

# 8<sup>e</sup> JNI

Bonnes pratiques cliniques de la SPILF

**De l'évaluation à la prescription : les conflits entre les exigences réglementaires et les exigences médicales, la "vraie vie"...**

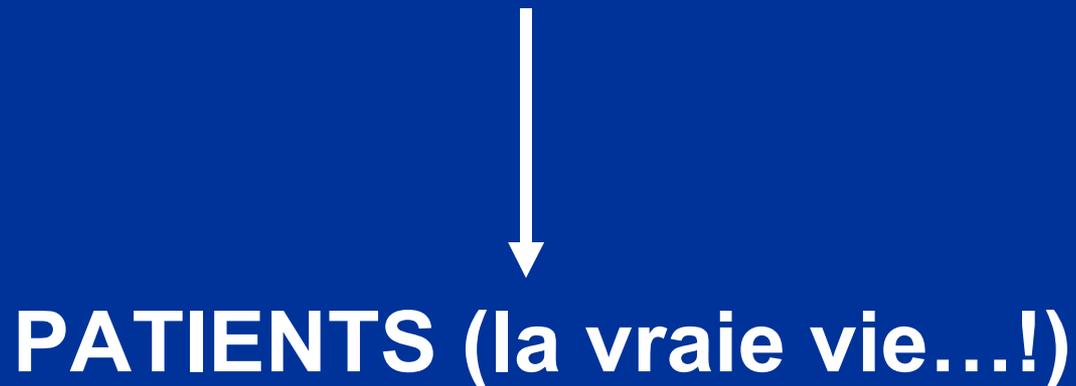
***A propos de quelques AMM récentes***

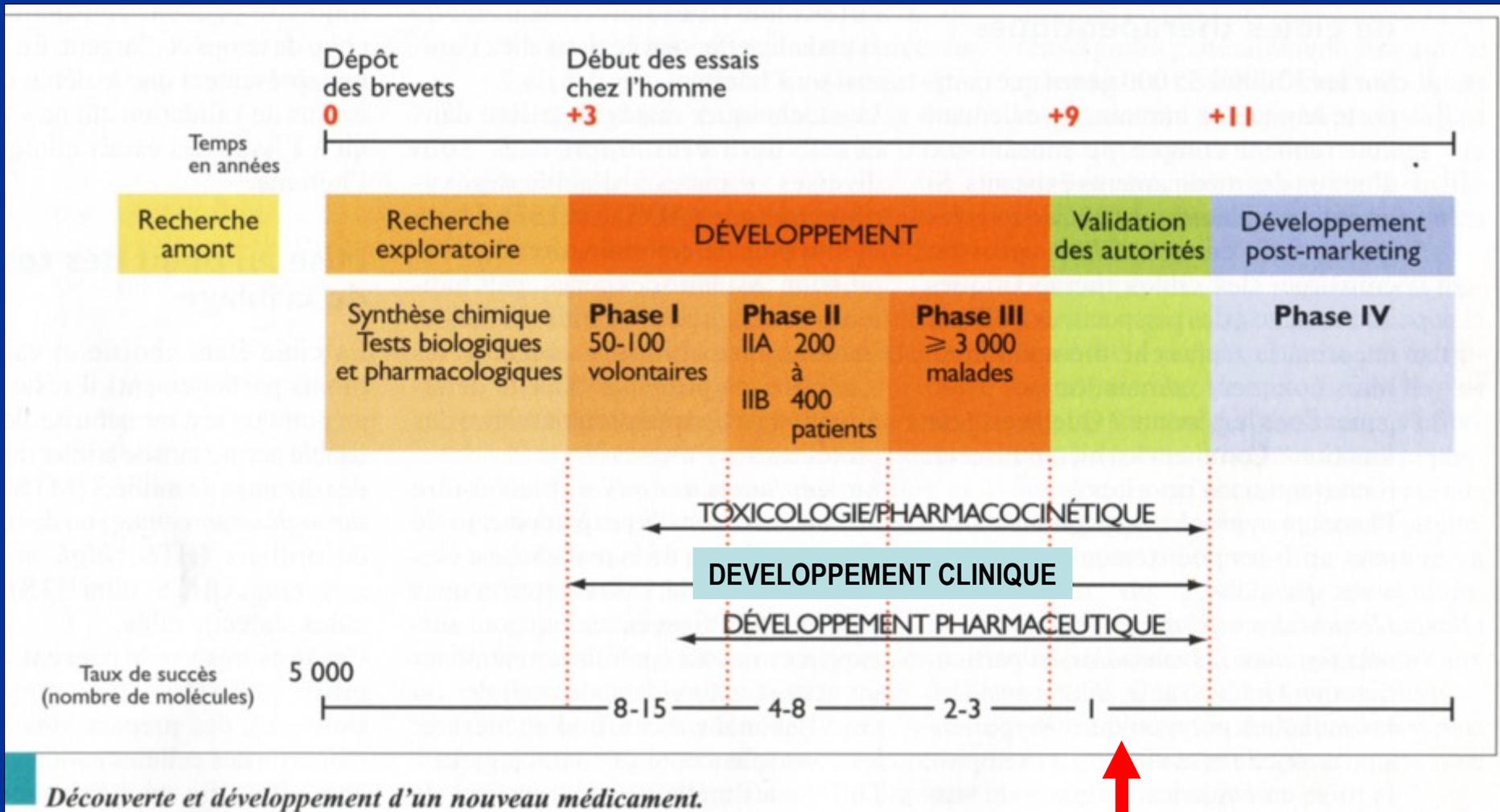
**Benoît SCHLEMMER**

Hôpital Saint-Louis et Université Paris-7

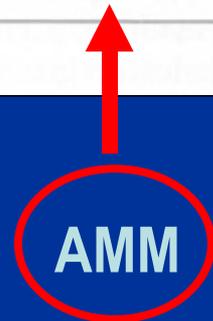


*Information/publicité - AMM - Recommandations*





pré-AMM



**AMM**

post-AMM

# QU' EST CE QUE L' AMM ?

## 1. « Autorisation de Mise sur le Marché »

- Visa d 'exploitation = Texte officiel (publié au J.O.)  
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 +++, et donc son usage

## 2. La procédure qui y aboutit = « enregistrement »

- Dépôt d 'un dossier par l 'industriel < développement
- EVALUATION "réglementaire" du dossier
  - efficacité et tolérance
  - définition des indications
  - modalités thérapeutiques
- Propositions de libellé
- (Préoccupations de bon usage)

# 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...)

- **COHERENCE « INTERNE »**

- des différentes données entre elles (PK, posologies, activité antibactérienne...)
- des données du dossier avec les indications revendiquées +++

- **COHERENCE « EXTERNE »**

- avec les données épidémiologiques microbiologiques
- avec les conditions d'UTILISATION +++
- avec les habitudes thérapeutiques
- avec les recommandations, « guidelines », consensus...

# Quelle démarche ?

- "profil produit"
- Développement
- Besoin médical



ou



?

# Quelle démarche ?

INDUSTRIEL

USAGERS

- "profil produit"
- Développement
- Besoin médical



ou



?

# Le cas des antibiotiques

- Quelle est la nature du besoin ?
  - Maladies
  - Populations
  - Espèces bactériennes
  - Résistances
- Le plan de développement, les études versées au dossier y répondent-ils ?
- L'évaluation permet-elle de définir l'utilité ?

# Quelles exigences réglementaires ?

- "guidelines" FDA 1992, révision 2001
- "note for guidance" EMEA 2004

**EFFICACITE / SECURITE**  
ou plutôt  
**SECURITE / EFFICACITE**

*Pas de directive relative aux besoins médicaux pour le  
dessin des études à verser au dossier*

*Privilégient les essais comparatifs prospectifs  
randomisés (RCT)*

# AMM = EFFICACITE / SECURITE

- **COMPLEXITE +++**
  - **Intégration de multiples données :**
    - pré-cliniques (toxico, pharmaco...)
    - microbiologiques
    - pharmacocinétiques (PK)
    - (expérimentales)
    - cliniques
  - **En tenant compte +++ des « standards » en matière de:**
    - diagnostic : **Quels patients ? Quelles maladies ? +++**
    - critères de jugement ++
    - thérapeutique : comparateurs ++
- **A rapporter au BESOIN MEDICAL identifié**

# Quelques points critiques à retenir !

- La définition des **posologies**
- Les **populations incluses +++** : quelles définitions ?
  - 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

# PROBLEMES POSES PAR LA DETERMINATION DES POSOLOGIES EN ANTIBIOTHERAPIE

## *La « recherche de dose » lors du développement du médicament*

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

# 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***
  - **daptomycine et bactéries à Gram +...**

## Ce que garantit l'AMM...

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

# 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*

# Tigécycline (Tygacil®)

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

# Tigécycline (Tygacil®)

- dérivé de la minocycline
- spectre large anti G+/G-
- bactériostatique
  - activité sur souches tétra-R
  - activité sur SARM, GISA, PRSp et VRE
  - Activité anti Gram - variable

**Intérêt à documenter +++**

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

Babinchak et al., CID 2005

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

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

1/3

# Résultats tigécycline IIA

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

# Tigécycline (Tygacil®)

- Les données sur l'utilisation de la tigécycline dans le traitement des infections chez les patients avec des maladies sous-jacentes sévères sont limitées :
  - pb +++ de la définition des IIA "*compliquées*"
  - France vs autres pays
- L'efficacité chez des patients ayant une bactériémie concomitante n'a pas été étudiée
- L'efficacité de la monothérapie chez des malades sévères n'a pas été établie
- Souches bactériennes résistantes aux antibiotiques "usuels" ?

# Tygacil® (ou autres) : ou chercher l'information ?

- Dans l'AMM (cf. le Vidal !) et dans les avis de la Commission d'AMM (AFSSAPS : [//www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr))
- Dans les avis de la Commission de transparence (HAS : [//www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr))
- Dans les EPAR de l'EMEA ([//www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu))



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)

« Le score APACHE II moyen a été de 6 et seulement 4% des patients avaient un score APACHE II > 15, ce qui correspond en effet à un faible niveau de gravité. Les patients ayant une pathologie sous-jacente sévère... étaient en nombre limité. Par conséquent, les données disponibles ne permettent pas de situer de façon adéquate cette spécialité dans la prise en charge des infections sévères et/ou dues à des bactéries résistantes... Un impact négatif ne peut être écarté... Il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour Tygacil dans ces indications... La place de Tygacil est à l'heure actuelle difficile à préciser... »

# Lipopeptides : daptomycine (Cubicin®)

- activité bactéricide sur SARM, SERM, GISA, PRSp, et VRE
- Bactéricidie dose-dépendante (C<sub>max</sub> et ASC)
- forte fixation protéique
- 1 inj. /24h = 4mg/kg
- Élimination rénale / adaptation ?
- AMM : indications limitées
  - infections cPPM
  - Tolérance musculaire ? (CPK)

Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia  
and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*

Fowler VG et al., NEJM, 2006; 355: 653-65

"Daptomycin is not inferior to standard therapy for *S. aureus*  
bacteremia and right-sided endocarditis"

QUESTIONS	Dapto	standard therapy
Open label study	124	122
Dapto 6mg/kg	19	16
Dg ?	45	44
Standard therapy ?	Success MITT 53/120	58/115
Abt levels ?	Success MRSA 44.4%	31.8% *
AEs	Success MSSA 44.6%	48.6%
	Microb. failure 19 (6 with ↑ MIC)	11

# Quels progrès ? Quelles solutions ?

- Transparence et publicité des avis
- Enregistrement des essais
- Accompagnement des développements
- Essais ciblés, éventuellement ouverts/NC
- Statut particulier du médicament
- Valorisation
- Essais post-marketing

*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

SOUNDING BOARD

**Reform of Drug Regulation —  
Beyond an Independent Drug-Safety Board**

Wayne A. Ray, Ph.D., and C. Michael Stein, M.B., B.Ch.

**N Engl J Med, 2006; 354 : 194-201**

# A proposal for radical changes in the drug-approval process

Wood AJ, N Engl J Med, 2006; 355 : 618-23

- Données de sécurité à long terme
- Essais de confirmation post-AMM
- Critères de jugement / utilité
- Médicaments de niche, "à risque"
- Primes à l'innovation

(Maladies chroniques)

# Anti-infective research and development : problems, challenges and solutions

Lancet Infect Dis 2007; 7: 68-78

## FORUM

- *IDSA* : Bradley JS, Guidos R, Baragona S, Bartlett JG
- *The Hospital physician* : Rubinstein E, Zhanel GG
- *A primary care physician* : Tino MD
- *GSK, a major pharmaceutical C°* : Pampliano DL
- *Cubist, a small pharmaceutical C°, focusing on hospital infections* : Tally F, Tipimani P
- *Small pharmaceutical C° approaches to community infections* : Tillotson GS
- *Former US FDA scientist* : Powers JH
- *Bad bugs still need drugs* : Tillotson GS