



## Comment les antibiotiques arrivent sur le marché ?

**Rémy Gauzit**  
 Unité de réanimation thoracique  
 Equipe mobile transversale d'infectiologie  
 CHU Cochin - Paris V

## Qu'est ce que l'AMM ?

1. « *Autorisation de Mise sur le Marché* »

- Visa d'exploitation = texte officiel (publié au JO)
  - le seul concernant le médicament
  - AMM = « mentions légales » = RCP
- Sert de support aux procédures d'aval
  - transparence
  - prix (C. économique des Produits de Santé)
- Fixe les limites de l'information sur le produit +++ et donc sur son usage
  - dictionnaire Vidal
  - publicité/marketing

## Qu'est ce que l'AMM ?

2. Procédure y aboutissant : « *l'enregistrement* »

- Dépôt dossier par industriel < développement
- Evaluation du dossier
  - efficacité et tolérance
  - définition des indications
  - modalités thérapeutiques
- Propositions de libellé
- Préoccupations de bon usage

## L'Europe du Médicament

Née en 1995 : EMEA (Londres)

- Procédures européennes obligatoires depuis 1/1/98
- Réorganisation en octobre 2005
- Groupe anti-infectieux du Comité des Spécialités Pharmaceutiques (*CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use*) prépare les décisions soumises à l'avis de la Commission (Bruxelles)

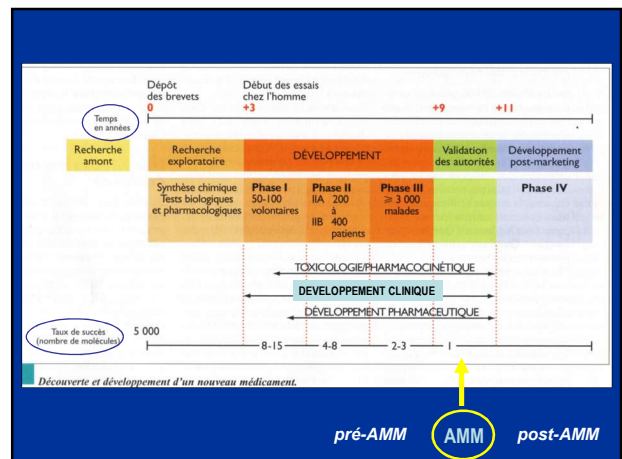
## L'Europe du médicament

Trois types de procédure (choix fait par le laboratoire)

- Procédure « centralisée »
- Procédure « décentralisée » → Procédures ≈ Aucune AMM en EU
- Reconnaissance mutuelle → ≥ 1 AMM en EU

Durée procédures : 210 jours

- Visent un même objectif : AMM européenne unique
- Plus ou moins étendue géographiquement (procédure décentralisée et RM)



## Depuis 20 ans : augmentation +++ du taux d'échec des essais clinique

	Taux d'abandon		Raisons communes d'échec
	1990	2010	
Phase I	33 %	46 %	
Phase II	43 %	66 %	Efficacité insuffisante (51 %) Problèmes de sécurité (19 %) Problèmes stratégiques (29 %)
Phase III	20 %	30 %	Efficacité insuffisante (66 %) Problèmes de sécurité (21 %)

Sources : Fabio Pammoli et al., « The productivity crisis in pharmaceutical R & D » ; Steven M. Paul et al., « How to improve R & D productivity » ; et John Arrowsmith, « Trial watch : Phase II failures : 2008-2010 » ; « Trial watch : Phase III and submission failures : 2007-2010 » ; et « A decade of change ».

## Anti-infectieux : une classe à part... Pourquoi ?

- Médicaments UNIQUES !
  - d' *utilisation ubiquitaire* : âge, pathologie, curatif ou préventif...
  - *cibles variées* : bactéries, virus, champignons, parasites...
  - activité non mesurable *pharmacologiquement*
  - environnement évolutif : *activité variable* dans le temps et dans l' espace (épidémiologie bactérienne, résistances...)
  - *impact individuel* ET *collectif* de leur usage
    - Europe : 25 000 décès liés à la multirésistance
    - USA : idem

## Essais cliniques et antibiotiques une histoire en 4 époques

- 1<sup>ère</sup> époque (1940-1960)  
Le temps du cas clinique

## Première époque

Au début tout est simple les comparaisons se font versus  
« rien »

Mise en évidence d'une simple efficacité

- Pénicilline : cinq septicémies à staphylocoque  
*Abraham EP Lancet 1941*
- Pénicilline : une septicémie à streptocoque  
First use of Penicillin in the United States  
*Fulton JF Diary 1942*
- Streptomycine : The use of streptomycin in acute miliary tuberculosis: report of a case  
*Thompson JL Med Ann Dist Columbia 1946*

FURTHER OBSERVATIONS ON PENICILLIN  
E. P. ABRAHAM,\* A. D. GARDNER,  
R. DILLON,† J. H. HENRY,†  
E. CRAIG,\* N. G. BEAUFORT,†  
J. P. CARR,† H. G. HENRY,†  
C. M. FLETCHER,† M. A. JENNISON,\*  
W. G. HENRY,† R. W. HENRY,  
H. W. HENRY,† S. H. HENRY,†  
(The Sir George Jones School of Pathology and the Pathology Laboratory, Oxford)

## Essais cliniques et antibiotiques une histoire en 4 époques

- 1<sup>ère</sup> époque (1940-1960)  
Le temps du cas clinique
- 2<sup>ème</sup> époque (1965-1980)  
Le temps du tâtonnement

- « L'observation privilégiée », démonstrative devient l'exception
- Apparition de l'analyse d'équivalence, ou plus exactement de « NON INFERIORITE »  
Pas si simple que ça...

## Beaucoup d'essais ne répondent pas aux questions posées

- 207 essais cliniques publiés de 1969 à 1985 :
  - Randomisés-prospectifs 71 (34%)
  - Multicentrique 26 (13%)
  - Stratification à priori 10 (5%)
  - Double aveugle 5 (2,5%)
  - Erreur de type II décrite 0

*Gilbert DN J Infect Dis 1987; 156: 934-41*

- Sur 71 essais concluant « absence de supériorité »  
85 % n'ont pas l'effectif nécessaire pour conclure  
*Freiman JA NEJM 1978*
- Sur 21 essais dans les PAC  
critères corrects de définition de PAC : 7 essais (1/3)  
*Vercken JB-Lille 18 octobre 1991*

## Essais cliniques et antibiotiques une histoire en 4 époques

- 1<sup>ère</sup> époque (1940-1960)  
Le temps du cas clinique
- 2<sup>ème</sup> époque (1965-1980)  
Le temps du tâtonnement
- 3<sup>ème</sup> époque (à partir de 1985)  
Le temps de la rigueur méthodologique

## Troisième époque

### Le temps des guidelines et des agences

- Sept 1977 : *Guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drugs* (FDA de 9 pages, - l'ancêtre)
- Nov 1992 : *Guidelines for the evaluation of anti-infective drug products* » (FDA-IDSA CID 1992)
- Mai 1993 : *European guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products* » (ESCMID)

FDA U.S. Food and Drug Administration

2003

**Guidance for Industry**  
**Antibacterial Drug Products:**  
**Use of Noninferiority Trials to**  
**Support Approval**

emea

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products  
Evaluator of Medicines for Human Use

2004

London, 22 April 2004  
CPMP/EDP/15399/04/1  
**NOTE FOR GUIDANCE ON EVALUATION OF MEDICINAL  
PRODUCTS INDICATED FOR TREATMENT OF BACTERIAL  
INFECTIONS**

## Exigences internationales

- Développements industriels « mondialisés »
  - études de conception « universelle »
  - enregistrement et commercialisation par zones  
Amérique (FDA) - Asie (Japon) - Europe (EMA)
- En regard : diversité +++
  - données épidémiologiques (résistances)
  - besoins médicaux
  - pratiques et recommandations...
  - contexte socio-culturel d'accès aux soins et d'usage des médicaments

## AMM = efficacité/sécurité ou plutôt sécurité/efficacité

- COMPLEXITE +++  
Intégration de multiples données :
  - pré-cliniques (toxico, pharmaco...)
  - microbiologiques
  - pharmacocinétiques (PK)
  - (expérimentales)
  - cliniques
- En tenant compte +++ des « standards » de :
  - diagnostic : quels patients ?  
                  quelles maladies ?
  - critères de jugement ++
  - traitement comparateurs ++
- A rapporter au BESOIN MEDICAL identifié

## Expertise lors de l'enregistrement

- COHÉRENCE « INTERNE » des données :
  - entre elles : PK, posologies, activité antibactérienne...
  - avec les indications revendiquées +++
- COHÉRENCE « EXTERNE » des données avec :
  - les données épidémiologiques microbiologiques
  - les conditions d'UTILISATION +++
  - les habitudes thérapeutiques
  - les recommandations, « guidelines », consensus...

## Expertise - Synthèse

- DEMARCHE ANALYTIQUE
  - indication par indication
  - par pathogènes : staphylocoques, *P. aeruginosa*...
  - par populations : neutropéniques, sujets à risque...
- PROCESSUS DE SYNTHÈSE
  - recherche de complémentarités au sein du dossier
  - rédaction du RCP
  - + positionnement et limites
    - stratégies thérapeutiques
    - produits de référence / « ASMR »...

**C'est donc une véritable évaluation  
scientifique du médicament**

## Essais cliniques et antibiotiques une histoire en 4 époques

- 1<sup>ère</sup> époque (1940-1960)  
Le temps du cas clinique
- 2<sup>ème</sup> époque (1965-1980)  
Le temps du tâtonnement
- 3<sup>ème</sup> époque (à partir de 1985):  
Le temps de la rigueur méthodologique
- 4<sup>ème</sup> époque (depuis 2000)  
Le temps du doute

## 4<sup>ème</sup> époque

Etudes non-infériorité, randomisées, en x 2 aveugle



« Dogme incurable » de l'évaluation  
(rassurant sur le plan statistiques et de la tolérance)

Remis en question, par certains, car jugé comme contre-productif et non contributif à la démonstration de l'efficacité sur les BMR

L'essai de « non infériorité » a été catastrophique

- Infections banales, bénignes : *taux de guérison attendus > 90 %*
- Démontrer une supériorité en terme d'efficacité *est quasi impossible.*

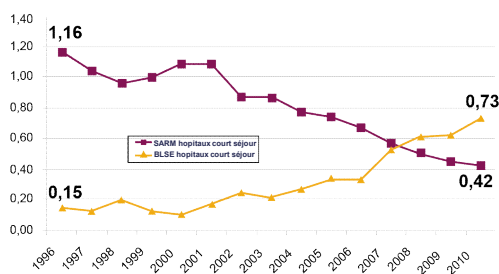
## 4<sup>ème</sup> époque

- Démontrer que la nouvelle molécule est « non inférieure » à la de référence (de 40 ans d'âge) est une *catapstrophe* pour le nouvel ATB
- Commission Transparence → ASMR 4 ou 5, ce qui peut conduire à un prix < au produit de référence.
- Hors promotion commerciale (souvent discutable), sur quels arguments imposer de nouveaux ATB :
  - *qui ne font pas mieux que les précédents*
  - *dont les effets indésirables sur le long terme sont moins bien connus*
  - *dont l'impact sur l'évolution des résistances n'apparaîtra que plus tard*

## Problèmes récents

- Coûts croissants
- Compétition industrielle / vitesse de développement
- Recherche de « blockbusters »...
- Exigence de commercialisation accélérée
- Exigences de sécurité...

## Développer un antibiotique : un pari sur l'avenir



Qui aurait pu prévoir ça en 1996 ?

## Désintérêt de l'industrie pour de nouvelles molécules antibiotiques

- La société (public, médecins, politiques...) n'a pas été convaincue jusqu'au début des années 2010 que de nouveaux ATB étaient nécessaires (nombreuses molécules encore efficaces)
- Les spécialistes souhaitent protéger les nouveaux ATB en limitant leurs indications (ce qui réduit le retour sur l'investissement)
- Petit volume de prescriptions, pour des traitements de plus en plus courts

## Désintérêt de l'industrie pour de nouvelles molécules antibiotiques

- Les brevets sont de courte durée → génériques  
...Souhait légitime de préserver l'efficacité des nouvelles molécules en les réservant aux BMR
- Durée de vie des nouvelles molécules "courte"/évolution rapide des résistances
- Prix fixé par les agences ne tenant pas compte de l'efficacité des ATB sur la morbidité/mortalité des infections

## Why "Big Pharma" Exited ATB Research

CUBIST

- Potential for return on investment  
Acute vs. chronic (esp. with older population)
- New agents are often reserved for niche indications
- Perception of high development costs, e.g., Ketek's 24,000 patient trial: \$500-800 million
- Regulatory uncertainty, e.g., issues relating to "drug effect"
- Failure of research to discover new molecules

A musculoskeletal drug is worth about \$1.150 billion, a neuroscience treatment ...\$720 million, and a medicine for resistant Gram-positive cocci ... only \$100 million."

*Sellers Pharmaceutical Executive 2003*

26

## ATB nouvelles AMM

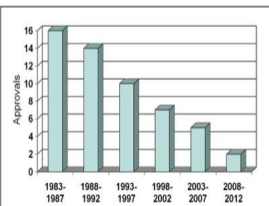


Figure 1. New systemic antibacterial agents approved by the US Food and Drug Administration per 5-year period, through 2012. Modified from Spielberg 2004 [23].

Boucher HW CID 2013; 56 : 1685

### Recherche & développement

- ≥ 10 ans
- 800 M à 1.7 milliards \$
- Plus de blockbusters en ATB
- Mode de développement, d'évaluation, de validation, d'adéquation à des besoins en plein changement

↓  
Inadaptés à la réalité actuelle

Problème du retour sur investissement

↓  
Développement à minima par les firmes

## Dossiers constitués a minima

- Dans des indications ciblées, voire sans intérêt
- Sans garantie ni d'efficacité (en particulier chez les patients graves) ni de tolérance
- D'où des RCP avec :
  - limitation d'usage (pts sévères, bactériémiques)
  - « ... utilisation qu'en l'absence d'alternative »
  - avec warning à rallonge ++++
- Modalité de prescription restent souvent floues (daptomycine, tigécycline...)

## Quelle démarche ?

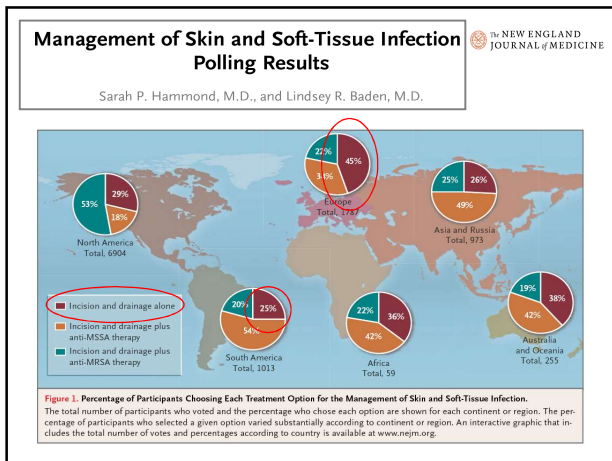
INDUSTRIEL      USAGERS

- « Profil produit »
- Développement
- Besoin médical



## Quelques points critiques

- Les populations incluses +++ : quelles définitions ?
  - permettent-elles la démonstration de l'efficacité ?
  - représentatives de l'usage dans « la vraie vie » ?
  - qualité de la documentation microbiologique ?



### Problème des définitions

- Infections compliquées peau et des tissus mous
- Définitions FDA -
  - Infection des tissus mous profonds
  - OU nécessitant une intervention chirurgicale
  - OU existence de lésions pré-existantes de la peau
  - OU ....

Mélange de choux et de carottes  
Il est vraisemblable qu'un certain nombre guériraient sans ATB !!!

- Infections intra-abdominales "compliquées" : intervention ou geste invasif nécessaire

Dossier AMM > 50 % appendicites/cholécystite

### Where is the supporting evidence for treating mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with antibiotics? A systematic review

Milo A Puhon<sup>1,2</sup>, Daniela Vollenweider<sup>1</sup>, Johann Steurer<sup>1</sup>, Patrick M Bossuyt<sup>3</sup> and Gerben ter Riet<sup>4</sup>

**BMC Medicine** 10 octobre 2008

Surinfections BPCO sans signe de gravité

- 1963-2006 : 101 études comparatives (34 029 patients)
- MAIS : ATB ont-ils vraiment démontré leur efficacité vs placebo ?

Existence de 7 études vs placebo (990 patients)

↓

5 méta-analyses entre 1957 et 1995

### Where is the supporting evidence for treating mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with antibiotics? A systematic review

Milo A Puhon<sup>1,2</sup>, Daniela Vollenweider<sup>1</sup>, Johann Steurer<sup>1</sup>, Patrick M Bossuyt<sup>3</sup> and Gerben ter Riet<sup>4</sup>

**BMC Medicine** 10 octobre 2008

Study	Odds ratio (95% CI)	Cumulative odds ratio (95% CI)
Elmes 1957	0.97 (0.23-4.18)	0.97 (0.23-4.18), p=0.97
Berry 1960	0.08 (0.00-1.47)	0.39 (0.04-4.22), p=0.44
Arnth-Jensen 1987	0.55 (0.26-1.17)	0.56 (0.26-1.21), p=0.14
Jorgensen 1992	1.05 (0.64-1.72)	0.76 (0.42-1.36), p=0.36
Sachs 1995	1.06 (0.18-6.30)	0.81 (0.52-1.28), p=0.37

**Figure 2. Evidence on the effects of antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations.** Cumulative meta-analysis of placebo-controlled trials, which evaluated the effects of antibiotics on treatment failure in patients with mild to moderate exacerbations.

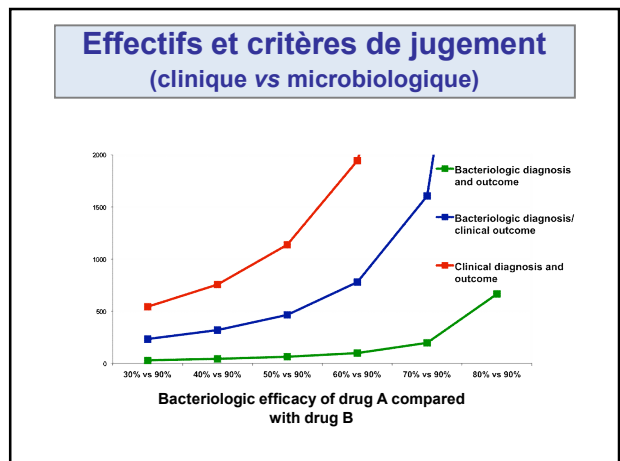
100 études comparatives faites en l'absence de rationnel prouvant l'efficacité des ATB

↓

Pb scientifique et éthique

### Quelques points critiques

- Le(s) critère(s) de jugement :
  - cliniques ?
  - microbiologiques ?



## Détermination des posologies

La « recherche de la posologie » lors du développement du médicament

Ne peut pas être menée dans des infections graves chez des sujets à risque

Souvent envisagée dans le cadre d' infect « bénignes »

Guérison quasi-spontanée d'un nb +++ de malades

Perte de toute pertinence : inefficacité non détectée

Le plus svt guidée par le seul souci (légitime en soi !) de garantir la meilleure tolérance du produit...

## Détermination des posologies

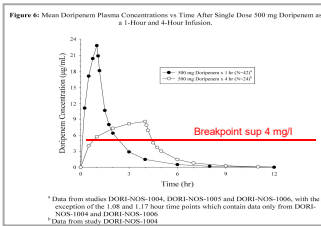
Doripénème

- Dossier AMM 500 mg/8 h : risque sous dosage ?
- Objectif pris pour déterminer la posologie (%T>CMI = 35 %) trop modeste ?

## Détermination des posologies

Doripénème

- Dossier AMM 500 mg/8 h : risque sous dosage ?
- Objectif pris pour déterminer la posologie (%T>CMI = 35 %) trop modeste ?
- Intérêt de la perfusion prolongée (4 h)



« Bonne posologie »

- 1g/8 h ?
- perf courte ?
- perf prolongée ?
- Mais pb de tolérance
  - toxicité hépatique
  - convulsions

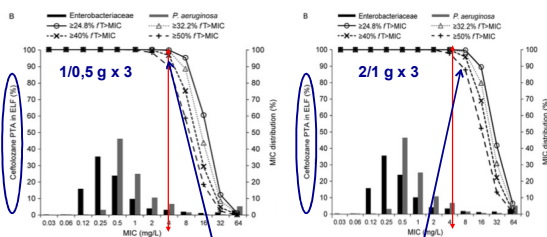
## Ceftolozane/Tazobactam Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic-Derived Dose Justification for Phase 3 Studies in Patients With Nosocomial Pneumonia

- Rapport concentration ceftolozane plasma/alvéole : 2/1
- *P. aeruginosa* dans plus de 30 % des PAVM
- *P. aeruginosa* R si CMI > 4 mg/l

Xiao AJ J Clin Pharmacol 2015 Jun 10

## Ceftolozane/Tazobactam Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic-Derived Dose Justification for Phase 3 Studies in Patients With Nosocomial Pneumonia

- Rapport concentration ceftolozane plasma/alvéole : 2/1
- *P. aeruginosa* dans plus de 30 % des PAVM
- *P. aeruginosa* R si CMI > 4 MG/L



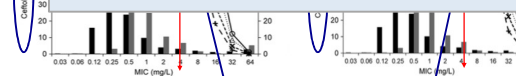
Xiao AJ J Clin Pharmacol 2015 Jun 10

## Ceftolozane/Tazobactam Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic-Derived Dose Justification for Phase 3 Studies in Patients With Nosocomial Pneumonia

- Rapport concentration ceftolozane plasma/alvéole : 2/1
- *P. aeruginosa* dans plus de 30 % des PAVM
- *P. aeruginosa* R si CMI > 4 MG/L

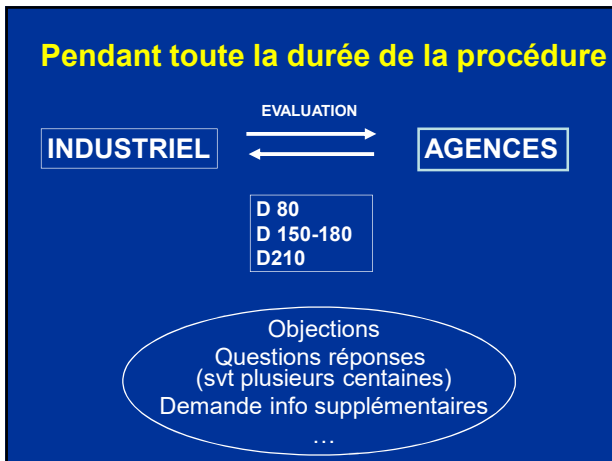
- Il faut sans doute x 2 la posologie dans les PAVM
- Surtout que dans ce cas, la concentration du tazobactam reste > MEC (concentration minimale efficace) pdt plus de 100 % du temps entre 2 injections

Etude actuellement en cours



Xiao AJ J Clin Pharmacol 2015 Jun 10





**Impossible pour le laboratoire de répondre aux questions et objections de EMEA**

**AMM en 2015**  
**Peau et tissus mous**

**Arrêt de développement en phase III**

**Iclaprim**  
**Garénofloxacine**  
**Gatifloxacine**  
....

**AMM en 2015**  
**Peau et tissus mous**

**Manque de donnée Pk, efficacité**  
**Toxicité cardiaque (QT)**  
**CMI SARM sous traitement**

**Ce que garantit l'AMM...**

Dans les conditions d'utilisation recommandées  
Sur la base de l'ensemble des données versées au dossier

↓

Elle atteste :  
la qualité pharmaceutique du médicament  
efficacité et sécurité dans les indications octroyées

- Pour les anti-infectieux :
  - efficacité dans un **contexte microbiologique donné**
  - sur **populations sélectionnées** dans les essais II-III
  - le plus souvent de traitements de **courte durée**
  - résultats **± robustes (biostat)**
  - « **pertinence clinique** » **± grande (+++)**

**Ce que l'AMM ne peut pas prédire...**

- **L'efficacité en situation « pragmatique »**  
Patients des essais # de ceux de la « vraie vie »
- **Les bénéfices en terme de stratégie thérapeutique**
- **La sécurité d'emploi en termes de :**
  - effets indésirables +++
  - impact « écologique » à moyen/long termes
  - évolution vers des exigences plus grandes en matière de balance bénéfice/risque
- **La balance bénéfique / risque « définitive »**  
En particulier : produits de « grande diffusion » vs « produits de niche »

**Le Dictionnaire VIDAL**

La référence en matière d'information sur le médicament

**La référence en matière de désinformation sur les antibiotiques**

Avec plus de **4600 spécialités** et **4000 produits de parapharmacie** pour cette 88e édition, le Dictionnaire VIDAL constitue l'ouvrage indispensable des professionnels de Santé dans le cadre de leur pratique quotidienne.

**Les monographies VIDAL** sont rédigées d'après les données publiées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et l'Agence européenne du médicament (EMA), en particulier les Résumés des caractéristiques du produit (RCP), et les informations économiques publiées au Journal officiel. Toutes structurées de la même façon, les monographies permettent une lecture rapide et pratique.

Elles sont le **reflet de l'information officielle** disponible au moment de la publication du Dictionnaire.

**Une AMM a été donnée, mais en pratique tout reste à faire...**

- **Moxifloxacine (2007) : hépatites, dont certaines fulminantes**  
→ réévaluation bénéfices/risques  
Restriction d'utilisation pour sinusite PAC et BPCO : utilisation limitée si traitements habituellement recommandés jugés inappropriés ou en échec
- **Tigécycline (2011) : doute sur une surmortalité/comparateur dans les études du dossier d'AMM (IIA, inf peau et tissus mous)**  
→ réévaluation bénéfices/risques alternative du dossier d'AMM  
Tygacil ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée
- **Doripénème (2012) : surmortalité dans les PAVM vs impénème**  
Doribax is not approved to treat any type of pneumonia nor is it approved for doses greater than 500 mg/8 h



## Positionnement des nouveaux ATB - La commission de transparence, HAS -

Autorisation de mise sur le marché (AMM) octroyée par la Commission européenne après avis du CHMP, au niveau européen ou par l'ANSM après avis de la Commission d'AMM, au niveau national, après évaluation du rapport bénéfice/risque.

**Par rapport aux indications de l'AMM**

• Ceftazidime/avibactam	ASMR IV
• Ceftolozane/tazobactam	ASMR V
• Ceftaroline	ASMR IV
• Fidaxomicine	ASMR III
• Daptomycine	ASMR IV
• Tiygécycline	ASMR V
• Doripénème	ASMR V

\* 4 niveaux de SMR  
3 "suffisants" : avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables  
- SMR important : remboursement à 65 %  
- SMR modéré : remboursement à 20 %

Remboursement du médicament

Éventuellement études post-inscription

## Positionnement des nouveaux ATB - CAI, COMEDIMS... -

### CAI Etablissement A

**3 Avis du CAI HCL**  
Considérant le spectre de la daptomycine, son activité in vitro sur les staphylocoques, y compris les souches méthicilline-résistantes et les GISA, les souches avec CMI à la vancomycine > 1, et les données comparatives de bactéricidie démontrant une supériorité de la daptomycine ;  
Considérant l'activité de la daptomycine dans les modèles expérimentaux simulant les biofilms avec inoculum élevé, les modèles animaux d'EI, d'IOA, dans lesquels l'activité de la daptomycine, isolément ou en association à la rifampicine ou à la gentamicine, s'avère supérieure à la vancomycine sur les souches méthicilline-résistantes ;  
Considérant les données disponibles post-AMM provenant d'une revue non exhaustive de la littérature dans les EI y compris celles du cœur gauche, les bactériémies, les infections cardiaques sur matériel, les IOA.

**Propose**  
Inscription au livret des HCL de la daptomycine.  
En réservant l'indication aux infections suivantes :  
Infections documentées à staphylocoque résistant à la méthicilline, telles que  
• Les endocardites et infections intra-cardiaques sur matériel ;  
• Par analogie, les infections sur prothèse vasculaire  
• Les IOA complexes  
Infections documentées à staphylocoques résistants à la méthicilline, de CMI > 1 pour la vancomycine  
Infections documentées à staphylocoques résistants à la méthicilline, avec intolérance à la vancomycine.  
ET  
Sur avis spécialisé infectiologue (hotline).

**Hors AMM**

## Positionnement des nouveaux ATB - CAI, COMEDIMS... -

### CAI Etablissement A

**3 Avis du CAI HCL**  
Considérant le spectre de la daptomycine, son activité in vitro sur les staphylocoques, y compris les souches méthicilline-résistantes et les GISA, les souches avec CMI à la vancomycine > 1, et les données comparatives de bactéricidie démontrant une supériorité de la daptomycine ;  
Considérant l'activité de la daptomycine dans les modèles expérimentaux simulant les biofilms avec inoculum élevé, les modèles animaux d'EI, d'IOA, dans lesquels l'activité de la daptomycine, isolément ou en association à la rifampicine ou à la gentamicine, s'avère supérieure à la vancomycine sur les souches méthicilline-résistantes ;  
Considérant les données disponibles post-AMM provenant d'une revue non exhaustive de la littérature dans les EI y compris celles du cœur gauche, les bactériémies, les infections cardiaques sur matériel, les IOA.

**Propose**  
Inscription au livret des HCL de la daptomycine.  
En réservant l'indication aux situations suivantes :  
Infections documentées à staphylocoque résistant à la méthicilline, telles que  
• Les endocardites et infections intra-cardiaques sur matériel ;  
• Par analogie, les infections sur prothèse vasculaire  
• Les IOA complexes  
Infections documentées à staphylocoques résistants à la méthicilline, de CMI > 1 pour la vancomycine  
Infections documentées à staphylocoques résistants à la méthicilline, avec intolérance à la vancomycine.  
ET  
Sur avis spécialisé infectiologue (hotline).

### CAI Etablissement B

PLACE DE LA DAPTOMYCINE (CUBICINE®)

La Commission Spécialisée des anti-infectieux s'est réunie le 23 octobre et a examiné la place de la Daptomycine (Cubicine®) nouvel antibiotique actif sur les cocci à gram positif en particulier les SAMR.

Considérant les indications limitées aux infections de la peau et tissus mous et bactériémies avec endocardites du cœur droit, l'absence d'efficacité dans les localisations pulmonaires, l'absence de données dans les infections graves en réanimation, le taux d'échec microbiologique, l'absence d'efficacité démontrée sur l'ERV et le coût élevé de la molécule la Commission propose **ne pas la référencer dans nos établissements**.

Dependait au cas par cas, pour des patients intolérants aux glycopeptides, atteints d'endocardite droite sans embolies pulmonaires ou d'infections des tissus mous à SAMR cette molécule pourra être accessible au clinicien prescripteur après validation par un référent en infectiologie.

**Hors AMM**

## Modification du positionnement : réévaluation de l'utilisation par les cliniciens...

### Sur la base d'études nouvelles

### Linezolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study

Richard G. Wunderink,<sup>1</sup> Michael S. Niederman,<sup>2</sup> Marin H. Kollef,<sup>3</sup> Andrew F. Shorr,<sup>4</sup> Mark J. Kunkel,<sup>5</sup> Alice Baruch,<sup>6\*</sup> William T. McGee,<sup>6</sup> Ariene Reisman,<sup>7</sup> and Jean Chastre<sup>7</sup>

Clinical Infectious Diseases 2012;54(5):821-9

**Results.** Of 1184 patients treated, 448 (linezolid, n = 224; vancomycin, n = 224) were included in the mITT and 348 (linezolid, n = 172; vancomycin, n = 176) in the PP population. In the PP population, 95 (57.6%) of 165 linezolid-treated patients and 81 (46.6%) of 174 vancomycin-treated patients achieved clinical success at EOS (95% confidence interval for difference, 0.5%–21.6%; P = .042). All-cause 60-day mortality was similar (linezolid, 15.7%; vancomycin, 17.0%), as was incidence of adverse events. Nephrotoxicity occurred more frequently with vancomycin (18.2% vs linezolid, 8.4%).

**Conclusions.** For the treatment of MRSA nosocomial pneumonia, clinical response at EOS in the PP population was significantly higher with linezolid than with vancomycin, although 60-day mortality was similar.

## Le nouvel encadrement du hors AMM issu de la loi du 29 décembre 2011

**Utilisation hors AMM ++++**  
Linézolide > 50 %  
Daptomycine > 70 %  
...

◆ **PRINCIPE :**

- La prescription d'une spécialité pharmaceutique doit être conforme à son AMM ou son ATU.

◆ **DEROGATION :**

- La prescription d'une spécialité non conforme à son AMM ou ATU est possible si en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée :

Une RTU est établie par l'ANSM

ou

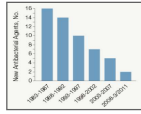
Si le prescripteur le juge indispensable au regard des données acquises de la science

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

## En guise de conclusion

- La vraie vie d'une molécule commence après l'AMM
- Les indications des libellés d'AMM ne sont souvent pas ceux que l'on souhaiterait avoir
- Des avis des CAI/COMEDIMS :
  - o souvent restrictifs
  - o pas toujours conformes à l'AMM ou à l'avis CT
- Des utilisations en clinique :
  - o pas toujours raisonnables si on est pas restrictif
  - o pas toujours simples quand on en a vraiment besoin

... Mais un besoin +++ de nouveaux antibiotiques



- Pour que les antibiotiques aient un avenir il faut changer les modalités d'évaluation nouveautés
- Un accord est indispensable entre les 3 partenaires : les évaluateurs/utilisateurs, les agences, les industriels
  - ➔ nouvelles modalités d'évaluation
    - prise en compte de prérequis :microbio, Pk, Pd, Pk/Pd
    - modèles animaux
    - évaluation différente du bénéfice/risque en fonction de la gravité et/ou du degré de résistance
    - étude de cohorte (si diagnostics microbiologiques et cliniques certains, bonne qualité des data, critères d'évaluation robustes...)
    - ...