

L'AMM en Thérapeutique Anti-Infectieuse

Remerciements à B. Schlemmer et M Garré

Christian Chidiac

INSERM U851

Université Claude Bernard Lyon 1

UFR Lyon Sud Charles Mérieux

Maladies Infectieuses et Tropicales HCL Croix Rousse

christian.chidiac@chu-lyon.fr

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

Qu'est ce que l'AMM ?

2. L'Enregistrement : procédure qui aboutit à l'AMM

- 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

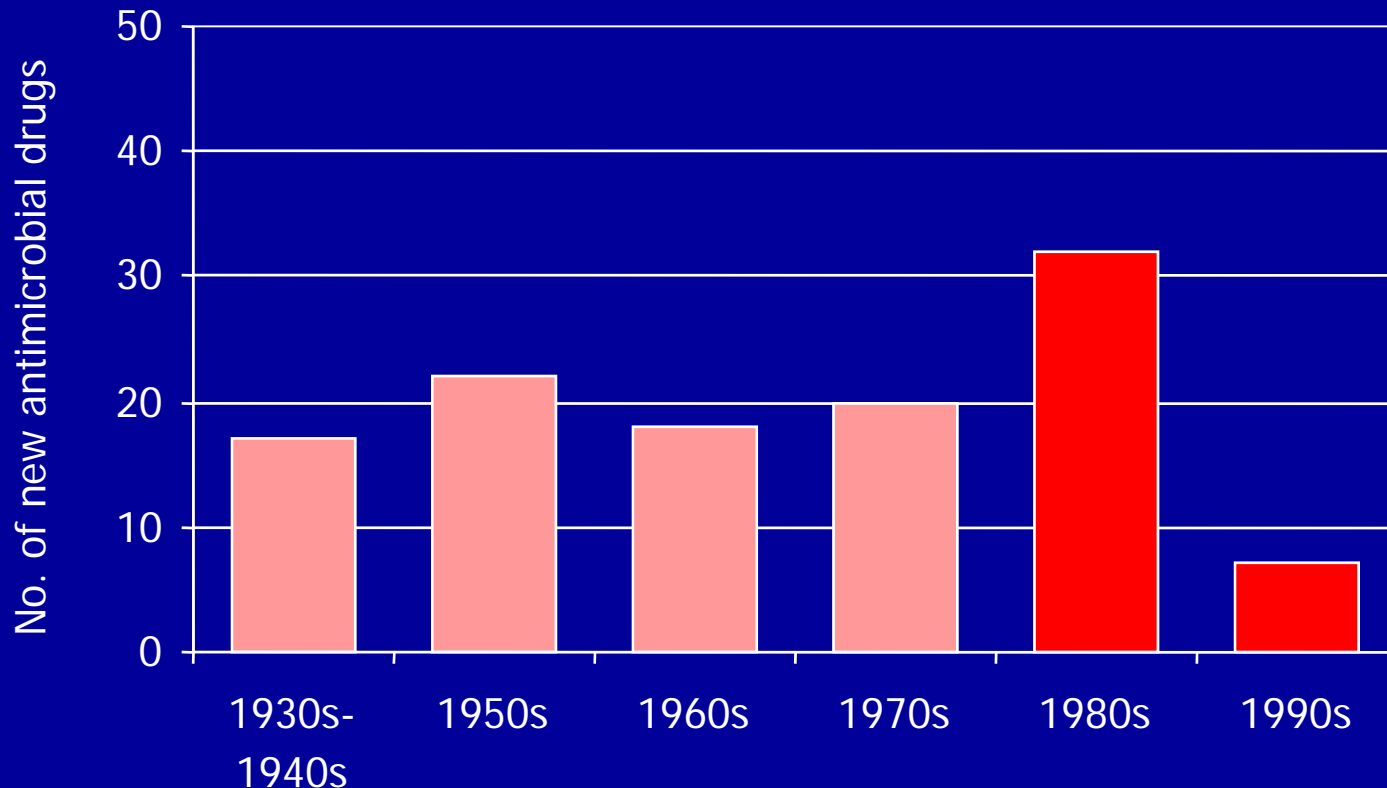
C'est donc une véritable évaluation scientifique du médicament

Anti-infectieux = une Classe à Part...

Pourquoi ?

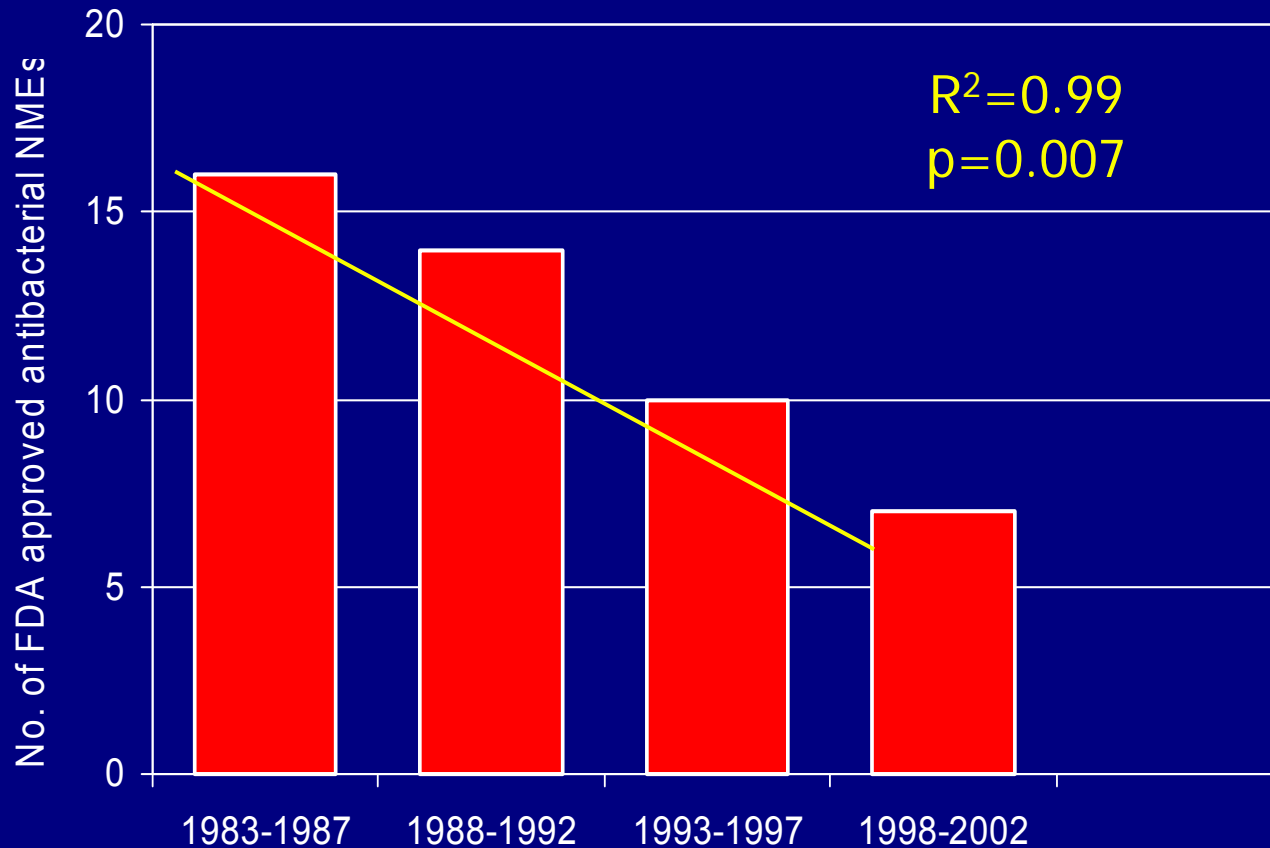
- Les « trente glorieuses » ...
- **Médicaments UNIQUES !**
 - d'*utilisation ubiquitaire* : âge, pathologie, curatif ou préventif...
 - *cibles variées*: bactéries, virus, champignons, parasites...
 - activité non mesurable *pharmacologiquement*
 - environnement évolutif : *activité variable* dans le temps et dans l'espace (épidémiologie bactérienne, résistances...)
 - *impact individuel ET collectif* de leur usage
 - Antibiotiques, antifongiques, antiviraux
 - vaccins

La Découverte de Nouveaux Antibiotiques



Source : Nordberg P, et al. Antibacterial drug resistance [background paper].
Priority Medicines for Europe and the World, 2004.

Nouveaux ABT systémiques approuvés par la FDA 1983-2002



Source : Nordberg P, et al. Antibacterial drug resistance [background paper].
Priority Medicines for Europe and the World, 2004.

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

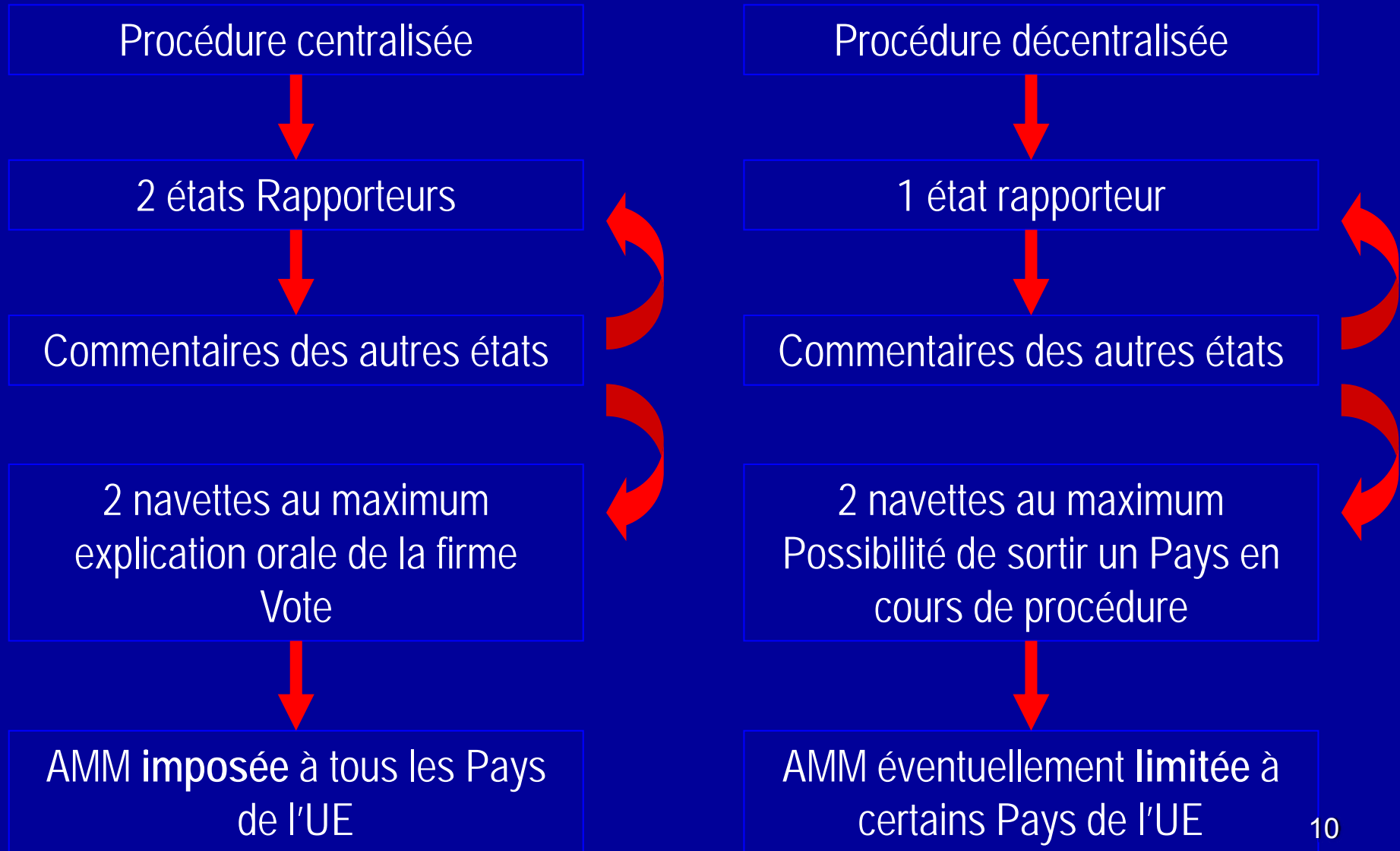
DEUX TYPES DE PROCEDURES D'ENREGISTREMENT

- 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

Procédures Européennes



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 Reconnaissance Mutuelle

- 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

Procédure Centralisée : Calendrier

- **J0** : Démarrage du calendrier
- **J70** : Rapport d'évaluation (Rpt/CoRpt)
- **J100** : Commentaires
- **J120** : Liste de questions consolidée
- ***STOP MAXIMUM 6 MOIS STOP MAXIMUM 6 MOIS***
- **J120** : Dépôt des réponses (Rpt/CoRpt)
- **J150** : Rapport d'évaluation des réponses (Rpt/CoRpt)
- **J170** : Commentaires
- **J180** : Audition de la firme si besoin (Stop 1 mois maximum)
- **J210** : Opinion du CSP
- **< J300 : *Décision Commission Européenne***

Procédure centralisée

OPINION POSITIVE DU CSP : 3 options

- **Avis favorable :**
 - Les opinions divergentes sont mentionnées dans avis du CSP
 - ICE et NW ne votent pas mais leurs opinions divergentes sont aussi mentionnées dans avis du CSP
- **Avis favorable avec mesures de suivi**
- **AMM provisoire dans des circonstances exceptionnelles :**
 - Réévaluation du rapport bénéfice/risque
 - Et mesures d'obligations spécifiques

Procédure Centralisée

Fin de la procédure : Documents émis

- **Opinion du CSP :**
 - RCP / Etiquetage / Notice (vérification des traductions)
 - Conditions de fabrication et d'importation
 - Conditions de prescription et de délivrance
 - Rapport d'évaluation du CSP comprenant les mesures de suivi et la lettre d'engagement du labo
- **Publication sur le site internet EMEA :**
 - d'un résumé de l'opinion (15 jours après opinion)
 - de l'EPAR : European Public Assessment Report
 - opinion moins les données confidentielles au moment de la décision de la Commission

Procédure centralisée

En cas d'avis négatif du CSP

- **Procédure d'appel**
 - La firme a 15 jours pour notifier l'EMA de son intention de faire appel
 - Les raisons de cet appel doivent être fournies dans les 60 jours
 - Le CSP désigne des nouveaux rapporteur et corapporteur
 - Nouvel avis en 60 jours

Procédure Centralisée

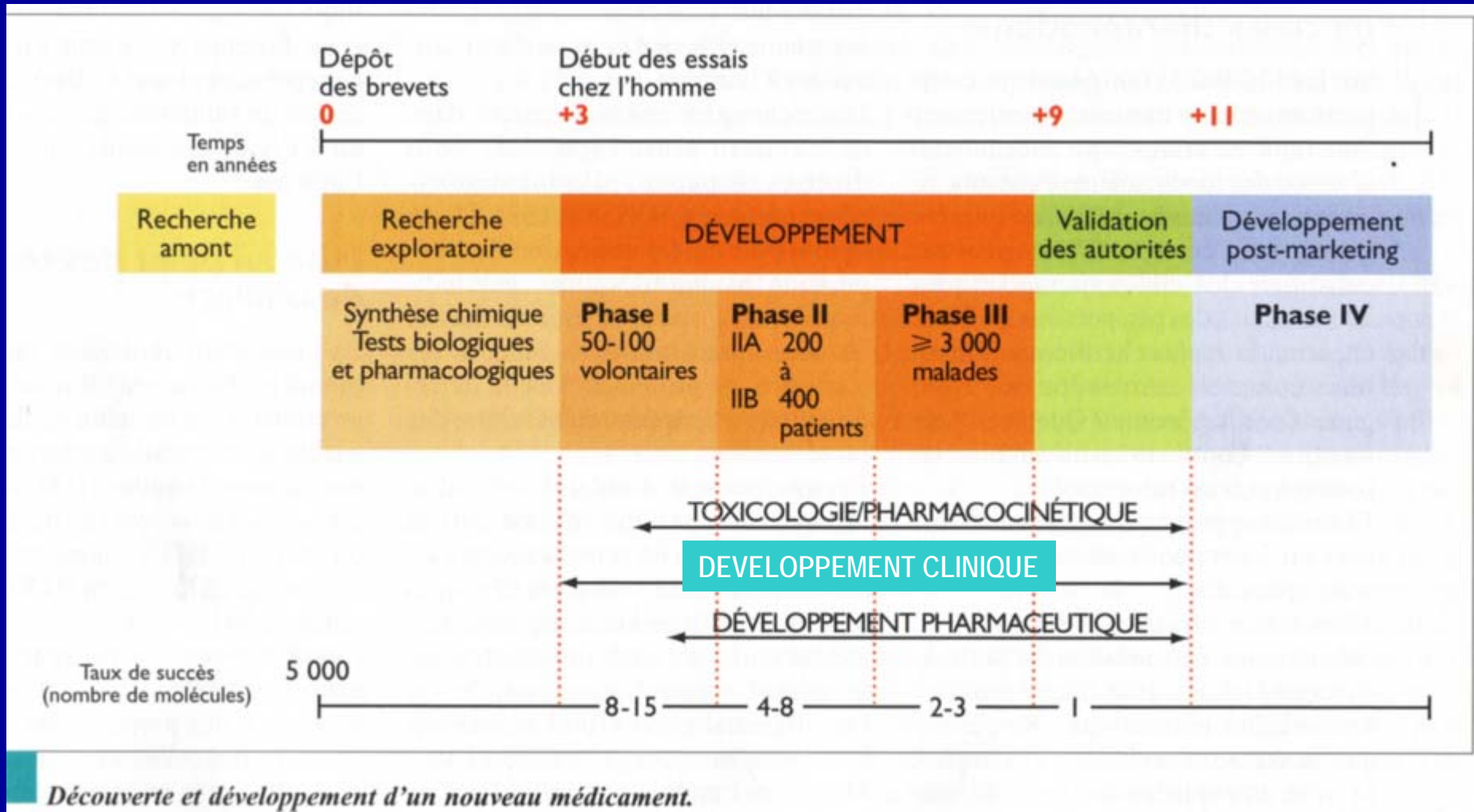
Renouvellement de l'AMM

- Autorisation de mise sur le marché valable 5 ans
- Soumission du renouvellement quinquennal au moins 4 mois avant la date d'expiration de l'AMM
- Dossier :
 - Résumé et mise à jour de la pharmacovigilance du produit + historique des variations et mesures de suivi
- Evaluation par le rapporteur, revue par le corapporteur : 60 jours

Comment Lit-on le RCP d'un Antibiotique ?

- 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT
- 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
- 4. DONNÉES CLINIQUES
 - 4.1 Indications thérapeutiques
 - 4.2 Posologie et mode d'administration
 - 4.3 Contre-indications
 - 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi
 - 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
 - 4.6 Grossesse et allaitement
 - 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
 - 4.8 Effets indésirables
 - 4.9 Surdosage
- 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES
 - 5.1 Propriétés pharmacodynamiques
 - 5.2 Propriétés pharmacocinétiques.
 - 5.3 Données de sécurité précliniques
- 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES
 - 6.1 Liste des excipients
 - 6.2 Incompatibilités
 - 6.3 Durée de conservation
 - 6.4 Précautions particulières de conservation
 - 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur
 - 6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Les Phases de Développement



Découverte et développement d'un nouveau médicament.

Expertise Lors de l'Enregistrement

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

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

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

Efficacité / Sécurité

- Compléxite +++
 - 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 médical 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 ?

Problèmes Posés par la Détermination des Posologies en Antibiothérapie

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...

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-pharmaco-cliniques 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 ?

Ce que l'AMM ne Peut pas Prédire...

- 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 bénéfique/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 (*S. pneumoniae*, *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

- Démarche 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 !

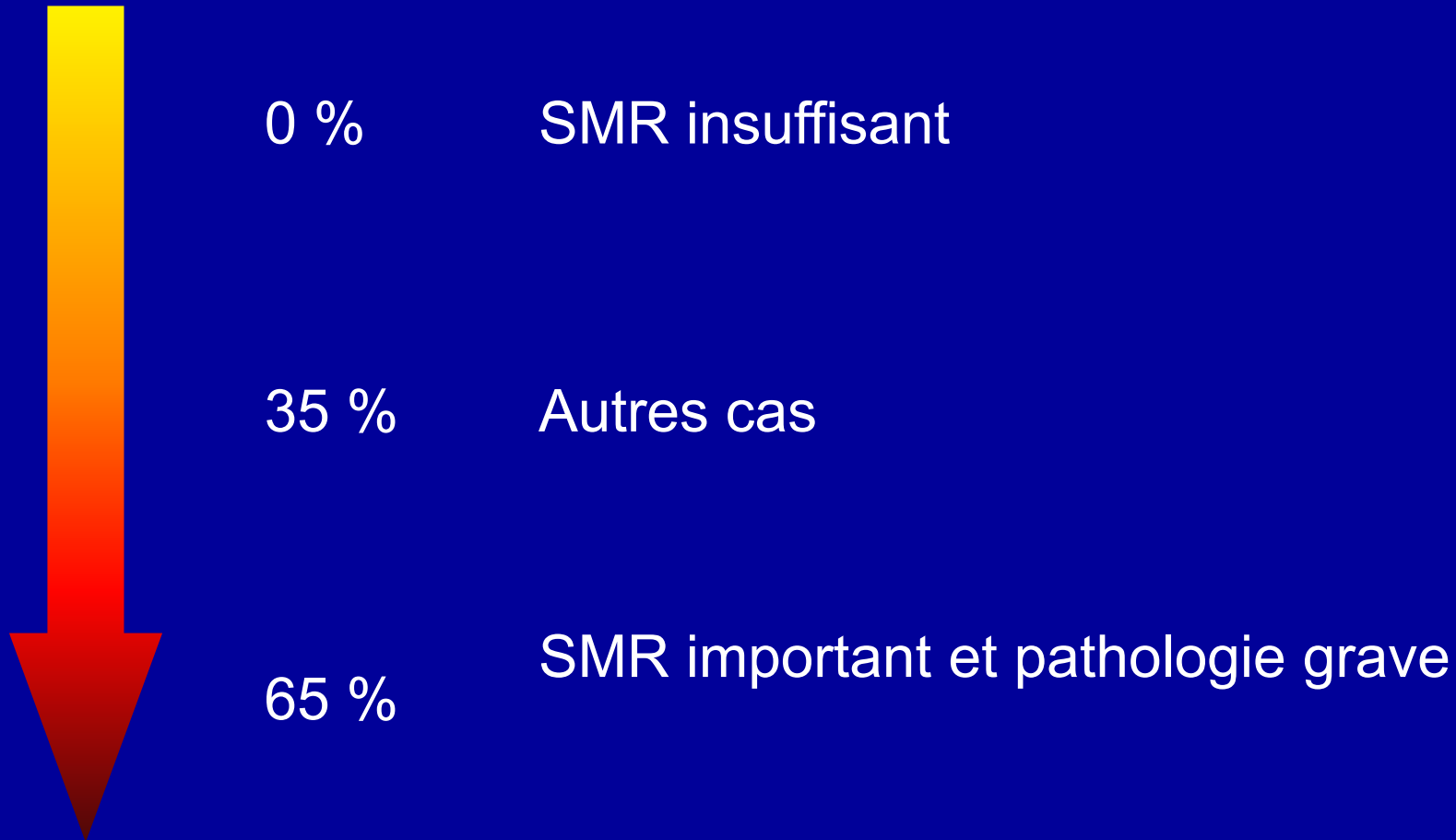
L'AMM n'a **Rien** à Voir avec le **Bon Usage**

- Vidal® 2000 : « il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibiotiques »
- Officiel : DGS
 - AFSSAPS : recommandation de pratique clinique
 - Fiches de transparence
 - Impact médico-légal
- Disparition programmée du terme « indication » dans le Vidal®

Le Service Médical Rendu : SMR

- Son appréciation justifie l'inscription sur la liste des spécialités remboursables
- Elle est conditionnée par :
 - la gravité de la maladie
 - les caractéristiques du médicament :
 - Rapport bénéfice/risque
 - Place dans la stratégie thérapeutique
 - Caractère préventif, curatif, symptomatique
 - Intérêt pour la santé publique

Niveau de Remboursement et SMR



Amélioration du Service Medical Rendu (A.S.M.R.) ; Echelle d'Évaluation

1. Progrès thérapeutique majeur
2. Amélioration importante.
3. Amélioration modeste
4. Amélioration mineure
5. Absence d'amélioration avec avis favorable à l'inscription.
6. Avis défavorable.

Où Chercher l'Information Concernant la Vraie Valeur d'un Produit ?

- Si on est courageux :
 - Lecture critique des études si publiées
- Sinon :
 - Le Vidal[®], mais *in extenso*
 - Les avis de la commission d'AMM
www.afssaps.sante.fr
 - Les avis de la commission de la transparence
www.has.sante.fr
 - Les avis de la commission européenne (EPAR)
www.emea.europa.eu

Questions ?

Génériques : Problèmes, Problématique

Christian Chidiac

INSERM U851

Université Claude Bernard Lyon 1

UFR Lyon Sud Charles Mérieux

Maladies Infectieuses et Tropicales HCL Croix Rouse

christian.chidiac@chu-lyon.fr

Génériques et Réglementation Européenne

Médicament Générique

- Même composition en **substance active**
- Même forme pharmaceutique
- Bioéquivalence avec la spécialité de référence
- MAIS
 - « *The different salts, esters, ethers, isomers, mixtures of isomers, complexes or derivatives of an active substance **shall be considered to be the same active substance**, unless they differ significantly in properties with regard to safety and / or efficacy »*

Générique

- Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un Etat Membre sans qu'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) n'ait été délivrée par l'autorité compétente (AFSSAPS en France) de cet Etat Membre ou par l'Agence Européenne des médicaments.
- Cette règle générale s'applique aux génériques, **mais avec certains « allègements » réglementaires**

Contenu du Dossier d'Enregistrement

- Module 1 : Renseignements d'ordre administratif
- Module 2 :
 - Résumé global de la qualité (QOS)
 - Résumé non clinique
 - Résumé clinique
- Module 3 : **Qualité**
- Module 4 : Rapports non cliniques **Sécurité**
- Module 5 : Etudes cliniques **Efficacité**

Contenu du Dossier : Princeps *versus* Générique

Dossier	Princeps	Générique
Module 1	Données administratives	Données administratives
Module 2	Résumé du dossier	Résumé du dossier
Module 3 qualité	Données chimiques et pharmaceutiques	Données chimiques et pharmaceutiques
Module 4 sécurité	Données toxicologiques	Exonération
Module 5 efficacité	Données cliniques complètes	Étude de bioéquivalence

Contenu du Dossier : Princeps *versus* Générique

Dossier	Princeps	Générique
Module 1	Données administratives	Données administratives
Module 2	Résumé du dossier	Résumé du dossier
Module 3 qualité	Données chimiques et pharmaceutiques	Données chimiques et pharmaceutiques
Module 4 sécurité	Données toxicologiques	Exonération
Module 5 efficacité	Données cliniques complètes	Étude de bioéquivalence

Article 10a

- By way of derogation from Article 8(3)(i),
- and without prejudice to the law relating to the protection of industrial and commercial property,
- **The applicant shall not be required to provide the results of pre-clinical tests or clinical trials**
- If he can demonstrate that the active substances of the medicinal product have been in well-established medicinal use within the Community for at least ten years, with recognised efficacy and an acceptable level of safety in terms of the conditions set out in Annex I.
- In that event, the test and trial results shall be replaced by appropriate scientific literature.

Quelques Exemples Réçents

Exemple du Tiénam®

Indications actuelles RCP (22/04/2008)	Indications revendiquées générique
Infections sévères, notamment	
Abdominales	oui
Broncho-pulmonaires	oui
Septicémiques	non
Génito-urinaires	oui
Ostéo-articulaires	oui
Cutanées et des parties molles	oui
Endocarditiques	non
-	Prophylaxie infections post opératoires
	Spectre et breakpoints différents

Exemple du Tiénam

4.1. Indications thérapeutiques

L'association imipénem/cilastatine est indiquée dans le traitement des infections sévères suivantes, dues aux germes sensibles (voir rubrique 4.4 et 5.1) :

- Pneumonie nosocomiale ou pneumonie communautaire compliquée
- Infections intra-abdominales compliquées
- Infections génito-urinaires compliquées
- Infections de la peau et des tissus mous compliquées

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

Exemple de la Ceftriaxone

	Indications actuelles RCP (16/01/2006)	Indications revendiquées générique
Hôpital	Infections sévères, notamment	
	Sépticémies	oui
	Endocardites	non
	Méningites (hors <i>Listeria</i>)	oui
	Maladie de Lyme disséminée	oui
	Antibioprophylaxie : résections transurétrales de prostate	Antibioprophylaxie : chirurgie cardiovasculaire et colorectale
	Peau et tissus mous	-
	-	Ostéoarticulaires
Ville	IRB sévères, sujets à risque, PAC, EBPCO	oui
	IU sévères et/ou germes R	non
	Purpura fulminans	non
	OMA	non

Exemple de la Lévofloxacine

Indications actuelles RCP (21/06/2007)	Indications revendiquées générique
Sinusites aiguës	oui
EABPCO	oui
PAC	oui
Prostatites	oui
Pyélonéphrites aiguës	oui
Infections biliaires	non
Infections intestinales	non
Post exposition : charbon	non
-	Peau et tissus mous
	Spectre et breakpoints différents

Exemple de la Lévofloxacine

4.1. Indications thérapeutiques

Elles sont limitées chez l'adulte au traitement des infections bactériennes légères ou modérées dues aux microorganismes sensibles à la lévofloxacine telles que :

- Sinusite bactérienne aiguë (correctement diagnostiquée conformément aux recommandations officielles concernant le traitement des infections des voies respiratoires, et lorsqu'il semble inadapté d'utiliser des agents antibactériens qui sont usuellement recommandés pour le traitement initial de cette infection ou lorsque ces agents ont échouer à traiter l'infection),
- Exacerbations aiguës bactériennes de bronchite chronique (correctement diagnostiquée conformément aux recommandations officielles concernant le traitement des infections des voies respiratoires et lorsqu'il semble inadapté d'utiliser des agents antibactériens qui sont usuellement recommandés pour le traitement initial de cette infection ou lorsque ces agents ont échoué à traiter l'infection),
- Pneumonie communautaire (lorsque les agents antibactériens, usuellement recommandés pour le traitement initial de cette infection, ne peuvent pas être utilisés),
- Infections des voies urinaires avec complications, y compris pyélonéphrite,
- Prostatite bactérienne chronique,
- Infections de la peau et des tissus mous.

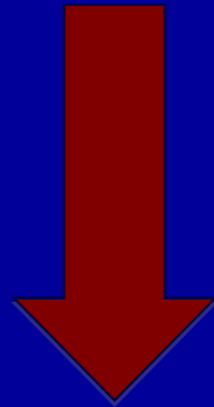
Exemple de Piperacilline/Tazobactam

Indications actuelles RCP (25/10/2007)	Indications revendiquées générique
Infections dues aux germes reconnus sensibles, notamment	oui
Respiratoires basses	oui
Urinaires, prostatites exclues	Urinaires
Intra-abdominales et biliaires	Intra-abdominales
Cutanées	oui
Épisodes fébriles chez les neutropéniques	oui
-	Infections gynécologiques
-	Infections peau et tissus mous
-	Enfants de 2 à 12 ans neutropénies fébriles et infections intra abdominales
-	Spectre et breakpoints différents

Conséquences

- Des différences majeures peuvent exister en toute légalité
 - Entre génériques
 - Entre génériques et princeps
- Indications cliniques
- Spectre d'activité
- Concentrations critiques
- Posologie, pour une même indication
- Population cible : enfants

Situation « Ubuesque »



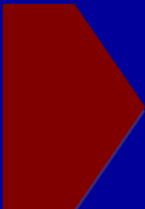
Article « 30 »

Article 30

- En cas de demandes d'AMM en accord avec les art. 8, 10, 10a, 10b, 10c, et de divergence des états membres pour une autorisation, suspension, ou révocation, un état membre, la commission, ou le fabricant peuvent en référer au CHMP.
- Les états membres doivent proposer chaque année une liste de médicaments autorisés pour une harmonisation des RCP.

Article 30

- Circonstances de déclenchement de l'article 30 :
 - AMM nationales dans au moins deux états membre avec divergences.
 - Suspension ou retrait d'AMM nationale pour raison de qualité, sécurité ou efficacité dans quelques états membres (mais pas tous).
 - AMM nationale dans quelques ou tous états membres, et variation d'AMM pour un état introduisant une divergence avec les autres AMM



« Divergent decision referral » : used as a tool for the harmonisation of SPC

Article 30

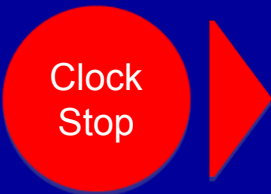
État membre
Applicant/MHA
Commission

CHMP

Résolution des
divergences

Harmonisation RCP Européenne

Calendrier Article 30. Procédure Décentralisée



Conclusion

- Réglementation Européenne :
- Possibilité, pour un même principe actif, de RCP différents :
 - Indications
 - Posologies
- Possibilités de « Régulation »
 - Article 30
 - HAS ?

AMM et ABT Récents : Analyse Critique

Christian Chidiac
INSERM U851
Université Claude Bernard Lyon 1
UFR Lyon Sud Charles Mérieux
Maladies Infectieuses et Tropicales HCL Croix Rousse
christian.chidiac@chu-lyon.fr

Daptomycine (1980)

Daptomycine : AMM

4.1 Indications thérapeutiques

Cubicin est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte (voir rubriques 4.4 et 5.1).

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM).
- Endocardite infectieuse (EI) du coeur droit due à *Staphylococcus aureus*. Il est recommandé d'utiliser la daptomycine en tenant compte de la sensibilité bactérienne du micro-organisme et de l'avis d'un expert. Voir rubriques 4.4 et 5.1.
- Bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) lorsqu'elle est associée à une EI du coeur droit ou à une IcPTM.

La daptomycine est efficace uniquement sur les bactéries à Gram positif (voir rubrique 5.1). En cas d'infections mixtes polymicrobiennes pouvant comporter des bactéries à Gram négatif et/ou certains types de bactéries anaérobies, Cubicin doit être associé à un ou plusieurs antibactérien(s) adapté(s).

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

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

Robert D. Arbeit,^{1,2} 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

© 2004 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

1058-4838/2004/3812-0002\$15.00

Sécurité et Efficacité de la Daptomycine dans le Traitement des Infections Compliquées de la Peau et Tissus Mous

- Deux études multinationales, multicentriques, comparatives, randomisées, en double insu, 1999–2001, 1092 pts
 - DAP-SST-98-01 et DAP-SST-99-01
 - Daptomycine
 - Daptomycine 4 mg/kg IV / 24 h 7-14 j
 - Comparateurs
 - Vancomycine 1 g IV / 12 h **ou**
 - Pénicilline semi-synthétique pénicillinase-résistante* 4 à 12 g IV par j
 - Modifications autorisées selon résultats des cultures
 - Critère Principal d'évaluation : succès clinique
 - Résolution des signes et symptômes tels qu'aucun autre ABT n'est nécessaire
 - Évaluation à la visite TOC : 6 à 20 j après la fin du traitement
 - Étude de non infériorité
 - Delta à 10%
- *Nafcilline, oxacilline, cloxacilline, ou flucloxacilline

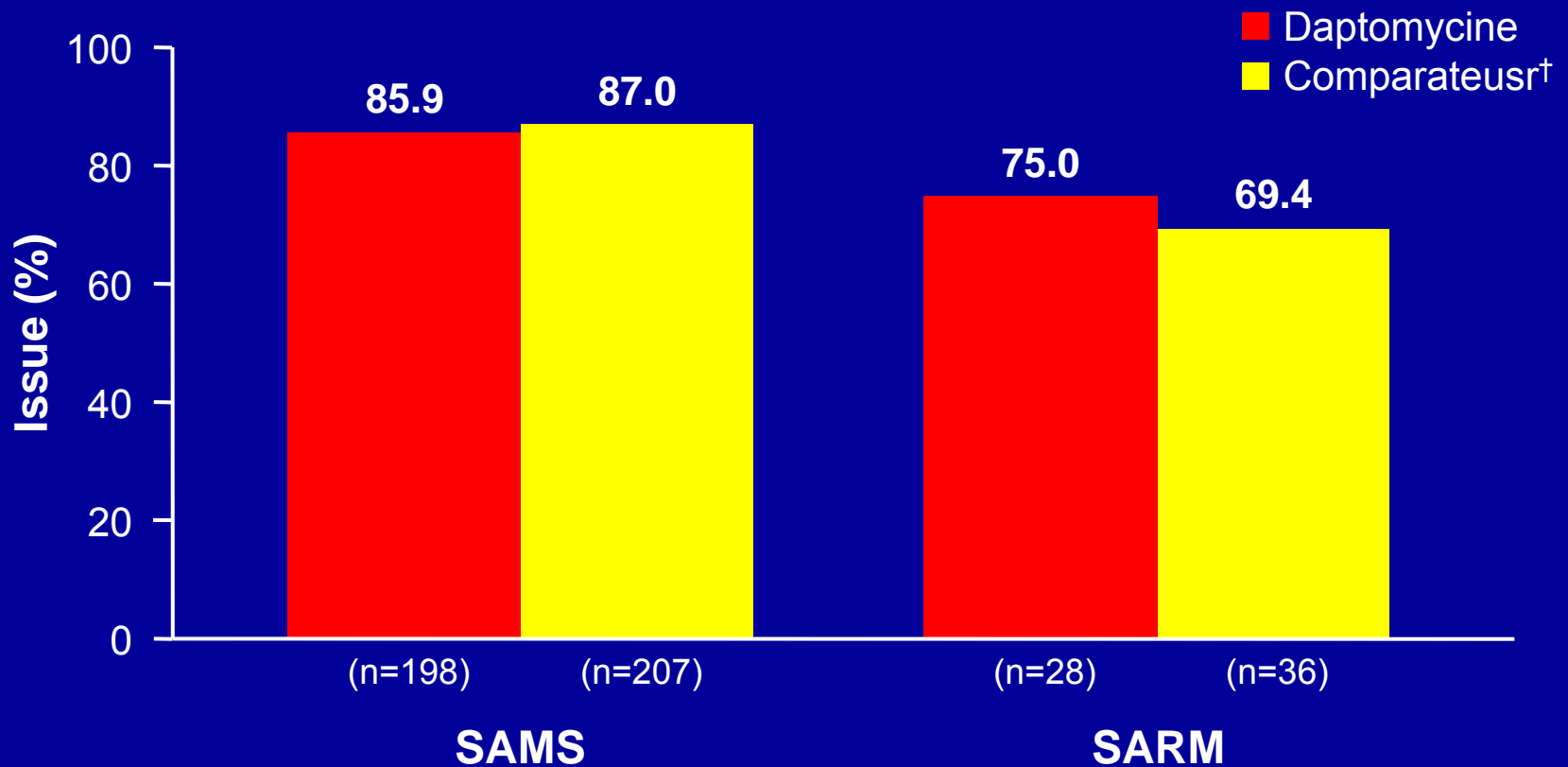
Succès Clinique*

	Daptomycine	Comparateur†	95% CI
ITT	71.5% (n=534)	71.1% (n=558)	-5.8 to 5.0
MITT	74.5% (n=428)	74.7% (n=471)	-5.5 to 5.9
CE	83.4% (n=446)	84.2% (n=456)	-4.0 to 5.6
ME	84.7% (n=365)	85.9% (n=396)	-3.8 to 6.3

*Guérison ou amélioration suffisante pour stopper l'antibiothérapie

†Vancomycine ou PSSP-R

Succès Clinique* vs *Staphylococcus aureus* Population Microbiologiquement Evaluable



*Guérison ou amélioration suffisante pour stopper l'antibiothérapie

†Vancomycine ou PSSP-R

Critères d'Exclusion

Patients were **excluded** from the studies if they had minor or superficial infections (e.g., simple abscesses, impetigo, and uncomplicated cellulitis), **perirectal abscesses, gangrene, multiple infected ulcers at distant sites, or infections of third-degree burns.** Patients were also **excluded** if they were known to have **bacteremia** at the time of enrollment, **required curative surgery** (e.g., amputation), or had concomitant infection at another site (e.g., **endocarditis, osteomyelitis, or septic arthritis**).

Gram + Isolés à l'État Basal Population en ITT Modifiée (MITT)

	Daptomycine		Comparateur	
	n	%	n	%
<i>S. aureus</i>				
Ensemble	305	71.3	323	68.6
Méthy-S	231	54.0	239	50.7
Méthy-R	40	9.3	47	10.0
<i>Streptococcus</i>	160		197	
<i>S. pyogenes</i>	92	21.5	103	21.9
<i>S. agalactiae</i>	30	7.0	41	8.7
<i>S. agalactiae equisimilis</i>	12	2.8	15	3.2
<i>Streptococcus groupe viridans</i>	26	6.1	38	8.1
<i>E. faecalis</i>	45	10.5	61	13.0

Caractéristiques Démographiques Cliniques, Population ITT

	Daptomycin (534)	Comparator (558)
Age moyen	51.5 (18–91)	51.9 (17–94)
≥ 65 ans	145 (27)	139 (25) (25)
Diabete	160 (30)	194 (35)
Maladie vasculaire périphérique	103 (19)	128 (23)
Immunodépression	18 (3)	19 (3)
Infection de plaie	224 (42)	254 (46)
Abcès majeur	138 (26)	124 (22)
Ulcère diabétique infectée	61 (11)	72 (13)
Ulcération non diabétique	70 (13)	75 (13)
Autres infections	41 (8)	33 (6)
Bacteriemie	14 (3)	12 (2)
SIRS	190 (36)	213 (38)

Résumé des Caractéristiques du Produit. EMEA

- Un échec du traitement dû à des infections à *Staphylococcus aureus* persistantes ou récurrentes a été observé chez :
 - 19/120 (15,8%) patients traités par Cubicin,
 - 9/53 (16,7%) patients traités par vancomycine
 - **2/62 (3,2%)** patients traités par pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique.
- Parmi ces échecs, 6 patients traités par Cubicin et 1 patient traité par vancomycine, ont été infectés par *Staphylococcus aureus* dont les CMI à la daptomycine avaient augmenté pendant ou après le traitement

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cubicin/H-637-PI-fr.pdf>

Infections Compliquées de la Peau et des Tissus Mous. Définition selon FDA

- Infection des tissus mous profonds
- Ou nécessitant une intervention chirurgicale,
- Des lésions pré-existantes de la peau,
- Toute pathologie sous-jacente dont les effets peuvent
 - affecter la libération du médicament au niveau de la lésion
 - ou induire une réponse immunologique
 - ou empêcher la cicatrisation.

Guidance for Industry. Uncomplicated and Complicated Skin and Skin Structure Infections Developing Antimicrobial Drugs for Treatment. *DRAFT GUIDANCE*

<http://www.fda.gov/cder/guidance/2566dft.pdf>



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 octobre 2006

CUBICIN 350 mg (daptomycine), poudre pour solution pour perfusion
Boîte de 1 Flacon (CIP : 567 219-3)
CUBICIN 500 mg (daptomycine), poudre pour solution pour perfusion
Boîte de 1 Flacon (CIP : 567 220-1)

- La pertinence clinique de ces résultats est **discutable**.
- En effet, d'une part la population étudiée comporte essentiellement des infections de plaies (42 %), d'abcès (26 %), d'ulcères chez le diabétique (11%) et d'ulcères chez le non diabétique (13 %),
- Pas de patients avec des infections cutanées **graves**, telles que les dermohypodermes bactériennes (par exemple une cellulite ou une fasciite nécrosante), notamment suspectes d'être dues à un staphylocoque résistant à la méthicilline (SARM), et peu de patients bactériémiques (3%) ou de patients atteints de pathologies sous-jacentes sévères (3% patients immunodéprimés).
- Les signes généraux d'infection ont été observés chez moins de la moitié des patients (36% des patients répondaient aux critères du SRIS9).
- L'efficacité clinique de la daptomycine vis à vis de *E. faecalis* et *E. faecium* n'est pas établie.

- Par conséquent, les données disponibles ne permettent pas de situer de façon adéquate cette spécialité dans la prise en charge thérapeutique des infections **sévères** et/ou dues à des bactéries **résistantes**, face à des molécules régulièrement efficaces telles que les bêtalactamines résistantes aux pénicillinases.
- En conséquence, **il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique** pour CUBICIN.
- En l'état actuel des données, CUBICIN **n'a pas démontré qu'il apportait une amélioration** du service médical rendu par rapport aux thérapeutiques utilisées dans la prise en charge actuelle des infections compliquées de la peau et des tissus mous (**ASMR V**).
- La place de CUBICIN est à l'heure actuelle **difficile à préciser du fait de la documentation insuffisante de son efficacité clinique dans les infections sévères et/ou dues à des bactéries multi-résistantes.**

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 17, 2006

VOL. 355 NO. 7

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.,
Francis P. Tally, M.D., Gloria A. Vigliani, M.D., Christopher H. Cabell, M.D., M.H.S., Arthur Stanley Link, M.D.,
Ignace DeMeyer, M.D., Scott G. Filler, M.D., Marcus Zervos, M.D., Paul Cook, M.D., Jeffrey Parsonnet, M.D.,
Jack M. Bernstein, M.D., Connie Savor Price, M.D., Graeme N. Forrest, M.D., Gerd Fätkenheuer, M.D.,
Marcelo Gareca, M.D., Susan J. Rehm, M.D., Hans Reinhardt Brodt, M.D., Alan Tice, M.D.,
and Sara E. Cosgrove, M.D., for the *S. aureus* Endocarditis and Bacteremia Study Group

N Engl J Med 2006;355:653-65.

Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society.

Résultats à 42 j après Arrêt du Traitement

	Daptomycine	Comparateur	Différence % IC 95%
Endocardite droite + bactériémie compliquée			
Ensemble	34/79 (43.0)	30/77 (39.0)	4.1 (-11.3 à 19.5)
MSSA	20/49 (40.8)	21/48 (43.8)	-2.9 (-22.6 à 16.7)
MRSA	14/30 (46.7)	9/29 (31.0)	15.6 (-8.9 à 40.2)
Bactériémie non compliquée			
Ensemble	18/32 (57.1)	16/29 (55.2)	1.1 (-23.9 à 26.0)
MSSA	12/21 (60.0)	11/17 (64.7)	-7.6 (-38.6 à 23.5)
MRSA	6/10 (60.0)	5/11 (53.3)	14.5 (-27.7 à 56.8)

Fowler VG NEJM 2006;355:653-65.

Daptomycine : Résumé des Caractéristiques du Produit

4. DONNEES CLINIQUES

- **4.1 Indications thérapeutiques**
- Cubicin est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte (voir rubriques 4.4 et 5.1).
 - Infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM).
 - **Endocardite infectieuse (EI) du coeur droit due à *Staphylococcus aureus*.**
 - Il est recommandé d'utiliser la daptomycine en tenant compte de la sensibilité bactérienne du micro-organisme et de l'avis d'un expert. Voir rubriques 4.4 et 5.1.
 - Bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) **lorsqu'elle est associée à une EI du coeur droit ou à une IcPTM.**
- La daptomycine est efficace uniquement sur les bactéries à Gram positif (voir rubrique 5.1).
- En cas d'infections mixtes polymicrobiennes pouvant comporter des bactéries à Gram négatif et/ou certains

Daptomycine : Résumé des Caractéristiques du Produit

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Les études cliniques ont démontré que **Cubicin n'était pas efficace dans le traitement des pneumonies.**
- Les données cliniques sur l'utilisation de Cubicin pour le traitement des **EI du coeur droit dues à *Staphylococcus aureus*** sont **limitées à 19 patients**
- L'efficacité de Cubicin chez les patients présentant une infection sur valve prothétique ou présentant une endocardite infectieuse du coeur gauche dues à *Staphylococcus aureus*, **n'a pas été démontrée.**
- Les patients présentant des infections profondes devront bénéficier sans délai des interventions chirurgicales requises (par exemple débridement, retrait de prothèse, remplacement chirurgical valvulaire).

Tigécycline

Tigécycline : AMM

4.1 Indications thérapeutiques

Tygacil est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous
- Infections intra-abdominales compliquées.

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

SUPPLEMENT ARTICLE

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

Timothy Babinchak,¹ Evelyn Ellis-Grosse,¹ Nathalie Dartois,² Gilbert M. Rose,¹ and Evan Loh,¹ for the Tigecycline 301 and 306 Study Groups^a

¹Medical Research Group, Wyeth Research, Collegeville, Pennsylvania; ²Wyeth, Paris, France

Clinical Infectious Diseases 2005; 41:S354–67

© 2005 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

1058-4838/2005/4105S5-0007\$15.00

Méthodologie

- Deux études internationales, multicentriques, comparatives, randomisées, en double insu, 2002–2004, 1658 pts randomisés
 - Étude 301 (Amérique du Nord, Amérique Latine, Asie, Indes)
 - Étude 306 (Europe, Afrique du Sud, Asie)
- Tygécycline
 - 100 mg puis 50 mg/12h, IV 5-14 days
- Imipénem, cilastatine
 - 500/500 mg / 6h, IV, 5-14 j
- Critère Principal d'évaluation : réponse clinique à la visite TOC (m-mITT, et ME population), 12 à 42 j après la fin du traitement.
 - La guérison était définie par la résolution complète ou l'amélioration des signes et symptômes cliniques dus à l'infection, telle qu'aucun traitement antibiotique n'était plus nécessaire.
- Étude de non infériorité
 - Delta à **15%**

Méthodologie

Patients exclus de l'étude :

- **Any** concomitant condition that precluded evaluation of a response or made it unlikely that the planned course of therapy could be completed.
- Suspicion of a diagnosis of spontaneous **bacterial peritonitis**, simple cholecystitis, **gangrenous cholecystitis** without rupture, simple appendicitis, acute **suppurative cholangitis**, **pancreatic abscess**, or **infected necrotizing pancreatitis**;
- **APACHE II score > 30**;
- Immunocopromised;
- Significant hepatic disease, acute hepatic failure or acute decompensation of chronic hepatic failure;
- Significant renal disease ;
- Intra-abdominal infection caused by ***P. aeruginosa***, ***Proteus mirabilis***;
- **Surgical procedure** requiring that fascia or deep muscular layers be left open or expectation of planned abdominal reexploration either in or out of the operating room;
- Administration of intraoperative antibacterial irrigants or peritoneal antibacterial agents

Caractéristiques Démographiques Cliniques

	Tigécycline (631)		Imipénem (631)	
Age	47.1 ± 18.6		46.8 ± 18.2	
APACHE II	6.3		6.0	
Infection intra-abdominale, n (%)				
Appendicite compliquée	319	(50.6)	307	(48.7)
Cholécystite compliquée	81	(12.8)	95	(15.1)
Abcès Intra-abdominal	68	(10.8)	58	(9.2)
Perforation intestinale	67	(10.6)	59	(9.4)
Diverticulite compliquée	39	(6.2)	49	(7.8)
Perforation gastroduodénale	33	(5.2)	36	(5.7)
Péritonite	21	(3.3)	22	(3.5)
Autre	3	(0.5)	5	(0.8)

Effets Adverses sous Traitement ($\geq 3\%$) Population ITT

	Tigecycline (817)	Imipenème (825)	Test de Fisher P
Tous	603 (73.8)	591 (71.6)	.346
Corps entier	289 (35.4)	260 (31.5)	.105
Douleur abdominale	65 (8.0)	55 (6.7)	.343
Fièvre	74 (9.1)	99 (12.0)	.054
Céphalées	28 (3.4)	48 (5.8)	.025
Infection	83 (10.2)	45 (5.5)	< .001
Système Cardiovasculaire	121 (14.8)	151 (18.3)	.063
Hypertension	49 (6.0)	51 (6.2)	.918
Phlébite	16 (2.0)	33 (4.0)	.019
Appareil Digestif	363 (44.4)	325 (39.4)	.040
Constipation	21 (2.6)	29 (3.5)	.315
Diarrhée	113 (13.8)	109 (13.2)	.719
Nausées	199 (24.4)	157 (19.0)	.010
Vomissements	157 (19.2)	118 (14.3)	.008

Tygécycline. Résumé des Caractéristiques du Produit. EMEA (i)

- ...l'infection la plus fréquente chez les patients traités par la tigécycline était l'appendicite compliquée (51 %), suivie par... les cholécystites compliquées (14 %), les abcès intra-abdominaux (10 %), les perforations intestinales (10 %) et les perforations d'ulcère gastrique ou duodéal de moins de 24 heures (5 %).
- Parmi ces patients, 76 % avaient une péritonite diffuse associée (constatée lors de l'acte chirurgical).
- Les patients ayant une **pathologie sous-jacente sévère**, tels que les patients immunodéprimés, les patients avec un score APACHE II > 15 (4 %) ou avec des abcès intraabdominaux multiples constatés chirurgicalement (10 %) étaient **en nombre limité**.
- L'expérience chez les patients présentant une bactériémie concomitante est également restreinte (6 %).
- **Par conséquent, ces patients doivent être traités avec précaution par la tigécycline.**

Tygécycline. Résumé des Caractéristiques du Produit. EMEA (ii)

- L'association de la tigécycline à d'autres antibiotiques doit être envisagée lors de traitement de patients graves ayant une infection intra-abdominale compliquée (IIAc) secondaire à une perforation intestinale cliniquement décelable ainsi que lors de traitement de patients ayant un début de sepsis ou étant en choc septique.

Tygécycline. Résumé des Caractéristiques du Produit. EMEA (iii)

- Dans les essais cliniques, les événements indésirables suivants ont été rapportés :
- *Infections et infestations* :
 - Fréquent : Abscès, infections
 - Peu fréquent : Sepsis/ choc septique
- Dans les études cliniques de phase 3, les événements indésirables graves liés aux infections ont été plus fréquents
 - chez les patients traités par la tigécycline (6,7 %)
 - que chez les patients recevant les comparateurs (4,6 %).
- Des différences **significatives** ont été observées concernant le **sepsis/choc septique** entre
 - la tigécycline : 1,5 %
 - et les comparateurs : 0,5 %



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 octobre 2006

TYGACIL 50 mg, poudre pour solution pour perfusion

B/10 flacons en verre de 50 mg (CIP : 567 032-0)

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3108_tygacyl_.pdf

- Par conséquent, **les données** disponibles ne **permettent pas de situer** de façon adéquate cette spécialité dans la prise en charge thérapeutique des **infections sévères et/ou dues à des bactéries résistantes**, face à des molécules telles que : l'association d'amoxicilline à un inhibiteur de bêtalactamase régulièrement efficace dans les formes relativement peu sévères de péritonites secondaires (appendicite aiguë, ulcère perforé), ou l'association d'antibiotiques actifs sur les entérobactéries (aminoside, céphalosporine, uréidopénicilline) et d'un nitro-imidazolé dans les lésions plus importantes (péritonites sous-mésocoliques) pour assurer une efficacité sur les anaérobies à Gram négatif du groupe *Bacteroides fragilis* souvent résistants aux pénicillines et aux céphalosporines.

- Dans les **infections sévères et/ou dues à des bactéries résistantes**, les **données** disponibles sont **insuffisantes** pour apprécier l'impact attendu de TYGACIL sur la réduction de la morbimortalité.
- Chez les patients **les plus gravement atteints**, qui n'ont pas été étudiés avec TYGACIL, **un impact négatif ne peut être écarté.**
- La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée, **les patients inclus dans les essais n'étant pas représentatifs de ceux susceptibles de recevoir TYGACIL en pratique.**
- La réponse au besoin de santé publique n'est donc pas établie en l'état actuel des connaissances.
- En conséquence, **il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique** pour TYGACIL dans ces indications.
- **ASMR = 5**

Safety and Efficacy of Tigecycline in Treatment of Skin and Skin Structure Infections: Results of a Double-Blind Phase 3 Comparison Study with Vancomycin-Aztreonam

Johannes Breedts,^{1*} Jüri Teras,² Janis Gardovskis,³ Frans Jacobus Maritz,⁴ Tiit Vaasna,⁵
Douglas Patrick Ross,⁶ Martine Gioud-Paquet,^{7†} Nathalie Dartois,⁷
Evelyn J. Ellis-Grosse,⁸ and Evan Loh⁸ for the
Tigecycline 305 cSSSI Study Group

Eugene Marais Hospital, Les Marais, Pretoria, Republic of South Africa¹; North Estonian Regional Hospital, Clinic of Surgery, Tallinn, Estonia²; P. Stradins Clinical University Hospital, Medical Academy of Latvia, Riga, Latvia³; Tjiger Trial Centre, Karl Bremer and University of Stellenbosch, Bellville, Republic of South Africa⁴; Tartu University Clinics, Tartu, Estonia⁵; St. Mary's Hospital, Durban, Republic of South Africa⁶; Clinical Research and Development, Wyeth Research, Paris, France⁷; and Clinical Research and Development, Wyeth Research, Collegeville, Pennsylvania⁸

Received 13 December 2004/Returned for modification 7 February 2005/Accepted 15 August 2005



*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*

REPUBLIQUE FRANÇAISE

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Réunion n° 421 du 10 mai 2007

SOMMAIRE

www.afssaps.sante.fr

- Lors de l'évaluation du dossier « Tygacil », la commission d'AMM avait émis des réserves....il était jugé que la démonstration de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de cet antibiotique était incomplète ce qui ne pouvait être contrebalancé
 - ni par l'insertion de mises en garde dans le RCP relatives aux limites du dossier,
 - ni par une évaluation post-AMM complémentaire pour les points en suspens.
- La commission d'AMM prend note des éléments versés dans un **PSUR (Periodic Safety Update Report)** couvrant la période du 15 juin 2006 au 14 décembre 2006, et dans un dossier de « Follow-up measure ». L'analyse de ces données permet notamment de relever:
 - Le manque d'efficacité, en particulier vis-à-vis de *K. pneumoniae*,
 - Les décès liés à l'infection, et l'usage hors-AMM.
- L'utilisation inappropriée de la tigécycline (par exemple infections à *Pseudomonas*, utilisations hors-AMM) est regrettable car ce sont dans ces cas que le manque d'efficacité est souvent rapporté.
- L'usage de cet antibiotique doit rester limité.
- La commission souhaite être informée régulièrement de l'évolution des ventes en France.

Tygécycline et Infections Cutanées : Avis de la Commission d'AMM

- La population de patients inclus dans les essais diffère de celle qui est ciblée par l'indication thérapeutique accordée « *infections compliquées de la peau et des tissus mous* » :
 - les infections traitées dans les essais cliniques se révèlent être
 - de gravité modérée,
 - rarement bactériémiques.
 - Par ailleurs les cas de co-morbidités sont mal définis.
- Une mise en garde a été insérée dans le RCP pour mentionner la faiblesse des données... immuno-déprimés.
- L'indication « infections à SARM, initialement revendiquée par la firme pharmaceutique, n'a pas été retenue car faible nombre de cas
- Dans le RCP, *S. aureus* est inscrit parmi les espèces habituellement sensibles et avec l'astérisque « * » signifiant « *activité démontrée de façon satisfaisante dans les études cliniques* ».
 - Cette information est inexacte.
 - Or, si les infections cutanées à SARM sont actuellement assez rares en France, elles pourraient devenir plus fréquentes dans l'avenir tandis que l'efficacité de la tigécycline n'est pas établie.

Tygécycline : Conclusion

- Les limites du dossier ci-dessus exposées ont été mentionnées dans le « **CHMP assessment report** » et dans la « **Scientific discussion** » de l'« **EPAR** » à l'appui de la demande des études complémentaires colligées dans le « **RMP** » (ex. absence d'efficacité chez les patients sévères).
- Cependant l'octroi d'une **AMM**, dont les indications libellées sont *in fine* limitées par l'insertion de telles mises en garde, **n'apparaît pas rentrer dans une logique médicale de promotion du bon usage des antibiotiques.**
- Ainsi, il est à craindre qu'en l'état actuel du RCP, les professionnels de santé comprennent à tort que la balance bénéfice-risque de la tigécycline est favorable pour les patients atteints d'infections **compliquées**, pensant que celle-ci a effectivement été établie sur des patients tels que définis selon les recommandations internationales et qu'ils ont l'habitude de qualifier ainsi dans leur pratique médicale usuelle.

Brief Communication: Severe Hepatotoxicity of Telithromycin: Three Case Reports and Literature Review

Kimberly D. Clay, MD, MPH; John S. Hanson, MD; Scott D. Pope, PharmD; Richard W. Rissmiller, MD; Preston P. Purdum III, MD; and Peter M. Banks, MD

Background: Telithromycin is a ketolide antibiotic approved by the U.S. Food and Drug Administration for acute bacterial infections causing sinusitis, bronchitis, and community-acquired pneumonia.

Objective: To describe 3 cases of severe hepatotoxicity in patients receiving telithromycin.

Design: Case reports.

Setting: A tertiary care medical center.

Patients: 3 previously healthy patients who had recently taken telithromycin and took no other prescription medications.

Measurements: Serologic, histologic, and liver function tests.

Results: Within a few days of receiving telithromycin, the patients presented with acute hepatitis. All had jaundice and markedly ab-

normal results on liver function tests. Results of viral serologic tests were negative. One patient spontaneously recovered, 1 required orthotopic liver transplantation, and 1 died. Histologic examination in the latter 2 patients showed massive hepatic necrosis.

Limitations: Two patients had some history of alcohol use. The frequency of severe telithromycin-related hepatotoxicity cannot be established with case reports.

Conclusions: Telithromycin can cause severe hepatotoxicity. Caution is advised in prescribing this drug pending additional postmarketing surveillance data.

Ann Intern Med. 2006;144:415-420.

For author affiliations, see end of text.

www.annals.org

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS

Réunion n°423 du 14 Juin 2007

SOMMAIRE

Commission d'AMM Réunion n°423 du 14 Juin 2007

Ketek : Balance Bénéfice/Risque

- Compte tenu de ces nouvelles informations, l'Afssaps a réévalué la pertinence des messages concernant la télithromycine figurant dans ses Recommandations de Bonne Pratique « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires» (version 2005). www.afssaps.sante.fr
- Aussi, après une expertise spécifiquement menée pour chaque créneau d'indications thérapeutiques reconnu à cet antibiotique, **il n'est pas apparu justifié de modifier les recommandations d'utilisation de la télithromycine en France**, telles que diffusées dans les Recommandations de Bonne Pratique de l'Afssaps en 2005.

Questions ?

Back Up

Infections Intra Abdominales Compliquées (?)

Définitions : Infections Intra-Abdominales Complicquées (v)

- **Définition :**
 - Infection intra-abdominale compliquée : infection avec extension au delà des viscères creux d'origine, dans la cavité péritonéale et associée à la formation d'abcès ou de péritonite. Ces infections nécessitent une intervention chirurgicale ou percutanée pour se résorber.
 - (Exclues des recommandations : abcès intra hépatiques ou spléniques, infections génito-urinaires, infections rétro péritonéales (à l'exception des infections pancréatiques).
- **Définition des patients à risque**
 - APACHE II
 - Dénutrition
 - Maladie cardio vasculaire significative
 - Contrôle du foyer infectieux inopérant

En Conclusion

- Infections intra abdominales compliquées
- **Excluent :**
 - Les foyers circonscrits, dont le traitement est avant tout chirurgical complété par une antibioprophylaxie de courte durée : appendicite, cholécystite.
 - Les perforations à l'étage sus mésocolique traitées chirurgicalement précocément.
- **Concernent :**
 - les **péritonites** par perforation de viscères creux (type appendicite, cholécystite, diverticulite, nécrose intestinale, infections pancréatiques), et les abcès intrapéritonéaux.
 - Il existe un SIRS et des signes physiques,, .
 - **Ces infections nécessitent un traitement chirurgical et une antibiothérapie curative.**
- Les facteurs de risques sont bien identifiés, au premier rang desquels le score APACHE II.

Infections Compliquées de la Peau et des Tissus Mous

Guidance for Industry

Uncomplicated and Complicated Skin and Skin Structure Infections — Developing Antimicrobial Drugs for Treatment

DRAFT GUIDANCE

FDA 1998

Documentation Microbiologique

- **Au moins 50%** des patients cliniquement évaluable doivent être également microbiologiquement évaluable, de telle manière que soient disponibles des nombres adéquats de cas par pathogène spécifique, pour évaluation de l'efficacité par pathogène spécifique.
- Les études dans lesquelles seule une ou deux catégories spécifiques d'infections non compliquées sont enrôlées, ne peuvent conduire à une AMM que pour ces infections spécifiques.

Protocole : place de la chirurgie

- L'analyse de l'évolution sous traitement doit être **stratifiée** selon l'existence ou non d'un geste thérapeutique **chirurgical**.
- Dans certaines circonstances, quand un traitement chirurgical a été nécessaire comme traitement d'appoint, ou parce que le traitement ABT a été incapable de traiter avec succès l'infection, le patient doit être évalué en **échec** thérapeutique.

Infections Complicquées

- Comportent :
 - Celles qui impliquent les tissus mous profonds
 - Ou qui nécessitent une intervention chirurgicale significative : ulcères infectés, brûlures, abcès majeurs
 - Ou celles associées à un état de pathologie sous-jacente qui complique (compromet) la réponse thérapeutique.
- Les infections superficielles, les abcès dans les zones anatomiques comme la région rectale (risque élevé d'anaérobies et de BGN) doivent être considérées comme des infections compliquées