

**EVALUATION ET ENREGISTREMENT :
L' AMM
EN THERAPEUTIQUE
ANTI-INFECTIEUSE**

**Benoît SCHLEMMER
Hôpital Saint-Louis et Université Paris-7**

GTA-AFSSAPS

QU' EST CE QUE L' AMM ?

1. « Autorisation de Mise sur le Marché »

- Visa d 'exploitation
- Texte officiel (publié au J.O.)
 - le seul concernant le médicament
 - AMM = « mentions légales » = RCP
- Sert de support aux procédures d 'aval
 - Transparence
 - Prix (Comité économique des Produits de Santé)
- Fixe les limites de l 'information sur le produit +++
 - Dictionnaire Vidal
 - Publicité

2. La procédure qui y aboutit = « enregistrement »

- Dépôt d'un dossier par l'industriel < développement
- Evaluation du dossier (procédure nationale ou européenne)
 - efficacité et tolérance
 - définition des indications
 - modalités thérapeutiques
- Propositions de libellé
- Préoccupations de bon usage

C'est donc une véritable évaluation scientifique du médicament

Anti-infectieux = une classe à part...

Pourquoi ?

- Les « trente glorieuses » ...
- 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
 - Antibiotiques, antifongiques, antiviraux
 - vaccins

EXIGENCES INTERNATIONALES

- **Développements industriels « mondialisés »**
 - **Etudes de conception « universelle »**
 - **Enregistrement et commercialisation par zones**
- **Enregistrement international**
 - **Amérique (FDA) - Asie (Japon)**
 - **Europe**

L 'Europe du Médicament

Réorganisation octobre 2005

- **Née en 1995 : EMA (European Medicines Agency), à Londres**
- **Procédures européennes obligatoires depuis 1/1/98**

- **Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use) :**

- **révisé avec mise en place de l'Europe à 25**
- **1 représentant / état (avec 1 suppléant) + 5 membres cooptés**

- **Préparation des décision soumises à l 'avis de la Commission (Bruxelles)**
- **« Scientific advisory groups » (dont 1 pour anti-infectieux)**

DEUX TYPES DE PROCEDURES D'ENREGISTREMENT

- **Procédure « centralisée » (CPMP-EMA)**
- **Procédure de « Reconnaissance mutuelle » (RM) : 1 état « référence »**
 - **AMM déjà accordée dans un pays : RM vraie**
 - **AMM non encore accordée : « procédure décentralisée »**

Procédures européennes d'enregistrement

- Visent un même objectif :
 - AMM européenne « unique »
 - Plus ou moins étendue géographiquement
- Mondialisation des développements
- Marchés par grandes zones
- En regard : diversité +++
 - Données épidémiologiques (résistances)
 - Besoins médicaux; pratiques et recommandations...
 - Contexte socio-culturel d'accès aux soins et d'usage des médicaments

Avantages et inconvénients de la procédure centralisée

- **1 seul dossier, 1 seule évaluation, 1 seule AMM**
- **Obligatoire pour : produits « biotech », SIDA, cancer, diabète, maladies neurodégénératives**
- **Calendrier d'évaluation et de décision maîtrisé**
- **210 jours (ou procédure “accélérée” 150 jours)**
- **Expertise critique et constructive**
- **Produit disponible en même temps sur l'ensemble du marché européen, après aval de la Commission européenne (Bruxelles) en 6 s.**
- **AMM normale pour 5 ans avec renouvellement sur évaluation, puis ensuite renouvellement automatique, sauf problème de pharmacovigilance**
- **Possibilités d'AMM « conditionnelles » 1 an, et d'un usage compassionnel (= ATU de cohorte)**
- **Peut respecter les préoccupations de chaque état (épidémiologie, habitudes thérapeutiques...)**

Avantages et inconvénients de la RM

- **L 'AMM arrive « toute ficelée » (=AMM nationale) mais soumise aux critiques et remarques de tous les états destinataires**
- **Nombre important de questions, commentaires et points de litige...**
- **Difficulté +++ à obtenir un RCP consensuel**
- **Mise en place d'un « Groupe de coordination » des RM**
- **Risque de blocage**
 - **« arbitrage » obligatoire par le Groupe de coordination, puis si nécessaire, en appel, par le CPMP : contraignant pour tous les pays (= procédure centralisée)**
 - **Le retrait d 'un (ou plusieurs) état(s) destinataire(s) par le demandeur n'est plus possible**
- **Délai théoriquement plus court qu'une procédure centralisée**

AU TOTAL

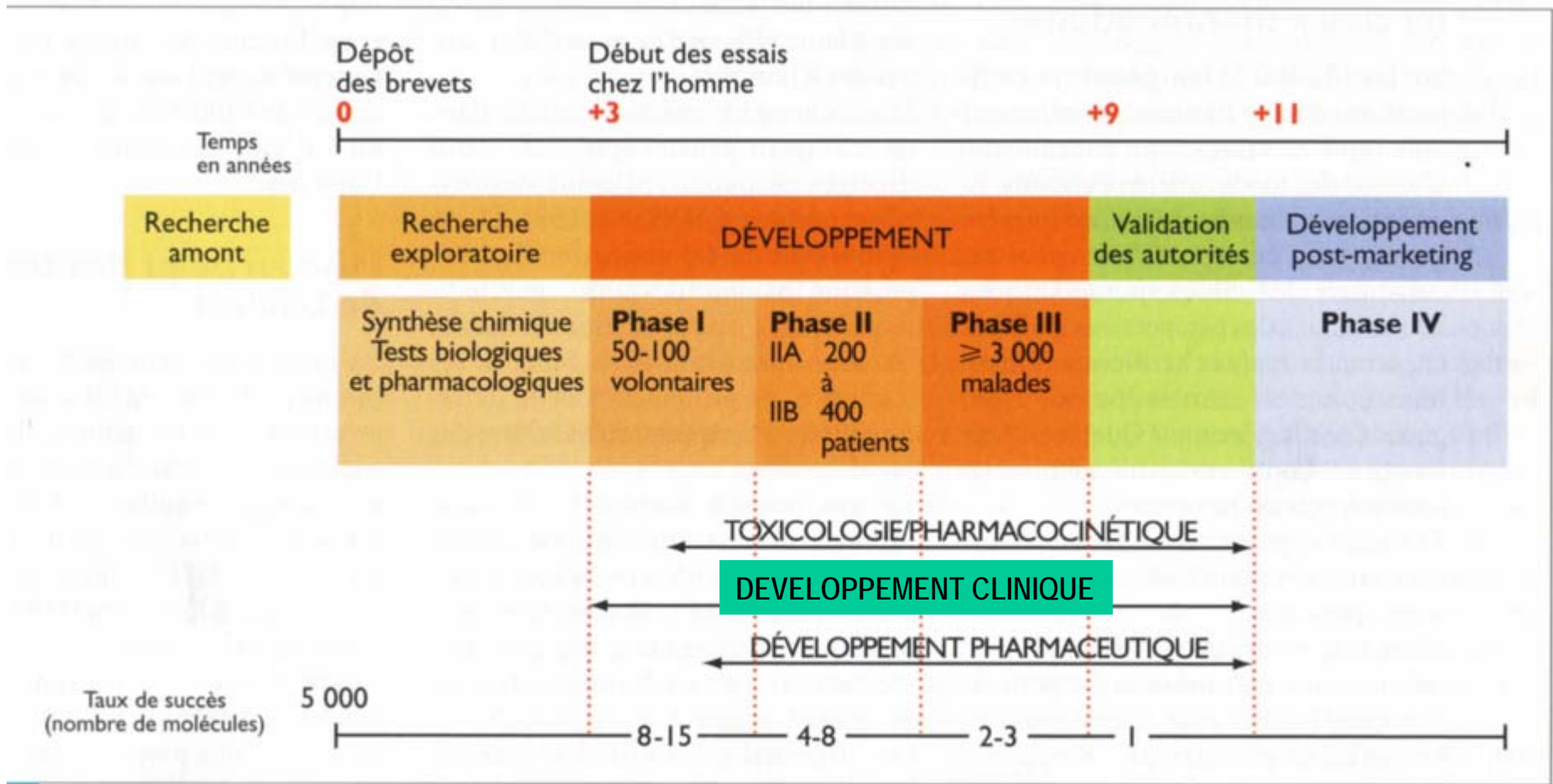
AMM européenne unique : même RCP

- **Mêmes indications**
- **Mêmes modalités thérapeutiques**

MAIS...

- **Addendum au libellé des indications**

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens



Découverte et développement d'un nouveau médicament.

AMM

EXPERTISE LORS DE L'ENREGISTREMENT

Doit juger de la **PERTINENCE** du dossier (« plan de développement ») en fonction des **INDICATIONS REVENDIQUÉES** et des modalités thérapeutiques proposées (projet de RCP)

= **confrontation entre une demande et un dossier, dans un contexte donné (épidémiologie, besoins médicaux...)**

- **COHERENCE « INTERNE »**
 - des différentes données entre elles (PK, posologies, activité antibactérienne...)
 - des données du dossier avec les indications revendiquées
- **COHERENCE « EXTERNE »**
 - avec les données épidémiologiques
 - avec les conditions d'UTILISATION +++
 - avec les habitudes thérapeutiques
 - avec les recommandations, « guidelines », consensus...
 - au meilleur rapport coût / efficacité

EFFICACITE / SECURITE

- **COMPLEXITE +++**

- intégration:

- données pré-cliniques (toxico, pharmaco...)
 - données microbiologiques
 - données pharmacocinétiques (PK)
 - données expérimentales
 - données cliniques

- En tenant compte +++ des « standards » en matière de:

- diagnostic : **Quels patients ? Quelles maladies ? +++**
 - critères de jugement ++
 - thérapeutique : comparateurs ++
 - potentiel thérapeutique « de classe »

- **A rapporter au BESOIN MEDICAL identifié**

- **LIMITES**

Quelques points critiques à retenir !

- La définition des **posologies**
- Les **populations incluses**
 - Permettent-elles la démonstration de l'efficacité ?
 - Sont-elles représentatives de l'usage futur « dans la vraie vie » ?
 - Documentation microbiologique
- Le(s) **critère(s) de jugement**
 - Cliniques ?
 - Microbiologiques ?
- Le **schéma méthodologique** : études de non-infériorité
 - Limites : quelle valeur ajoutée du nouveau traitement ?
 - Seuil de « non-infériorité »
 - Risque de « tirer vers le bas » le niveau de démonstration de l'efficacité ou de la tolérance
- les **facteurs temps-espace...**
 - Où et comment les essais sont-ils menés ?

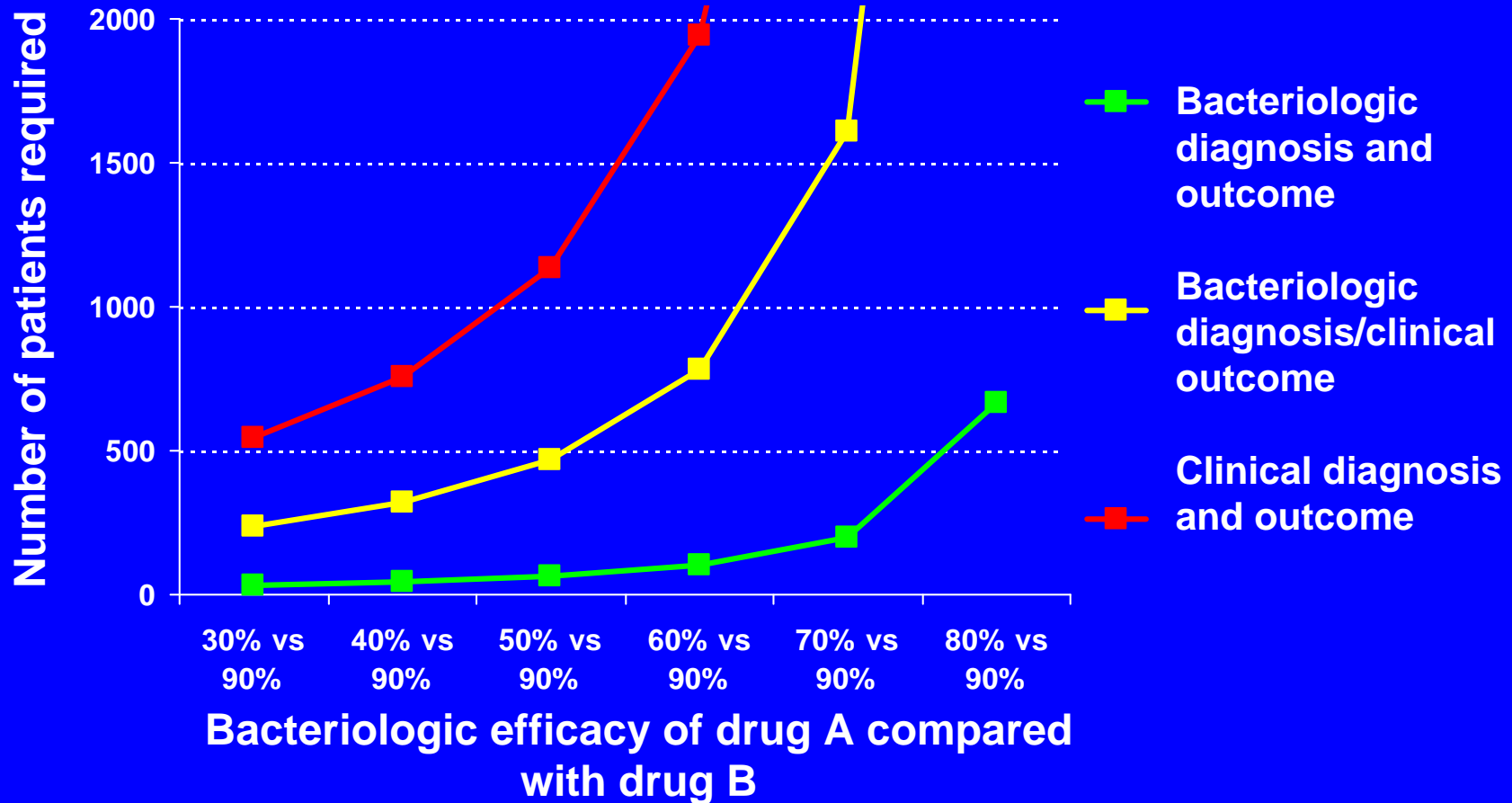
PROBLEMES POSES PAR LA DETERMINATION DES POSOLOGIES EN ANTIBIOTHERAPIE

La « recherche de dose » lors du développement du médicament

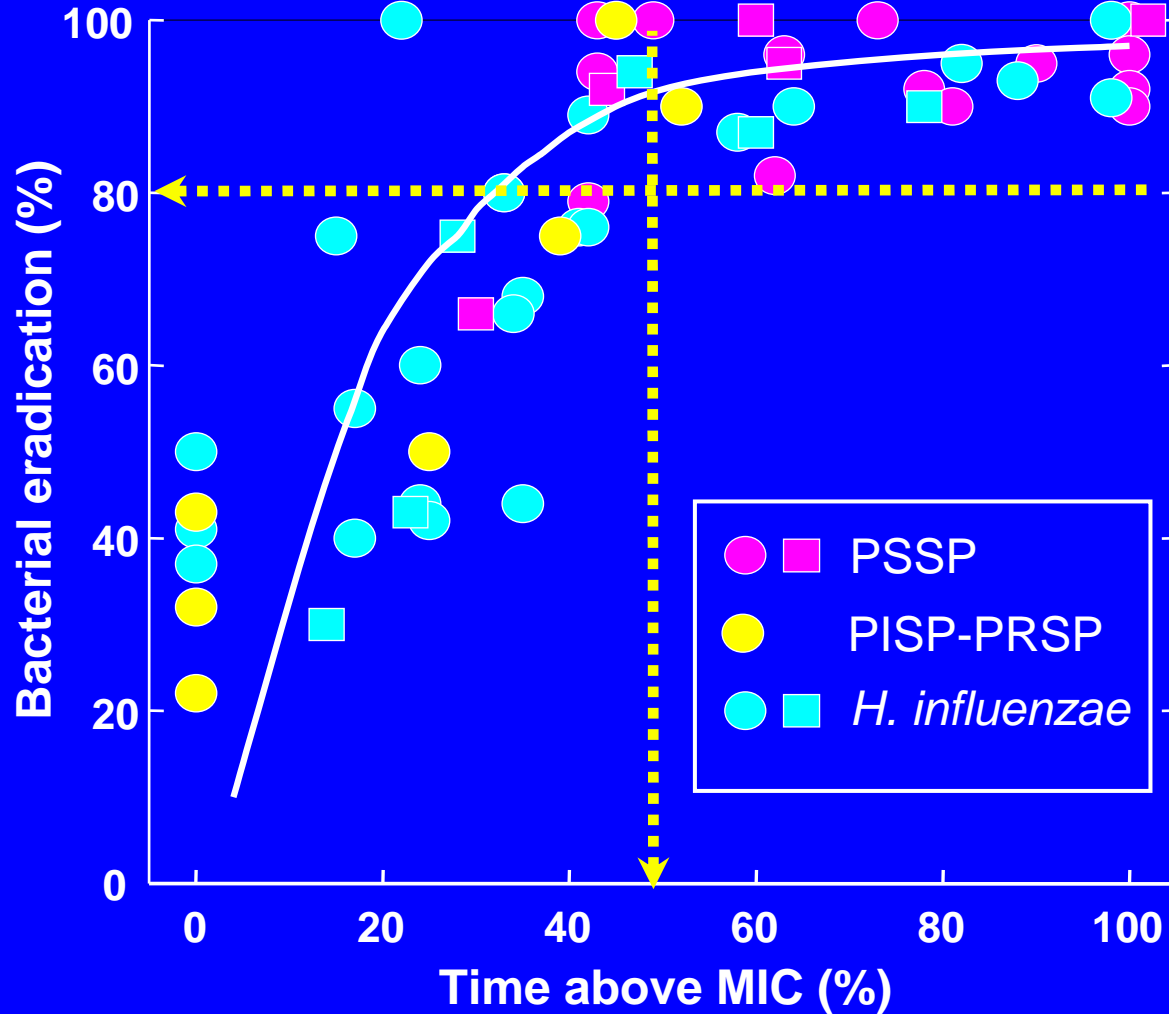
- **ne peut pas être menée dans des infections graves ou chez des sujets à risque**
- **n'est donc souvent envisagée que dans le cadre d'infections « bénignes », où la guérison quasi-spontanée d'un nombre important de malades fait perdre toute pertinence aux études menées... : inefficacité non détectée !!**
- **Est le plus souvent guidée par le seul souci (légitime en soi !) de garantir la meilleure tolérance du produit...**

Sample sizes required to detect differences between antibacterial drugs for acute otitis media (AOM)

Comparison of bacteriologic versus clinical outcomes in trials of two drugs
(half the patients would be in each arm of a study)



Relationship between Time above MIC and bacterial eradication with β -lactams in otitis media (circles) and maxillary sinusitis (squares)



Attention +++

- **Aux posologies utilisées (ou utilisables)**
- **aux concentrations obtenues (PK)**
- **aux CMI de l'antibiotique sur les souches des espèces isolées dans les essais !**
 - **Exemples :**
 - **bêtalactamines et pneumocoque**
 - **fluoroquinolones et *E. coli*...**

Ce que garantit l'AMM...

- *Elle atteste de la qualité pharmaceutique du médicament, de son efficacité et de sa sécurité, dans les indications qui lui sont octroyées, et dans les conditions d'utilisation recommandées, sur la base de l'ensemble des données toxico-pharmacocliniques versées au dossier.*
- **Pour les anti-infectieux :**
 - efficacité dans un contexte microbiologique donné
 - sur des populations sélectionnées dans les essais II-III
 - bénéficiant le plus souvent de traitements de courte durée
 - avec une + ou - grande robustesse des résultats (biostat)
 - avec une + ou - grande « pertinence clinique » +++

Ce que l'AMM ne peut pas prédire...

- **L'efficacité en situation « pragmatique »**

Les résultats observés seront-ils les mêmes dans les populations traitées en pratique médicale courante que dans celles (triées) des essais ?

- **Les bénéfices en terme de stratégie, d'intérêt**

Des avantages potentiels, « théoriques » (activité antimicrobienne, profil pharmacodynamique, modalités de traitement...), non traduits dans les essais d'équivalence du plan de développement, peuvent-ils être mesurés par la suite ?

- **La sécurité d'emploi**

- en termes propres à tous les médicaments : effets indésirables +++
- en terme d'impact « écologique » à moyen et long terme : résistances
- Evolution vers des exigences plus grandes en matière d'évaluation de la balance bénéfice/risque

- **La balance bénéfice / risque « définitive »**

produits de « grande diffusion » versus « produits de niche »

QUELQUES EXEMPLES...

- Tolérance des fluoroquinolones (effectifs)
- Impact des traitements antibiotiques « courts »
- Place de certains antibiotiques dans les infections sévères
- Moindre impact « écologique » d'antibiotiques au profil d'activité particulier (« C4G »)
- Fluoroquinolones et résistances (pneumocoques, *E. coli*...)
- Place des kétolides en pratique ambulatoire / résistances *S. pneumoniae*
- Vaccins antipneumococciques et « santé publique »
- Vaccins coquelucheux acellulaires : niveau de protection, interférences; caractéristiques des souches circulantes de *B. pertussis*...

Questions propres au contexte, à l'histoire, aux alertes...

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 par rapport aux :
 - stratégies thérapeutiques
 - produits de référence / « ASMR »...

Problèmes récents

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

Développement a minima et indications ciblées

Distorsion avec le besoin médical

Indications « sans intérêt »

La promotion remplace l'évaluation

Lire l 'AMM = Lire le VIDAL !

Ce que le texte dit... Ce qu 'il ne dit pas...!

- **Indications**

- libellé plus ou moins précis
- une indication non mentionnée peut
 - avoir été évaluée sans que efficacité / tolérance soient jugées satisfaisantes ou correctement étayées
 - ne pas avoir été évaluée

- **Activité antibactérienne**

- **Posologies**

- celles qui ont démontré leur efficacité et leur tolérance
- posologies + fortes : tolérance ? Coûts ?
- Posologies + faibles : risque d 'échec

- **Mode d 'administration**

- rythme; horaire / repas...
- nombre de prises par jour (PK et PK/PD)

Apprendre à lire les documents de manière critique !

Tigécycline (Tigacyl®)

- IV - 100 mg en dose de charge, puis 50 mg/12h en 30 à 60 min
- Cmax : 0,63 à 0,87 mg/L
- T1/2 : 13 h
- Élimination principalement biliaire
- Indications :
 - Infections compliquées PPM
 - Infections intra-abdominales compliquées

The Efficacy and Safety of Tigecycline for the Treatment of Complicated Intra-Abdominal Infections: Analysis of Pooled Clinical Trial Data

Babinchak et al., CID 2005

Table 1. Demographic and baseline medical characteristics of the pooled microbiologic modified intent-to-treat population with complicated intra-abdominal infections.

Characteristic	Tigecycline (n = 631)	Imipenem- cilastatin (n = 631)
Age, mean \pm SD, years	47.1 \pm 18.6	46.8 \pm 18.2
APACHE II score, mean	6.3	6.0
Primary intra-abdominal diagnosis, no. (%) of patients		
Complicated appendicitis	319 (50.6)	307 (48.7)
Complicated cholecystitis	81 (12.8)	95 (15.1)
Intra-abdominal abscess	68 (10.8)	58 (9.2)
Perforation of intestine	67 (10.6)	59 (9.4)
Complicated diverticulitis	39 (6.2)	49 (7.8)
Gastric/duodenal perforation	33 (5.2)	36 (5.7)
Peritonitis	21 (3.3)	22 (3.5)
Other ^a	3 (0.5)	5 (0.8)

Résultats tigécycline IIA

- Efficacité clinique
 - T 594/685 (86,7%) vs I-C 607/697 (87,1%)
- Tolérance
 - Nausées : T 24,4% vs I-C 19% (p=0.01)
 - Vomissements : T 19,2% vs I-C 14,3% (p=0.008)
 - Diarrhée : T 13,8% vs I-C 13.2% (NS)

Lire l 'AMM = Lire le VIDAL !

Ce que le texte dit... Ce qu 'il ne dit pas...!

- **Indications**

- libellé plus ou moins précis
- une indication non mentionnée peut
 - avoir été évaluée sans que efficacité / tolérance soient jugées satisfaisantes ou correctement étayées
 - ne pas avoir été évaluée

- **Activité antibactérienne**

- **Posologies**

- celles qui ont démontré leur efficacité et leur tolérance
- posologies + fortes : tolérance ? Coûts ?
- Posologies + faibles : risque d 'échec

- **Mode d 'administration**

- rythme; horaire / repas...
- nombre de prises par jour (PK et PK/PD)

Apprendre à lire les documents de manière critique !