

Numero unique de document : GT09201313

Date document : 20/06/2013

Direction : INFHEP

Pôle : Maladies Infectieuses

Personne en charge : Nathalie Morgensztejn

## GT MEDICAMENTS DES MALADIES INFECTIEUSES – N° 1

Séance du 20 Juin 2013 de 14 h à 17 h 30 en salle A014

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
ANTONINI Teresa	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
BARDOU Marc	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
BARRE Jérôme	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DELLA VALLE Christine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DOLLFUS Catherine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ESCAUT Lélia	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
IMBERT Christine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
IMBERT-MARCILLE Berthe-Marie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
KOUZAN Serge	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LE FAOU Alain	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MAZUE Guy	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
OFFENSTADT Georges	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ROZENBAUM Willy	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SELLIER Pierre	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
TAYLOR Patricia	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VITTECOQ Daniel	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PATEY Olivier	Expert Auditionné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DUBLANCHET Alain	Expert Auditionné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DEBARBIEUX Laurent	Expert Auditionné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ALT-TEBACHER Martine	CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MULLER Charlotte	CRPV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
MAISONNEUVE Pascale	Présidente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DHANANI Alban	Directeur Adjoint INFHEP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MORGENSZTEJN Nathalie	Chef de Pôle MALINF	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BOHER Elsa	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CHAU Ingrid	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CHOULIKA Sophie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CUENOT François	Coordinateur Animation Scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
FLEURY Laurent	Chef de Pôle - DM STRAT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LABBE Dominique	Directeur Adjoint - DP BIOVAC	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LAGARDE Fabien	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PELLANNE Isabelle	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour			Non	
1.2	Adoption du CR			Non	
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1	Bacteriophages				
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	Sans objet				
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
4.1	REYATAZ (Atazanavir)				
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>				

#### Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	REYATAZ
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/> Atazanavir
Numéro de dossier NL	NL27803 / 27804 / 27805 / 34542
Horaire de passage	14:40 – 15:25

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
ALT-TEBACHER Martine					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

## Références documentaires

Voir copie jointe de la présentation qui sera faite par Martine Tebacher et Charlotte Muller du CRPV de Strasbourg sur le point concernant les cas de lithiase rénale sous Reyataz®

## Présentation de la problématique

Reyataz® (atazanavir) est un inhibiteur de protéase du VIH-1 de la classe des azapeptides. Il a obtenu une AMM en Europe en mars 2004 selon une procédure centralisée (France Etat Rapporteur).

Reyataz®, co-administré avec le ritonavir à faible dose, est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans ou plus.

Les lithiases rénales sont un effet indésirable connu avec le Reyataz et mentionné dans le RCP dans la section « effets indésirables » comme « non fréquent » et dans la section « mises en garde et précautions d'emploi »

Suite à des signalements de cas de lithiase rénale, le Centre Régional de Pharmacovigilance de Strasbourg a fait un point sur les cas de lithiases rénales sous Reyataz®, ce point sera présenté en séance par Martine Tebacher et Charlotte Muller du CRPV de Strasbourg pour apprécier la nécessité d'être plus explicite sur les messages aux prescripteurs.

<b>Question posée</b>	La question posée aux membres du groupe est de savoir comment la survenue de ce type d'effet indésirable peut être gérée en pratique en termes de prise en charge et de critère d'arrêt de traitement.
<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global	
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	
<b>Avis relatif à la question posée</b>	<p><u>Point lithiases rénales sous Reyataz®</u></p> <p>Reyataz® (atazanavir) est un inhibiteur de protéase du VIH-1 de la classe des azapeptides. Il a obtenu une AMM en Europe en mars 2004 selon une procédure centralisée.</p> <p>Reyataz®, co-administré avec le ritonavir à faible dose, est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans ou plus.</p> <p>Le Comité Technique de Pharmacovigilance a présenté un point sur les cas de lithiases rénales rapportés avec le Reyataz® en incluant les données de la base nationale de pharmacovigilance, celles de la firme ainsi que les données publiées dans la littérature.</p> <p>Au total, l'analyse des notifications a retenu un total de 207 cas de lithiases des voies urinaires, survenus dans un délai moyen de 30,5 mois et d'évolution favorable dans la grande majorité des cas. Dans quelques cas, une atteinte rénale associée a été rapportée, d'évolution le plus souvent favorable. L'analyse des calculs ou cristaux a pu être réalisée dans 81 cas et a mis en évidence de l'atazanavir dans une proportion pouvant aller jusqu'à 100% de sa composition.</p> <p>Les lithiases rénales sont un effet indésirable connu avec le Reyataz®, mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) au niveau de la section « effets indésirables » comme « peu fréquent » (<math>\geq 1/1000</math> à <math>&lt;1/100</math>) et dans la section « mises en garde et précautions d'emploi ». Cependant le RCP de Reyataz® est moins explicite que celui de Crixivan® concernant la conduite à tenir pour les médecins et les patients ainsi que sur la nécessité d'un apport hydrique adéquat et une information sur une cristallurie possible.</p> <p>Il a été admis que le laboratoire doit fournir, des données complémentaires, de</p>

	<p>pharmacocinétique à savoir la concentration urinaire d'atazanavir « boosté » par ritonavir après administration répétée et prolongée, des données concernant la cristallisation en fonction du pH ainsi que des données concernant la répercussion d'une cristallurie au long cours sur le tissu rénal. Une publication récente (De Lastours et al, 2012, J. Antimicrob Chemother) a étudié une série de 266 patients traités par inhibiteurs de protéase du VIH-1. Une cristallurie a été mise en évidence chez 8,9% des patients sous atazanavir « boosté » et 7,8% des patients sous darunavir. Aucune cristallurie n'a été mise en évidence sous lopinavir « boosté ». Tous ces cas de cristallurie ont été asymptomatiques mais posent la question des éventuelles conséquences à long terme sur le plan rénal de la cristallurie.</p> <p>L'ensemble de ces données va être remonté au niveau européen pour Reyataz® (atazanavir), sachant que la France est rapporteur pour le dossier au niveau de l'EMA, et également pour Prezista® (darunavir).</p>	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier &lt; nom &gt;</b>	BACTERIOPHAGES
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	Sans objet
Horaire de passage	15:25 – 17:30

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input checked="" type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

## Références documentaires

Sans objet

## Présentation de la problématique

La phagothérapie est l'usage de bactériophages (ou phages), virus qui possèdent la particularité de n'infecter que des bactéries. Les phages relèvent de la réglementation applicable aux médicaments.

Au regard des enjeux de santé publique, l'ANSM a prévu d'établir et de diffuser un point d'information sur les bactériophages d'ici la fin de l'année qui sera évolutif en fonction des connaissances.

L'élaboration de ce document va notamment s'appuyer sur des apports d'expertise et d'auditions.

Ainsi au cours de cette séance du Groupe de Travail sur les médicaments des maladies infectieuses, des auditions d'équipes particulièrement engagées dans la phagothérapie sont prévues pour recueillir l'état d'avancement de leurs travaux dans le but d'apprécier en particulier les enjeux en termes de développement des bactériophages.

## Question posée

### Votes

Nombre de votants sur nombre global

Nombre d'avis favorables

Nombre d'avis défavorables

Nombre d'abstention

### Avis relatif à la question posée

Compte tenu de la problématique majeure de résistance bactérienne et de la raréfaction de l'arrivée de nouveaux antibiotiques sur le marché, l'identification de pistes alternatives à l'antibiothérapie constitue une priorité. La phagothérapie étant présentée comme pouvant constituer des réponses à des situations d'impasses thérapeutiques antibiotiques, un point d'information sur les bactériophages et la phagothérapie a été effectué au Groupe de travail sur les médicaments des maladies infectieuses.

Pour mémoire, la phagothérapie est l'usage de bactériophages (ou phages), virus qui possèdent la particularité de n'infecter que des bactéries pour traiter des infections bactériennes, les avantages avancés de la phagothérapie résidant notamment en une grande spécificité, les bactériophages n'infectant que le groupe de bactéries provenant d'un isolat du patient résistant à l'antibiothérapie.

Pendant cette séance, des auditions d'équipes particulièrement engagées dans la phagothérapie ont permis de recueillir l'état d'avancement de leurs travaux et d'apprécier en particulier les enjeux en termes de développement des bactériophages.

Des questions ont pu être identifiées sur les points suivants :

-réglementation, avec questionnement en vue d'un enregistrement des bactériophages pour autorisation de mise sur le marché compte tenu de la prise en compte de la réglementation actuelle, avec interrogation sur une évolution/adaptation potentielle des textes réglementaires actuellement en vigueur,

-qualité pharmaceutique, notamment concernant les procédés de fabrication, la production « industrielle », le contrôle qualité, la stabilité et les conditions de conservation des bactériophages, les points critiques listés étant en particulier la caractérisation des phages, la maîtrise de la phase de culture, la purification, la qualité microbiologique, la stabilité du produit fini en utilisation clinique,

-rationnel sous-tendant le choix des bactériophages dans les préparations avec questionnement sur la cible bactérienne à cibler (bactérie(s) impliquée(s) dans des pathologies difficiles à traiter voire en impasse

thérapeutique : bactéries pathogènes les plus préoccupantes, bactéries les plus fréquemment rencontrées en milieu hospitalier, ...),  
 -objectifs thérapeutiques à cibler (traitement curatif, utilisation des phages en adjuvant d'une antibiothérapie, traitement prophylactique), domaines thérapeutiques à cerner,  
 -schémas d'études expérimentales avec réflexion sur l'exploitation des résultats obtenus pour une démonstration clinique,  
 -schémas d'études cliniques à envisager compte tenu des objectifs requis,  
 -évaluation de la sécurité d'emploi des bactériophages.

Il a d'ores et déjà été indiqué que les phages relèvent de la réglementation applicable aux médicaments, les industriels désireux de produire un tel traitement devant être autorisés en tant qu'établissements pharmaceutiques. Il est acté qu'il n'existe pas actuellement de recommandations européennes spécifiques sur le développement des bactériophages en termes de production, ni en termes d'exigences de démonstration non clinique et clinique, et l'application de la réglementation existante relative aux médicaments n'est pas totalement adaptée au développement industriel de phages compte tenu de spécificités.

Cette situation actuelle avec l'identification de ces questionnements compte tenu d'une analyse déjà engagée par l'ANSM, renforce l'Agence dans la poursuite de ses réflexions considérant la nécessité de travaux complémentaires, envisageant la contribution d'autres auditions et l'apport d'expertises additionnelles. Des échanges avec d'autres Autorités de santé, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et la Commission Européenne vont en outre être considérés.

Ce point d'information ne constitue qu'une étape d'un travail sur la phagothérapie, l'ANSM prévoyant de diffuser un document général d'information sur cette thématique aux environs de la fin de l'année 2013.

<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>