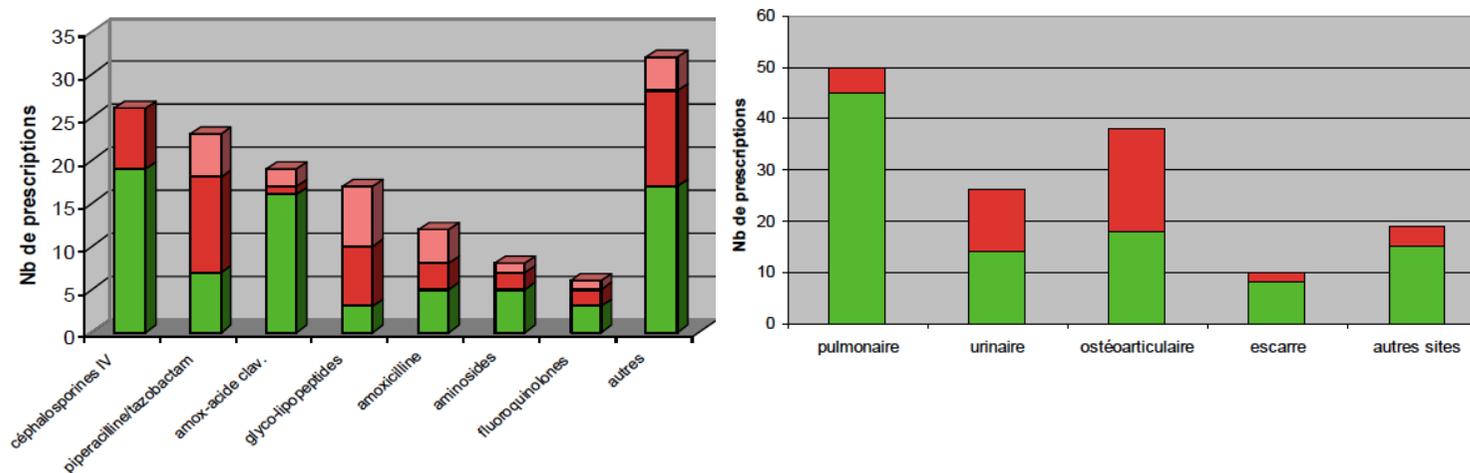
B. Davido, F. Bouchand, A. Lagrange, G. Mellon, S. Makhloufi, C. Perronne, A.

Dinh

CHU Raymond Poincaré, APHP

Etude prospective

Ensemble des prescriptions d'ATB (hors prophylaxie chirurgie) sur 7
jours



Limites de l'AMM :

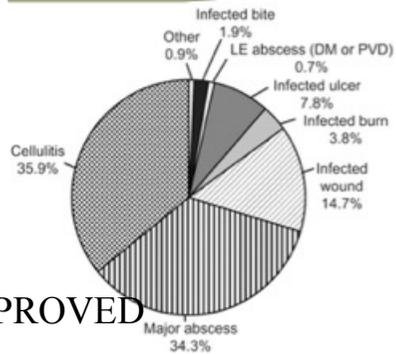


Integrated Analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Studies to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline versus Vancomycin plus Aztreonam in Complicated Skin and Skin-Structure Infection

G. Ralph Corey,¹ Mark Wilcox,⁴ George H. Talbot,^{2*} H. David Friedland,² Tanya Bacalik,² Gary W. Witherell,² Ian Critchley,² Anita F. Das,³ and Dirk Thye⁴
¹Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina; ²Corixa, Inc.,³Oakland, and ⁴VelStat, Inc., San Francisco, California; ⁵Leeds Teaching Hospitals and University of Leeds, Leeds, United Kingdom

Clinical Infectious Diseases 2010;51(6):641-650

Infections « compliquées » PTM



APPROVED

Bactériémie
4%
Chirurgie 14%

Limites de l'AMM :



Infections « compliquées » PTM

Pneumopathies

APPROVED

Peu de données :

- Infections graves ?
- Immunodéprimés ?
- SARM, PSDP ?

Integrated Analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Studies to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline versus Vancomycin plus Aztreonam in Complicated Skin and Skin-Structure Infection

G. Ralph Corey,¹ Mark Wilcox,⁴ George H. Talbot,^{2*} H. David Friedland,² Tanya Bacalik,² Gary W. Witherell,² Ian Critchley,² Anita F. Das,³ and Dirk Thye⁴

¹Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina; ²Orono, Inc., Oakland, and ³VelStat, Inc, San Francisco, California; ⁴Leeds Teaching Hospitals and University of Leeds, Leeds, United Kingdom

Clinical Infectious Diseases 2010;51(6):641-650

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

J Antimicrob Chemother 2011; 66 Suppl 3: iii53-iii59
doi:10.1093/jac/dkr099

Integrated safety summary of FOCUS 1 and FOCUS 2 trials: Phase III randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with community-acquired pneumonia

Douglas R. Rank^{1*}, H. David Friedland¹ and Joseph B. Laudano²

stratégie thérapeutique	<p>Dans le traitement des PAC</p> <p>La ceftaroline n'a pas démontré d'intérêt dans les pneumopathies communautaires en raison :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de données d'efficacité en cas de pneumopathies à staphylocoque et à <i>S. pneumoniae</i> non sensibles à la pénicilline, - d'un risque de sélection de résistance du à son spectre trop large. <p>En conséquence, la ceftaroline n'a pas de place dans les PAC compte tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques plus simples d'emploi et de spectre plus étroit.</p>
Recommandations	<p>La Commission donne un avis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous » - défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « pneumonies aiguë communautaire ».

Limites de l'AMM :

l'indication

Infections « compliquées » de la peau et des tissus mous



Limites de l'AMM :

l'indication

Infections « compliquées » de la peau et des tissus mous



1998 FDA skin infection draft guidance

Infections impliquant les tissus mous profonds (> épiderme)

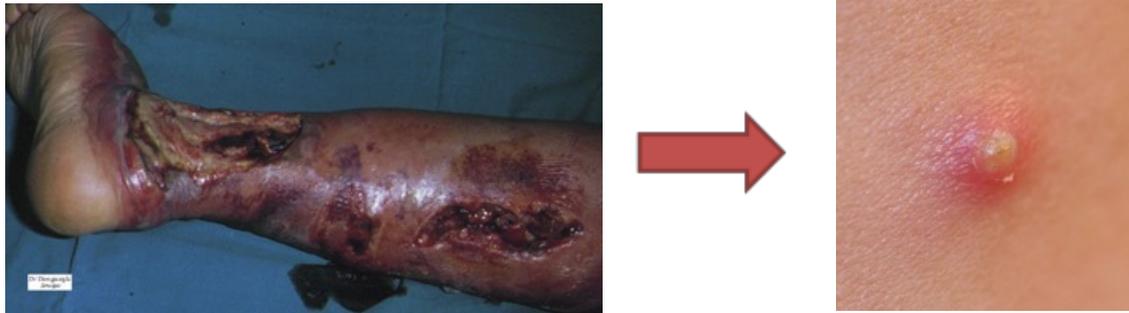
OU nécessitant une intervention chirurgicale

OU celles associées à une maladie sous-jacente compliquant la réponse thérapeutique (patients diabétiques, immunodéprimés ou polyvasculaires par exemple)

Limites de l'AMM :

l'indication

Infections « aiguës » de la peau et des tissus mous



2013 FDA skin infection draft guidance

Conditions listées ci-dessous avec une surface minimale d'environ 75 cm² :

- Cellulites / érysipèles
- Infections de plaies
- Abscesses cutanés majeurs

(8,6 x 8,6
cm)

Infections aiguës seulement, à l'exclusion de celles nécessitant un traitement complexe (pied diabétique, brûlures infectées, fasciites nécrosantes, ulcères infectés)

Limites de l'AMM : bon usage

SITUATION CLINIQUE AMM

Micheline
67 ans
Diabétique
Erysipèle



ANTIBIOTHERAPIE



Limites de l'AMM : bon usage

SITUATION CLINIQUE AMM

Micheline
67 ans
Diabétique
Erysipèle



ANTIBIOTHERAPIE

AMOXYCILLINE
per os
3 euros le comprimé



Limites de l'AMM : bon

usage

SITUATION CLINIQUE AMM

Micheline
67 ans
Diabétique
Erysipèle



ANTIBIOTHERAPIE

AMOXICILLINE
per os
3 euros le comprimé

Choix AMM pour Micheline

:

- Amoxicilline + ac. clavulanique
- Pipéracilline-tazobactam
- Imi, méro et ertépénème
- Pénicilline G
- Vancomycine et téicoplanine
- Daptomycine
- Linézolide et tédizolide
- Ceftaroline
- Tigécycline
- Quinupristine-dalfopristine
- Clindamvaine

Indications

Pour les infections dues aux germes définis comme sensibles :

Voie ORALE

Chez l'adulte et l'enfant

• En traitement initial des :

- pneumopathies aiguës (cf [Pneumonie aiguë communautaire \(PAC\)](#), [pneumonie aiguë communautaire de l'enfant](#))
- surinfections de [bronchites aiguës](#) et [exacerbation de bronchites chroniques](#)
- [infections ORL](#) (otite, sinusite, angine documentée à [streptocoque A bêta-hémolytique](#)) et [stomatologiques](#)
- [infections urinaires](#)
- infections digestives et biliaires
- [maladie de Lyme](#) : traitement de la phase primaire (érythème chronique migrant) et de la phase primo-secondaire (érythème chronique migrant associé à des signes généraux : asthénie, céphalées, fièvre, arthralgies...)

• En [traitement prophylactique de l'endocardite bactérienne](#)

Chez l'adulte uniquement :

- en association à un autre antibiotique ([clarithromycine](#) ou [imidazolé](#)) et à un antisécrétoire, éradication de [Helicobacter pylori](#) en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale de l'adulte.

Limites de l'AMM : bon usage

SITUATION CLINIQUE AMM

Micheline
67 ans
Diabétique
Erysipèle



ANTIBIOTHERAPIE

AMOXYCILLINE
per os
3 euros le comprimé

Cyrille
32 ans
Tétraplégique
Allergie BL
Ostéite
Sur matériel
sur escarre



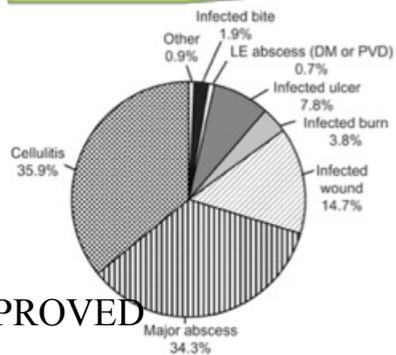
	Pseudomonas aeruginosa	
	CM	EAU
Ticarcilline + Ac. Clav	R	
Pipéracilline	R	
Pipéracilline + Tazobactam	R	
Ceftazidime	R	
Cefépime	R	
Aztrékonam	R	
Impénème	R	
Gentamicine	R	
Tobramycine	R	
Amikacine	R	
Ciprofloxacine	R	
Levofloxacine	R	
Dotrimovazole	R	



Limites de l'AMM : le

comparateur
Zinforo
ceftaroline fosamil

Infections « compliquées » PTM



APPROVED

Bactériémie
4%
Chirurgie 14%

Integrated Analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Studies to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline versus Vancomycin plus Aztreonam in Complicated Skin and Skin-Structure Infection

G. Ralph Corey,¹ Mark Wilcox,¹ George H. Talbot,^{2*} H. David Friedland,² Tanya Bacalik,² Gary W. Witherell,² Ian Critchley,² Anita F. Das,³ and Dirk Thye⁴
¹Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina; ²Corixa, Inc., Oakland, and ³VelStat, Inc., San Francisco, California; ⁴Leeds Teaching Hospitals and University of Leeds, Leeds, United Kingdom
Clinical Infectious Diseases 2010;51(6):641-650



Limites de l'AMM : le

comparateur



IU « compliquées », dont PNA

Wagenlehner et al. Lancet 2015

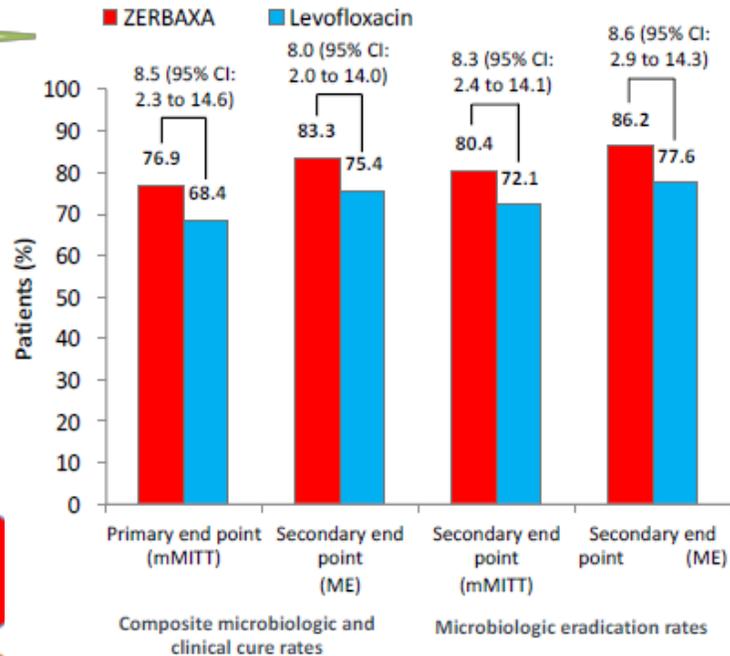
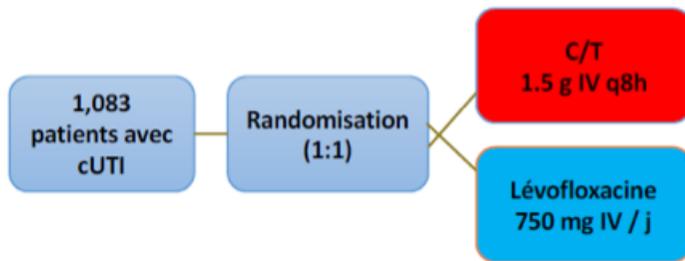
ASPECT-cUTI :

étude randomisée, multice, trique, double insu, double aveugle, de non-infériorité (marge de non infériorité 10%)

Critère principal :

Composite microbiologique et guérison clinique 5–9 jours après traitement

APPROVED



Limites de l'AMM : le

comparateur



... le HIC : 28% des souches du bras contrôles

IU « compliquées », dont PNA

Wagenlehner et al. Lancet 2015

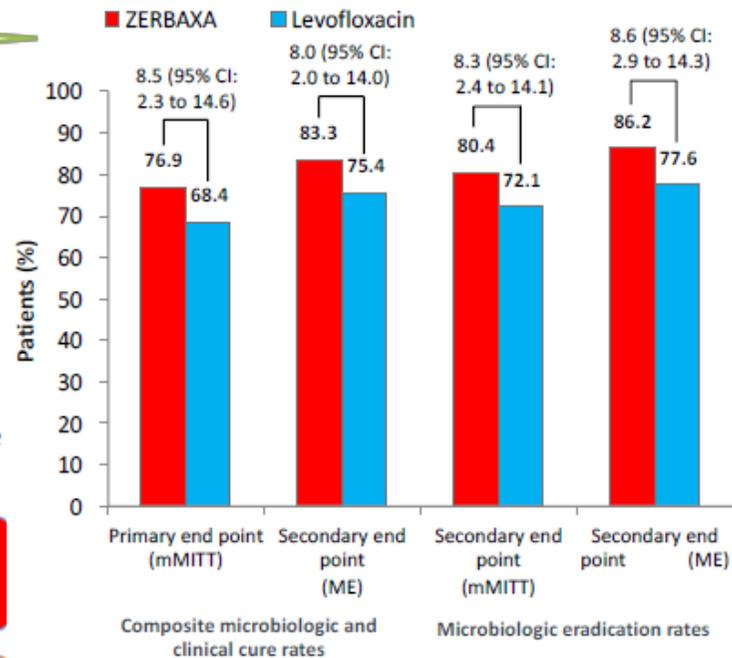
ASPECT-cUTI :

étude randomisée, multice, trique, double insu, double aveugle, de non-infériorité (marge de non infériorité 10%)

Critère principal :

Composite microbiologique et guérison clinique 5–9 jours après traitement

APPROVED



Limites de l'AMM : le

comparateur



Infections « aiguës » PTM

2 RCT, 1 333 patients

Tedizolide 6 jours versus linézolide 10 jours

Cure rate > 85%, non infériorité

APPROVED

Âge : 44 ans (10% > 65 ans)

Diabète : 10%

Fièvre : 23%

Bactériémie : 2%

Troubles digestifs +++



Analysis of the Phase 3 ESTABLISH Trials of Tedizolid versus Linezolid in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections

Andrew F. Shorr,^a Thomas P. Lodise,^b G. Ralph Corey,^c Carisa De Anda,^d Edward Fang,^d Anita F. Das,^e Philippe Prokocimer^d

Quid des durées de traitements ?

La principale information apportée par ces essais serait-elle que 6 jours de traitement sont suffisants dans les infections cutanées ?!



Limites de l'AMM : la dose et la durée



AMM :
ABSSTI
200 mg/j
6 jours



Comparative Efficacies of Tedizolid Phosphate, Vancomycin, and Daptomycin in a Rabbit Model of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Endocarditis

Liana C. Chan,^{a,b} Li Basuino,^a Etyene C. Dip,^a Henry F. Chambers^a

Division of Infectious Diseases, San Francisco General Hospital, San Francisco, California, USA^a; Division of Molecular Medicine, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California, USA^b

NON efficacité à la dose approuvée
(équivalent 200 mg/j)

Equivalence de doses 2 et 3 fois sup ?



Contribution of Oxazolidinones to the Efficacy of Novel Regimens Containing Bedaquiline and Pretomanid in a Mouse Model of Tuberculosis

Rokeya Tasneem,^a Fabrice Betoudji,^a Sandeep Tyagi,^a Si-Yang Li,^a Kathy Williams,^a Paul J. Converse,^a Véronique Dartois,^b Tian Carl M. Mendel,^c Khisimuzi E. Mdluli,^c Eric L. Nuermberger^{a,d}

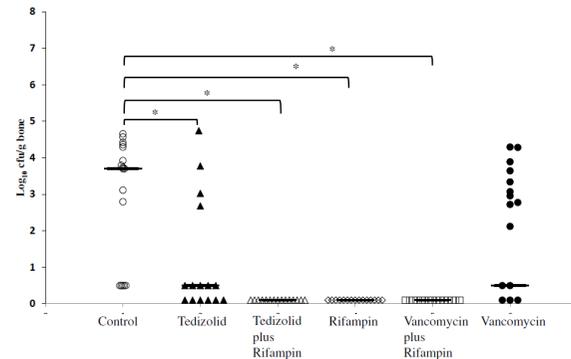
AAC Accepted Manuscript Posted Online 14 November 2016

Activity of Tedizolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis* Experimental Foreign

Body-Associated Osteomyelitis

Kyung-Hwa Park,^{1,4} Kerry E. Greenwood-Quaintance,¹

Audrey N. Schuetz,¹ Jayawant N. Mandrekar,³ Robin Patel^{1,2}



Limites de l'AMM : la voie

d'administration

Subcutaneously administered antibiotics: a national survey of current practice from the French Infectious Diseases (SPILF) and Geriatric Medicine (SFGG) society networks

E. Forestier¹, M. Paccalin², C. Roubaud-Baudron³, T. Fraise⁴, G. Gavazzi⁵ and J. Gaillat⁶

Utilisé par 96% des infectiologues et gériatres interrogés

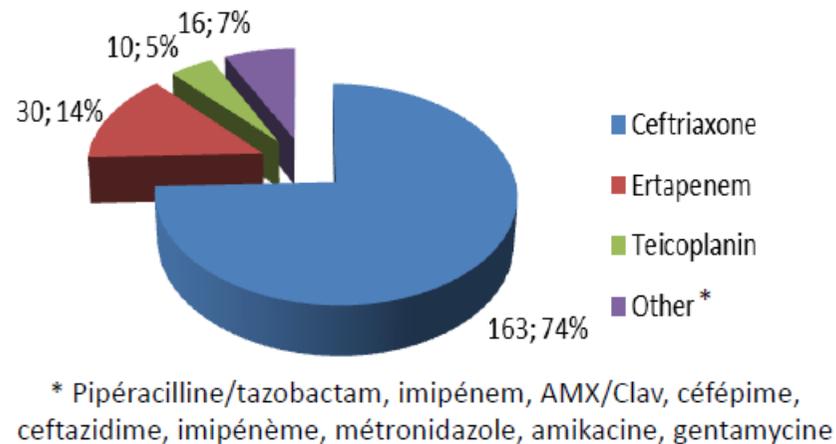
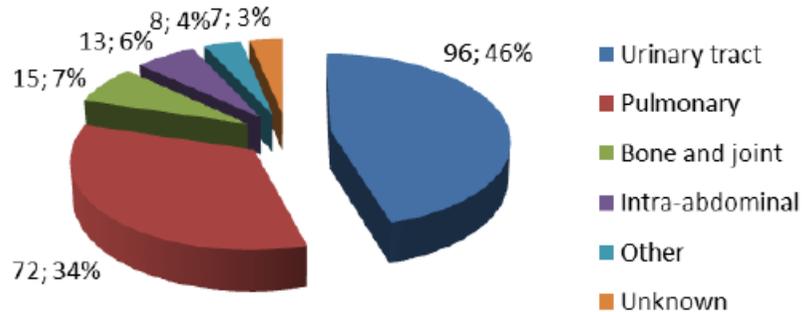
Pattern	ID practitioners (n = 86)	Geriatricians (n = 281)	Total (n = 367)
No. of patients treated by sc antibiotics (per month)			
<1	32 (37.2%)	30 (11%)	62 (16.9%)
1 to 5	41 (47.7%)	141 (50%)	182 (49.6%)
6 to 10	10 (11.6%)	65 (23%)	75 (20.4%)
>10	2 (2.3%)	40 (14%)	42 (11.4%)
DNP	1 (1.2%)	5 (2%)	6 (1.6%)
Duration of sc antibiotic treatment (days)			
<4	3 (3.5%)	8 (3%)	1 (3%)
4 to 14	43 (50%)	242 (86%)	285 (77.5%)
>14	39 (45.3%)	30 (11%)	69 (18.8%)
DNP	1 (1.2%)	1 (0%)	2 (0.5%)
Antibiotics used by sc route			
Amoxicillin	8 (9.3%)	48 (17.1%)	56 (15.3%)
Aminoglycosides	14 (16.3%)	115 (40.9%)	129 (35.1%)
Ceftriaxone	85 (98.9%)	281 (100%)	366 (100%)
Ertapenem	61 (70.9%)	61 (21.7%)	122 (33.2%)
Teicoplanin	69 (80.2%)	75 (26.7%)	144 (39.2%)
Reason for resorting to sc route			
Iv/im route contraindicated	85 (98.8%)	272 (96.8%)	357 (97.3%)
Oral route contraindicated	79 (91.9%)	273 (97.2%)	352 (95.9%)
Avoiding multiple oral treatment	19 (22.1%)	141 (50.2%)	160 (43.6%)
Palliative care	68 (79.1%)	267 (95%)	335 (91.3%)
Facilitating hospital discharge	85 (94.2%)	170 (60.5%)	255 (69.5%)
Reason for not resorting to sc route			
No pharmacokinetic data published	48 (55.8%)	171 (60.9%)	219 (59.7%)
No marketing authorization	10 (11.6%)	97 (34.5%)	107 (29.2%)
Serum monitoring not available	2 (2.3%)	9 (3.2%)	11 (3%)
No previous iv treatment	28 (32.6%)	25 (8.9%)	53 (14.4%)
Other	6 (7%)	6 (2.1%)	12 (3.3%)
DNP	17 (19.8%)	53 (18.9%)	70 (19.1%)

ID, infectious disease; DNP, did not pronounce; sc, subcutaneous; iv, intravenous; im, intramuscular.

Limites de l'AMM : la voie d'administration



Etude prospective observationnelle (mai – sept 2014)
219 adultes, âge moyen 83 ans (19-104)



Durée moyenne : 14,4 jours (1-208)
ATB SC d'emblée : 51%
25% hors AMM (hors ceftriaxone)

Administration

- 5-30 min 52%
- NaCl 0,9% 72%
- Lidocaïne 29%
- Cuisse 69%
- Cathéter 68%

NB : 27% de ceftriaxone à 2g

EI : 23%, locaux +++ (pas de nécrose)

- Injection < 5 min (OR 2)
- Lidocaïne (OR 2,7)
- Cathéter non rigide (0,33)
- Pas d'impact des anti-coagulants (75% des patients dont 50% curatif)

Prescription hors AMM :

Législation

CODE DE LA SANTE PUBLIQUE Article L5121-12-1

Modifié par [LOI n°2012-1404 du 17 décembre 2012 - art. 57](#)

I. — Une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation, sous réserve :

1° Que l'indication ou les conditions d'utilisation considérées aient fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, cette recommandation ne pouvant excéder trois ans ;

2° Ou que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.

II. — Les recommandations temporaires d'utilisation mentionnées au I sont mises à disposition des prescripteurs.

III. — Le prescripteur informe le patient que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son autorisation de mise sur le marché, de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament et porte sur l'ordonnance la mention :
" Prescription hors autorisation de mise sur le marché ".

Il informe le patient sur les conditions de prise en charge, par l'assurance maladie, de la spécialité pharmaceutique prescrite.

Il motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

Exemple des IOA : ATB ayant l'AMM

- Vancomycine et téicoplanine
- Pénicilline M IV
- Amoxicilline
- Céfazoline
- Céfoxitine (« infections documentées à germes sensibles »)
- C3G injectables
- Ticarcilline +/- ac. clavulanique
- Aminosides
- Ofloxacine et ciprofloxacine
- Rifampicine (« infections graves traitées en milieu hospitalier »)
- Acide fusidique
- Clindamycine
- Fosfomycine (« infections sévères à germes sensibles »)
- Colimycine (« infections sévères à germes sensibles sans autre option thérapeutique »)
- Métronidazole (« infections médico-chirurgicales à germes sensibles »)

Exemple des IOA : ATB hors

AMM

Utilisation croissante de molécules « hors AMM » dans les IOA

Augmentation de l'incidence des **infections à germes résistants**

SCN

BGN

Survenue d'**effets indésirables graves** sous traitement « conventionnel » :
15-30% des patients (Valour et al, AAC 2013)

Problématiques spécifiques à la prescription hors AMM dans les IOA

Données dans la littérature : Dose ? Efficacité ? Tolérance ?

Médico-légal

Exemple des IOA :

daptomycine

Classe : lipopeptide

Cible : membrane

Action : bactéricidie rapide

Spectre : cocci + dont SARM, ERV
(CMI +++)

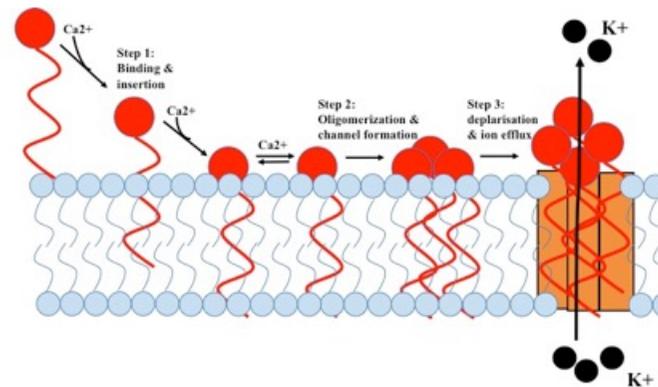
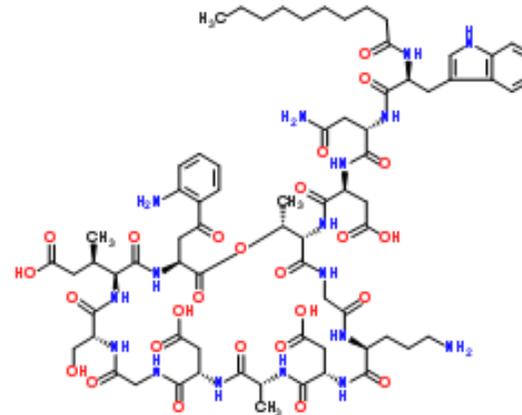
Biodisponibilité : IV

Diffusion : inact / surfactant

Faible diffusion LCR

Posologie : selon indication, 1/j

Adaptation : 1/48h si DFG < 30



Exemple des IOA :

daptomycine

APP

✓

Infections « compliquées » PTM
4-6 mg/kg/j

EI du cœur droit
6 mg/kg/j

Bactériémie / EI ou SSTI
6 mg/kg/j

The Safety and Efficacy of Daptomycin for the Treatment of Complicated Skin and Skin-Structure Infections

Robert D. Arbeit,^{1*} Dennis Maki,² Francis P. Tally,¹ Edward Campanaro,¹ Barry I. Eisenstein,¹ and the Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators

¹Cubist Pharmaceuticals, Lexington, Massachusetts; and ²University of Wisconsin Medical School, Madison

Clinical Infectious Diseases 2004; 38:1673-81



Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*

Vance G. Fowler, Jr., M.D., M.H.S., Helen W. Boucher, M.D., G. Ralph Corey, M.D., Elias Abrutyn, M.D., Adolf W. Karchmer, M.D., Mark E. Rupp, M.D., Donald P. Levine, M.D., Henry F. Chambers, M.D.,

Exemple des IOA :

Daptomycine



Daptomycin for the treatment of osteomyelitis and orthopaedic device infections: real-world clinical experience from a European registry

K. Malizos¹ · J. Sarma² · R. A. Seaton³ · M. Militz⁴ · F. Menichetti⁵ · G. Riccio⁶ · J. Gaudias⁷ · U. Trostmann⁸ · R. Pathan⁹ · K. Hamed¹⁰

Eur J Clin Microbiol Infect Dis, nov 2015

OF
LAI

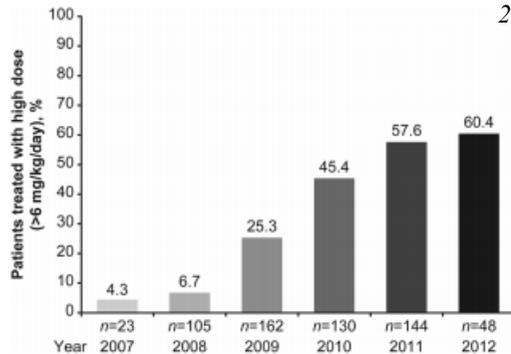


Fig. 1 High dose daptomycin use over time in patients with osteomyelitis or foreign body prosthetic infections

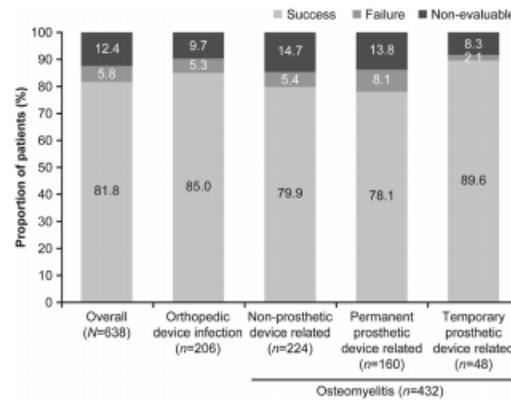


Fig. 2 Clinical success rates by primary infection

638 patients
Suivi 2 ans

85% staph
50% *S. aureus*
25% SARM

ODI 32%
PJI

2e ligne :
71%

Durée médiane : 20 jours (1-246)

- Echecs - Aggravation des symptômes
- Récidive des symptômes
- Nécessité de changement ATB
- Culture positive à la fin du traitement

Exemple des IOA :

daptomycine



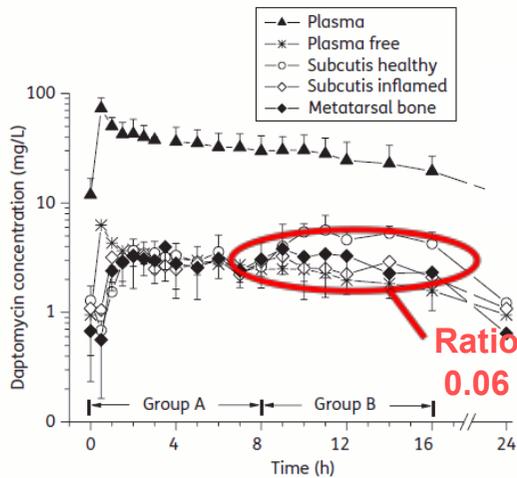
Quelle dose ?

DONNEES PK

- Forte liaison protéique (90%)
- Seule la forme libre pénètre dans l'intertitium du tissu osseux
- Faible pénétration ratio os/sérum 0.1

Landersdorfer Clin Pharmacokinet
2009

OFF-LABEL



13 volontaires sains

	C _{max} plasmatique	Concentration osseuse	Concentration synoviale
Médiane [extrêmes], mg/l	71,3 [39,4-110,3]	3,1 [1,4-5,7]	22,4 [13,1-35,0]

8 mg/kg
1
injection

H+7

Ratio
0.04

Chirouze et al. ICAAC 2011 A1-1745

Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections

Friederike Traunmüller^{1,2†}, Michael V. Schintler^{1†}, Julia Metzler¹, Stephan Spindel¹, Oliver Mauric², Martin Popovic^{2,3}, Karl Heinz Konz⁴, Erwin Scharnagl¹ and Christian Joukhadar^{1,2,5,6*}

J Antimicrob Chemother 2010

6 mg/kg
Au
plateau

Exemple des IOA :

daptomycine



Quelle dose ?

DONNEES ANIMALES

Adjunctive Rifampin Is Crucial to Optimizing Daptomycin Efficacy against Rabbit Prosthetic Joint Infection Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*[†]

Azzam Saleh-Mghir,^{1,2} Claudette Muller-Serieys,³ Aurélien Dinh,^{1,2} Laurent Massias,⁴ and Anne-Claude Crémeux^{1,2*}

Antimicrob agent chemother 2011;55:4589-93

~ 8
mg/kg

OFF-
LABEL

Exemple des IOA :

daptomycine



Quelle dose ?

SERIES DE CAS



23 patients
8 mg/kg/d (3-11)

Pharmacokinetic Variability of Daptomycin during Prolonged Therapy for Bone and Joint Infections

203 dosages : 3/pt (1-7)
T0 – T30min – T5-6h

Sylvain Goutelle,^{a,b,c} Sandrine Roux,^d Marie-Claude Gagnieu,^a Florent Valour,^d Sébastien Lustig,^a Florence Ader,^{d,e,f} Frédéric Laurent,^{b,e,f} Christian Chidiac,^{d,e,f} Tristan Ferry,^{d,e,f} on behalf of the Lyon Bone and Joint Infections Study Group

OFF-LABEL

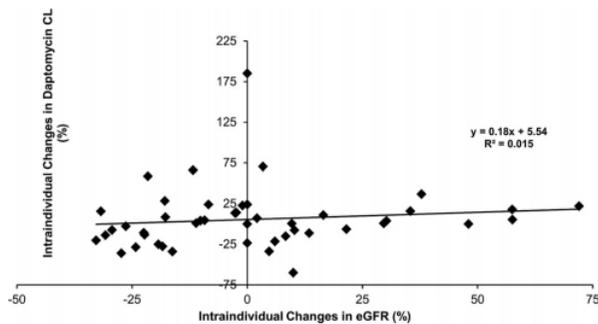


FIG 2 Plot of individual changes in daptomycin clearance over the therapeutic drug monitoring period versus corresponding changes in renal function ($n = 46$ pairs).

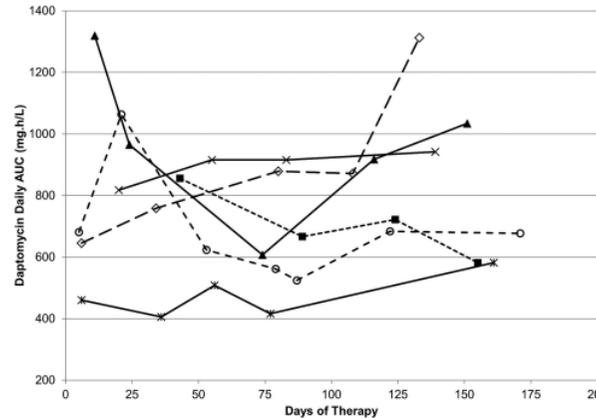


FIG 3 Intraindividual changes in daptomycin AUC during therapy. For ease of graphical display, only data from six individuals who had four or more TDM occasions with the same daptomycin daily dose are shown. The AUC values calculated for 24 h were estimated from the final model.

- **Significant intraindividual PK variability of daptomycin during long-term use for treatment of BJI**
- **Importance of therapeutic drug monitoring : TR < 24 mg/L et TP > 50 mg/L**

Exemple des IOA :

daptomycine



Quelle dose ? > 6 mg/kg/j

Roux et al. *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:83

RESEARCH ARTICLE

Daptomycin > 6 mg/kg/day as salvage therapy in patients with complex bone and joint infection: cohort study in a regional reference center

Sandrine Roux^{1,2}, Florent Valour^{1,2,3}, Judith Karsenty^{1,2,4}, Marie-Claude Gagnieu⁵, Thomas Perpoint¹, Sébastien Lustig^{2,6}, Florence Ader^{1,2,3}, Benoit Martha⁴, Frédéric Laurent^{2,3,7}, Christian Chidiac^{1,2,3}, Tristan Ferry^{1,2,3*} and on behalf of the Lyon BJI Study group

OF LABEL



Table 2. Parenteral Antimicrobial Treatment of Common Microorganisms Causing Native Vertebral Osteo

Microorganism	First Choice ^a	Alternatives ^a	Comments ^b
Staphylococci, oxacillin susceptible	Nafcillin ^c sodium or oxacillin 1.5–2 g IV q4–6 h or continuous infusion or Cefazolin 1–2 g IV q8 h or Ceftriaxone 2 g IV q24 h	Vancomycin IV 15–20 mg/kg q12 h ^d or daptomycin 6–8 mg/kg IV q24 h or linezolid 600 mg PO/IV q12 h or levofloxacin 500–750 mg PO q24 h and rifampin PO 600 mg daily [122] or clindamycin IV 600–900 mg q8 h	6 wk duration
Staphylococci, oxacillin resistant [123]	Vancomycin IV 15–20 mg/kg q12 h (consider loading dose, monitor serum levels)	Daptomycin 6–8 mg/kg IV q24 h or linezolid 600 mg PO/IV q12 h or levofloxacin PO 500–750 mg PO q24 h and rifampin PO 600 mg daily [122]	6 wk duration

Exemple des IOA :

daptomycine



Quelle dose ? > 6 mg/kg/j

Quelle tolérance ?

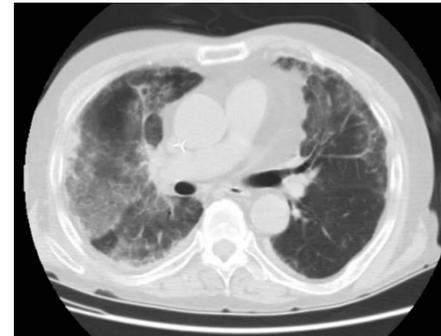
Daptomycin for the treatment of osteomyelitis and orthopaedic device infections: real-world clinical experience from a European registry

K. Malizos¹ · J. Sarma² · R. A. Seaton³ · M. Militz⁴ · F. Menichetti⁵ · G. Riccio⁶ · J. Gaudias⁷ · U. Trostmann⁸ · R. Pathan⁹ · K. Hamed¹⁰

OFF-LABEL
638 patients
Durée médiane : 20 jours
Tolérance AE : 43 (6,7%)
SAE : 12 (1,9%)
3 rhabdomyolyses

Acute Eosinophilic Pneumonia Secondary to Daptomycin: A Report of Three Cases

Miller et al. *Clin Infect Dis* 2010;50:e63-8



Exemple des IOA :

claptomycine



EN PRATIQUE

- En alternative à la vancomycine
- Vérifier la sensibilité de l'isolat (CMI)
- Forte doses 8 mg/kg
- En association (rifampicine)
- Surveillance des CPK (statines)
- Dosages ?

OFF-
LABEL

Exemple des IOA :

dalbavancine

Classe : lipoglycopeptide (proche téicoplanine)

Cible : synthèse peptidoglycane, bactéricidie lente

Spectre : cocci+ (sauf *E. faecium*)

Biodisponibilité : IV (30 min)

Diffusion : ?

½ vie : 372h (15 jours)

Posologie : 1500 mg

1500 mg J0

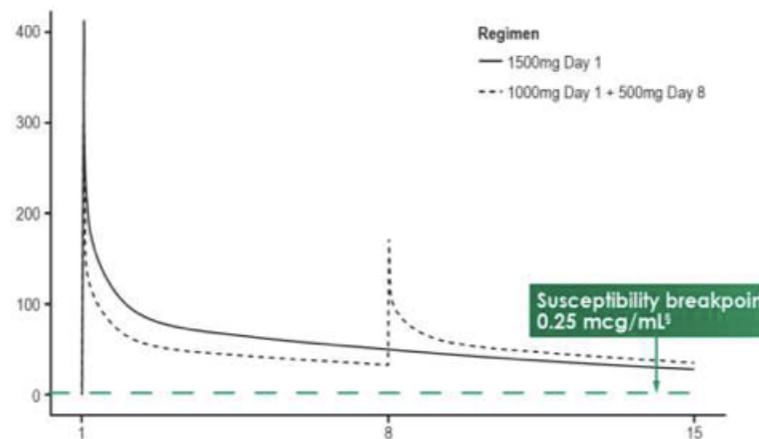
1000 mg J0, 500 mg J8

Adaptation : DFG < 30

(1g à J0 ou 750 mg J0 / 375 mg J8)

Principale toxicité : hépatique

Coût : 2100 euros (140 euros/j)



Exemple des IOA : dalbavancine

Infections « aiguës » PTM

DISCOVER 1 (n=573) et 2

APPROVED

2 ECR double placebo

1g J0 + 500 mg J8

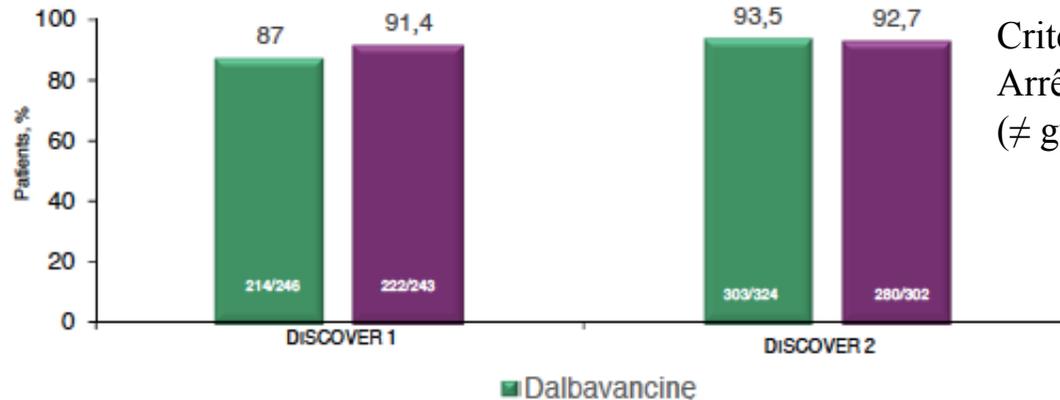
vs VANCO au moins 3 jours

puis relais possible LNZ 14 jours



NON INFERIORITE

Guérison clinique à la visite PTE (J₁₄)



Once-Weekly Dalbavancin versus Daily Conventional Therapy for Skin Infection

Helen W. Boucher, M.D., Mark Wilson, M.D., George H. Talbot, M.D., Sallaja Pattagunta, M.D., Anita F. Das, Ph.D., and Michael W. Dunne, M.D.

Age moyen : 50 ans

Diabète : 12%

Ambulatoire : 25%

Bactériémie : 40 patients / grpe

Critères de jugement principal :

Arrêt extension et fièvre

(≠ guérison)

Exemple des IOA :

dalbavancine

Infections « aiguës » PTM

DISCOVER 1 (n=573) et 2

(n=739)
APPROVED

+ 1 essai dose unique J0 1500 mg
versus 1g J0 + 500 mg J8

Age moyen : 48 ans

Diabète : 11%

Ambulatoire : 54%

Bactériémie : 40 patients / grpe

Critères de jugement principal :

Réduction d'au moins 20% à 48-72h

NON INFERIORITE



Evaluation à 26-30 jours : non infériorité non démontrée



Once-Weekly Dalbavancin versus Daily Conventional Therapy
for Skin Infection

Helen W. Boucher, M.D., Mark Wilson, M.D., George H. Talbot, M.D., Sallaja Puttagunta, M.D.,
Anita F. Das, Ph.D., and Michael W. Dunne, M.D.

**A Randomized Clinical Trial of Single
Dose vs Weekly Dalbavancin for
Treatment of Acute Bacterial Skin and
Skin Structure Infection**

MW Dunne, S Puttagunta, P Giordano,
D Krievins, M Zelasky, and J Baldassarre

Clin Infect Dis. 2016 Mar 1;62(5):545-51

Exemple des IOA :

dalbavancine



Quelle dose ? Rythme ?

OFF-LABEL

J Antimicrob Chemother 2016; 71: 460–463
doi:10.1093/jac/dkv357 Advance Access publication 30 October 2015

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Efficacy of dalbavancin in the treatment of MRSA rat sternal osteomyelitis with mediastinitis

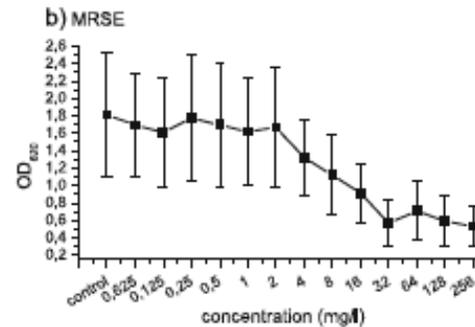
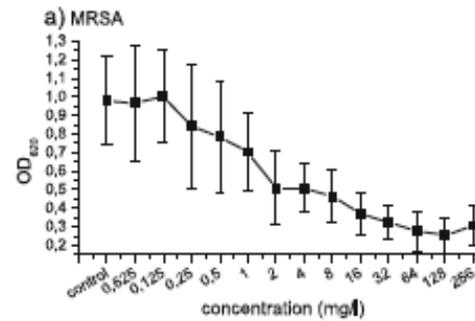
Yoav Barnea^{1†}, Anat Lerner^{2†}, Asaf Aizic³, Shiri Navon-Venezia⁴, Eleanor Rachi², Michael W. Dunne⁵, Sallaja Puttagunta⁵ and Yehuda Carmeli^{2*}

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2017) 36:677–686
 DOI 10.1007/s10996-016-2845-z

ORIGINAL ARTICLE

Dalbavancin reduces biofilms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE)

D. Knafl¹ · S. Toubille¹ · S. C. Cheng² · D. R. Bellomy³ · F. Thallhammer¹



Exemple des IOA :

dalbavancine



Quelle dose ? Rythme ?

1 case report : 1g J0 puis 500 mg / sem

OFF-
LABEL

Exemple des IOA :

dalbavancine



Quelle dose ? Rythme ?

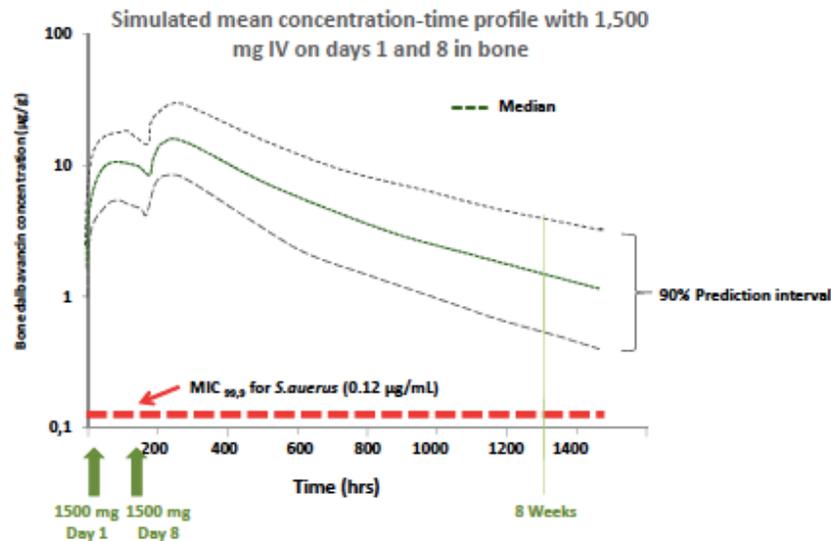
1 case report : 1g J0 puis 500 mg / sem ... en fait probablement moins :



Extended-Duration Dosing and Distribution of Dalbavancin into Bone and Articular Tissue

Michael W. Dunne,^a Sallaja Puttagunta,^a Craig R. Sprenger,^{ca} Chris Rubino,^b Scott Van Wart,^b James Baldassarre^a

OFF-LABEL



Exemple des IOA :

dalbavancine



Quelle dose ? Rythme ?

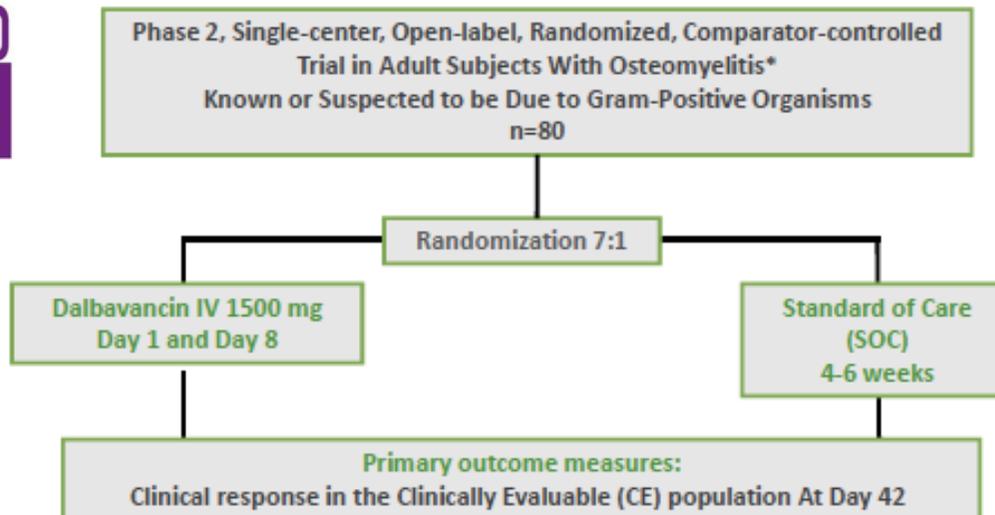
1 case report : 1g J0 puis 500 mg / sem ... en fait probablement moins :



Extended-Duration Dosing and Distribution of Dalbavancin into Bone and Articular Tissue

Michael W. Dunne,^a Sallaja Puttagunta,^a Craig R. Sprenger,^{a*} Chris Rubino,^b Scott Van Wart,^b James Baldassarre^a

OFF-LABEL
ECCMID
Madrid, Spain
21 - 24 April 2018



Exemple des IOA :

dalbavancine



Quelle dose ? Rythme ?

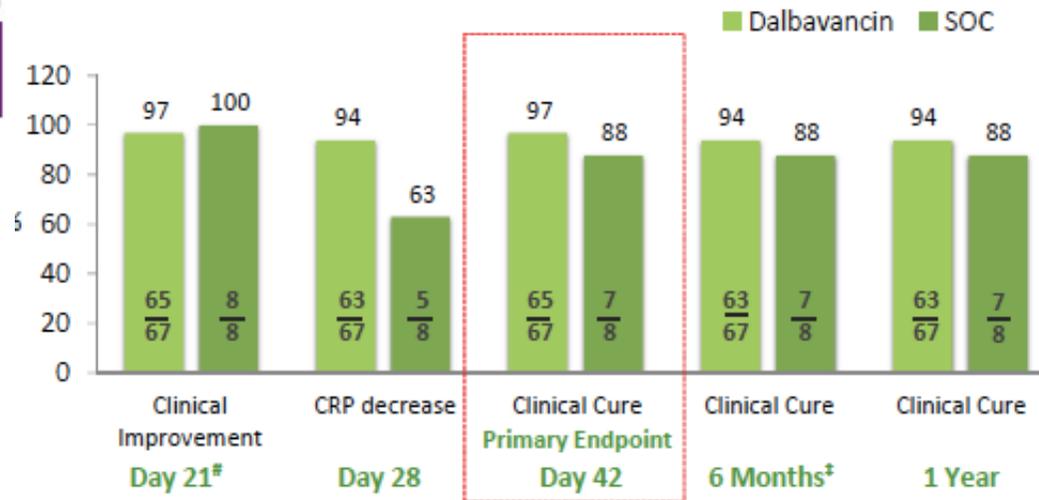
1 case report : 1g J0 puis 500 mg / sem ... en fait probablement moins :



Extended-Duration Dosing and Distribution of Dalbavancin into Bone and Articular Tissue

Michael W. Dunne,* Sallaja Puttagunta,* Craig R. Sprenger,** Chris Rubino,* Scott Van Wart,* James Baldassarre*

OFF-LABEL
ECCMID
 Madrid, Spain
 21 - 24 April 2018



Volume et coût dans un CRIOAc

Etude prospective – CRIOAc Lyon – 2014-2017

Patients traités pour IOA par ATB hors AMM

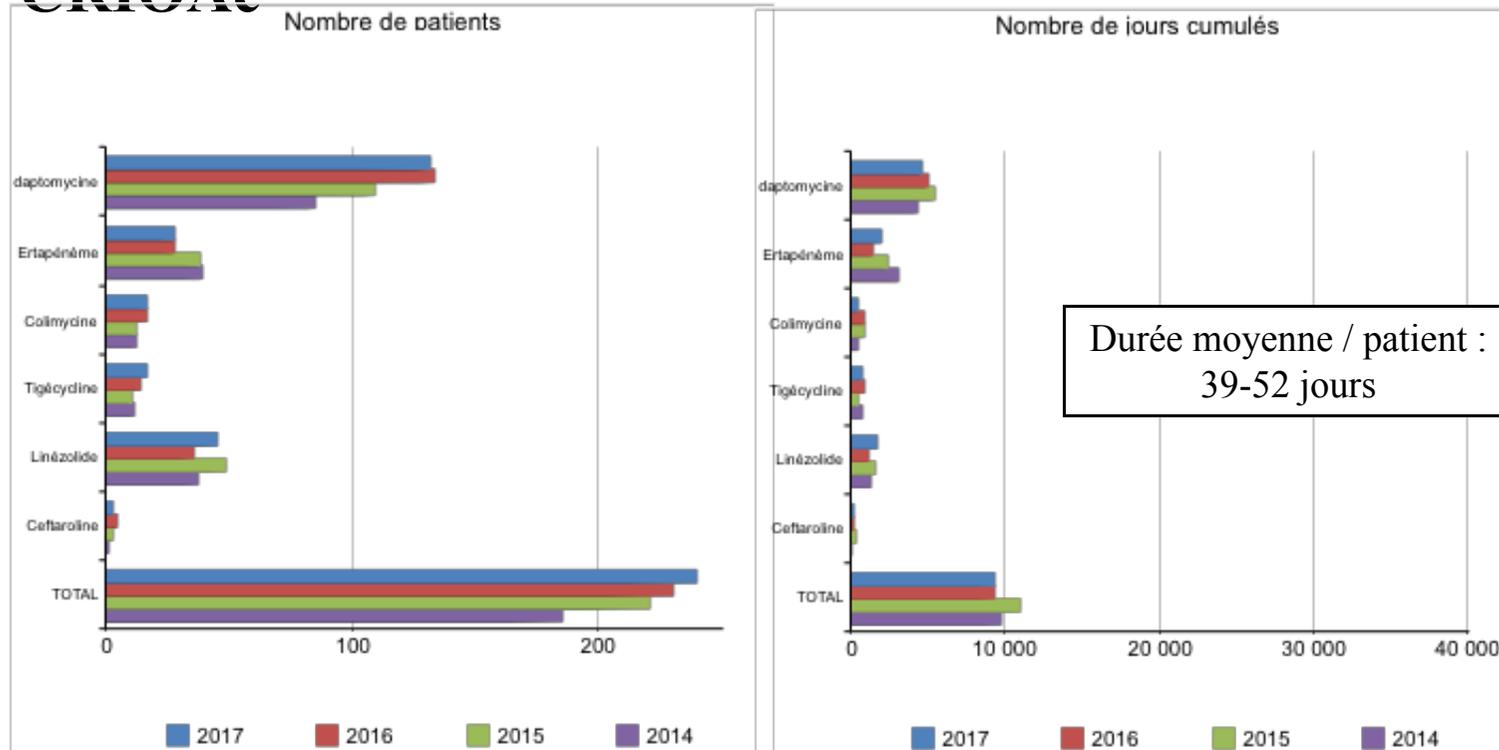
Données collectées suivant le parcours de soins : hospitalisation initiale, hôpital périphérique, SSR, domicile ...)



Patients	
Sexe (masculin)	530 (61%)
Age médian (+/- IQR)	63 +/- 27
IMC médian	26
Score ASA moyen	2
853 patients	
soit plus de 200 patients / an	
type plus	
Sans matériel	environ 50% des patients
Prothèse	301 (34%)
Ostéosynthèse	100% des indications validées en RCP
Autre	9 (1 %)
Type d'IOA sur implant	
Aiguë (< 1 mois entre dernière chirurgie et symptômes)	239 (49%)
Sub-aiguë (> 1 mois et < 3mois)	56 (12%)
Chronique (> 3 mois)	188 (39%)

Données Eugénie MABRUT pour le CRIOAc Lyon / Lyon BJI study

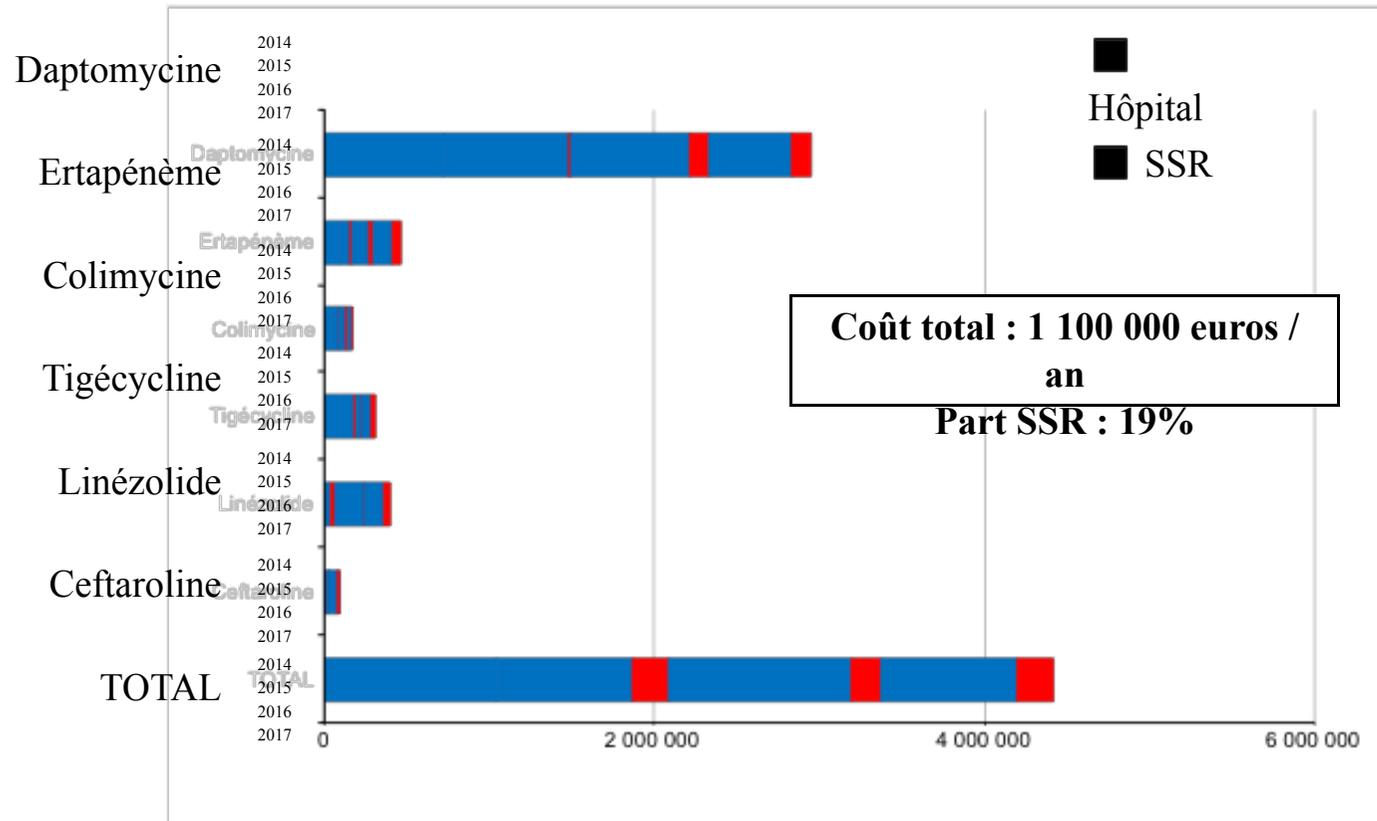
Volume et coût dans un CRIOAc



Données Eugénie MABRUT pour le CRIOAc Lyon / Lyon BJI study

Volume et coût dans un CRIOAc

Coût de l'antibiothérapie hors AMM (euros)



Données Eugénie MABRUT pour le CRIOAc Lyon / Lyon BJI study

Conclusio

n

**HORS
AMM**

- Pratique (très) fréquente
 - Germes multi-résistants
 - Tolérance des traitements conventionnels
 - Développement a minima des dossiers d'AMM
 - AMM ≠ bon usage
- S'assurer de l'absence d'alternatives
- Connaître les éléments de la littérature permettant de justifier chaque choix
 - Molécule
 - Voie d'administration
 - Dose
 - Interactions
- Informer le patient ... et le dossier médical
- Exposition à des effets indésirables attendus ... et non attendus (PV)
- Colliger !

