

# L'AMM et ses procédures

*DESC maladies infectieuses*

Pr Daniel VITTECOQ

Hop Paul Brousse

Président de la commission d'AMM

[daniel.vittecoq@pbr.aphp.fr](mailto:daniel.vittecoq@pbr.aphp.fr)

- Mon objectif :
- vous attirer vers l'expertise sanitaire  
Ou tout au moins vous apprendre à  
respecter les AMM .... et vous impliquer  
dans une recherche de qualité

# Pourquoi une AMM

- Quelle est la spécificité du médicament par rapport à un bien de consommation?

# Qu'est ce que l'AMM?

- Un exercice à la fois simple et compliqué
- Une évaluation d'un bénéfice et d'un risque?
- Le caractère temporel d'une évaluation...

- « J'ai reçu, Monsieur, les deux excellents mémoires que vous avez bien voulu m'envoyer, l'un sur les pommes de terre et l'autre sur les végétaux. Si j'ai tardé un peu à vous remercier c'est que je ne mangerai plus de pommes de terre .... Je n'en suis pas moins sensible à vos mérites....
- .....Voltaire à Parmentier le 1<sup>o</sup> avril 1775

# Qu'est ce que l'AMM?

- Obéit-elle à des règles précises? Des bénéfiques et des risques
- Retour sur les Inhibiteurs des cox2
- Le nouveau challenge: la victimisation sociale à prendre en compte en plus

# Histoire de l'AMM

- Les liens entre politique et médicament : Les puissants et leurs médecins
- De la liqueur des jésuites à Louis XIV
- La ciclosporine et quelques autres avatars
- Le nouveau monde et la FDA
  - 1927 les pesticides
  - 1930 le médicament
  - 1938 le niveau fédéral ou l'acte communautaire...
- L'AMM en France
- L'Agence du médicament
- Le niveau européen
- L'AFSSAPS
- L'HAS

# L'AMM n'a pas de prix

- Pourquoi
- Le prix à payer dépend d'autres acteurs

# Les Etapes de la construction Européenne

- **1949 : Traité de Londres : création du Conseil de l'Europe**  
(protection des droits de l'homme)
- **1951 : Traité de Paris CE du charbon / acier**
- **1958 : Traité de Rome**
  - institue la CEE (échec Défense Européenne)
  - comporte 6 ETATS : FR DE BE NL LUX IT
  - met en place le marché unique
    - ⇒ Libre circulation (personnes, capitaux, services, marchandises), création d'une union douanière
- **1972 : NW refuse adhésion par référendum**  
(renouvelé en 1994)
- **1973 : Adhésion de UK, DK, IR**

- **1979 : Adhésion de la GR et Première élection du parlement européen (suffrage universel direct)**
- **1986 : Adhésion de ES, PT**
  - Signature de l' Acte Unique (Traité de Paris / Rome / Euratom) qui stipule qu'on doit avoir une concertation inter états sur l'accès aux médicaments**
- **1989 : Ouverture du mur de Berlin**
- **1993 : Traité de Maastricht**
  - CEE devient Union Européenne
  - Monnaie unique
- **1995 : Adhésion de AU, FIN, SE**
  - Accords de Shengen pour 7 états membres**
  - Création de l'agence européenne**
- **1999 : Mise en place de l'Euro**
  - Le prix du médicament en Europe**

# Comment s'évalue un médicament?

- On part d'une hypothèse et on obéit à des règles précises de développement qui garantissent son usage humain
- Retour sur la pénicilline...

# La première ATU....

Au début du mois de janvier 1944 nous recevions à l'Hôpital Pasteur un nourrisson de 4 mois et demi atteint d'une méningite à pneumocoques. Après quelques jours de traitement sulfamidé énergique nous comprenions que tout espoir était perdu ; cette affection extrêmement grave par elle-même, et dont le pronostic se trouvait encore assombri par l'âge du bébé, était due à un pneumocoque exceptionnellement sulfamido-résistant qui poussait, *in vitro*, en milieu sulfamidé à 450 mgr. pour 100 cc. C'est alors que nous décidâmes de tenter un traitement pénicilliné avec les quelques centigrammes préparés en France, ce qui nous permit, les premiers en Europe occupée, d'appliquer chez l'homme ce médicament mystérieux. Cette dose infime d'un médicament encore imparfait amena une rémission et faillit sauver le malade.

Nous n'en connaissions à cette époque, que bien peu de choses ; une causerie de radio-Londres, en septembre ou octobre 1943, nous avait appris l'intérêt que nos Alliés y portaient et nous laissait entrevoir des guérisons presque miraculeuses ; tous nos efforts pour connaître mieux les travaux anglo-américains sur la Pénicilline étaient restés vains ; il nous fallut attendre encore deux longs mois pour recevoir, à travers la frontière espagnole, quelques bribes de publications rapportées en fraude par des voyageurs.

Par ailleurs, M. Grillet, Directeur général des Etablissements Rhône-Poulenc, avait pu obtenir quelques communications plus complètes. Partant d'une souche de *Penicillium notatum* de notre collection et grâce au travail en commun de l'Institut Pasteur et des Laboratoires de Rhône-Poulenc, une petite fabrication de Pénicilline put être mise sur pied. Nous avions bientôt en mains quelques centigrammes d'une Pénicilline titrant 30 à 60 unités par milligramme. C'est avec ce produit que nous avons traité notre petit malade sans connaître les techniques ni les doses employées par les Anglo-américains ; bien vite nous nous sommes rendus compte que dans les méningites la voie rachidienne est incomparablement supérieure à la voie générale ; dès mars 1944 dans notre communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, nous attirions l'attention sur la valeur de la voie rachidienne en pénicillinothérapie.

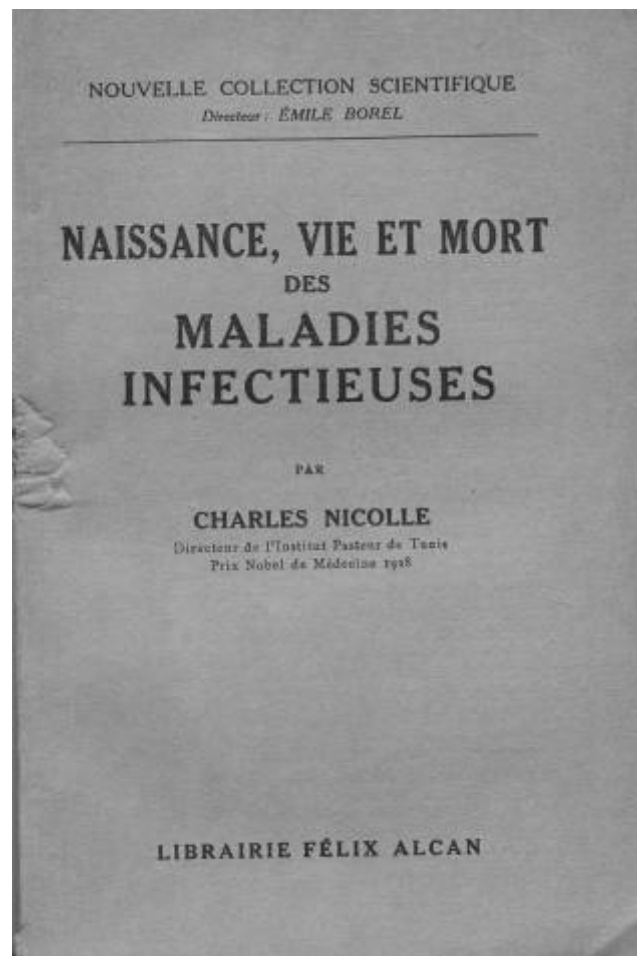
Malgré l'échec auquel elle aboutit, cette observation était pleine d'enseignements ; tandis que les sulfamides s'étaient montrées incapables d'arrêter la croissance des pneumocoques, la Pénicilline stérilisait le liquide céphalo-rachidien en quelques heures.

Quelques semaines après, nous avons la joie de guérir par un traitement strictement local deux malades atteints d'antrax de la face avec traînées lymphangitiques fusant vers l'angle interne de l'œil et menace de trombo-phlébite.

Depuis cette époque, nous n'avons plus eu à...

# Une AMM part d'une situation de besoin

- Le poids des lobbys
- Le besoin d'expertise
- Les différents systèmes de recours à l'expertise ou la balance évaluation interne, expertise externe.
- Qu'attend-on de l'expert?
- .... de la clairvoyance ce qui est complémentaire de la connaissance (cf Pasteur)



La première idée de l'application de la virulence d'un microbe à la destruction d'un animal nuisible appartient à Pasteur. L'Australie se plaignait des dégâts que causaient, dans ses cam-

pagnes, les lapins récemment introduits. Pasteur eut l'idée d'employer, pour la destruction de ces rongeurs, le microbe du choléra des poules dont ses travaux avaient montré le pouvoir pathogène presque foudroyant pour le lapin. Un premier essai, pratiqué en Champagne, donna des résultats très nets. A la suite, Adrien Loir partit pour l'Australie ; mais diverses interventions, en particulier celles de sociétés protectrices des animaux, empêchèrent l'application de la méthode. L'Australie emploie des équipes de chasseurs, tout un armement de guerre et un fort budget pour la destruction de ses lapins.

Il n'est pas dit, d'ailleurs, que le procédé aurait eu, en pratique, l'action que Pasteur en attendait. Ce qui est advenu de l'application de procédés analogues rend sceptique. En tout cas, la méthode avait un inconvénient considérable, celui de communiquer la maladie, non seulement aux lapins, mais encore aux oiseaux de basse-cour qui y sont tout aussi sensibles. La première condition à remplir pour un virus destructif est de n'agir que sur l'espèce contre laquelle on l'emploie.

Loeffler et, à sa suite, Danysz ont préconisé, pour la destruction des souris, rats, campagnols

## Tuskegee ...

- Les syphilitiques de Tuskegee :
  - du début de l'étude jusqu'en en 1972
  - L'oubli de la pénicilline
  - JF Kennedy et la « National Commission for the protection of Human Subjects of Biomedical and behavioral Research » en 1973 qui a jeté les fondements de la place de l'éthique dans la recherche médicale.
  - On sort de Nuremberg
  - Suivront les Accords d'Helsinki
- 1988 : la France se dote de la loi Huriet
- 2004 : l'europe s'accapare la loi Huriet en faisant une loi sur les essais cliniques

Pour statuer sur un dossier d'AMM  
il faut des essais qui correspondent  
à des règles éthiques

- De quand date la première loi sur les  
essais ?

# Des règles précises

- Phase 1 à 4
- En plus du pharmaceutique et de la préclinique
- Des essais cliniques autorisés par une agence après avis d'un CPP
- Une inspection qui a ses devoirs avec des règles à un niveau international qui restent à définir

# L'évolution de l'industrie pharmaceutique

- Un métier à risque à cause du bénéfice risque
- Les juristes et l'industrie
- Le coût du développement en raison de la durée d'où la place de la bourse
- Le critère temps et la concurrence
- La mondialisation un bien et un mal
- La protection des brevets et la politique des génériques
- La contrefaçon
- Le débat nord sud
- Les start ups
- Les CRO (organisation de recherche sous contrat)

# LES INSTITUTIONS EUROPEENNES

## L 'agence européenne du médicament (EMA - Londres)

### **Une des 9 agences spécialisées de la Commission Européenne**

- Organe consultatif de l 'Union Européenne
- Compétences : avis scientifiques sur des dossiers de demande d 'AMM sur le territoire de l 'UE (*cadre juridique : règlement 2309/93/CEE, Dir. 93/39/CEE, 93/40/CEE, 93/41/CEE*)
- La décision définitive en matière d 'AMM relève de la Commission Européenne (Bruxelles)

# L 'agence européenne du médicament

## Activités

- Coordination des ressources scientifiques mises à sa disposition par les autorités compétentes des Etats Membres pour l 'évaluation et le suivi des médicaments
- Examen des demandes d 'octroi, de modification, de suspension ou de retrait d 'AMM
- Gestion des mesures de restriction urgente pour des raisons de sécurité
- Activité de recherche
- Coordination de la surveillance des médicaments autorisés
- Contrôle du respect des normes BPF, BPC
- Conseil scientifique et réglementaire aux entreprises
- Elaboration des normes et critères

# Le CHMP: un des comités

- **Comité des spécialités pharmaceutiques : CHMP (committee for human medicinal product)**
  - Composé de 30 membres : 2 nommés par chaque état pour 3 ans renouvelables (E. Abadie et J.H. Trouvin pour la France)
  - 2 membres pour la Norvège et l'Islande
  - Président (D. Brasseur/BE) et vice-président (E. Abadie/FR) élus pour 3 ans
  - Emet un avis pour toute question relative à l'évaluation des médicaments: un
- **Comité des médicaments vétérinaires (CVMP)**
- **Groupe de pharmacovigilance,**
- **Groupe vaccin, groupe orphelins, groupe PIP**
- ++ **Groupes de travail permanents et « ad 'hoc » dépendants de ces comités**

# Procédure Centralisée

- **Principe : accès direct à l'ensemble du marché communautaire**
  - 1 dossier unique
  - 1 seule évaluation scientifique
  - 1 même information (RCP + Notice + Etiquetage)
  - 1 seul titulaire
  - 1 seul nom commercial
  - mais prix et taux de remboursement restent nationaux

# Procédure Centralisée

## **Avant le début de la procédure**

(Notice to applicant : chap 4)

- Avis scientifique (à tout moment)
- Date prévisionnelle de dépôt (4 à 6 mois)
- Désignation du chef de projet à l'EMEA en charge du suivi du produit (4 à 6 mois)
- Choix du nom commercial unique (4 à 6 mois)
- Demande de positionnement liste A / liste B (3 à 4 mois)
- Désignation du rapporteur et du co-rapporteur par le CSP sur proposition de 4 préférences de la firme parmi les 17 états (3 à 4 mois)
- Désignation des experts (3 à 4 mois)
- Réunion de pré-soumission avec l'EMEA

# Procédure Centralisée

**Avant le début de la procédure : 4 à 6 mois avant la soumission**

**Notification par la firme de son intention de soumettre**

- Date prévue de soumission
- Préférences pour un Rapporteur / Co-Rapporteur
- Projet de RCP
- Justification de désignation en Liste A ou B
- Proposition de nom commercial
- Proposition de statut légal
- Localisation du fabricant

↓ **Organisation d'une réunion de pré-soumission entre la firme et l'EMA**

# Procédure Centralisée :

- **J0** : Démarrage du calendrier
- **J70** : Rapport d'évaluation (Rpt/CoRpt)
- **J100** : Commentaires
- **J120** : Liste de questions consolidée

## ***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 + 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 :**
  - 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

## Inspections

- BPF :

Inspection du site de fabrication du produit (si jugé nécessaire par le rapporteur)

- Conduite par l'équipe d'inspection de l'état où le produit est fabriqué ou importé, contrôlé et libéré
- + éventuellement par un inspecteur de l'état rapporteur
- Coordination par l'EMA

- BPC :

Inspection réalisée avant adoption de la liste consolidée de questions

- Conduite par l'inspection de l'état rapporteur
- Coordination par l'EMA

# Procédure Centralisée

## Procédure d'appel

### *En cas d'avis négatif du CSP*

- 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 / co-rapporteur
- Nouvel avis en 60 jours

# Quelques mots sur la reconnaissance mutuelle

- Une homogénéisation des AMM antérieures
- Une possibilité d'arbitrage européen

# Arbitrages ou saisines communautaires

En cas de risque pour la santé publique, de dysharmonie de l'information concernant un produit enregistré par la procédure de reconnaissance mutuelle ou par la procédure nationale : ARBITRAGE

- résolu par une évaluation de type centralisée aboutit à une décision communautaire contraignante pour tous les états avec un RCP commun, puis notification nationale (avec adaptation de notice et étiquetage)
- produit géré ensuite, après décision, par procédure de reconnaissance mutuelle ou nationale

# 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 co-rapporteur: 60 jours

# L'AMM en France

- Une commission d'AM consultative
- Les décisions sont prises par le DG
- Des groupes de travail (GTA et GTMSHV)
- Qui veulent porter une voie à l'Europe
- Quelle évolution pour l'Europe : FDA ou non?
- Que reste-t-il des prérogatives nationales???
- Le problème des prix qui n'est pas analysé dans un souci de soin mais plus d'industrie (T2A et PTT...)
- Mais l'Europe est vaste et de cultures différentes
- Un besoin d'experts qui donnent du temps, de l'expérience mais un travail mal rétribué

# La pharmacovigilance

- Une obligation de déclarer les effets secondaires graves et ou inattendus
- De l'AMM à la PV...
- Les plans de gestion des risques

# Comment octroyer une AMM en antibiothérapie en 2007

# Les questions

- A-t-on besoin de nouveaux antibiotiques après la décennie historique
- Pour quoi faire
- Pour qui
- Comment les évaluer
- Comment les utiliser au mieux
- Comment en limiter les risques
- Comment mobiliser les industriels après les campagnes justifiées de « les antibiotiques c'est pas automatique.. »

# Les procédures d'AMM en antibiothérapie

- Sur le plan microbiologique on est passé du CA-SFM
- à l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)
- Un dialogue commun pour définir les valeurs seuils
- Une discussion commune sur les résistances : l'ONERBA (observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques)
- Laisser aux pays l'opportunité de définir leurs pourcentages de résistance

# Quelques règles

- Les essais sont habituellement comparatifs contre un produit de référence, essais d'équivalence et de non infériorité, en double aveugle (problème du caractère aigu des maladies à inclure)
- Très rarement de supériorité
- Le nombre des essais (comparatifs ou non) est variable selon les indications, fonction
  - des indications
  - De pathologie
  - De germe
  - de l'originalité du produit
- Avant de se lancer dans les essais d'indication, ou d'extrapoler les résultats, il est bon de tenir compte:
  - De la sensibilité du microorganisme en cause
  - De la diffusion au site de l'infection
  - De la gravité potentielle

# Définition des infections

- Nécessité d'essais incluant des patients victimes de pathologies (indication clinique) dont la guérison (ou l'évolution) dépend de l'antibiotique administré (on guérit du pneumocoque et de la peste 7<sup>o</sup>jour)
- Discussion sur les infections médico-chirurgicales, sur les infections sur corps étranger
- Tenter la documentation microbiologique en se méfiant des contaminants
- Engranger le maximum de données cliniques, microbio, endoscopiques, radiologiques et de gravité....
- Vérifier la stérilisation microbiologique si c'est faisable (peu souvent)
- Obtenir des populations homogènes de patients en indication, microbiologie, sensibilité et gravité

# Classification de infections

- Selon le site
- Selon la bactérie
- Selon sa sensibilité
- Selon le terrain et la pathologie associée:
  - Neutropénique
  - Immunodéprimé
  - Âgé
  - Enfant voire nourrisson

# Les critères de jugement

- Du double aveugle
- des analyses en ITT
- L'apyrexie
- Due au paracétamol
- Non durable
- Le reste de la clinique est flou (crépitations....)
- Microbiologie (le plus simple est l'ECBU..)
- Eradication, persistance (salmonelle), échec
- Problème du long terme et de la rechute
- Problème de la surinfection
- Radiologie (des pièges)
- Critère de gravité

# Quels seront les biais au moment de l'analyse et comment y veiller

- En plus des biais classiques à savoir les perdus de vue
- Un traitement de référence discutable (y compris en dose)
- Des pathologies mal définies
- Des patients guéris par le chirurgien ou l'ablation du matériel
- Evaluer l'impact sur des contaminants
- Subjectivité des critères de jugement
- Ne mettre sous le vocable d'infection sévère que des infection peu graves....
- Passer à côté de la non stérilisation et oublier le portage
- ne pas prendre en compte les traitements adjuvants

# Pour l'industriel

- Attacher de l'importance aux données pré-cliniques (valeur prédictive insuffisante)
- Nature marginale du progrès escompté
- Rôle partiel de l'antibiotique dans l'évolution de l'infection
- Généralisation limitée des résultats si l'essai porte sur des patients moins graves
- Au total en amont des essais:
- Savoir que plus de 85% des patients des essais guériront (donc il faudra inclure des populations importantes)
- Rechercher l'équivalence donc encore plus de sujets que pour une supériorité
- Les échelles de mesure sont floues (guérison versus échec, éradication versus persistance)

# Quelles solutions

- Des essais multicentriques
- Chercher des échelles continues de mesure de l'efficacité: rapidité de l'apyrexie, de l'éradication, disparition des symptômes (échelles de survie)
- Un certain quota d'infections sévères
- Ne pas hésiter à stratifier surtout sur la gravité
- Avoir une bonne définition de la gravité sans se limiter au critère service de réanimation (scores de Mc Cabe, APACHE, IGS...)
- Analyser plusieurs critères de jugement qui sans augmenter la puissance donne de la cohérence
- Analyse des échecs
- Compléter la base par des essais ouverts qui feront le lit de « l'evidence based medicine »

# Détermination de la dose : de la PK à la PD

- Elle doit être argumentée
- Référence à une classe connue
- Prend en compte les CMI
- La PK animal et humaine
- Des études de dose ranging en phase II
- Des doses qui peuvent varier selon le germe, la gravité les indications
- Doses de charge et d'entretien
- Les risques du sous dosage et du surdosage
- Sans oublier l'effet volume pour la transparence et les images en terme de communication

# Où chercher le plus?

- Les durées de traitement
- Le problème des associations d'antibiotique : « l'evidence based medicine »
  - Toujours associer (le pt de vue du malade et du prescripteur)
  - Jamais associer (éthique et/ou pari)
  - associer de courte durée
- Infections sévères
  - Des considérations éthiques
  - Stratégiques (plutôt en phase IV)
  - Méthodologiques (nombre de co-facteurs comme la pathologie sous jacente, les critères biologiques, hémodynamiques, respiratoires...)
  - Un taux de succès décevant
  - Une tolérance moindre
- Un plus économique
- L'impact écologique

# Les infections respiratoires hautes

- Trois pathologies évaluables
  - OAM (nourrisson et moins de 3 ans)
  - Angines (de l'enfant et de l'adulte jeune)
  - Sinusites aiguës
- Le reste ne l'est pas (laryngites, épiglottites, sinusites chroniques...)
- Pathologie ambulatoire, souvent virale
- Nécessité de prélèvements pour diagnostic et dosages dans les phases II
- Codifier l'usage des AINS pour les phases III
- Rechercher l'impact des traitements courts

# Les infections respiratoires basses

- Hétérogénéité des diagnostics
- Fréquence des atteintes virales et intrication avec la BPCO
- Manque de sensibilité et/ou de spécificité des examens microbiologiques
- Sur la pneumopathie aigue on doit être actif sur le pneumocoque
- On exige des critères de gravité
- des études comparatives sur les pneumonies dites atypiques sont irréalisables
- Pour la BPCO on demande du double aveugle et les critères d'Anthonisen

# Les autres infections

- Les infections urinaires : Ce qu'il y a de plus simple
- Les infections intestinales : si parfaitement documentées
- Les septicémies : trop vague
- Sauf si associé à un sepsis sévère ou un choc
- Les endocardites : complexe
- Les méningites : sont évaluées en post AMM
- Les infections intra-abdominales sont acceptables si parfaitement documentées, en post opératoire avec de la PK/PD
- les infections ostéo-articulaires : un vrai champ d'évaluation
- Les infections en ophtalmologie sont plus aisées que les infections en stomatologie
- L'antibioprophylaxie : un champ pas assez exploité par les industriels

# Ce qui reste : les infections cutanées

- Lorsqu'on veut faire croire au grave
- Au germe identifié
- Les érysipèles : OK
- Les impétigos : non
- les cellulites : +/-car chirurgicales
- Le pied diabétique ou le mal perforant :un vrai sujet d'évaluation correspondant à un besoin de santé publique

# Comment lit-on un RCP en général

- **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**

# Comment lit-on un RCP en antibiothérapie

- **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**

## Tigécycline (glycylcycline)

- Début développement 1991, abandonné en 2001 puis repris par Wyeth
- Toxicité digestive préclinique
- Tout le développement a été fait à 50mgX2/j avec une dose de charge
- Le gros du dossier repose sur deux études de phase 2 urinaires (essai 203 avec 11 sites en europe et essai 204 avec 3 sites en Thaïlande)
- Et 4 essais de phase 3
- Pneumonie communautaire et nosocomiale à venir

## Le choix des comparateurs pour les phases 3

- Vanco aztréonam (infections digestives)
  - Tienam
  - Problème des bornes de non infériorité (15%)
  - Problèmes des critères d'inclusion
  - Problème des critères de gravité
  - Un peu plus de surmortalité
- 
- Au total c'est un pari, alors attention aux infections graves et aux états de choc...

# Allez sur le site de l'EMA

- Goole : EMA
- Human medicine sur l'onglet horizontal
- EPAR (european public assessment report)