

- **Le circuit réglementaire du médicament.**
- **La lecture critique d 'un essai clinique.**

DEMANDE D'AMM

E
U
R
O
P
E

Procédure centralisée

EMA Londres

CHMP



AMM

Commission européenne - Bruxelles

Reconnaissance mutuelle

Un état membre



**AMM
AFSSAPS**



F
R
A
N
C
E

TRANSPARENCE



Comité économique des produits de santé → Prix



Commercialisation

SMR
ASMR
Inscription sur liste **HAS**
Agrément aux collectivités

- **Tout médicament doit avoir une autorisation de mise sur le marché (AMM) avant sa commercialisation en gros ou en détail (code de la Santé Publique).**

- **Les exceptions :**

- **Médicaments importés par des particuliers à leur usage personnel**

- **Médicaments à l'essai**

- **ATU**

- **Produits homéopathiques**

QU'EST-CE QUE L'AMM ?

- **Autorisation de Mise sur le Marché**
 - visa d'exploitation – JO**
 - support des procédures d'aval**
 - limite les indications sur le produit (publicité) et son usage**
- **La procédure : enregistrement**
 - évaluation réglementaire du dossier**
 - proposition dans le libellé**
 - (bon usage)**

QUELLES SONT LES EXIGENCES REGLEMENTAIRES ?

- **Guidelines FDA 1992, révision 2001**
- **Note for guidance EMEA 2004**
rapport bénéfice/risque favorable (ou plutôt l'inverse)
- **Aucune directive sur les besoins médicaux**

• EMEA management board composition

- 👉 Member states : 1 member/MS**
- 👉 European parliament : 2**
- 👉 Commission : 2**
- 👉 Patients : 2**
- 👉 Doctors : 2 (MD + VMD)**

• The EMEA Committees :

☞ **Committee for Medicinal Products for Human Use (or veterinary) : CHMP (ex-CPMP)**

- ONE Member per MS (Appointed for 3 years –selected by the MS after consultation with the Management Board) + one alternate (potential Rapporteur, can vote in the absence of the Member)

- + Five coopted members (potential Rapporteur, voter, no alternate)

- Scientific Advisory Groups

☞ **COMP (Orphan Drugs)**

☞ **Committee on Herbal Medicinal Products**

DEMANDE D 'AMM : LES PROCEDURES EUROPEENNES

Procédure centralisée

2 états rapporteurs

Commentaires des autres états

2 navettes au maximum

Explication orale de la firme

Vote

AMM imposée aux pays de l'UE

Procédure décentralisée

1 état rapporteur

Commentaires des autres états

2 navettes au maximum



AVANTAGES ET INCONVENIENTS
DES PROCEDURES EUROPEENNES

AVANTAGES

Rapidité

Lecture multipays

Transparence (procédure
centralisée)

INCONVENIENTS

Moindre niveau d'exigence

Transfert des limites des
études dans le RCP

Spectre antibactérien

Génériques

Une évaluation européenne : L 'ERTAPENEM

Pénème injectable I.V

1 fois/24h

Absence d 'activité sur Pseudomonas et Acinétobacter

Indications revendiquées :

- * Infections urinaires compliquées : switch oral à J4**
- * Infections cutanées : gravité « rougeur et température > 38,4 ° C ou leucocytes < 15000/mm³ »**
- * Infections intra-abdominales : Apache <15 11/203 ; péritonites généralisées 60/203**
- * Endométrites post-partum : aucun critère de gravité**
- * Pneumonies aiguës communautaires : Fine ≥ 3 90/364 ; 2PRP**

L'ERTAPENEM : Quelles indications dans la vraie vie ?

- **Aucune évaluation dans des situations de gravité**
- **Pas de PRP**
- **Pas d'évaluation écologique à moyen terme**
- **Solutions alternatives moins coûteuses (génériques)**
- **Pied diabétique communautaire non documenté ?**
- **BLSE**

QUELLES SONT LES LIMITES DU DOSSIER D'ENREGISTREMENT ?

LES NORMES DU DOSSIER CLINIQUE

☞ **Guidance for industry (EMA ; FDA)**

☞ **Critère de gravité « mous »**

☞ **« Bacterial skin and soft tissue infections with some complicating factor e.g. pre-existing skin lesion, an underlying condition that adversely affects delivery of the drug to the affected area, the immunological response or the tissue healing response »**

INFECTIONS COMPLIQUEES DE LA PEAU ET DES TISSUS MOUS : UN EXEMPLE DE DOSSIER AVARIE, LA DAPTOMYCINE

☞ Critères d'inclusion

- infections compliquées nécessitant une hospitalisation
- et au moins 3 / de fièvre, douleur, rougeur, œdème, induration, pus, leucocytes > 12 000/mm³

☞ Critères d'exclusion : bactériémie

DAPTOMYCINE ET INFECTIONS PEAU-TISSUS MOUS

RESULTATS

➔ Etudes 98.01 et 99.01

➔ n ITT : 526 daptomycine ; 559 comparateur

➔ Infections traitées : plaies 42 %

abcès 26 %

➔ Comorbidités diabète 30 %

maladie vasculaire 19 %

immunodépression 3 %

➔ SIRS 36 %

AUTRE EXEMPLE DE DOSSIER AVARIE : TIGECYCLINE ET INFECTIONS INTRA- ABDOMINALES COMPLIQUEES

➡ Etude 301 - WN et 306 – WN

➡ n ITT 817 tigécycline, 825 comparateur

➡ APACHE II >15 4%

➡ Appendicites 51 %

➡ Péritonites généralisées 10 %

➡ Bactériémies 6%

➡ Mortalité 5 %

DAPTOMYCINE : BACTERIEMIE A STAPHYLOCOQUE Y COMPRIS ENDOCARDITE

	DAPTOMYCINE	COMPARATEURS
N (ITT)	120	115
MRSA	45	44
Endocardites	28	25
Echecs	67	67
Avec hémocultures positives	19*	11

* 7 avec acquisition de résistance

LES RENSEIGNEMENTS QUE NE FOURNIT PAS L'AMM

- ☞ **La stratégie thérapeutique**
- ☞ **Le dommage écologique**
- ☞ **La tolérance en situation de vie et sur une large échelle**

L'AMM N'A RIEN A VOIR AVEC LE BON USAGE

☞ Vidal^r 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^r

LA TOXICITE REELLE D'UN PRODUIT N'EST CONNUE QU'APRES UNE LARGE UTILISATION

SPARFLOXACINE

- PHOTOTOXICITE 1/4000 → AMM très limitée
- BRULURES 2ème DEGRE 15 %
- HOSPITALISATIONS 8 %

TROVAFLOXACINE

- HEPATOTOXICITE 1/12000 → Retrait d'AMM
- HEPATITES GRAVES 1/18000

LE SERVICE MEDICAL 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

- **0 % SI INSUFFISANT**
- **65 % SI SMR IMPORTANT ET
PATHOLOGIE GRAVE**
- **35 % DANS LES AUTRES CAS**

ECHELLE D'EVALUATION DE L'AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL RENDU (A.S.M.R.)

- 1- PROGRES THERAPEUTIQUE MAJEUR
- 2- AMELIORATION IMPORTANTE.
- 3- AMELIORATION MODESTE
- 4- AMELIORATION MINEURE
- 5- ABSENCE D'AMELIORATION AVEC AVIS FAVORABLE A L'INSCRIPTION.
- 6- AVIS DEFAVORABLE.

OU 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](http://www.afssaps.sante.fr)
 - les avis de la commission de la Transparence
[//www.has.sante.fr](http://www.has.sante.fr)
 - les avis de l'EMA (EPAR)
[//www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)

**QUELLE EST LA VALEUR AJOUTEE DES
PRODUITS DANS LEURS INDICATIONS ET
DANS LA VRAIE VIE ?**

DAPTOMYCINE : LES POINTS POSITIFS

- ➡ **Nouvelle famille d'antibiotiques : lipopeptides**
- ➡ **Activités sur bactéries à Gram positif multi R**
- ➡ **Non infériorité démontrée dans les études d'AMM**
- ➡ **Tolérance acceptable**

LES LIMITES

- ➡ **Faible gravité des malades recrutés :**
 - gravité intrinsèque
 - comorbidité
- ➡ **Efficacité inférieure à celle des comparateurs si > 65 ans**
- ➡ **Efficacité et posologie mal documentées en cas d'insuffisance rénale**
- ➡ **Indication unique : efficacité inférieure à la ceftriaxone dans les pneumonies communautaires**
- ➡ **Problème de test in vitro**

EN CONCLUSION

➡ Intérêt démontré dans une situation virtuelle :
sujet de moins de 65 ans avec une infection peu
grave nécessitant un traitement IV sans alternative

➡ Risque majeur d'une utilisation dans les situations
graves de la « vraie vie »

➡ ASMR V

TIGECYCLINE

LES POINTS POSITIFS

- ➡ **Spectre large y compris SARM, ERV, BLSE...**
- ➡ **Non infériorité démontrée dans les études d'AMM**
- ➡ **Tolérance**
- ➡ **Posologie identique en cas d'insuffisance rénale**

LES LIMITES

☞ **Faible gravité des malades recrutés**

- gravité intrinsèque
- comorbidité

☞ **Faible nombre des bactéries multi R**

☞ **Activité absente ou modérée sur certaines bactéries**

EN CONCLUSION

☞ Intérêt démontré dans une situation virtuelle : infection peu grave nécessitant un traitement IV sans alternative.

☞ Risque majeur (libellé d'AMM) d'une utilisation dans des situations graves de la « vraie vie »

☞ ASMR V

ERTAPENEM

Intérêt

☞ Infections intra-abdominales

Aucun

APACHE < 15 11/203

Péritonites variées 60/203

☞ Pneumonies communautaires

Aucun

PRP 2

Fine ≥ 3 90/364

☞ Endométrites post partum

?

☞ Pied diabétique

Peut-être

☞ Prophylaxie chirurgie colo-rectale

?

LINEZOLID

Intérêt

☞ **Pneumonies communautaires**

Aucun

☞ **Infections peau et parties molles**

Aucun

☞ **Pneumonies nosocomiales**

?

**ATTENTION AUX MESSAGES FALLACIEUX : LA
FIN DE LA VANCOMYCINE ETAIT ANNONCEE
(Chest 2003 ; 124 : 1789)**

☞ **Analyse rétrospective de 2 cohortes de pneumonies nosocomiales à MRSA – Linezolid vs vancomycine**

☞ **« Conclusions : initial therapy with linezolid was associated with significantly better survival and clinical care rates than was vancomycin in patients with nosocomial pneumonia due to MRSA »**

EN FAIT

	Linezolid n = 75	Vancomycine n = 85
Décès	20 %	37%
Age > 65 ans	67 %	73 %
Bactériémie	10 %	16 %
Diabète	17%	39%
Cardiopathie	24%	40%
Insuffisance rénale	13%	22%

Et puis aucun dosage de vancomycine et puis « mélange » de deux études

➔ Interdiction publicité, amendes....

ET EN PRATIQUE ?

Dans l'AMM

Hors AMM

ERTAPENEM

Pied diabétique

BLSE

LINEZOLID

Pneumonie nosocomiale ?

Intolérance produits de référence

Ostéites

Infections neuro-méningées,

Nocardia

Bactéries multi R

TIGECYCLINE

Intolérance produits de référence

Bactéries multi R ?

DAPTOMYCINE

BUT DE LA LECTURE CRITIQUE

☞ **Le résultat fournit-il une preuve suffisamment fiable que le traitement évalué permette en pratique d'atteindre le bénéfice escompté ?**

☞ **Le bénéfice est-il démontré avec suffisamment de fiabilité ?
cliniquement pertinent ?**

LES QUESTIONS QUI APPELLENT REPONSES

☞ **Le resultat est-il réel ? est-il non biaisé ?**

→ **validité interne**

☞ **Le résultat est-il concordant avec les connaissances sur le sujet**

→ **validité externe**

☞ **Le bénéfice est-il intéressant et extrapolable à la vraie vie ?**

→ **pertinence clinique et représentativité.**

VALIDITE INTERNE

➡ **Le résultat est probablement réel**

- **il est statistiquement significatif**
- **l'hypothèse formulée l'a été a priori**

➡ **Le résultat est sûr (absence de biais)**

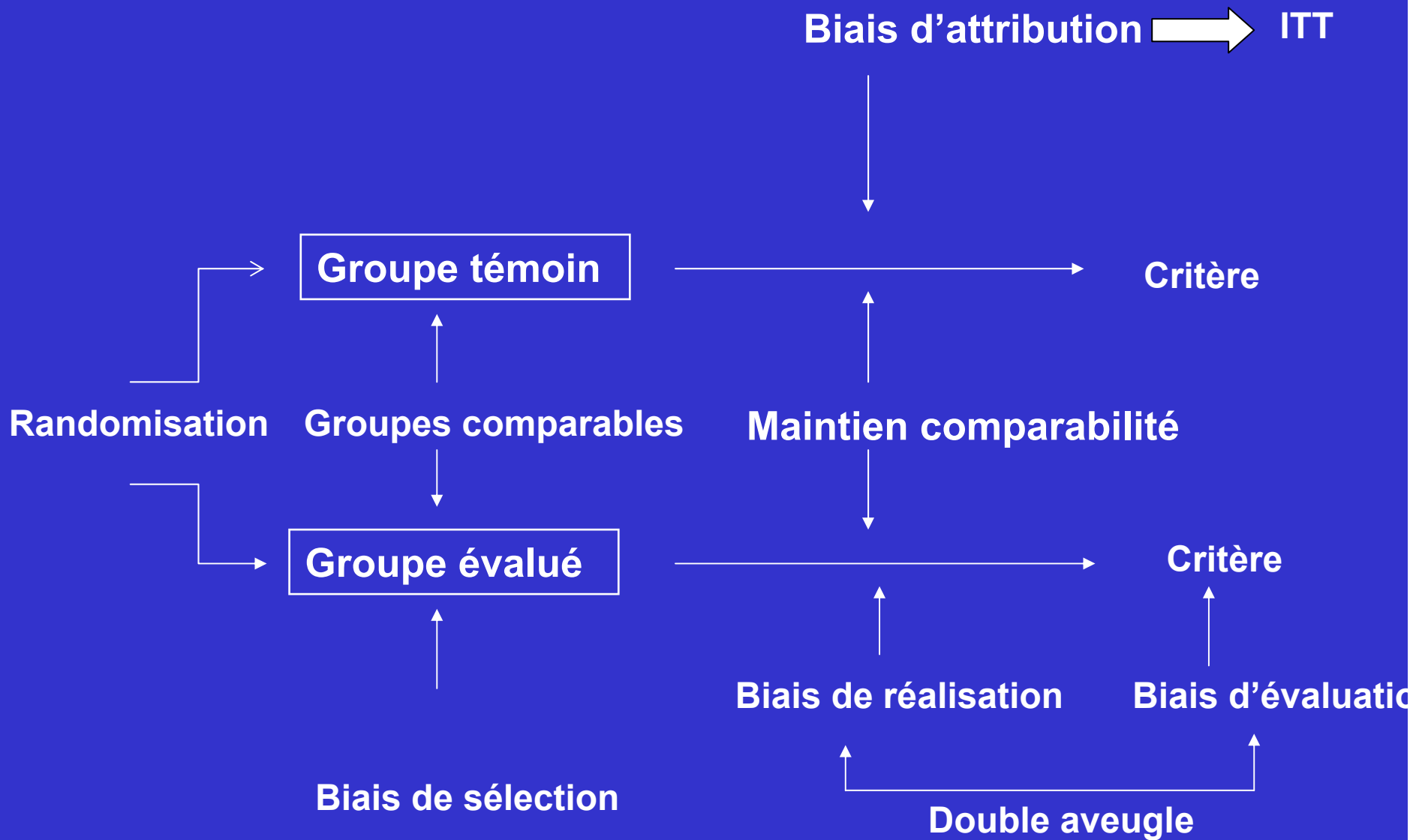
- **plan d'expérience correct**
- **étude correctement réalisée**

VALIDITE EXTERNE

- ➡ **LE RESULTAT EST COHERENT AVEC LES AUTRES RESULTATS DU DOMAINE CONSIDERE**
- ➡ **IL EST COHERENT AVEC LES CONNAISSANCES FONDAMENTALES**

PERTINENCE CLINIQUE

- ☞ Le critère de jugement est cliniquement pertinent et correspond à l'objectif du traitement
- ☞ Le résultat et la balance bénéfique/risques sont cliniquement pertinents
- ☞ Le résultat a été obtenu sur des patients représentatifs de la vraie vie
- ☞ Le traitement a été utilisé dans un contexte de soins similaire à celui de la pratique usuelle



LECTURE D 'UN ESSAI

QUELQUES POINTS D'ORDRE METHODOLOGIQUE

- plausibilité du succès attendu avec le comparateur
- α 5 % ou plutôt 2,5 %
- $1 - \beta \geq 80 \%$
- $\Delta \leq 10 \%$

LE DELTA

- ☞ Définit la zone d'équivalence
- ☞ Variation admise de la réponse avec le comparateur par rapport à l'identité absolue
- ☞ Conditionne les effectifs : activité connue 90 %, puissance 90 %

Δ (%)	Effectif
5	565
10	142
15	63

- ☞ Toujours ≤ 10 %

Lecture d 'un essai : une check list partielle (1)

La population incluse

**La maladie infectieuse :*

- Définition claire de la situation évaluée
- Score de gravité
- Pertinence des prélèvements microbiologiques
- Critères d 'exclusion peu nombreux et réalistes

**Le « terrain »*

- Score de gravité
- Sous populations particulières
- Ensemble de la population concernée par la prescription

Lecture d'un essai : une check list partielle (2)

Les traitements

**Le produit testé :*

Justification de la dose et de la durée

**Le comparateur*

- Dose - durée
- AMM pour la situation évaluée
- Activité in vitro correcte
- Evaluable en double aveugle

UN PROBLEME CRITIQUE : CELUI DES DOSES

La recherche de dose

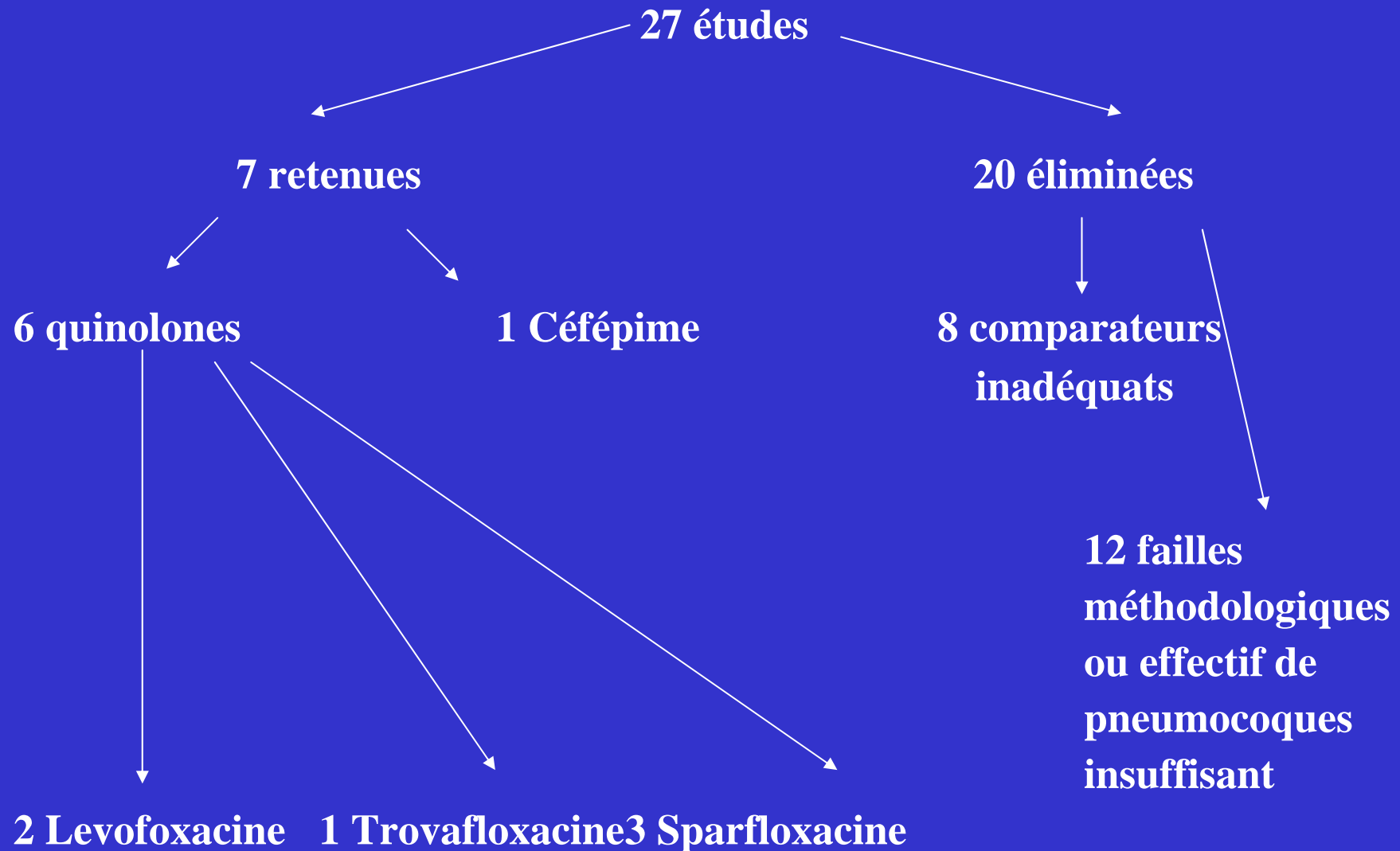
- ne peut être menée dans des situations graves
- est donc souvent envisagée dans des infections bénignes (guérison spontanée !)
- est guidée par le souci de ne pas être toxiques

—————> INDICATION DEVELOPPES SANS INTERET !

Lecture d 'un essai : une check list partielle (3)

- Le critère de jugement principal (direct ou indirect)
- Le suivi
 - . Dates
 - . Définition :
 - guérison, échec (binaire)
 - éradication, persistance, surinfection, documentée ou présumée
- La tolérance
- Les résultats :
 - comparabilité des populations
 - homogénéité des populations
 - analyse globale

UN EXEMPLE D'EVALUATION : PNEUMONIES ET ANTIBIOTIQUES



ETUDES RECUSEES DU FAIT DES COMPARATEURS

(n=8)

Antibiotiques évalués

Méropénème

Cefepime

Fléroxacine

Ceftazidime et Isépamicine

Cefdinir

Sparfloxacine

Grépaflouxacine

Sparfloxacine

Comparateurs

Ceftazidime

Ceftazidime et Amikacine

Cefaclor

Amoxicilline (1,5 g/24h)

± acide clavulanique

ETUDES RECUSEES POUR D 'AUTRES RAISONS

(n=12)

Antibiotiques

évaluées

(n études)

Critiques

Céfépime (1)

Pas de calcul d 'effectif à priori

Azithromycine (7)

Azithromycine (1)

Effectif recruté inférieur à l 'effectif prévu

Dirithromycine (1)

Pas d 'ITT.

Effectif per protocole très inférieur à l 'effectif randomisé

Céfodizime (1)

Effectif de pneumocoques insuffisant

Sparfloxacine(1)

Un exemple : évaluation des antibiotiques dans les EACB

➡ Interrogation base de données Medline

Mots clefs : COPD / chronic bronchitis/ acute exacerbation/ clinicals trials / abbreviated course/ antibiotics/ DCI des antibiotiques recents

➡ Critères d'inclusion

Année 2000 à 2006

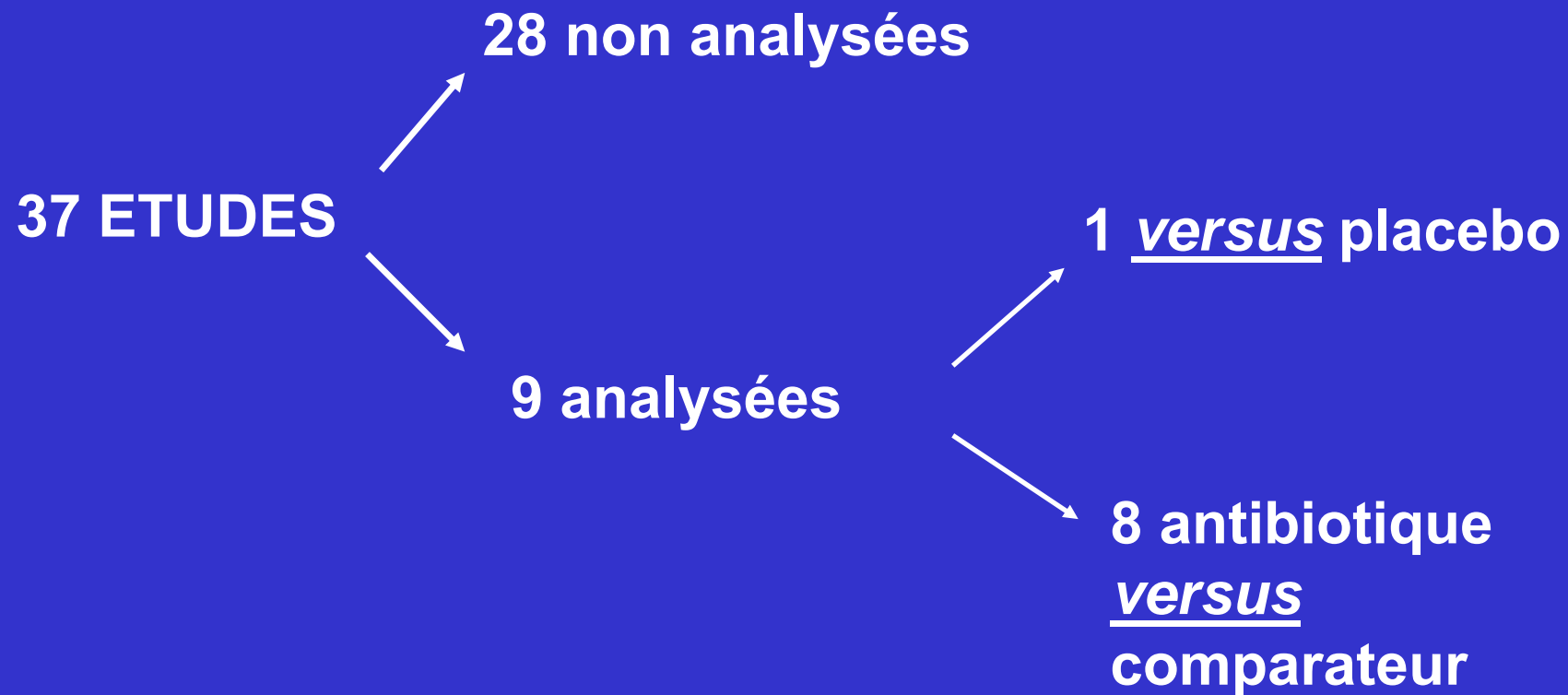
Double aveugle

Analyses per protocole et en intention de traiter

Expectoration purulente ou groupe I de Winnipeg

Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)

RESULTATS



LES ETUDES RECUSEES

Les motifs

Absence de double aveugle (n = 6)

Absence d'EFR (n = 13)

Purulence de l'expectoration non
systématique (n = 15)

Les produits évalués

Quinolones antipneumococciques (n = 15)

Macrolides / apparentés (n = 8)

Béta lactamines (n = 5)

**« TRAITEMENT DES PNEUMONIES COMMUNAUTAIRES
NECESSITANT UN TRAITEMENT INITIAL PAR VOIE
INTRA VEINEUSE » - Dossier 2001- 8 études-**

- 4 NON COMPARATIVES

- 4 ETUDES COMPARATIVES :

- **versus CEFUROXIME - Delta 15 % -1993 à 1996-
1 pneumocoque Peni R**
- **versus CEFUROXIME - 1991 à 1993 - n = 87/89**
- **versus PENICILLINE G IV ou IM ; 1991 à 1992**
- **versus PENICILLINE G - Interruption prématurée**

	AAC	
n	95	96
Anthonisen		
- 3 critères	65 (68%)	57 (59%)
- 2 critères	30 (32 %)	39 (41 %)
Ventoline	17 (21 %)	6 (7%)
Bécotide	8 (10 %)	7 (8%)
Pulmicort	6 (7 %)	6 (7%)
Bricanyl	10 (12 %)	5 (6%)
Succès J30 ITT*	67 (71 %)	78 (81%)

CLINICAL OUTCOME IN PATIENTS WITH SEVERE NOSOCOMIAL PNEUMONIA (ATS DEFINITION)

	Total Assessed (n=)		Clinical Success		Confidence Interval
	Ala>Tro	Comp	Ala>Tro	Comp	
EOT-ITT	201	207	58.7 %	64.3 %	-15.0, 3.9
EOT-Eval	145	153	70.3 %	71.2 %	-11.2, 9.4
EOS-ITT	203	209	55.2 %	60.3%	-14.6, 4.4
EOS-Eval	117	122	59.0 %	58.2 %	-11.7, 13.3

TROVAN

COMPARATEURS

(études 113 et 117)

Analyse en ITT

n

97

88

succès (EOT)

51 (52,6 %)

48 (54,5 %)

Évaluables

Cliniquement

n

65

59

succès (EOT)

42 (64,6 %)

37 (62,7 %)