

L'AMM et ses procédures

L'AMM des anti-infectieux

Pr Daniel VITTECOQ

Hop Bicêtre

Dernier président de la commission d'AMM

daniel.vittecoq@bct.aphp.fr

- L'AMM en général: qu'est ce que c'est?
- L'AMM et ses procédures
- L'AMM en antibiothérapie
- Comment on lit un RCP
- Le site de l'EMA

- **Pourquoi une AMM ?**
- Quelle spécificité le médicament par rapport à un bien de consommation?

- **Qu'est ce que l'AMM?**
- Un exercice à la fois simple et compliqué : l'évaluation d'un bénéfice et d'un risque?
- Le caractère temporel d'une évaluation...
- Obéit-elle à des règles précises?
- Non car il y a des bénéfices... et des risques...
- Le nouveau challenge: la victimisation sociale à prendre en compte en plus

La variable sociétale:

Le NY Times 12 Janvier 1995:

*« if a murderer kills you, it's homicide.
If the FDA kills you, it's just being
cautious »*

*.... à propos de l'accès aux anti
protéases dans le cadre du SIDA*

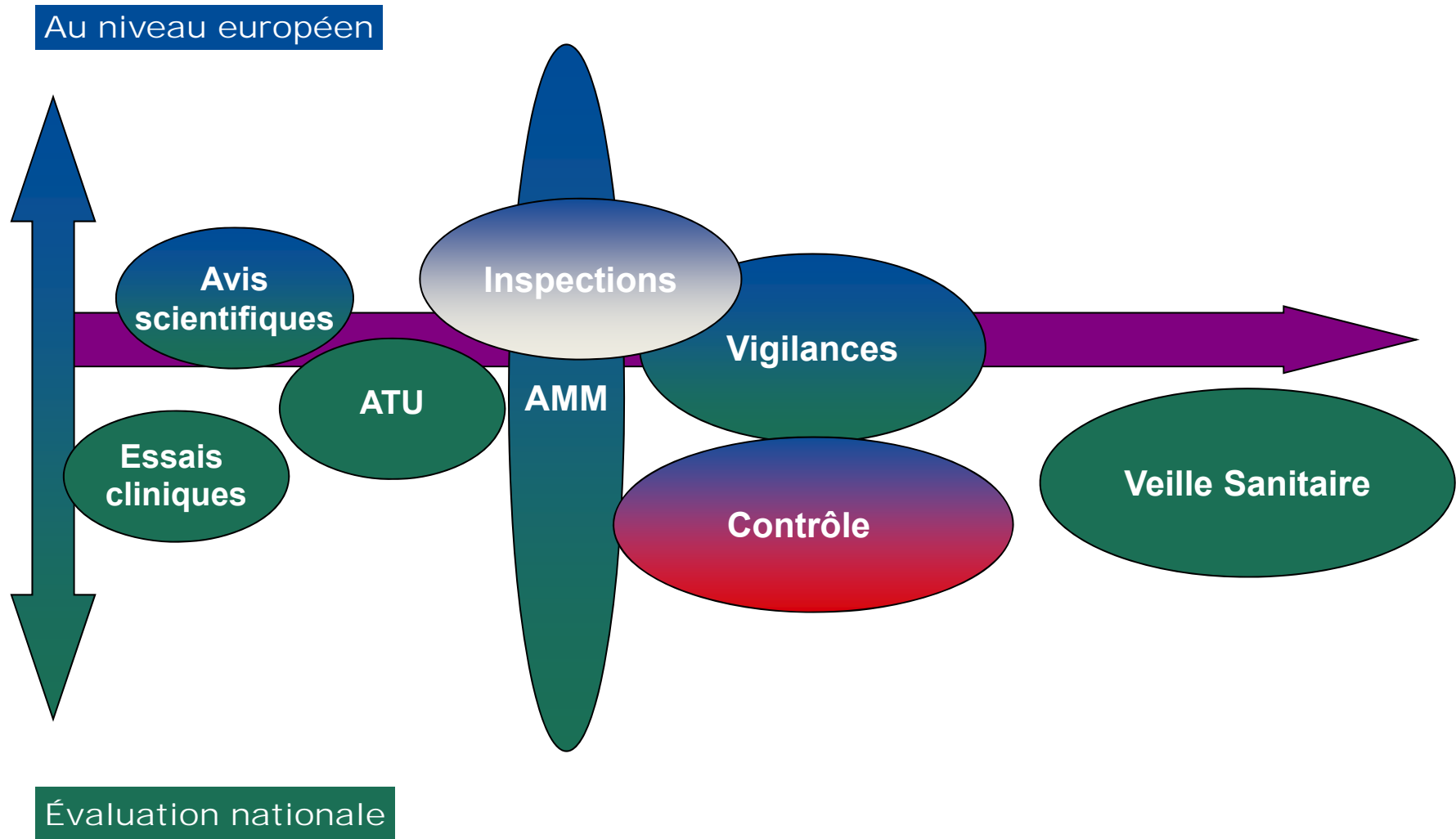
10 ans après dans la grande Presse

*.... Si la FDA vous tue, c'est par
incompétence...*

*..... Ou pire, par conflit d'intérêt....
à propos du Vioxx*



Expertise et Vie du Médicament



L'AMM n'a pas de prix

- Pourquoi ?? Pour ne pas bloquer le progrès
- Le prix à payer dépend d'autres acteurs que ceux de l'AMM
- Il est fixé au regard du service rendu dans la gamme et n'a pas de rapport avec le coût de fabrication ou du développement
- La commission de transparence
- Le comité économique

Histoire de l'AMM

- La FDA
 - 1927 les pesticides
 - 1930 le médicament
 - 1938 le niveau fédéral ou l'acte communautaire...

L'échelon mondial : les normes ICH-GCP (**International Conference on Harmonisation** of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) Good Clinical Practice : un consensus
Amérique du Nord Europe Japon

- L'AMM en France dépendait autrefois du ministère de la santé (DPhM)
- L'Agence du médicament
- L'AFSSAPS
- L'ANSM

- Le niveau européen

- Les agences connexes : L'HAS / Le NICE

Les Etapes de la construction Européenne

- 1949 : Création du Conseil de l'Europe
- 1951 : Traité de Paris CE du charbon / acier
- 1958 : Traité de Rome qui institue la CEE (FR DE BE NL LUX IT)
 - Libre circulation (personnes, capitaux, services marchandises), création d'une union douanière
- 1979 : Première élection du parlement européen (suffrage universel)
- 1986 : **Signature de l' Acte Unique qui stipule qu'on doit avoir une concertation inter états sur l'accès aux médicaments**
- 1989 : Ouverture du mur de Berlin
- 1995 : **Création de l'agence européenne**
- 1999 : Mise en place de l'Euro... mais quel prix pour le médicament en Europe
- aujourd'hui le plus gros marché occidental mais de systèmes de santé hétérogènes en matière d'accès au médicament, de prise en charge, de bon usage...

La FDA vs l'Europe

- Des calendriers proches
- Des visions pas toujours similaires
- Une expertise inégalée pour la FDA
- La chance d'un développement accompagné pour la FDA...
- La richesse de l'Europe à travers ses paradoxes...
- Pourquoi on est loin de la FDA : le bon usage n'est pas dans les prérogatives de l'Europe...

Une AMM part d'une situation de besoin

- Le poids des lobbys d'où une nécessité de s'affranchir des liens d'intérêt
- Le besoin d'expertise
- Les différents systèmes de recours à l'expertise ou la balance évaluation interne (impose des moyens), expertise externe (impose la recherche de la connaissance).
- Qu'attend-on de l'expert?
- de la clairvoyance ce qui est complémentaire de la connaissance

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

- la première loi sur les essais ?
- 1973 Tuskegee ...



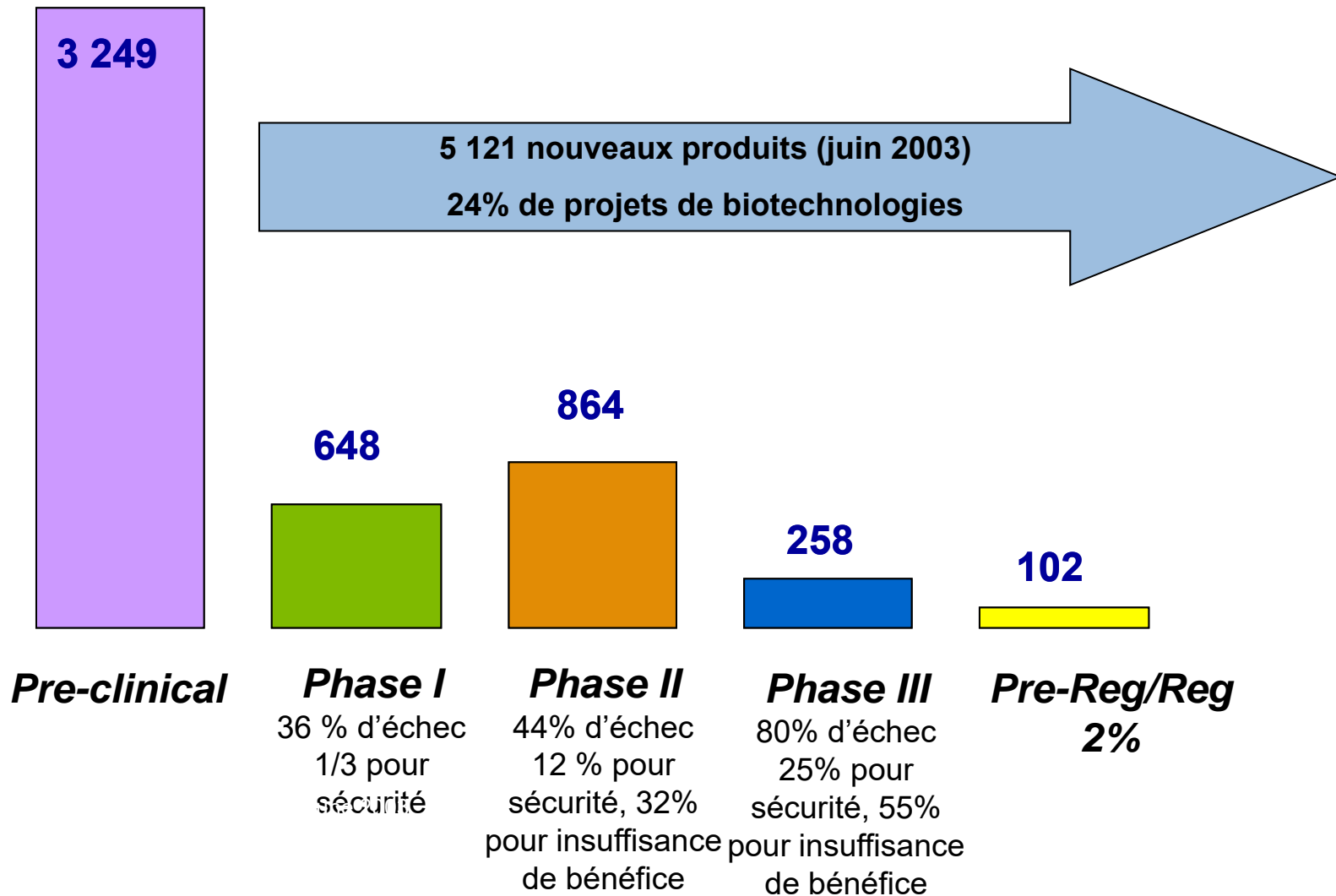
(Courtesy National Archives)



Les essais, des règles précises

- Phase 1 à 4
- En plus du pharmaceutique et de la préclinique
- 98% des produits qui rentrent dans le pipeline ne verront pas le jour
- Des essais cliniques autorisés par l'ANSM après avis d'un CPP et maintenant une étape européenne
- De plus en plus d'autorisation européenne pour les essais
- Une inspection qui a ses devoirs avec des règles à un niveau international qui sont à définir

Le Pipeline R&D mondial en 2003



Complexité du Développement vis-à-vis du bénéfice/risque

- En 15 ans, le nombre de patients inclus dans des essais a été X10
 - une amélioration de l'évaluation du B/R mais majoration des coûts et des délais
 - une géopolitique des essais (de l'occident aux pays émergents)
- Les limites : en terme de bénéfice, la situation peut évoluer entre le début du développement et le dépôt de dossier pour le médicament comme pour la pathologie: « l'état de l'art »
- La sécurité à 100% n'existe pas :
 - On prédit l'essentiel des interactions néfastes entre médicaments co-administrés dès le stade précoce, mais pas 100%...
 - On ne peut néanmoins pas prédire des risques iatrogènes de fréquence $< 1/1000$ avec certitude (type risque immuno-allergique)
 - On pense avoir écarté le risque carcinologique et embryo-foetotoxique....
 - On sait peu de choses sur le traitement au long/très long cours d'où les nécessaires études post-AMM et les plans de gestion des risques:
 - Saignements des hémophiles sous IP, HS et abacavir, lipodystrophie.....

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 up et le Big pharma...
- Les CRO (organisation de recherche sous contrat) qui sont les sous traitants de l'industrie pour les essais cliniques

L 'agence européenne du médicament (EMA - Londres)

Une des 9 agences spécialisées de la Commission Européenne

- La décision définitive en matière d 'AMM relève de la Commission Européenne (Bruxelles)
- Quelle évolution pour l'Europe : FDA ou non?
- Que reste-t-il des prérogatives nationales???
- l'Europe est vaste et de cultures différentes.....
- Un besoin d'experts qui donnent du temps, de l'expérience d'où les SAG (Scientific advisory group.....)

Le CHMP: un des comités de l'EMA

- **Comité des spécialités pharmaceutiques : CHMP (committee for human medicinal product)**
 - **Composé de 29 membres : 1 nommé par chaque état pour 3 ans renouvelables**
 - **1 membre pour la Norvège et l'Islande qui ne votent pas**
 - **Président élu pour 3 ans**
 - **Comité des médicaments vétérinaires (CVMP)**
 - **Groupe des PIP (plans d'investigation pédiatrique)**
- ++ Groupes de travail permanents et des groupes « ad 'hoc » au regard de l'AMM : les SAG (scientific advisory group)**

Des avis scientifiques à tout moment (//FDA)

Procédure Centralisée

- **Principe : accès direct à l'ensemble du marché communautaire**
 - 1 dossier unique
 - 1 seule évaluation scientifique par un rapporteur et un co-rapporteur par le CSP
 - Une horloge extrêmement stricte (*<3 mois pour poser les questions et <210 jours pour finaliser la décision*)
 - Une décision qui s'impose aux états dès lors qu'elle est décidée par la commission européenne (<300j)
 - Avec un plan de gestion des risques clair dans les objectifs et les calendriers
 - mais prix et taux de remboursement restent nationaux

Quelques mots sur la reconnaissance mutuelle

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

Renouvellement de l'AMM

Tout est simplifié dans la dernière loi européenne: au bout de 5 ans on renouvelle comme autrefois en ré-analysant le rapport B/R. Au-delà de cette ré-évaluation il n'y en aura plus d'autre.

- Le retrait ne peut se faire que pour des raisons de santé publique et essentiellement dans le champ de la PV

Les prérogatives nationales

- Toutes les décisions sont prises par le DG de l'agence
- Une commission d'AMM consultative qui a implosé
- Des groupes de travail (GTA et GTMSHV ...)
- Le national n'a plus la main sur le corps de l'AMM
- L'ANSM joue le rôle d'interface entre l'Europe et le ministère
- Le national joue sur les aspects de santé publique, le prix, les CPD
- Le retrait des vieilles AMM dans ce qui relève du national, mais le national doit informer l'Europe de ce qu'il fait

Après l'AMM, la commission de transparence (HAS)

À partir des données disponibles, la Commission de la Transparence détermine :

- le service médical rendu par le médicament ;
- l'amélioration du service médical rendu ;
- la place dans la stratégie thérapeutique ;
- l'appréciation sur les modalités d'utilisation du médicament, notamment les durées de traitement, la posologie et les autres indications utiles au bon usage
- la population cible : l'estimation du nombre de patients concernés par les indications thérapeutiques pour lesquelles la CT estime fondée l'inscription.

→ **Le SMR** répond à la question : **le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale ?**

Il prend en compte :

- la gravité de l'affection ;
- l'efficacité (quantité d'effet) ;
- les effets indésirables du médicament ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique, au regard des autres thérapeutiques disponibles ;
- son intérêt pour la santé publique.

→ **L'ASMR** répond à la question : **le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ? Si oui, à quelle hauteur ?**

Il prend en compte :

- la comparaison des données d'efficacité et de tolérance par rapport aux moyens de prise en charge déjà disponibles : médicament de référence ou meilleures modalités de prise en charge.

Un médicament qui n'apporte pas de progrès (ASMR V) ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitement.

* 4 niveaux de SMR

- 3 "Suffisants" : avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables
- SMR important : remboursement à 65 %
 - SMR modéré : remboursement à 30 %
 - SMR faible : remboursement à 15 %

Ou "Insuffisant" : avis défavorable à l'inscription sur la liste de médicaments remboursables.

** 5 niveaux d'ASMR appréciation du progrès par rapport aux traitements ou à la prise en charge existants :

- I : majeur
- II : important
- III : modéré
- IV : mineur
- V : absence de progrès.

Pour la ville,
c'est le
ministère qui
définit le
circuit de
rétrocession

Pour
l'hôpital,
C'est le
ministère qui
définit le
GHS hors
GHS

Dernier point de procédures: les conditions de prescription et délivrance

- Elles sont dans le champ de la responsabilité des états
- Elles prennent en compte les spécificités de la pathologie
- Les spécificités du médicament
- Prescription par un généraliste, un spécialiste, PH, PIH.....
- Prescription est différent de délivrance

Après l'AMM, la pharmacovigilance

- L'histoire des médicaments est pavée de problèmes sur le risque et la non gestion du risque... (thalidomide, distilbène, cerivastatine, vioxx, mediator....)
- La pharmacovigilance est un devoir: Une obligation de déclarer les effets secondaires graves et ou inattendus
- La pharmacovigilance est double : industrielle et des états
- Les services de la PV apprécient l'imputabilité et chaque déclaration rentre dans une base nationale et européenne
- D'où les plans de gestion des risques

Le PRAC

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

- Une nouveauté dont la pertinence et l'efficacité sera jugée lors de la prochaine crise sanitaire sur le médicament...
- Un comité en interface avec le CHMP constitué de 28 membres différents du CHMP
- Réunions mensuelles

La pharmacovigilance :

Professionnels de santé et les patients dorénavant

NATURE DES EFFETS INDESIRABLES A DECLARER OBLIGATOIREMENT

1- EFFETS GRAVES (serious)

- létal
- ou susceptible de mettre la vie en danger
- ou entraînant une invalidité ou une incapacité *importante ou durable*
- ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation
- *anomalie ou malformation congénitale.*

2- EFFETS INATTENDUS (unlisted)

- *Effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspond pas aux informations du RCP*

La PV : Laboratoires pharmaceutiques

Rapport périodique actualisé de
pharmacovigilance PSUR :
Periodic Safety Update Report

Un PSUR est un rapport qui a pour but d'apporter une mise à jour de l'ensemble des informations recueillies dans le monde sur la sécurité d'emploi d'un médicament aux autorités compétentes à des intervalles de temps définis après obtention de son autorisation (**Art. R.5121-173 du code de la santé publique**)

Quelques mots sur les génériques

- Une bioéquivalence chez le volontaire sain à 10% près évaluée par l'AUC
- Pb pour les médicaments à marge étroite
- Pb pour la palatabilité
- Pb pour les médicaments complexes issus de la fermentation pour lesquels les lots ne sont pas toujours identiques
- Les biosimilaires : ne sont pas des génériques
- Exigence d'essais thérapeutiques pour à la fois le bénéfice et le risque

L'AMM dans le domaine des maladies transmissibles ...!!!

- Naissance, vie et mort des maladies infectieuses: Charles Nicolle 1930
- L'évolution de la pharmacopée :
 - 1980 1995 antibiotiques
 - 1990 2010 VIH (guidelines françaises puis européenne)
 - 2005 Hépatite (idem)
 - Depuis 1995 antifongiques
- La transversalité des acteurs
 - infectiologues, réanimateurs, oncologues, microbiologistes, pharmacologues....

La France consomme trop d'antibiotique

Tableau n° IV : comparaison des consommations antibiotiques dans le secteur hospitalier dans plusieurs pays européens, en nombre de DDJ pour 1000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J)

| | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Belgique | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,3 | 2,1 | 1,9 | | 1,9 | 1,7 | | 2,0 | 2,0 | 1,7 | |
| Danemark | 1,4 | 1,4 | 1,5 | 1,5 | 1,6 | 1,6 | 1,7 | 1,8 | 1,7 | 1,8 | 1,8 | 1,7 | 1,8 | |
| Finlande | 3,8 | 3,9 | 3,9 | 3,6 | 3,4 | 3,5 | 3,5 | 3,2 | 3,3 | 3,2 | 2,8 | 3,1 | 2,8 | |
| France | 2,8 | 2,8 | 2,7 | 2,3 | 2,3 | 2,4 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,1 | 2,1 | 2,2 |
| Grèce | 2,3 | 2,2 | 2,2 | 2,3 | | | | | | 3,3 | | 2,1 | 2,1 | |
| Italie | | | | | | 0,2 | | 1,5 | 2,3 | | 2,1 | 2,5 | 2,5 | |
| Lettonie | | | 6,2 | | 4,7 | 3,9 | 3,2 | 3,5 | 3,0 | 2,2 | 3,0 | 2,9 | 3,1 | |
| Luxembourg | 2,2 | 2,1 | 2,4 | 2,4 | 2 | 2,1 | 2,1 | 2,2 | 2,2 | | 2,1 | 2,0 | 2,0 | |
| Pays-Bas | 0,6 | 0,6 | 0,7 | | | | | | | | 1,1 | 1,0 | 1,0 | |
| Suède | 1,3 | 1,3 | 1,3 | 1,3 | 1,3 | 1,3 | 1,5 | 1,4 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,6 | 1,7 | |

Source: European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2014 et ANSM (pour les données françaises, également utilisées par l'ECDC). Le rapport publié en 2014 présente des données actualisées pour 20 pays.

Problématique actuelle

- On a besoin de nouveaux antibiotiques après la décennie historique
- Des AMM qui disparaissent... d'autres qui réapparaissent (temo...)
- Précédées des ruptures de stock..
- Des caricatures qui font que les indications ne ressemblent plus à rien : il faut 20 ans pour qu'une PKPD dise comment utiliser les aminosides
- Un défaut d'implication des industriels sur le long terme
- La chute des brevets et la problématique des génériques qui ne poussent pas les industriels à continuer les développements
- Un service médical rendu qui doit par principe être revu à la baisse et jamais à la hausse (extencilline...)
- Les besoins sont dans le nosocomial
- La problématique des orphelins dans une dimension « épidémique »
- **Comment s'assurer du bon usage :**
- Comment utiliser au mieux? (AMM différent de bon usage) et limiter les risques d'antibiorésistance
- Une liste des antibiotiques qu'il est indispensable de sanctuariser
- La non volonté des institutions de s'impliquer dans des essais de stratégie (PHRC...)

Les caricatures réglementaires actuelles : la liste des antibiotiques à sanctuariser

- **daptomycine**
- Histoire :
 - Un antibiotique ancien
 - Une toxicité musculaire++
 - Un intérêt limité
- indiquée par son AMM dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM), l'endocardite infectieuse (EI) du coeur droit due à *Staphylococcus aureus*, dans les bactériémies à *Staphylococcus aureus*
- *...la bactéricidie est atteinte en 3 heures avec cet antibiotique*
- L'avenir pourrait se montrer prometteur... mais le méti R perd du terrain et le linézolid est apparu

Les caricatures réglementaires actuelles : la liste des antibiotiques à sanctuariser

- **Linézolide:**
- Une AMM restrictive, empreinte de la toxicité hématologique et des traitements très courts
- Aucun essai dans l'infection osseuse en dépit d'une PK favorable
- Un usage dans la vraie vie qui déborde l'AMM: la tolérance est bonne, la voie orale est facile, utilisation facile en néphro et chez l'insuffisant hépatique... La vraie vie nous dépasse
- **colistine injectable**
- Une vieille dame complètement relookée....
- *est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant dans le traitement des infections microbiologiquement documentées dues à des bacilles à Gram négatif définis comme sensibles (voir rubrique 5.1), lorsqu'aucun autre antibiotique n'est actif in vitro, notamment chez les patients atteints de mucoviscidose et chez les patients hospitalisés en service de réanimation.*
- *Il est recommandé d'utiliser cet antibiotique de recours en association pour prévenir l'émergence de résistances bactériennes..*

Les caricatures réglementaires actuelles : la liste des antibiotiques à sanctuariser

- **tigécycline**
- Est indiqué dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (à l'exclusion du pied diabétique) et des infections intra-abdominales compliquées.
- L'AMM précise que TYGACIL ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée... on va y revenir

Les procédures d'AMM en antibiothérapie: la sensibilité

- Sur le plan microbiologique on est passé du CA-SFM
- à l'EUCAST(european committee on antimicrobial susceptibility testing): définition des breakpoints
- 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) et l'InVS
- Laisser aux pays l'opportunité de définir leurs pourcentages de résistance

Quelques constats sur les essais d'antibiothérapie

- Les essais sont habituellement comparatifs contre un produit de référence et pas contre placebo
- Il s'agit exceptionnellement d'essais de supériorité
- On a des essais d'équivalence et de non infériorité,
- Un essai de non infériorité se définit par des bornes d'équivalence (10%!!!!), mais à travers ces bornes d'équivalence on décide d'assumer ce risque d'être supérieur ou inférieur
- Les essais sont si possible en double aveugle (problème du caractère aigu des maladies à inclure)
- L'analyse est en ITT (les analyses per protocole sont en général en objectif secondaire)
- Le nombre des essais (comparatifs ou non) est variable selon les indications donc les pathologies, les germes
- Ils seront fonction de l'originalité du produit mais le plus simple pour arriver à l'AMM est de faire du chiffre (pneumonies ou infections cutanées....)

Les critères de jugement

- L'apyrexie (....due au paracétamol)
- Quelle définition de la fièvre
- Caractère durable de l'apyrexie...
- Le reste de la clinique est flou (crépitations....) si ce n'est des critères d'aggravation ou de décharge hospitalière, eux-mêmes variables selon les pays....)
- Savoir que plus de 85% des patients des essais guériront (donc il faudra inclure des populations importantes)
- Microbiologie (le plus simple est l'ECBU...)
- La quantification de l'agent infectieux est complexe, facile en virologie avec la CV plasmatique, non adapté à la bactériologie (hémoculture +/-)
- Problème du pronostic à long terme et de la rechute
- Problème de la surinfection
- Radiologie : les pièges du retard radiologique
- Critères de gravité
- Absence de validation des marqueurs de substitution pour l'inflammation (CRP ou PCT??)

Quels seront les biais au moment de l'analyse

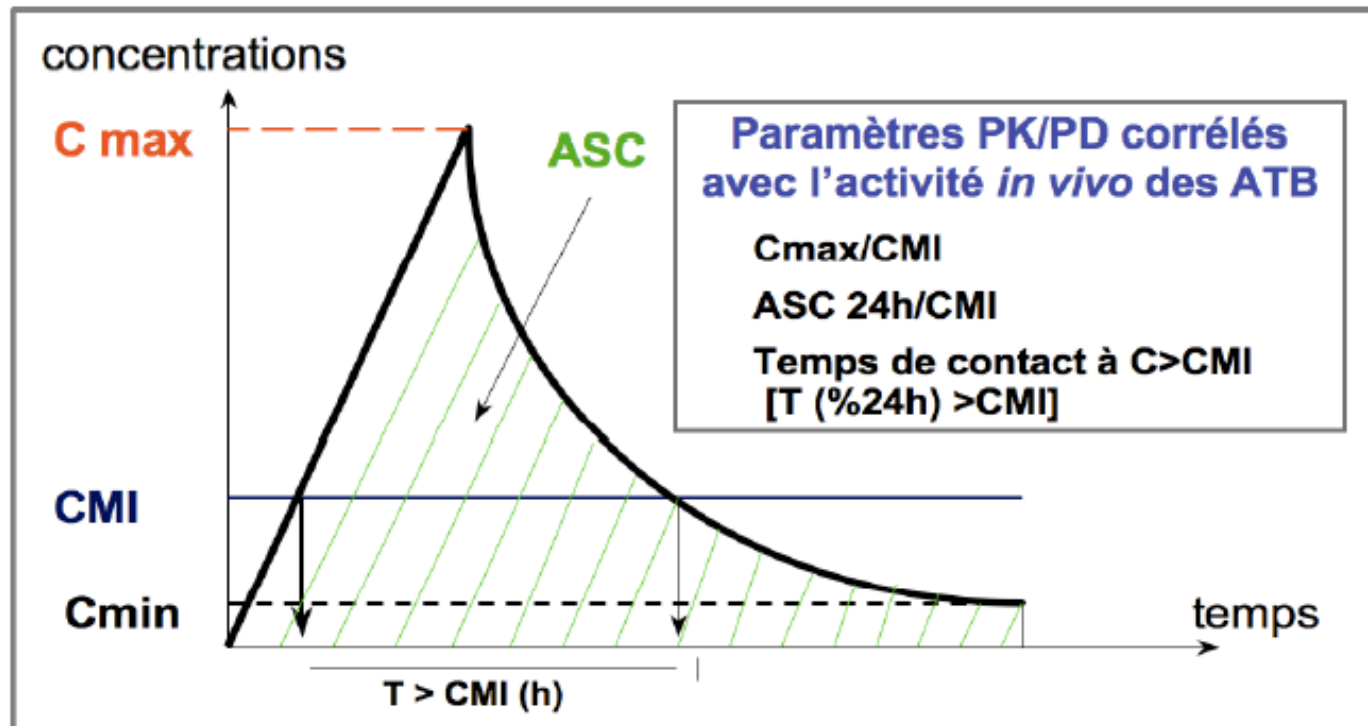
- Les biais classiques dans tout essai à savoir les perdus de vue..
- Les inclus à tort pour faire du chiffre...
- Un traitement de référence discutable (y compris en dose) (Tienam pour l'appendicite ou vanco azactam....)
- Des pathologies mal définies (les pieds du diabétique...)
- Des patients guéris 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 infections peu graves....
- Passer à côté de la non stérilisation et oublier le portage
- ne pas prendre en compte les traitements adjuvants

Quelles solutions

- De multiples essais
- 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 McCabe, 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 »

Pharmacocinétique/pharmacodynamie

- **Pk** : ce que l'hôte fait avec l'ATB (C_{max} , AUC, demie vie, C résiduelle...)
- **Pd** : ce que l'ATB fait au micro-organisme (vitesse bactéricidie, EPA, résistance.....)



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
- Rechercher l'impact des traitements courts où comment la pristinaamycine perd son indication

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 elles sont parfaitement documentées donc pas en France
- Les septicémies : trop vague
- On doit se limiter à l'évaluation dans le sepsis sévère mais à ce jour quel AB a démontré une valeur ajoutée dans le sepsis sévère...
- Les endocardites : complexe
- Les méningites : sont évaluées en post AMM
- Les infections intra-abdominales sont acceptables si parfaitement documentées, plus dévolues au post opératoire avec de la PK/PD
- les infections ostéo-articulaires : un vrai champ d'évaluation consacré plutôt au post-AMM
- Les infections en ophtalmologie sont plus aisées que les infections en stomatologie
- L'antibioprophylaxie : un champ pas assez exploité par les industriels

Où chercher un plus en matière de développement ?

- Les durées de traitement
- 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 (ex du choc infectieux)
 - Une tolérance moindre
- La résistance bactérienne
- Un plus économique
- L'impact écologique
- Le problème des associations d'antibiotique : « l'evidence based medicine »
 - Toujours associer (le pt de vue du malade et du prescripteur)
 - Jamais associer (l'exercice de style)
 - associer de courte durée

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 (ne pas oublier le lire le 5.1 en même temps)
 - 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

Date de l'AMM et de ses variations

- S'intéresser à l'ancienneté du médicament. Si l'AMM est ancienne, préférer les consensus (conf de consensus)
- Allez sur le site de l'EMA
- Le RCP est le contrat entre l'industriel et les autorités de santé dans les premières années de la vie
- Le RCP a une valeur juridique
- Les RCP ne peuvent être des traités de médecine
- Ils sont parfois « radicaux » dans un souci d'exiger des industriels des réponses à des questions non résolues au moment de l'AMM
- En infectiologie, la durée de vie des anti-infectieux est parfois brève...

Allez sur le site de l'EMA

- Google : EMA www.ema.europa.eu
- Find medicine
- Human medicine
- European public assessment report: *l'EPAR donne le détail des procédures et complémente ++ le RCP et ne dit parfois pas les mêmes choses que les publications lénifiantes de certaines revues y compris des prestigieuses....*
- Assessment history.... *Vous aurez toute l'histoire de l'évaluation au moment de l'AMM et les suites*
- Patients safety... *pour comprendre aussi les décisions complexes de PV*

Exercice

Le RCP de Tygacil ou Tigecycline

- Début développement 1991, abandonné en 2001 puis repris par Wyeth
- AMM en 2006
- **4.1 Therapeutic indications**
- Tygacil is indicated for the treatment of the following infections:
 - • Complicated skin and soft tissue infections
 - • Complicated intra-abdominal infections
- Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

4.4 Special warnings and precautions for use

- Experience in the use of tigecycline for treatment of infections in patients with severe underlying diseases is limited.
- In clinical trials in complicated skin and soft tissue infections, the most common type of infection in tigecycline treated-patients was cellulitis (59 %), followed by major abscesses (27.5 %). Patients with severe underlying disease, such as those that were immunocompromised, patients with decubitus ulcer infections, or patients that had infections requiring longer than 14 days of treatment (for example, necrotizing fasciitis), were not enrolled. Few patients with diabetic foot infections (5%) were enrolled. A limited number of patients were enrolled with co-morbid factors such as diabetes (20 %), peripheral vascular disease (7 %), intravenous drug abuse (2 %), and HIV-positive infection (1 %). Limited experience is also available in treating patients with concurrent bacteraemia (3 %). Therefore, caution is advised when treating such patients

Un antibiotique, mais avec bien des incertitudes...

- Le choix des comparateurs pour les essais de phase 3 en pathologie digestive: Vanco aztréonam ou Tienam
 - Le 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...

- In clinical trials in complicated intra-abdominal infections, the most common type of infection in tigecycline treated-patients was complicated appendicitis (51 %), followed by other diagnoses less commonly reported such as complicated cholecystitis (14 %), intra-abdominal abscess (10 %), perforation of intestine (10 %) and gastric or duodenal ulcer perforation less than 24 hours (5 %). Of these patients, 76 % had associated diffuse peritonitis (surgically-apparent peritonitis). There were a limited number of patients with severe underlying disease such as immunocompromised patients, patients with APACHE II scores > 15 (4 %), or with surgically apparent multiple intra-abdominal abscesses (10 %). Limited experience is also available in treating patients with concurrent bacteraemia (6 %). Therefore, caution is advised when treating such patients.

Table ST 4-8. clinical diagnosis of infections within the ME Population –pooeld data from studies 301-WW and 306-WW

| Characteristic | tigecycline (N=512) | imipenem/cilastat in (n=513) | Total (n=1025) | p-value |
|---|--------------------------------|---|---------------------------|----------------|
| Clinical diagnosis, n (%) | | | | 0.798 |
| Complicated appendicitis | 263 (51.4) | 262 (51.1) | 525 (51.2) | |
| Complicated cholecystitis | 69 (13.5) | 74 (14.4) | 143 (14.0) | |
| Intra-abdominal abscess | 51 (10.0) | 45 (8.8) | 96 (9.4) | |
| Perforation of intestine | 51 (10.0) | 40 (7.8) | 91 (8.9) | |
| Complicated diverticulitis | 32 (6.3) | 42 (8.2) | 74 (7.2) | |
| Gastric/duodenal perforation | 25 (4.9) | 25 (4.9) | 50 (4.9) | |
| Peritonitis | 18 (3.5) | 20 (3.9) | 38 (3.7) | |
| Other | 3 (0.6) | 5 (1.0) | 8 (0.8) | |

Note : approximately 8% of the subjects were older than 75 years;
the overall severity of illness was moderate.

- Le choix des comparateurs pour les phases 3 :
Vanco aztréonam (infections digestives), Tienam pour les infections cutanées...
 - 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...
 - La lecture attentive du RCP donne ces informations