

Essais cliniques et antibiotiques

**une histoire dont les avatars sont loin
d'être aboutis.**

François Trémolières, Robert Cohen, Rémy Gauzit.

Avatar : métamorphose
mésaventure

Essais cliniques et antibiotiques une histoire en 4 époques

- 1^{ère} époque : Le temps du cas clinique
1940 -1960
- 2^{ème} époque : Le temps du tâtonnement
1960 – 1985
- 3^{ème} époque : Le temps de la rigueur méthodologique
à partir de 1985
- 4^{ème} époque : Le temps du doute
Depuis 2000

Première époque

Au début tout est simple les comparaisons se font versus "rien".

mise en évidence simple d'une efficacité

– Pénicilline : cinq septicémies à staphylocoque

The Lancet août 1941

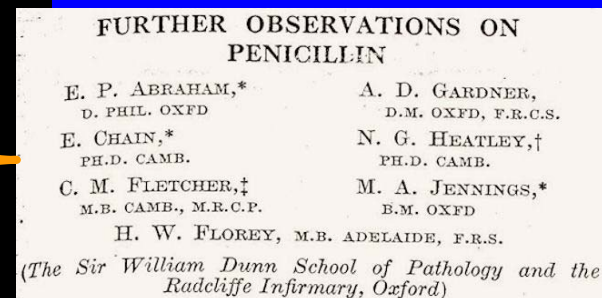
– Pénicilline : une septicémie à streptocoque

First use of Penicillin in the United States

Fulton JF. Diary, 18, pp9-22, March 1942

– Streptomycine : The use of streptomycin in acute miliary tuberculosis; report of a case.

Thompson JL Med Ann Dist Columbia. June 1946



Il suffit d'une seule bonne observation
pour être convaincu de l'activité clinique
d'un nouvel antibiotique

-:-:-:-:-

Y. CHABBERT & J.F. ACAR

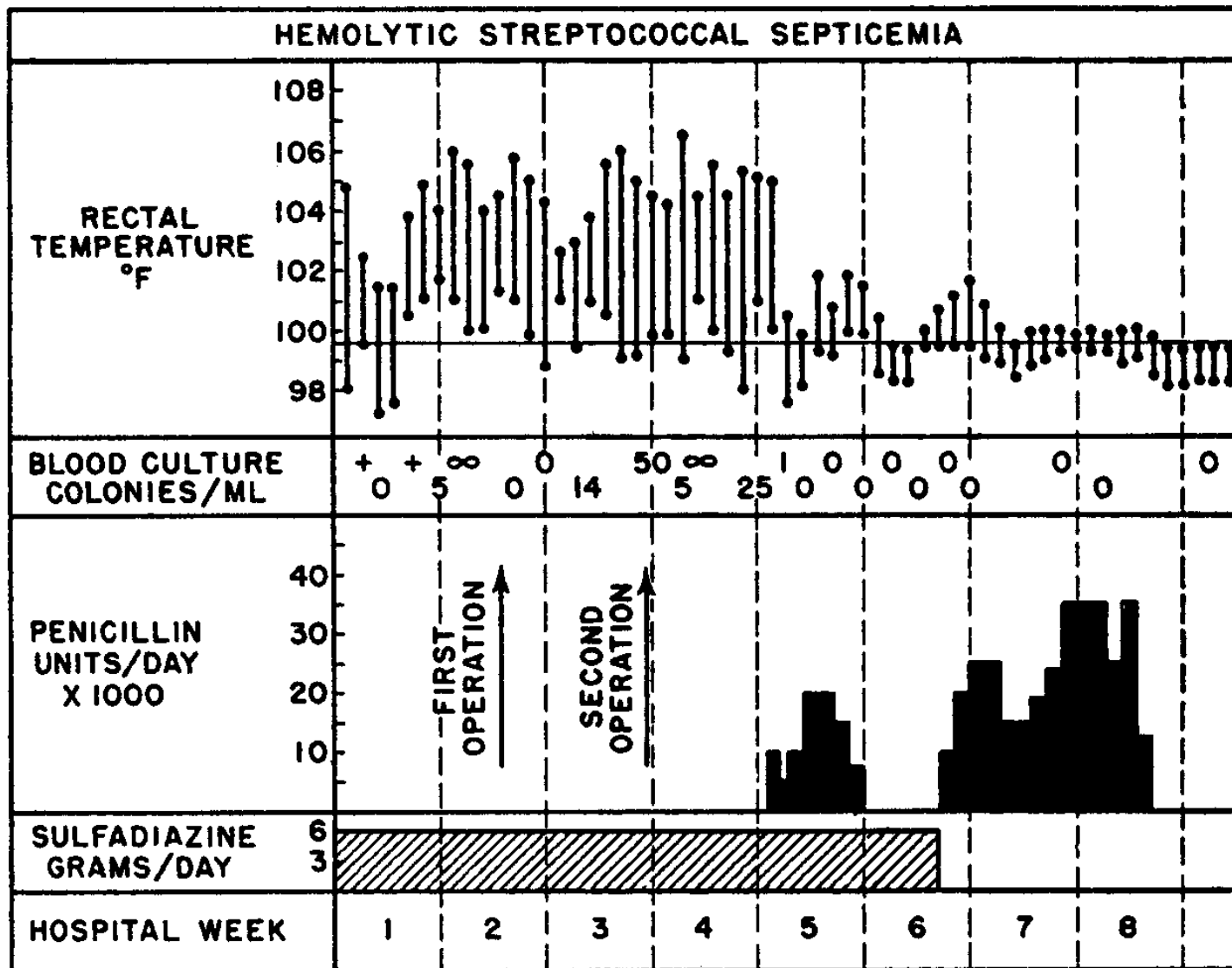


Figure 50-1. First clinical trial of penicillin in the United States: penicillin therapy of beta-hemolytic streptococcal septicemia.

Deuxième époque

Avec le temps tout se complique

- outre la démonstration d'efficacité d'une nouvelle molécule,
- il faut montrer qu'elle fait :
 - aussi bien = analyse d'équivalence, ou plus exactement de « NON INFERIORITE ».
 - ou mieux = démontrer une différence d'activité que des molécules de référence
- "l'observation privilégiée", démonstrative devient l'exception.
- **Mais ça n'est pas si simple**



Deuxième époque

Beaucoup d'essais ne répondent pas aux questions posées

Caractéristiques de 207 essais cliniques publiés de 1969 à 1985

→ Randomisés - prospectifs	: 71 (34 %)
→ Multicentrique	: 26 (13 %)
→ Stratification à priori	: 10 (5 %)
→ Double aveugle	: 5 (2,5 %)
→ Erreur de type II décrite	: 0

[Gilbert DN - Guidelines for evaluating new antimicrobial agents. J Infect Dis. 1987 156(6):934-41.]


Deuxième époque

Beaucoup d'essais ne répondent pas aux questions posées

- **71 essais comparatifs concluent à l'absence de supériorité d'un traitement sur l'autre :**
85 % d'entre eux n'ont pas l'effectif nécessaire pour conclure
[Freiman JA. N Engl J Med. 1978, 299:690-4]
- **Sur 21 essais dans des pneumopathies communautaires**
seulement 7 (1/3) réunissaient des critères corrects de définition de pneumopathie
[JB. Vercken -Lille 18 octobre 1991].
- **Sur 49 essais dans des pneumopathies**
deux seulement permettaient une conclusion valide
[G. Beaucaire - Lille 18 octobre 1991].

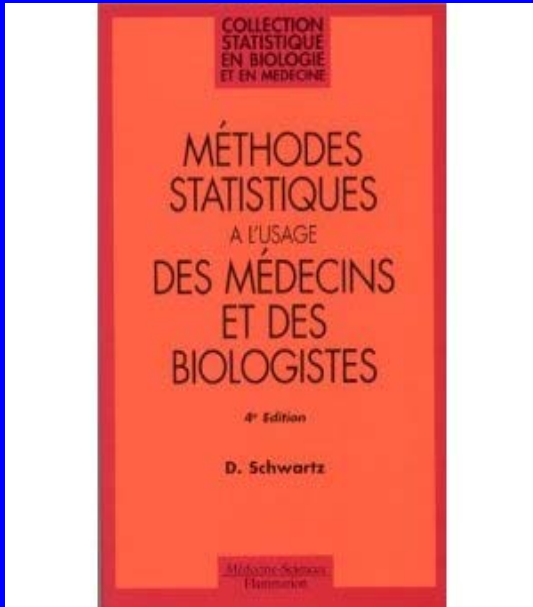
Deuxième époque

Beaucoup d'essais ne répondent pas aux questions posées

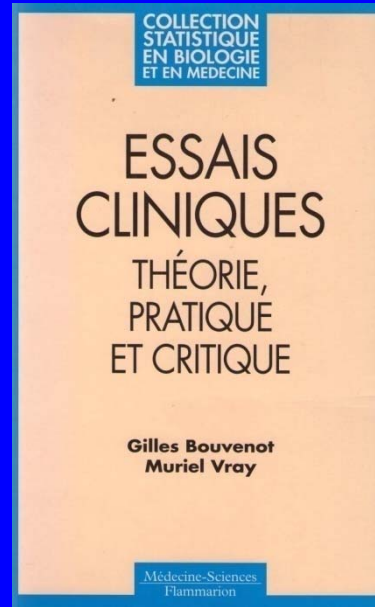
- **Dossiers d'enregistrement pour l'AMM de 8 molécules de 1989 à 1992 il y a eu 47 essais cliniques différents dont seulement 34 (72 %) sont jugés utilisables**
- **13721 patients ont été inclus dont :**
 - 5502 (42,3 %) pour des bronchites aiguës
 - 4376 (33,6 %) pour des poussées aiguës de bronchites chroniques
 - 2759 (20,1 %) pour des pneumopathies
 - au sein de ces pneumopathies il y avait 1308 patients évaluable (47,4 % des pneumopathies, et 9,5 % de l'ensemble des inclusions).
 - dont 366 pneumonies à pneumocoques (13,3 % des pneumopathies et 2,8 % des inclusions)
- **Pose la question de qualification des diagnostics inclus**
 -  **Un gros problème pour plus tard**

Troisième époque

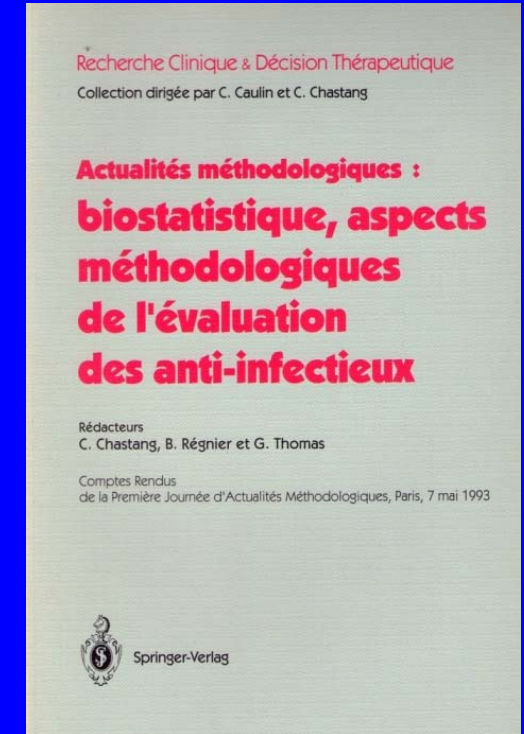
vient le temps de la rigueur méthodologique - **Formation**



1^{ère} édition 1963
4^{ème} éd en 1993



1^{ère} éd en 1994



1993

Séminaire de formation à la méthodologie
de l'évaluation clinique des médicaments
en pathologie infectieuse

9 juin 2011

Initié par C. Chastang et B Régnier
Puis par U593 (R Salamon) & CMIT
8 séminaires de 1992 à 2007

Essais cliniques & antibiotiques
F Trémolières

10

Troisième époque

vient le temps de la rigueur méthodologique - **Guidelines**

- Sept 1977 : « *Guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drugs* »
document FDA de 9 pages, - l'ancêtre
- Janv 1987 « *Les bonnes pratiques cliniques* ».
(BO du Ministère des affaires sociales et de l'emploi n°87-32 bis)
- Déc 1988 « *Loi Huriet* » JO - 22 déc 1988
- Mars 1991 « *Recommandations pour l'évaluation des antibiotiques* »
document GTA – jamais publié.
- Nov 1992 : « *Guidelines for the evaluation of anti-infective drug products* »
document FDA-IDSa = CID, 15, S1, 1-349
- Mai 1993 : « *European guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products* » ESCMID

Troisième époque

Guidelines – Le temps des agences

Guidance for Industry

Developing Antimicrobial Drugs — General Considerations for Clinical Trials

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

DIVISION OF ANTI-INFECTIVE DRUG PRODUCTS

CLINICAL DEVELOPMENT AND LABELING
OF ANTI-INFECTIVE DRUG PRODUCTS

FDA
1998
2001

EMA
2004



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 22 April 2004
CPMP/EWP/558/95 rev 1

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS
(CPMP)

NOTE FOR GUIDANCE ON EVALUATION OF MEDICINAL
PRODUCTS INDICATED FOR TREATMENT OF BACTERIAL
INFECTIONS

Guidance for Industry

Antibacterial Drug Products: Use of Noninferiority Trials to Support Approval

Débats sur le
design des
essais
2000-2010



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 27 July 2000
CPMP/EWP/482/99

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS
(CPMP)

POINTS TO CONSIDER ON SWITCHING BETWEEN SUPERIORITY
AND NON-INFERIORITY

9 juin 2011

Essais cliniques & antibiotiques
F Trémolières

12

Avec l'accession à la rigueur méthodologique On croit avoir tout compris

- Le standard indispensable *c'est l'essai contrôlé, randomisé, prospectif, comparatif, multicentrique, en double aveugle*, ayant des effectifs et des conditions de réalisation garantissant la validité statistique des résultats.
- Or succès habituellement > à 90% = démontrer pour une nouvelle molécule une supériorité en termes d'efficacité relève de l'impossible.
- S'impose alors, l'essai d'équivalence, ou plus exactement l'essai de non infériorité.
- *Cet énorme progrès méthodologique* est à l'origine d'un véritable drame pour le développement des antibiotiques.
- Démontrer que la nouvelle merveilleuse molécule est « non inférieure » à la de référence [de 40 ans d'âge] est une catastrophe pour le nouvel antibiotique.
- La commission de transparence ne peut accorder d'ASMR (niveau 5), ce qui devrait conduire à un prix inférieur au produit de référence.
- Et de toute façon (hors promotion commerciale souvent discutable), sur quels arguments imposer de nouvelles molécules
 - qui ne font pas mieux que les précédentes
 - dont les effets indésirables sur le long terme sont moins bien connus
 - dont l'impact sur l'évolution des résistances n'apparaîtra que plus tard

Débat conflictuel entre évaluateurs de terrain et industriels

- **Diagnostics aussi ciblé que possible avec stratification explicite suivant la gravité pour les premiers.**
- **Indications larges permettant des administrations empiriques dans des infections très diverses, sans diagnostic précis pour les second**

- ❑ **L'hétérogénéité des infections incluses : un problème majeur**
 - **Respiratoires (ensemble des LRTI)**
 - **Urinaires (ensemble des UTI)**
 - **Peau et parties molles (ensemble des SSTI)**
 - **Intra-abdominales (ensemble des IAI)**

- ❑ **Confusion du terme « compliqué » - en cours d'abandon**

- ❑ **Critères d'évaluation souvent mal définis et surtout mal suivis**

La décennie 90 se termine sur une catastrophe
Fin des illusions
Le miracle antibiotique appartient-il au passé ?

- **La seule DCI à avoir trouvé une vraie place (et avec combien de mal, de temps, et un début d'évaluation vers 1986)**
est l'association pipéracilline-tazobactam,
la seule qui soit générique
- **Aztréonam, céfépime, cefpirome connaîtront une survie délicate**
- **Isépamicine, synercid®, iront au tapis**
- **Les quinolones antipneumococciques ont subi le crash que l'on sait.**

La décennie 2000 est celle des malentendus :

- **Quatre commercialisations, en France de 2001 à 2008**
 - » Linézolide
 - » Daptomycine
 - » Tigécycline
 - » Doripénem
- **En 2011 une quinzaine de molécules sont en développement active sur des BMR**
 - » Principalement sur de Gram +
 - » Plus difficilement sur les Gram -
- **mais avec une grande ambigüité des essais**
 - **Proposer des molécules actives sur des pathogènes classés comme BMR**
 - **Mais avec des indications larges dans des infections où ces BMR ne représentent qu'un effectif réduit**
 - **Et une validation où ni l'efficacité sur ces BMR, ni chez des malades graves n'est vraiment démontrée.**
 - **Est contre performant, alors qu'on doit s'orienter vers de nouveaux antibiotiques réservés au seul traitement d'infections à BMR documentées.**
- **Les RCP de nos nouveaux antibiotiques comportent trop de « réserves » sur des problèmes mal documentés lors de l'enregistrement.**

On attend des futurs antibiotiques

- Une limitation de l'emploi aux seules BMR
 - Une démonstration adéquate, lors de l'enregistrement sur l'efficacité pour le traitement d'infections graves à BMR.
 - Eviter les situations où la prescription du nouvel antibiotique se ferait par « désespoir »,
 - voire serait même une perte de chance
 - On aborde des situations où
 - **La monothérapie habituelle des essais peut être inopportune**
 - **Il faut donc inventer de nouveaux essais de « stratégies thérapeutiques »**
 - **Souvent non comparatifs et plus descriptif; où la validation statistique est moins satisfaisante.**
- = Crime de lèse-méthodologiste statisticien**

Travailler sur

- **Validation présomptive de l'efficacité sur des pré requis pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et de la relation PK/PD mieux utilisés.**
- **Des modèles animaux adaptés doivent être réhabilités avec trois objectifs :**
 - **démontrer l'efficacité dans des infections à germe sensible,**
 - **orientations sur l'efficacité in vivo dans des infections à germe résistant,**
 - **contribuer à déterminer les doses efficaces.**
- **Les infections incluses dans un essai devraient au mieux cibler un diagnostic précis, et des pathogènes résistants.**
- **Ça veut dire qu'il faut si besoin organiser des essais, avec de petits effectifs, au diagnostic clinique et microbiologique excellent ;**
- **L'essai comparatif doit dans certains cas être abandonné**

Plusieurs réflexions sont en cours

Workshop Stockholm - 17 septembre 2009



Preparing for the Swedish
Presidency of the EU

1 July – 31 December 2009

Ministry of Health and Social Affairs, Sweden

ANNOUNCEMENT

Innovative Incentives for Effective Antibacterials

17 September 2009 in Stockholm, Sweden



TECHNICAL REPORT

The bacterial challenge: time to react

A call to narrow the gap between
multidrug-resistant bacteria in the EU and
the development of new antibacterial agents

Avec trois ateliers

1. Regulatory possibilities to enhance the development, approval procedure and availability of new antibacterials .
2. Financial and legislative options.
3. Research strategies towards new drugs targets and compounds for treating bacterial infections as well as new diagnostic tools.

Plusieurs réflexions sont en cours

Workshop « Avenir des antibiotiques » - SPILF

Paris le 9 octobre 2009

Avec quatre ateliers

1. Sauvegarder de “vieilles molécules” menacées de disparition
2. Nouvelles méthodes d'évaluation des antibiotiques destinés au traitement d'infections graves à bactéries résistantes.
3. Optimiser les procédures de diagnostic pour limiter les traitements inutiles
4. Incitations permettant de relancer la recherche et le développement de nouvelles molécules



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Médecine et maladies infectieuses 40 (2010) 129–134

**Médecine et
maladies infectieuses**

Mise au point

Save antibiotics. What can be done to prevent a forecasted disaster!
Suggestions to promote the development of new antibiotics[☆]

*Sauver les antibiotiques ! Que faire pour prévenir un désastre annoncé : propositions
pour favoriser le développement de nouveaux antibiotiques*

F. Trémolières^{a,*}, R. Cohen^b, R. Gauzit^c, D. Vittecoq^d, J.-P. Stahl^e

F Trémolières

Et une révision en cours

workshop on antibacterials - Londres

7 & 8 février 2011

Avec quatre sessions

1. Non-inferiority studies and indication-specific primary endpoints [HAP/VAP & cSSTI]
2. Superiority studies: Placebo-controlled and active controlled [AOM, ABS, AECB]
3. *Evaluating new agents for rare and/or MDR pathogens, possible study designs and possible scenarios depending on total spectrum and indications granted/sought*
4. Consideration of some other specific indications [bacteraemia]



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 February 2010
CPMP/EWP/558/95 rev 2
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on the Evaluation of Medicinal Products
indicated for Treatment of Bacterial Infections

Draft



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 March 2011
EMA/257659/2011
Human Medicines Development and Evaluation

Workshop on antibacterials

Report of the workshop

Workshop held on 7-8 February 2011 at the European Medicines Agency, London



7 Westferry Circus • Canary Wharf • London E14 4HB • United Kingdom
Telephone +44 (0)20 7418 8400 Facsimile +44 (0)20 7418 8420
E-mail info@ema.europa.eu Website www.ema.europa.eu

An agency of the European Union



© European Medicines Agency, 2011. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

9 juin 2011

F Trémolières

21

En guise de conclusion

Pour que les antibiotiques aient un avenir il faut changer les modalités d'évaluation des nouveautés

Un accord est indispensable entre 3 partenaires

- **Les évaluateurs/utilisateurs qui en ont compris la nécessité**
- **Les agences en train d'élaborer de nouvelles recommandations – vont-elles aboutir ?**
- **Les industriels qui sont peut être les plus réfractaires au changement.**