

Les nouveaux antibiotiques respiratoires: pour quoi et pour qui ?

Dr Y. Van Laethem (ULB)

Prof. P. Tulkens (UCL)

Séminaire de Pathologie Infectieuse

UCL / St Luc

31 octobre 2002

Qui sommes nous ?

Membres de

- l'ancienne *Commission de Transparence* et de la nouvelle *Commission de Remboursement des Médicaments* (CRM/CGT)
- la Commission de Coordination de la Politique Antibiotique (BAPCOC)

- du "Belgian Sanford Guide for Infectious Diseases"

- du groupe de travail "sensibilisation"
(Ministère de la Santé Publique)

- de l' "*International Advisory Board Respiratory Infections*" de Bayer International
- de l' "*Infectious Diseases Advisory Board*" (GSK)

- du "Advisory Board" de Bayer-Belgium
- du "*Scientific Council*" de "*Libra Initiative*"

Qui sommes nous

Membres de

- l'ancienne *Commission de Transparence* et de la *de Remboursement des Médicaments* (CRM/CGM)
- la *Commission de Coordination de la Politique Antibiologique*

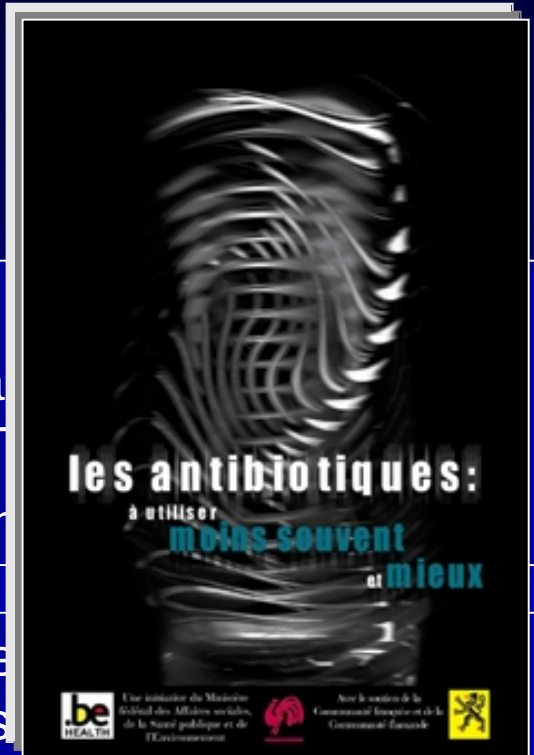


- du *Belgian Scientific Council for Infectious Diseases*

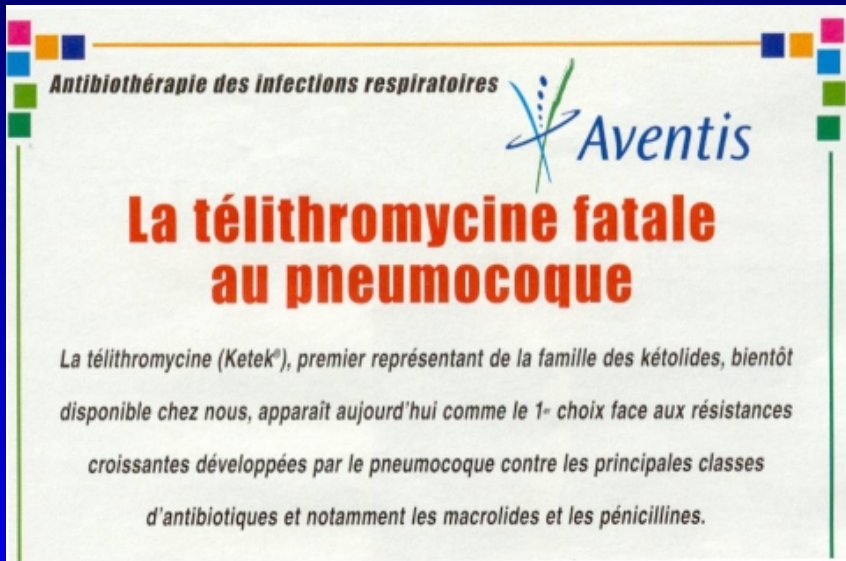
- de l'*International Board of Respiratory Medicine* de Bayer International
- de l' "*Infectious Diseases Advisory Board*" (GSK)

- du groupe "sensibilisation" (Ministère de la Santé Publique)

- du "Advisory Board" de Bayer-Belgium
- du "*Scientific Council*" de "*Libra Initiative*"



De quoi allons nous parler ?



- Le "pneumocoque killer"
- le vrai "néomacrolide"



- L'antibiotique à haute vitesse
- la fluoroquinolone "respiratoire"

Quelles ont été nos sources pour cet exposé ?

- Les bases de données publiques
(au sens large, donc y compris les brevets et les éléments publics des dossiers d'enregistrement soumis à la FDA et à EMEA)
- Les données présentées à l'appui de la demande de remboursement en Belgique (ancienne *Commission de Transparence*) *
- les recommandations de bonne pratique
 - publiques (INAMI / Ministère de la Santé Publique)
 - de groupes d'experts belges (IDAB/Sanford belge)

* avec l'autorisation des firmes concernées

Plan de l'exposé

- Pourquoi et comment faire des nouvelles molécules ?
- Quelles sont leurs propriétés intrinsèques (FDA / EMEA) ... et dans le cadre belge !
- Quelles sont les études ayant mené à accorder le remboursement ?
- Quelles sont les informations nouvelles depuis la mise sur le marché ?
- Et les prix ?
- Vos conclusions...

Cahier de charges ...
et "discovery"

Made for the world ... but
to be used locally !

Comment les molécules se
comparent-elles avec les
standards thérapeutiques ?

Les molécules tiennent-elles
leurs promesses, ... et mieux ?

Peut-on se le payer, ou mieux,
y gagne-t-on à les employer

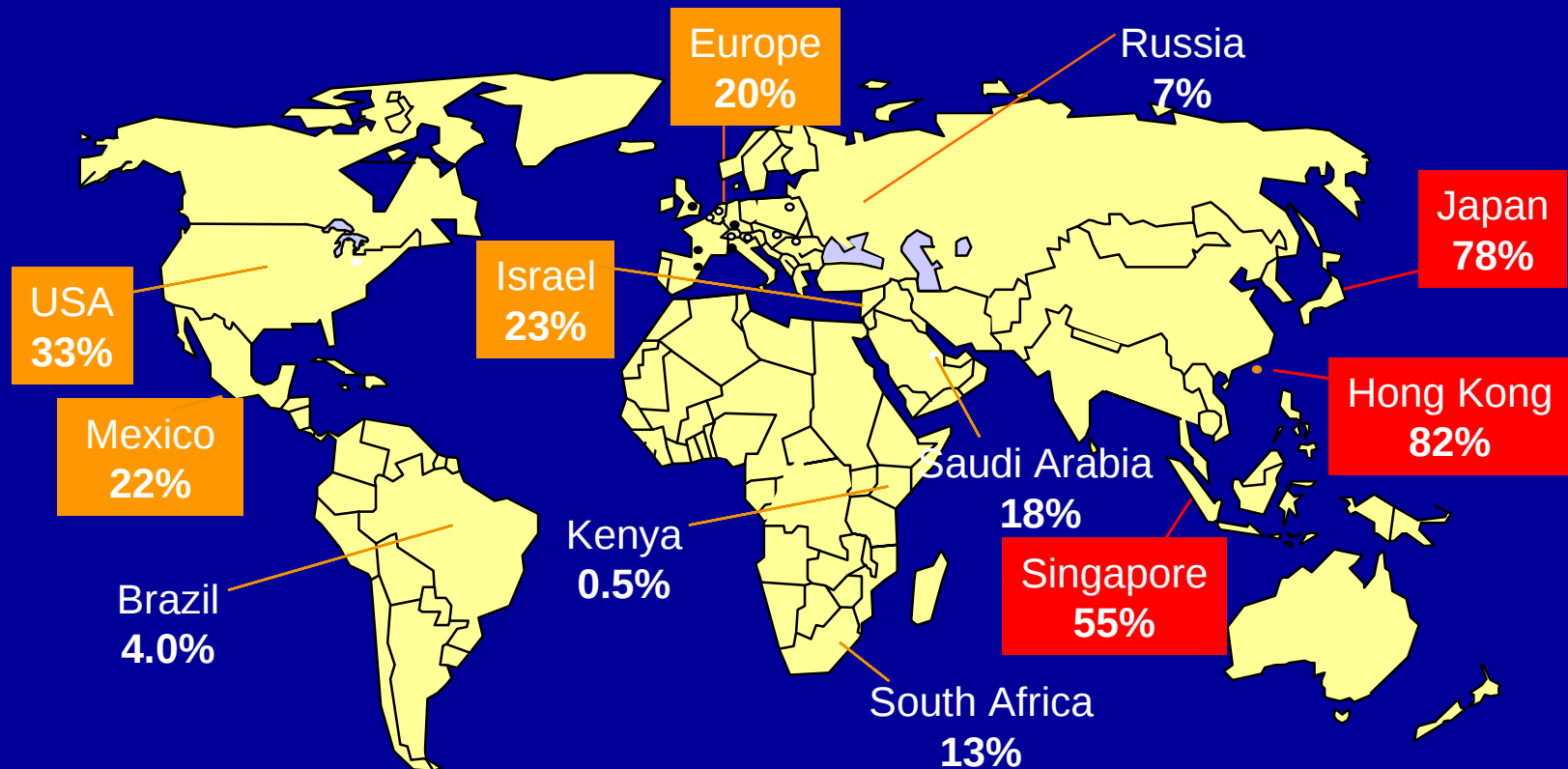
Please, DO ask questions...

Discovery

- Télithromycin:
 - the “pneumococcal killer” macrolide
- Moxifloxacin:
 - the true and safe “respiratory fluoroquinolone”

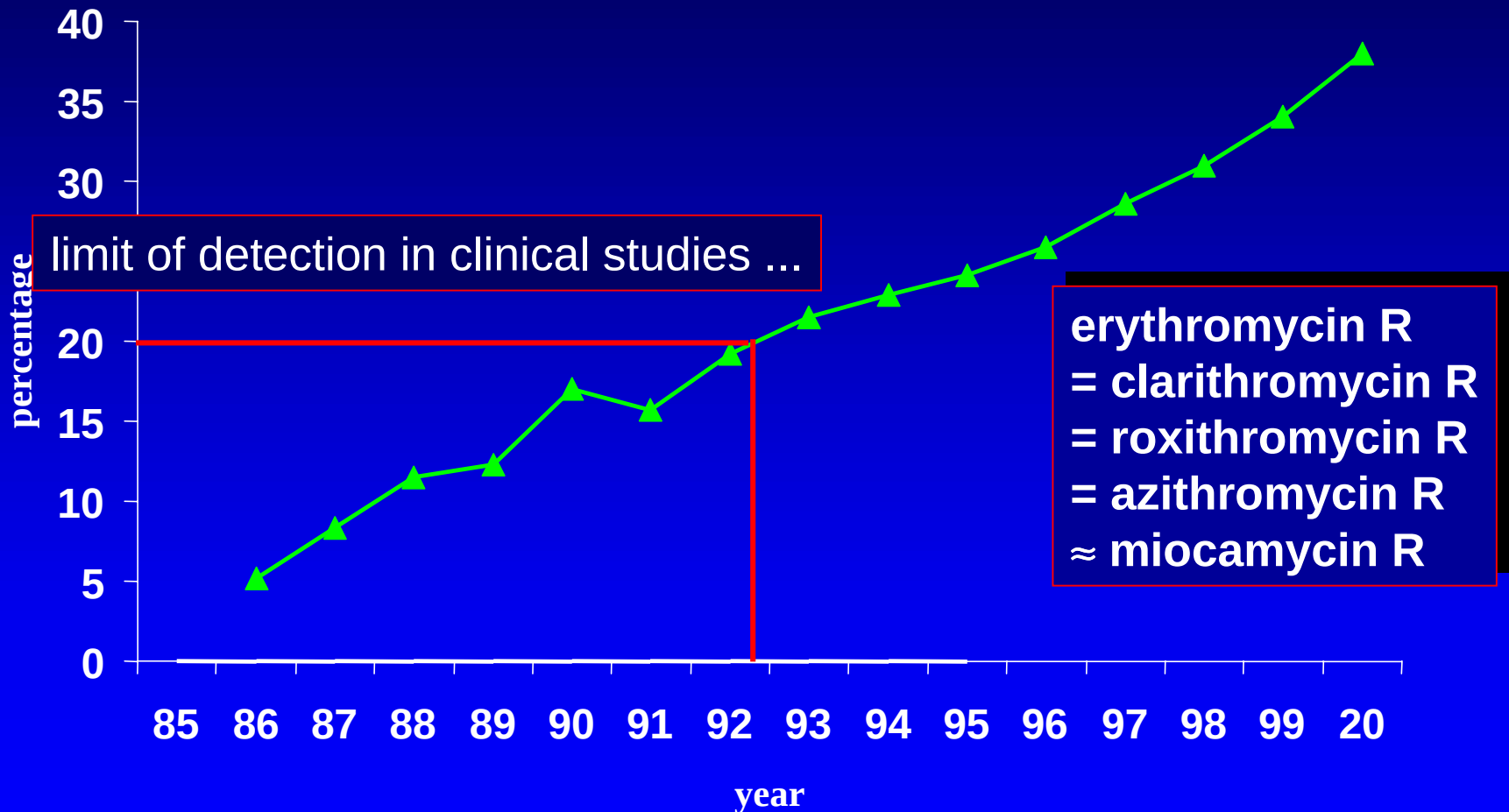
Why a new “pneumococcal killer” macrolide ?

Resistance of penumococci TO ERYTHROMYCIN
as defined as erythromycin MIC $\geq 1\text{mg/L}$



The Alexander Project 1999:
S. pneumoniae: Macrolide Resistance

Evolution of *S. pneumoniae* resistance to erythromycin in Belgium



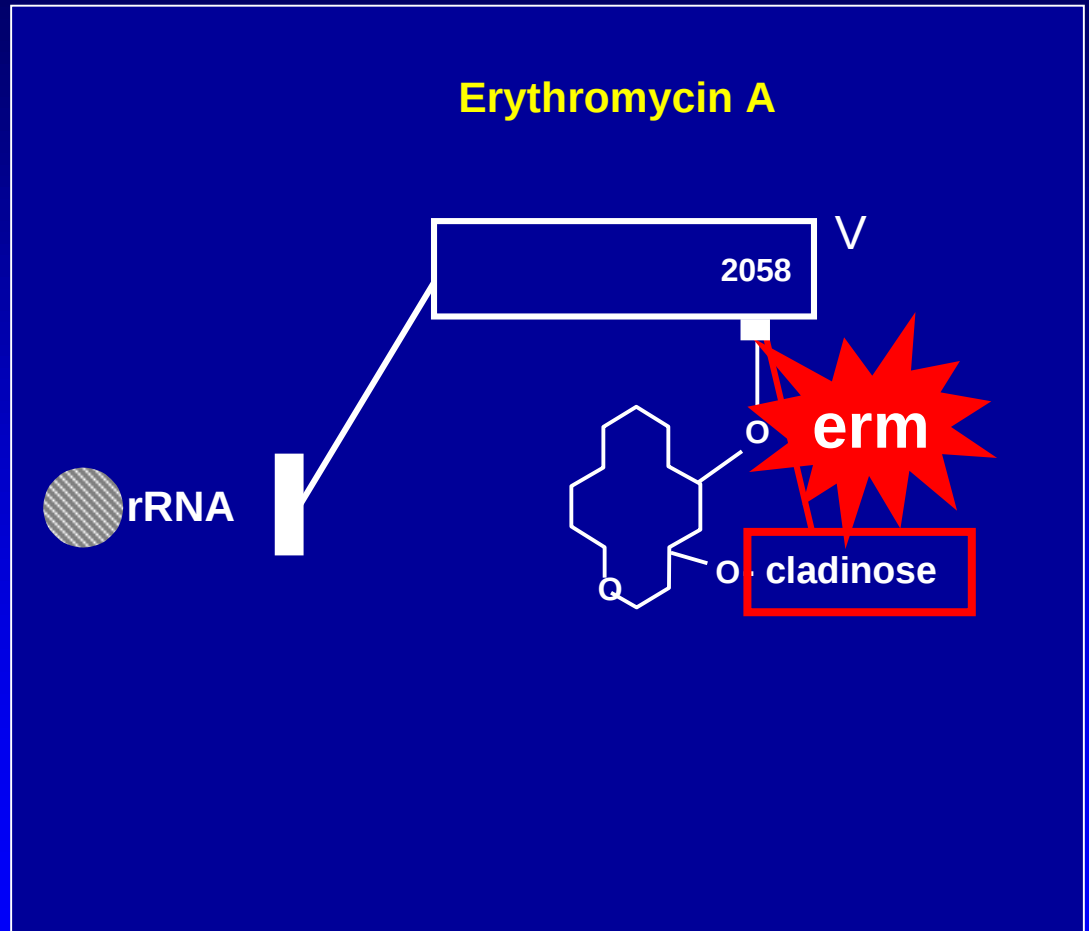
Referentielabo pneumokokken, Leuven, 2000

En route to a macrolide active against erythromycin-resistant pneumococci ...

- narbomycin
 - ➔ “weak” macrolide, **BUT**
 - ➔ **same** activity on E^S and E^R *S. pneum.*
- RU 64004
 - ➔ more active “narbomycin”
- telithromycin
 - ➔ optimized RU 64004

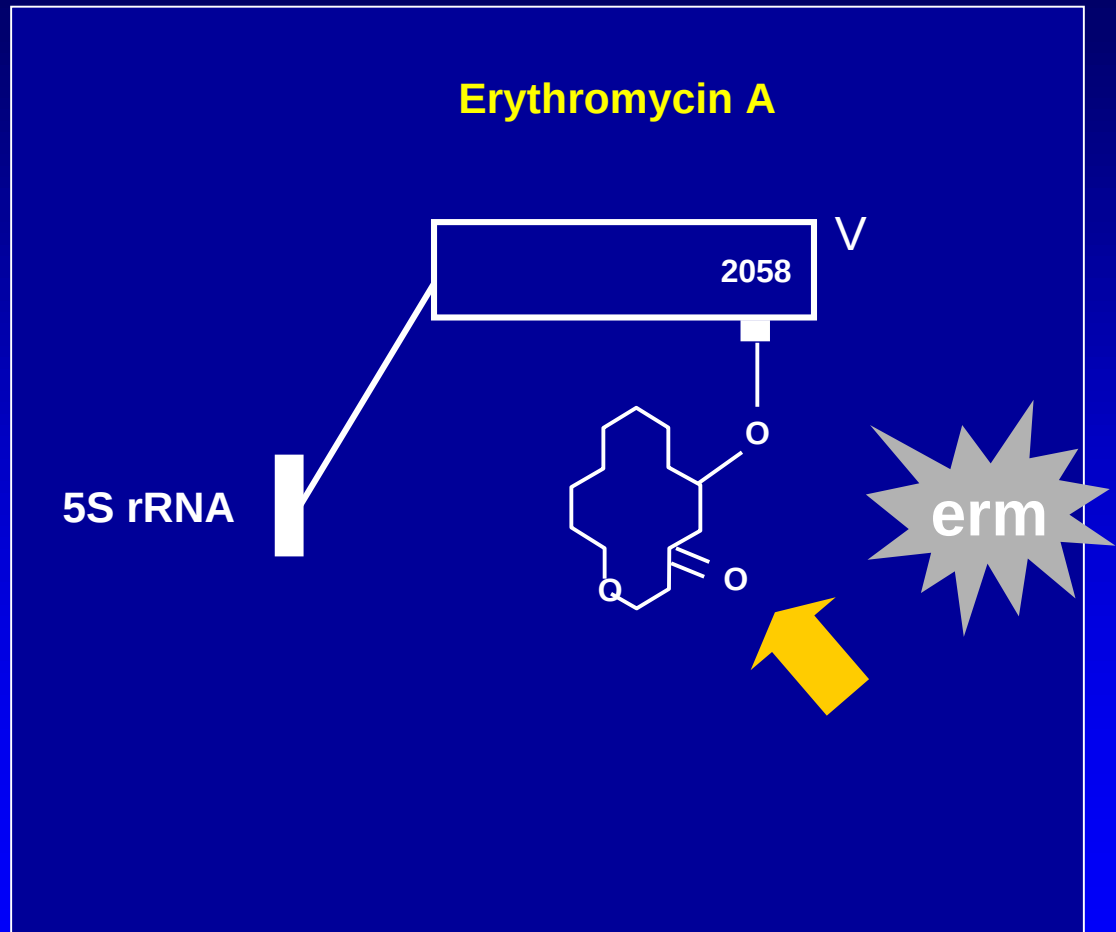
How does erythromycin act ... and fail in pneumococci ...

- Erythromycin inhibits protein synthesis by binding to domain V of the 50S ribosome subunit
- This binding involves the cladinose
- Erm resistance (target modification) impairs cladinose/ribosome interaction



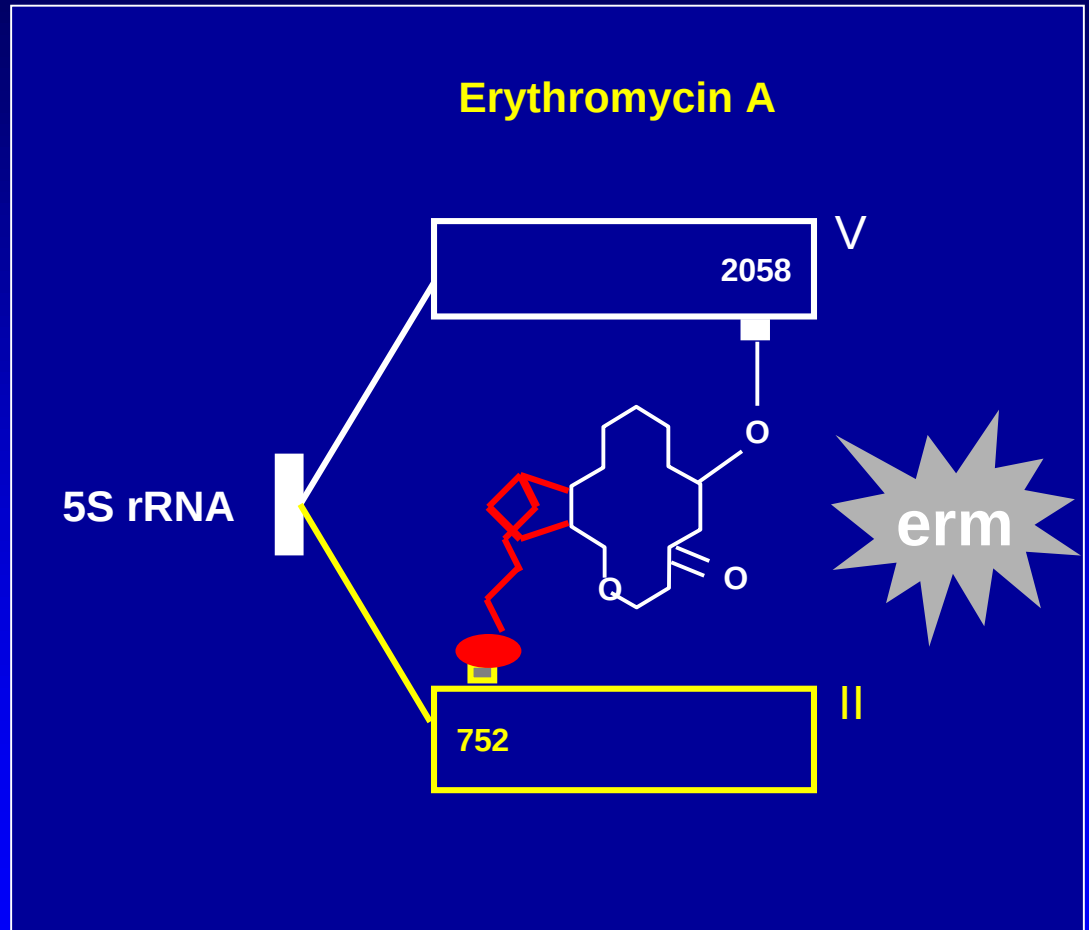
Narbomycin ...

- Narbomycin has no cladinose and is therefore a weak macrolide ...
- BUT, narbomycin is unsensitive to Erm mechanism of resistance



From narbomycin to HMR 3004 ...

- By adding a side chain in C₁₁-C₁₂, it becomes possible for narbomycin-like compounds to bind to domain II ...
- ➔ the molecule gains in activity, AND
- ➔ remains unsensitive to the Erm mechanism of resistance



Synthesis of erythromycins as bactericides. Agouridas, Constantin; Benedetti, Yannick; Chantot, Jean-Francois; Denis, Alexis; Le Martret, Odile. (Roussel-UCLAF, Fr.). Eur. Pat. Appl. (1995), 28 pp. CODEN: EPXXDW EP 676409 A1 19951011

RU 64004 / HMR 3004 : the first candidate

RU 64004 PNEUMOCOCCAL SUSCEPTIBILITY 1035

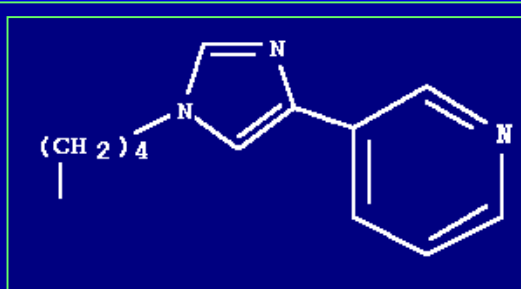
TABLE 2. Susceptibility of pneumococci to antimicrobial agents by erythromycin susceptibility

Antimicrobial and erythromycin susceptibility ^a	MIC (μ g/ml)		
	Range	50%	90%
Penicillin			
S	0.016–8.0	0.125	4.0
R	0.016–8.0	2.0	4.0
RU 64004			
S	0.004–0.06	0.016	0.016
R	0.016–2.0	0.06	0.25
Erythromycin			
S	0.004–0.25	0.06	0.06
R	1.0– $\geq$ 128.0	$\geq$ 128.0	$\geq$ 128.0

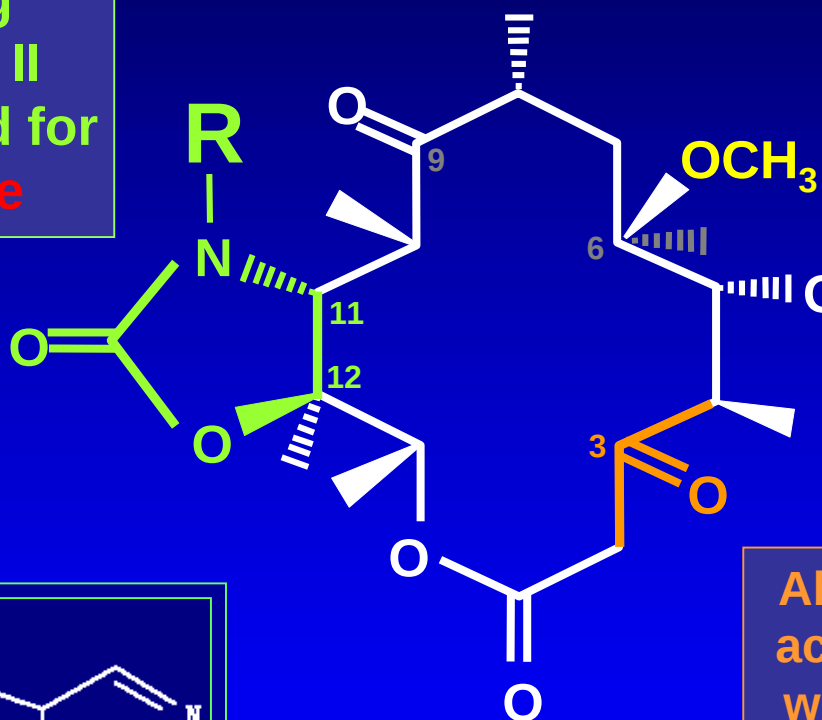
Ednie et al, AAC, 41:1033, 1997

Telithromycin (RU66647/HMR 3647): key differences with erythromycin A

Side chain for
anchoring
to domain II
(activity) and for
PK profile



-butyl-imidazolyl-pyridine



6-methoxy:
for acid stability
as in clarithromycin

D - desosamine

The molecule is also
less sensitive to the
mef efflux mechanism

Absence of cladinose for
activity against organisms
with the *erm* mechanism
of resistance

Agouridas, Constantin; Chantot, Jean-Francois; Denis, Alexis; Gouin d'Ambrieres, Solange; Le Martret, Odile. Erythromycin derivatives, their process of preparation and their use as medicaments. Eur. Pat. Appl. (1995), 32 pp. CODEN: EPXXDW EP 680967 A1 19951108 CAN 124:176809 AN 1995:997457

Activity of telithromycin vs erythromycin as observed during early studies

Le plus fréquent en Belgique

	Erythromycin	Telithromycin
<i>S. pyogenes</i> (WT) <i>(ermTR ind.)</i> <i>(ermTR const.)</i> <i>(ermB ind.)</i>  <i>(ermB const.)</i>  <i>(mef)</i>	4 0,008 >64 >64 >64 8	0.03 0.06 0.25 0.5 - 1 8 0.5
<i>S. pneumoniae</i> (WT)  <i>(ermB const.)</i> <i>(mef)</i>	0.03 >64 2	0.008 0.06 0.125

Wiedeman & Tulkens, European Conference on Antibiotic Uses in Europe, November 15-17, 2001

In vitro activity of telithromycin vs erythromycin as submitted to the FDA (April 2001)

Organism	no. of centers	no. of strains	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. pneumoniae</i>	8	2467	<0.008 - 0.12	< 0.008 - 0.25
<i>S. pyogenes</i>	6	519	<0.008 - 0.03	< 0.015 - 0.06
<i>H. influenzae</i>	5	1071	1.0 - 2.0	2.0 - 4.0
<i>M. catarrhalis</i>	4	728	0.06	0.12
<i>L. pneumophila</i>	2	76	0.015 - 0.06	0.03 - 0.12
<i>C. pneumoniae</i>	1	15	0.03 - 2	0.03 - 2
<i>M. pneumoniae</i>	1	49	0.12	0.25

Telithromycin: Main Respiratory Pathogens (North America)

	Number of centers	Number of strains	MIC range (μg/mL)
<i>S. pneumoniae</i>	8	2467	<0.008 - 0.12
<i>S. pyogenes</i>	6	519	<0.008 - 0.03
<i>H. influenzae</i>	5	1071	1.0 - 2.0
<i>M. catarrhalis</i>	4	728	0.06
<i>L. pneumophila</i>	2	76	0.015 - 0.06
<i>C. pneumoniae</i>	1	15	0.03 - 2.0
<i>M. pneumoniae</i>	1	49	0.12

Source: CDC, 2001

http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/slides/3746s_09_aventis/

Pharmacokinetics of telithromycin as submitted to the FDA (April 2001)

	800 mg (single dose)	800 mg (7 days)
$C_{\max}$ (mg/L)	1.9 (42)	2.3 (31)
C_{24h} (mg/L)	0.03 (45)	0.07 (72)
AUC_{24h} (mgxh/L)	8.3 (31)	12.5 (43)
$t_{1/2}$ (h)	7.2 (39)	9.8 (20)

The company has declared that activity of telithromycin is driven by $C_{\max}/MIC$ and by AUC_{24h}/MIC ratios

	800 mg single dose	800 mg multiple doses (7 d)
$t_{1/2}$ (h)	7.0* [5-14]	7.9* [5-14]
$C_{\max}$ (mg/L)	1.9 (42)	2.3 (31)
C_{24h} (mg/L)	0.03 (45)	0.07 (72)
AUC_{0-24h} (mgxh/L)	8.3 (31)	12.5 (43)
$t_{1/2}$ (h)	7.2 (39)	9.8 (20)

*Data are mean (SD) (median, IQR) (n)

http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/slides/3746s_09_aventis/

Pharmacodynamics of telithromycin (as based on FDA submission; april 2001)

Organism	MIC ₉₀	C _{max} /MIC _{90max}	AUC _{24h} /MIC _{90max}
S. pneumoniae	< 0.008 - 0.25	7.6	33.2
S. pyogenes	< 0.015 - 0.06	31.6	138
H. influenzae	2.0 - 4.0	0.475	2.075
M. catarrhalis	0.12	15.8	69.1
L. pneumophila	0.03 - 0.12		
C. pneumoniae	0.03 - 2		
M. pneumoniae	0.25		

Activity will be good for MIC ≤ 0.25 mg/L, but may become problematic for higher MICs

Telithromycin: Main Respiratory Pathogens (North America)				
	Number of isolates	Number of strains	MIC range (mg/L)	
			50	50
S. pneumoniae	8	2451	0.008 - 0.12	0.008 - 0.25
S. pyogenes	6	100	0.008 - 0.05	0.008 - 0.06
H. influenzae	6	1001	1.0 - 2.0	2.0 - 4.0
M. catarrhalis	6	70	0.06	0.12
L. pneumophila	6	76	0.008 - 0.06	0.008 - 0.12
C. pneumoniae*	1	11	0.008 - 2.0	0.008 - 2.0
M. pneumoniae	1	40	0.12	0.25

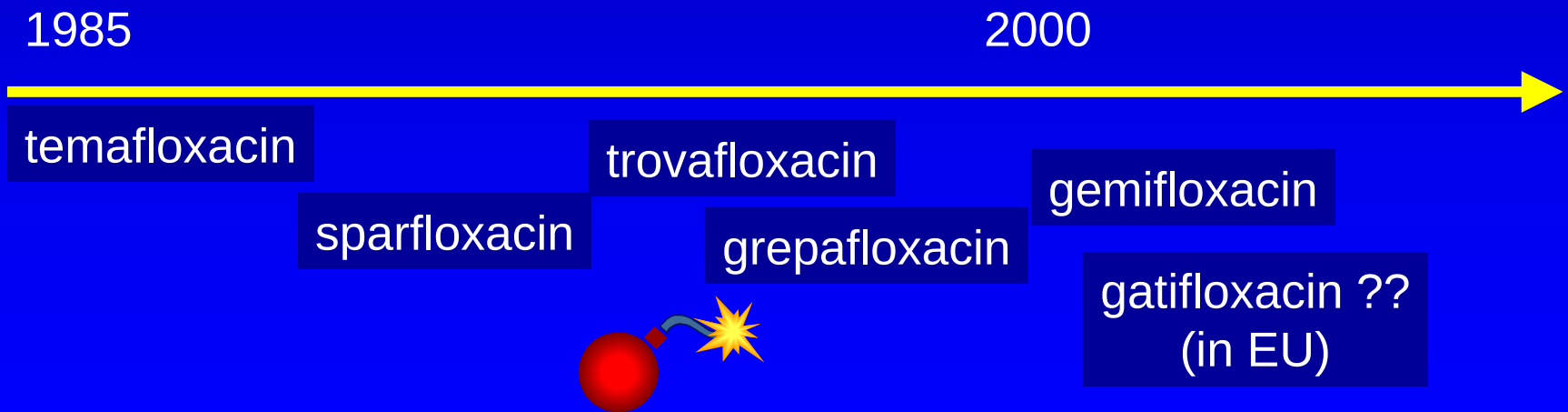
Pharmacokinetics of Oral Telithromycin in Healthy Subjects		
	300 mg single dose	300 mg multiple doses (7 d)
C _{max} (h)	1.0* [0.5-4]	1.0* [0.5-4]
C _{max} (mg/L)	3.9 (40)	2.3 (31)
C _{min} (mg/L)	0.03 (40)	0.07 (32)
AUC _{0-24h} (mg·h/L)	8.3 (31)	12.5 (40)
t _{1/2} (h)	7.2 (30)	8.8 (20)

Discovery

- Telithromycin:
 - the “pneumococcal killer” macrolide
- Moxifloxacin:
 - the true and safe “respiratory fluoroquinolone”

Fluoroquinolones: the issues ...

- 1st and 2d generation (norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, ciprofloxacin) were poorly active against *Streptococci*, and *S. pneumoniae* in particular, and therefore, did not receive indications in this area ...
- the development of “respiratory” fluoroquinolones has met with major toxicity problems ... and marketing withdrawals

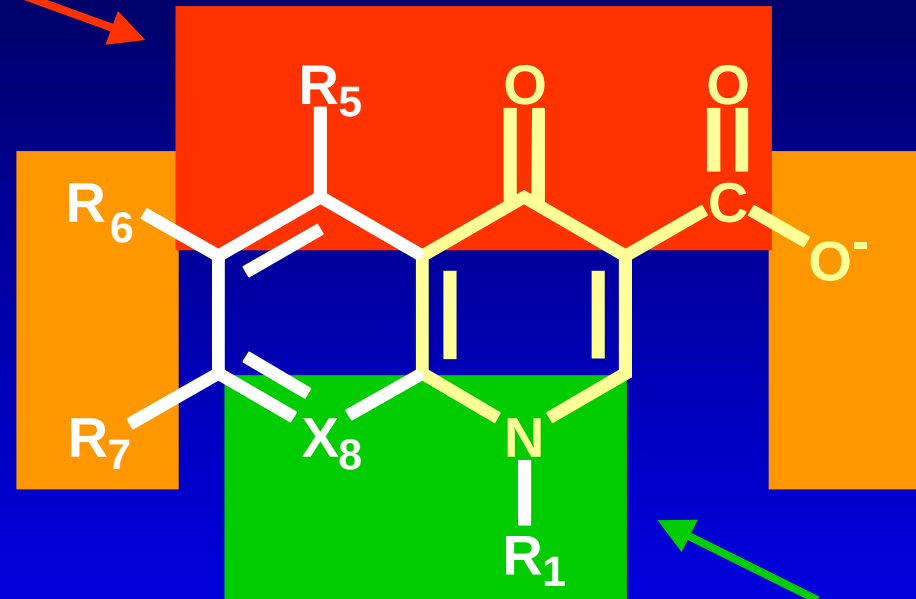


Fluorquinolones: the pharmacophore ...

BINDING TO DNA

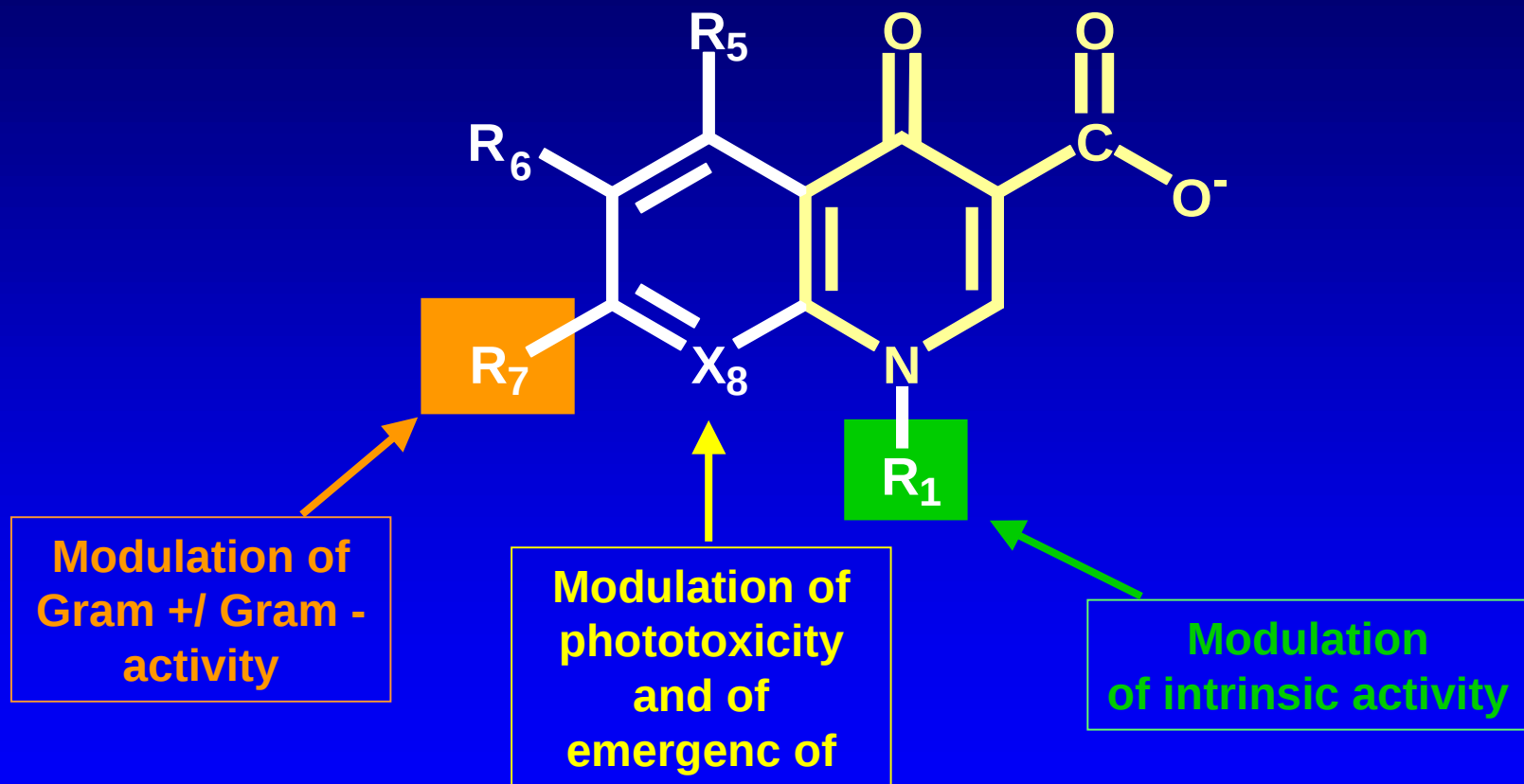
BINDING
TO
THE
ENZYME

BINDING
TO
THE
ENZYME



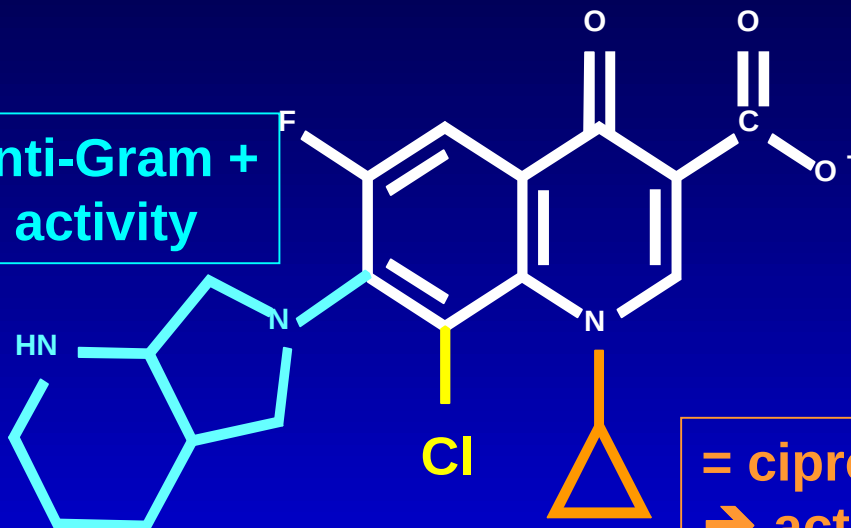
AUTO-ASSEMBLING
DOMAIN
(for stacking)

Fluorquinolones: how to improve activity and control (some) toxicity ...



Bay y3118 ...

Anti-Gram +
activity



= ciprofloxacin
→ activity

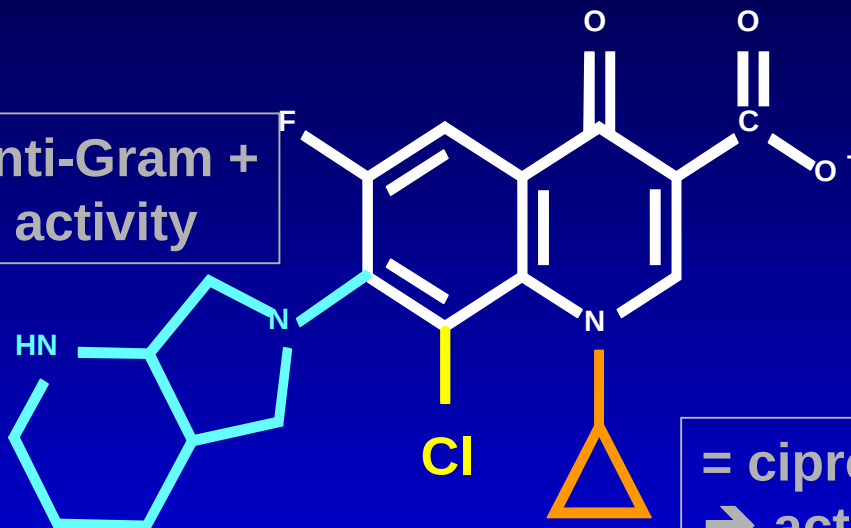
“Bay y3118 was very active against all Pen^S and Pen^R S. pneumoniae strains, with an MIC₉₀ of 0.015 mg/L”

Spangler et al., EJCMID 12:965, 1993

Bremm K D; Petersen U; Metzger K G; Endermann R In vitro evaluation of BAY Y3118, a new full-spectrum fluoroquinolone. CHEMOTHERAPY (1992), 38(6), 376-87.

Bay y3118 ...

Anti-Gram +
activity



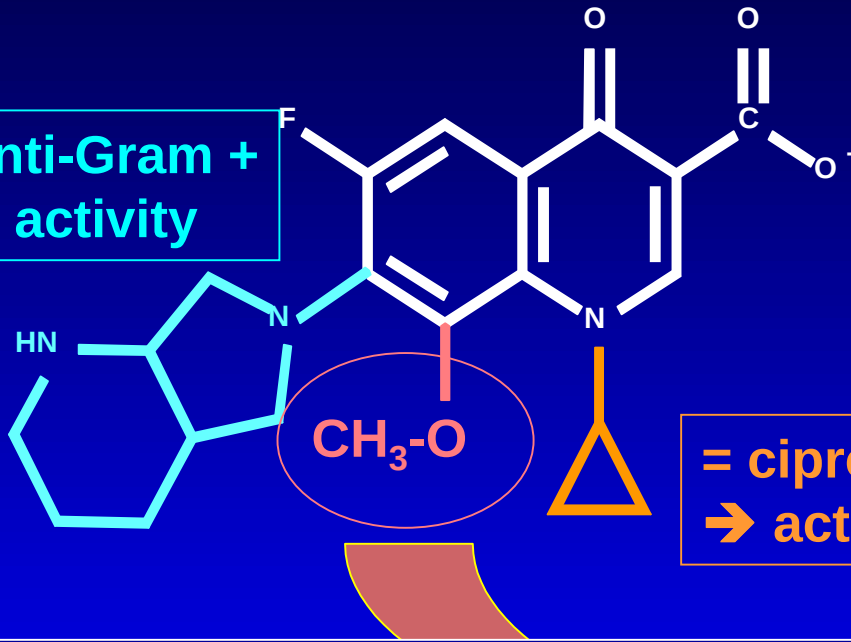
= ciprofloxacin
→ activity

But Bay y3118 was
strongly phototoxic !!!
(viz. sparfloxacin, ...)

Schmidt U; Schluter G Studies on the mechanism of
phototoxicity of BAY y 3118 and other quinolones.
ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND
BIOLOGY (1996),

Moxifloxacin (BAY 12-8039) ...

**Anti-Gram +
activity**



**= ciprofloxacin
→ activity**

Lu, Tao; Zhao, Xilin; Li, Xinying; Drlica-Wagner, Alex; Wang, Jian-Ying; Domagala, John; Drlica, Karl. Enhancement of fluoroquinolone activity by C-8 halogen and methoxy moieties: action against a gyrase resistance mutant of *Mycobacterium smegmatis* and a gyrase-topoisomerase IV double mutant of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (2001), 45(10), 2703-2709.

**This methoxy will also
decrease
the rate of emergence of
resistance**

**Moxifloxacin is Bay y3118 without
Cl to avoid phototoxicity... but with
methoxy to keep activity ...**

Petersen, Uwe; Krebs, Andreas; Schenke, Thomas; Philipps, Thomas; Grohe, Klaus; Bremm, Klaus dieter; Endermann, Rainer; Metzger, Karl Georg; Haller, Ingo. Preparation of (diazabicyclononyl)quinolones and related compounds as antibacterials. *Eur. Pat. Appl.* (1993), 68 pp. CODEN: EPXXDW EP 550903 A1 19930714 CAN 120:8616 AN 1994:8616

Moxifloxacin activity as submitted to the FDA...

In Vitro Activity of Moxifloxacin Against Key RTI Pathogens

<i>Pathogen (# of isolates)</i>	<i>Strain</i>	<i>MIC₉₀ (μ g/mL)</i>
<i>S. pneumoniae</i> (6636)	Penicillin-Susceptible	0.25
	Penicillin-Intermediate	0.25
	Penicillin-Resistant	0.25
<i>H. influenzae</i> (1892)	β -Lactamase negative	0.06
	β -Lactamase positive	0.06
<i>M. catarrhalis</i> (1203)	β -Lactamase negative	0.06
	β -Lactamase positive	0.06
Atypicals	<i>Legionella spp.</i> (149)	0.125
	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (19)	0.06
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (131)	1

NDA Data on File

Pharmacokinetics of moxifloxacin as submitted to the FDA

Variable	Day 1	Day 10
$C_{\max}$ (mg/L)	3.36	4.52
$C_{\min}$ (mg/L)	0.52	0.94
AUC (mg·h/L)	30.2	48
$t_{1/2}$ (h)	9.3	12

Sullivan et al. ECCMID, 1997

**Litterature shows that activity
of fluoroquinolones is driven
by**

- $C_{\max}/\text{MIC}$ (> 8) and by
- $\text{AUC}_{24\text{h}}/\text{MIC}$ (> 30-125)

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/99/slides/3558s1i/index.htm>

Pharmacodynamics of moxifloxacin (as based on FDA submission)

Organism	MIC ₉₀	C _{max} /MIC ₉₀	AUC _{24h} /MIC ₉₀
S. pneumoniae	0.25	16.8	120.8
H. influenzae	0.06	56	503
M. catarrhalis	0.06	56	503
L. pneumophila	0.125		
C. pneumoniae	0.06		
M. pneumoniae	1		

Activity will be good for MIC ≤ 0.5 mg/L, but may become problematic for higher MICs

Which indications in Europe ... and in Belgium * ?

- **Telithromycin:** (centralized european registration procedure)
 - *pneumonies communautaires, de gravité légère ou modérée*
 - *exacerbations aiguës des bronchites chroniques*
 - *sinusites aiguës*
 - *angines/pharyngites, dues au streptocoque β -hémolytique du groupe A, en alternative au traitement par une β -lactame, lorsque celle-ci ne peut être utilisée*
- **Moxifloxacin:** (decentralized european registration procedure)
 - *exacerbations aiguës de bronchite chronique (5 ou 10 jours)*
 - *pneumonie chez le patient non-hospitalisé (pneumonie communautaire) avec exclusion des situations graves (10 jours)*
 - *sinusite bactérienne aiguë (si diagnostiquée de façon adéquate)*

* as per the "notice scientifique"

Review of the clinical studies submitted to the Belgian "Commission de transparence"

TELITHROMYCIN

Review of the clinical studies submitted to the Belgian "Commission de transparence"

TELITHROMYCIN

Studies performed between 1997 and 1999

CAP

4 studies (1340 patients)



3 RDB

- Amoxicillin 1 g TID
- Clarithromycin 500 mg BID
- Trovafloxacin 200 mg OD

Treatment of (7) - 10 days

Inclusion criteria :

(+) Chest X-Ray



- Cough / sputum
- Fever $> 38^{\circ}\text{C}$.
- WBC $> 10.000/\text{mm}^3$

! non homogeneous severity criteria

Review of the clinical studies submitted to the Belgian "Commission de transparence"

TELITHROMYCIN

CAP

- Clinical success (D 17-21)

Telithro : 88,3 - 94,6 % / Compar : 88,5 - 94,8 % (N.S.)

- Bacteriological success (D 17 - 21)

Telithro : 89,3 - 94,1 % / Compar : 87,5 – 100 % (N.S.)

BUT : significant difference (- 15,8 %)

in favor of Trovafloxacin

(late clinical success at D 31-36)

Review of the clinical studies submitted to the Belgian "Commission de transparence"

TELITHROMYCIN

CAP

Clinical success (D 17-21)

- 90,8 % *S. pneumoniae*
- 90 % *H. parainfluenzae*
- 76,5 % *H. influenzae*
- 72,7 % *M. catarrhalis*
- 95,5 % atypical pathogens

- Few *S. pneumoniae* bacteriemia
- *S. pneumoniae* Pen ® and/or Erithro ®

82 cases

⇒ similar efficacy

? Erithro ® strains

Review of the clinical studies submitted to the Belgian "Commission de transparence"

TELITHROMYCIN

AECB

2 RDB studies : (815 patients)

- Telithro 5 days (160 - 243 patients)

OR (a) Amoxiclav 10 days 500/125 TID (160 P.)
(b) Cefuroxime axetil 10 days 500 BID (252 P.)

NB : severity criteria of (a) > (b)

⇒ - Clinical success (D 31 - 36)

Telithro : 71,1 - 82,7 % / Compar : 75 - 81,1 %

- Bacteriological success (D 31 - 36)

per patient Telithro : 57,6 - 87,9 % / Compar : 61,5 - 80 %

Review of the clinical studies submitted to the Belgian "Commission de transparence"

TELITHROMYCIN

ACUTE SINUSITIS

2 RDB studies (1.126 patients)

(+) X-Ray

And Clinical signs

<u>Regimen</u>	<u>Duration</u>	<u>Sinus puncture</u>
Telithro	5 days	All patients
Telithro	10 days	
Telithro	5 days	Selected patients
Telithro	10 days	
Amoxyclav	10 days	

Review of the clinical studies submitted to the Belgian "Commission de transparence"

TELITHROMYCIN

ACUTE SINUSITIS

- Pathogens isolated :	S. pneumoniae	28,6 %
	H. influenzae	14,5 %
	S. aureus	10,6 %
	H. catarrhalis	6,4 %

⇒ Similar clinical / bacteriological outcome

at	D 17 - 21
	D 31 - 36

Review of the clinical studies submitted to the Belgian "Commission de transparence"

TELITHROMYCIN

ACUTE BACTERIAL PHARYNGITIS

2 RDB studies

	<u>Regimen</u>	<u>Patients</u>	<u>Duration (days)</u>
①	Telithro 800 OD	198	5
	Pen V 500 TID	197	10
②	Telithro 800 OD	232	5
	Clarithro 250 BID	231	10

S. pyogenes : | 0,6 % Telithro ®
| 3,8 % Clarithro ®

Review of the clinical studies submitted to the Belgian "Commission de transparence"

TELITHROMYCIN

ACUTE BACTERIAL PHARYNGITIS

Both studies

- Similar clinical outcome
 - Similar bacteriological outcome except
 - Against Erythro ® strains (Eradicated 1/6)
 - At day 17 - 21 only (not at D 31 - 36)
 - In study ①
- ➔ with Clinical cure in 6/6

NB : in study ② :

Erythro ® strains

	<u>Bacter. Failure</u>	<u>Clinical Failure</u>
Telithro	3/5	1/5
Clarithro	4/4	2/4

Review of the clinical studies submitted to the Belgian "Commission de transparence"

TELITHROMYCIN

SIDE EFFECTS

	<u>TOTAL</u>	<u>SEVERE</u>
- Telithro	50,3 %	2,4 %
Comparators	48,6 %	2,5 %
- Telithro	5 days	47,8 %
	10 days	59,5 %
- More G.I. side effects		
with Telithro	30,8 %	
than comparators	22,6 %	

But | mild
 | similar discontinuation rate

↗ Q Tc = Clarithro

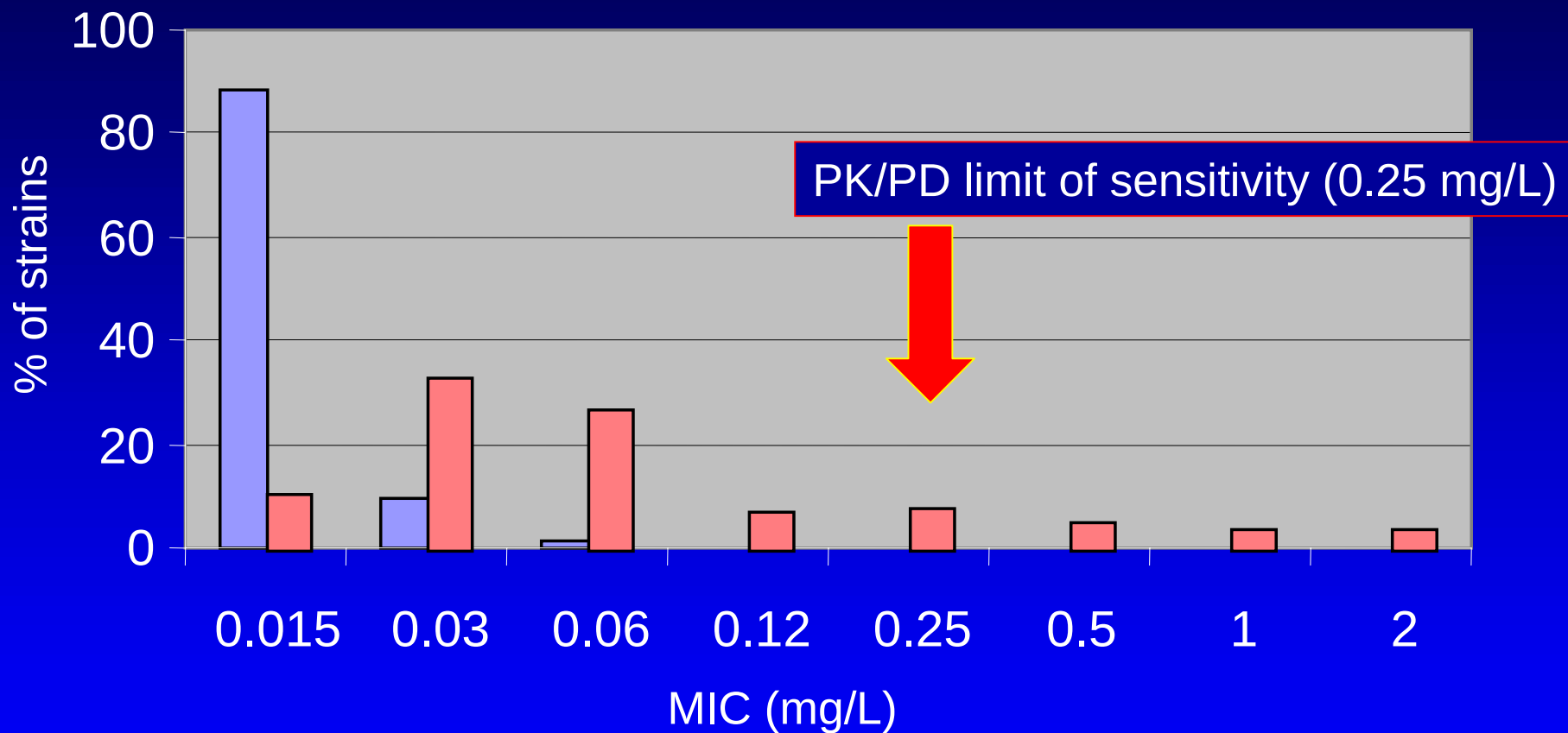
Conclusions of the "Commission de transparence" for telithromycin (1/3) *

- *La télithromycine ... présent(ent) in vitro une extension du spectre au niveau des S. pneumoniae érythromycine-résistant (dont il faudra suivre la possible apparition de résistances par un mécanisme ermB) et vis-à-vis de certains S. pyogenes.*
- *La résistance croisée avec l'érythromycine devra être suivie attentivement (La firme s'est par ailleurs engagée à faire un suivi serré du développement de résistances vis-à-vis de S.pneumoniae et S.pyogenes dans les pays de l'Union Européenne).*
- *Des résultats complémentaires concernant l'efficacité clinique de la télithromycine vis-à-vis des infections à S.pneumoniae résistant à l'érythromycine sont souhaitables.* 
- *La posologie d'administration est pratique (800 mg 1X/jour), mais n'est étayée que par peu d'arguments pharmacodynamiques.* 

* résumé et adapté

Which are the sensitivities of *S. pneumoniae* towards telithromycin in Belgium in 2000 ?

■ Ery-S ■ Ery-r



MIC₉₀ for Ery-s strains: < 0.06 ...

But MIC₉₀ for Ery-r strains: 0.25-0.5 ...

Verhaegen & Verbist, Acta Clin. Belg. 2001, 56: 351

Sensibilités selon Aventis-Belgium...

CMI 90 pour *S. pneumoniae* (1521
souches testées², PROTEKT Europe)

Antibiotique	CMI 90 (mg/l)
Télithromycine	0,06
Amoxi-clav	2
Céfuroxime	8
Clarithromycine	>32

Respiratoires acquises en communauté.

Dr C. Biéva

1. Delmée M. Louvain Méd 2000;119:S75-S81
2. Felmingham D & Reinert RR. ICAAC 2001
3. Stratton C, Barry A & Yee YC. ICAAC 2001
4. Verhaegen J & Verbist L. Acta Clinica Belgica 2001;56(6):349-353
5. Zech F. Louvain Méd 2002;121:S97-S110
6. Leclercq R. J of Infection 2002;44 (suppl A):11-16

Note... Pour le futur ...

Que demandons nous aujourd'hui aux firmes pour le remboursement de leurs nouveaux antibiotique à la CRM/CTG ?

Présentation de la pathologie

Données épidémiologiques (*suite*):

- identification ainsi que la taille de la population-cible et de la population la plus susceptible de bénéficier de la spécialité, les facteurs de risque et les co-morbidités seront détaillés.
- facteurs pronostiques en fonction des différents stades de la maladie et des groupes à risque (facteurs de risque...)
- dans le cas des anti-infectieux, les sensibilités telles qu'observées en Belgique accompagneront les autres données épidémiologiques.

Instructions aux firmes pour la
soumission d'un dossier à la CRM



Conclusions of the "Commission de transparence" for telithromycin (2/3) *

- *Dans le contexte épidémiologique belge actuel, l'indication potentielle de la molécule est*
 - *celle des pneumonies extrahospitalières du groupe 1 (individu sans facteur de co-morbidité et ne devant pas être hospitalisé) qui implique à la fois les germes atypiques et le Pneumocoque*
 - *une position de deuxième rang dans le traitement des angines streptococciques.*
- *L'indication du traitement antibiotique d'une sinusite aiguë est très débattue, comme celui des AECB ; dans ces deux situations, un pourcentage élevé d'infections liées à H. influenzae, vis-à-vis duquel la molécule est seulement modérément efficace, ne la situe pas au premier plan thérapeutique.*

* résumé et adapté

Conclusions of the "Commission de transparence" for telithromycin (3/3) *

- *Un traitement de 5 jours, tel qu'utilisé dans les AECB, les sinusites ou les pharyngites (pour lesquelles un traitement antibiotique n'est indiqué que dans certains cas spécifiques, même dans l'étiologie streptococcique), présente un avantage théorique qui n'a pas été démontré en pratique par la firme.*
- *Les effets secondaires sont ceux des macrolides, et incluent un allongement du QTC ; un suivi post-marketing de cet effet secondaire, comme celui des effets indésirables hépatiques et de problèmes de vision trouble, ont été demandés à la firme.*

* résumé et adapté

Review of the clinical studies submitted to the Belgian "Commission de transparence"

MOXIFLOXACIN

Review of the clinical studies submitted to the Belgian "Commission de transparence"

MOXIFLOXACIN

1) AECB 5 STUDIES → 4 RDB

<u>DRUG</u>	<u>REGIMEN</u>	<u>DURATION</u>	<u>N°PAT.</u>	<u>SUCCESS RATE</u>	
				<u>CLINICAL(%)</u>	<u>BACTERIO(%)</u>
MOXI	400 OD	5	322	89,1	77,4
CLARI	500 BID	7	327	88,4	62,3
MOXI	400 OD	5	143	89	89
	400 OD	10	148	91	91
CLARI	500 BID	10	129	91	85
MOXI	200 OD	10	177	91	94
	400 OD	10	170	92,4	92
CEFUR	500 BID	10	185	87	85
MOXI	400 OD	5	221	88	88
AZI	500/250 OD	5	243	88	86

Review of the clinical studies submitted to the Belgian "Commission de transparence"

MOXIFLOXACIN

1) AECB

PATHOGENS

- H. influenzae / parainfluenzae 30 - 44%
- M. catarrhalis 12 - 19%
- S. pneumoniae 10 - 31%
- S. aureus 5 - 10%

Anthonissen criteria : type I in 2/3 – 3/4 patients

⇒ similar outcome

Review of the clinical studies submitted to the Belgian "Commission de transparence"

MOXIFLOXACIN

AECEB Additional studies provided

- Open prospective US study | moxi 400mg OD/ 5 days (193 pat.)
azithro 500/250 OD / 5 days (186 pat.)

Improvement in symptoms at D3 :

- Moxi 39%	p = 0.012
- Azithro 25%	

- RDB | Moxi 5 days (227 pat.)
Levo 7 days (237 pat.)
 ⇒ Similar succes rates

- Pharmaco economic study (same regimen than 2)
improvement in productivity at work with moxi (p = 0.03)

Review of the clinical studies submitted to the Belgian "Commission de transparence"

MOXIFLOXACIN

CAP 4 STUDIES → 3 R DB - 10 d. therapy

<u>DRUG</u>	<u>REGIMEN</u>	<u>N°PAT.</u>	<u>SUCCESS RATE</u>	
			<u>CLINICAL</u> (%)	<u>BACTERIO</u> (%)
MOXI	200 OD	180	93,9	90,6
	400 OD	174	94,4	90,2
CLARI	500 BID	177	94,3	85,3
MOXI	400 OD	194	95	97
CLARI	500 BID	188	95	96
MOXI	400 OD	177	91,5	89,7
AMOXI	1000 TID	185	89,7	82,4

Review of the clinical studies submitted to the Belgian "Commission de transparence"

MOXIFLOXACIN

CAP

- Similar clinical / bacteriological outcomes

NB : - no comparative data available with FQ(s)

- epidemiology different from the Belgian situation

- C. pneumoniae 46% in one study

- S. pneumoniae Pen I/R 47% in the other one

Review of the clinical studies submitted to the Belgian "Commission de transparence"

MOXIFLOXACIN

Acute Sinusitis

7 RDB studies

(+) X-ray
Symptoms

Regimens :

- Moxifloxacin : 400mg OD / 7 - 10 days
- Comparators
 - Cefuraxetil 250mg BID / 10 days
 - Amoxiclav 500/125mg TID / 10 days
 - Trovafo 200mg OD / 10 days

⇒ similar clinical outcome 6 studies / 7
better results (against cefur) 1 study / 7

⇒ better bacteriological outcome with moxifloxacin

Review of the clinical studies submitted to the Belgian "Commission de transparence"

MOXIFLOXACIN

Side effects

	Total
Moxifloxacin	32%
Comparators	30%

NB : - ↗ QTc : 6 ± 26 msec Moxifloxacin
 1 ± 23 msec Comparators

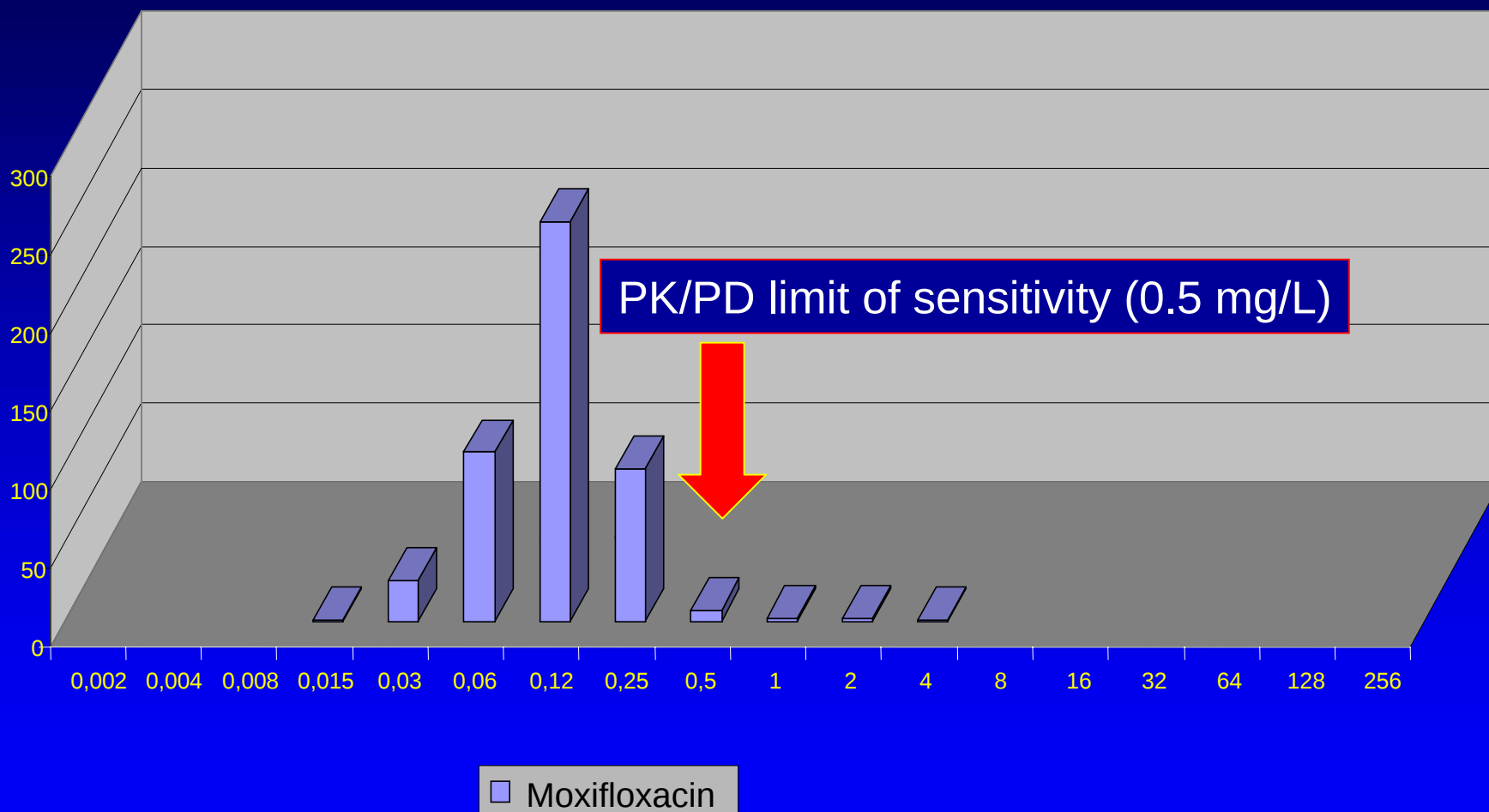
- Phototoxicity : 4 / 5189 patients

Conclusions of the "Commission de transparence" for moxifloxacin (1/2) *

- *La moxifloxacin à 400 mg une fois par jour est aussi active que*
 - *la clarithromycine (500 mg bid, 7j), le céfuroxime axetil (500 mg bid; 10j., l'amoxi-clav (500 + 125 mg tid, 7 j.) ou l'azithromycine (500 mg j1 et 250 mg J2-5) pour les EBC, et ceci pour un traitement de 5 ou 10 j.*
 - *La clarithromycine (500 mg bid; 10 j.) ou l'amoxicilline (1 g tid, 10 j.) pour la pneumonie non hospitalière (10 jours de traitement)*
 - *le céfuroxime axétil (250 mg bid, 10 j.), l'amoxi-clav. (500 + 125 mg tid, 10 j.) ou la trovafloxacin (200 mg od, 10 j.) pour la sinusite aiguë (7 à 10j.)*
- *Les propriétés pharmacocinétiques de la moxifloxacin pourraient permettre une moindre émergence de résistance*
- *les avantages potentiels de la moxifloxacin pour*
 - ***les infections causées par S. pneumoniae à sensibilité diminuée à la pénicilline***
 - ***pour le traitement empirique des pneumonies atypiques****sont en partie démontrées par les études cliniques*
.../...

* traduit, résumé et adapté du néerlandais

Which are the sensitivities of *S. pneumoniae* towards moxifloxacin in Belgium in 2002 ?



Data from J. Verhaegen et al., 2002

Conclusions of the "Commission de transparence" for moxifloxacin (1/2) *

.../...

- *Mais le dossier ne contient pas*
 - *d'études d'efficacité dans un environnement de haute résistance aux macrolides (comme c'est le cas de Belgique)*
 - *d'études comparatives avec d'autres fluoroquinolones (utilisées aujourd'hui en clinique) et avec la lévofloxacin en particulier*
- *La moxifloxacin apparaît, sur base microbiologique et pharmacocinétique, comme une molécule améliorée par rapport aux fluoroquinolones de première et de deuxième génération*
- *La place de la moxifloxacin, dans un cadre clinique et en fonction de la situation de résistance existant en Belgique, doit être précisée*
- *le risque cardiovasculaire (allongement de l'intervalle QT) doit faire l'objet d'une surveillance (pharmacovigilance).*

* traduit, résumé et adapté du néerlandais

Et qu'y a-t-il de nouveau * depuis le remboursement ?

The screenshot shows the PubMed interface. At the top, the 'PubMed' logo and 'National Library of Medicine NLM' are visible. Below the navigation bar, a search box contains the text 'telithromycin', which is circled in red. To the right of the search box are 'Go' and 'Clear' buttons. Below the search box, there are tabs for 'Limits', 'Preview/Index', 'History', 'Clipboard', and 'Details'. The 'Limits' tab is selected. Below the tabs, a yellow banner displays the applied filters: 'Limits: Publication Date from 2000 to 2002, Clinical Trial'. Below this banner, there are buttons for 'Display', 'Summary', 'Sort', 'Save', 'Text', 'Clip Add', and 'Order'. A 'Show:' section indicates '20' items per page, with 'Items 1-6 of 6' displayed. The first search result is listed with a checkbox, the authors 'Norby SR, Rabie WJ, Bacart P, Mueller O, Leroy B, Rangaraju M, Buttica-Irundayassamy E.', the title 'Efficacy of short-course therapy with the ketolide telithromycin compared with 10 days of penicillin V for the treatment of pharyngitis/tonsillitis.', the journal 'Scand J Infect Dis. 2001;33(12):883-90.', and the PMID '11868759 [PubMed - indexed for MEDLINE]'. A 'Related Art' link is visible on the right.

L'étude pharyngite du sossier soumis au remboursement est publiée...

* suivant la tradition de la Commission de transparence et de la CRM, seules les données publiées (in full) sont été prises en considération

Et qu'y a-t-il de nouveau depuis le remboursement ?

The screenshot shows a database search interface. At the top, there are tabs for 'Nucleotide', 'Protein', 'Genome', 'Structure', 'PopSet', and 'Taxonomy'. Below these, a search bar contains the text 'for moxifloxacin', which is circled in red. To the right of the search bar are 'Go' and 'Clear' buttons. Below the search bar, there are several tabs: 'Limits' (which is selected and has a checkmark), 'Preview/Index', 'History', 'Clipboard', and 'Details'. Below these tabs, a yellow highlighted box contains the text 'Limits: Publication Date from 2000 to 2002, Clinical Trial'. Below this box, there are several buttons: 'Display', 'Summary' (with a dropdown arrow), 'Sort' (with a dropdown arrow), 'Save', 'Text', 'Clip Add', and 'Order'. At the bottom left, there is a 'Show:' label followed by a dropdown menu showing '20'. To the right of this, it says 'Items 1-20 of 31'. At the bottom right, it says 'Page 1 of 2'.

Mono, dual and triple moxifloxacin-based therapies for *Helicobacter pylori* eradication.

Di Caro S, et al., Aliment Pharmacol Ther 2002 Mar;16(3):527-32

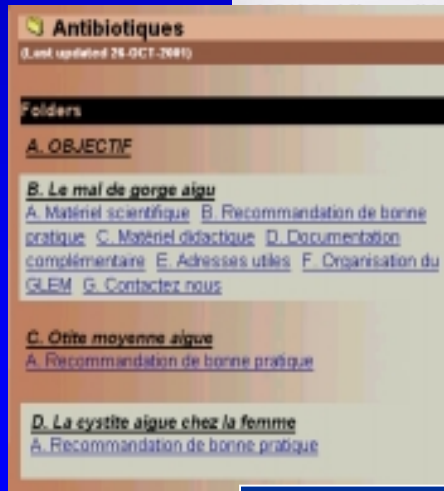
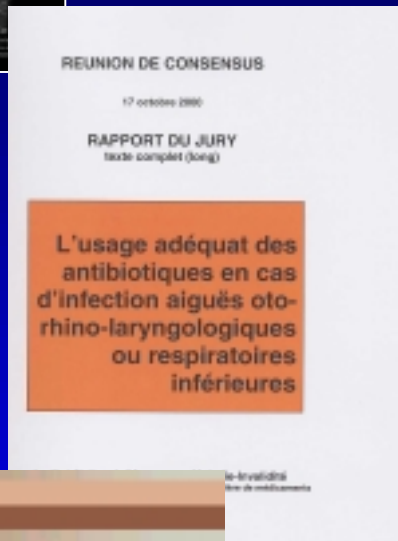
A multinational, multicentre, non-blinded, randomized study of moxifloxacin (400 mg) oral tablets compared with co-amoxiclav oral tablets (500/125 mg TID) in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. Schaberg T, et al. J Int Med Res 2001 Jul-Aug;29(4):314-28

Plus a series of studies

- confirming the results of the studies used for registration / reimbursement
- with detailed pharmacokinetics in special populations and on drug interactions

Pour quoi et pour qui ?

Tenant compte des actions publiques et privées visant à un meilleur usage des antibiotiques



www.inami.be



Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2002) **49**, 31–40

JAC

Review

Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence

P. Ball^{a*}, F. Baquero^b, O. Cars^c, T. File^d, J. Garau^e, K. Klugman^f, D. E. Low^g, E. Rubinstein^h and R. Wiseⁱ: The Consensus Group on Resistance and Prescribing in Respiratory Tract Infection

^aSchool of Biomedical Sciences, St Andrews University, St Andrews; ⁱDepartment of Medical Microbiology, City Hospital NHS Trust, Birmingham, UK; ^bDepartment of Microbiology, Hospital Ramon y Cajal, Madrid; ^cDepartment of Medicine, Hospital de Mutua de Terrassa, Barcelona, Spain; ^dDepartment of Infectious Diseases, Uppsala University, Uppsala, Sweden; ^eSumma Health System, Akron, Ohio; ^fDepartment of International Health, The Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, Georgia, USA; ^gDepartment of Microbiology, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ^hUnit of Infectious Diseases, Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel



librainitiative.com

Pour quoi et pour qui ?

Télithromycine

- angine/pharyngite ...

Probablement NON, car

- antibiothérapie rarement nécessaire
- meilleures alternatives (pénicilline V, clométocilline)

- sinusite aiguë...

NON, car

- résilience spontanée élevée
- meilleures alternatives (amoxy-clav.)

- exacerbations de bronchite chronique

NON, car activité discutable

sur *Haemophilus* (attente de publications ...)

- pneumonie communautaire (groupe 1)

Deuxième ligne si la sensibilité de *S. pneumoniae* demeure bonne et si

- mauvaise tolérance aux β -lactames
 - ou besoin de couvrir les atypiques
- ... mais peut-être à revoir dans le futur ...

Pour quoi et pour qui ?

Moxifloxacin

- sinusite aiguë...
- exacerbations de bronchite chronique
- pneumonie communautaire non-grave (groupes 1 et 2, et 3 si trait. oral possible)

NON sauf justification claire, car

- résilience spontanée élevée
- meilleures alternatives (amoxi-clav.)

LA FIRME S'EST ENGAGÉE À NE PAS FAIRE DE PROMOTION POUR CETTE INDICATION EN MÉDECINE GÉNÉRALE

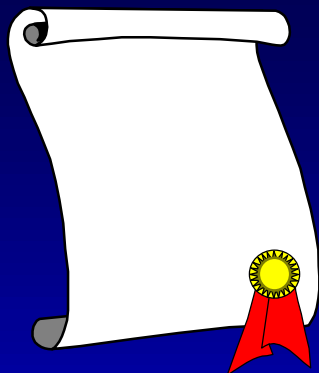
Peut-être, si

- origine bactérienne très probable
- situation sévère (gr. 1-2 Anthonissen / 2-3 GOLD)
- avantages confirmés (↘ nbr d'exacerb.)

OUI, si la sensibilité de *S. pneumoniae* demeure bonne et

- mauvaise tolérance aux β -lactames
- ou besoin de couvrir les atypiques

Ask for more in the future ...



Les données d'enregistrement, les rapports de la *Commission de transparence / Commission de remboursement des médicaments* appartiennent à la firme....

→ Elle peut vous les donner !



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

EMA Discussion Paper on Antimicrobial Resistance

London, 27 July 2000
CPMP/EWP/2655/99

**POINTS TO CONSIDER ON PHARMACOKINETICS AND
PHARMACODYNAMICS IN THE DEVELOPMENT OF
ANTIBACTERIAL MEDICINAL PRODUCTS**

Ask for more in the future ...



Les GLEM / LOC
ne sont pas fait
pour les chiens...

→ **demandez
des orateurs
indépendants**

...



Pharmacovigilance:
Les données sont
publiques ... mais
dépendent de vous...

→ **collaborez et
demandez ...**

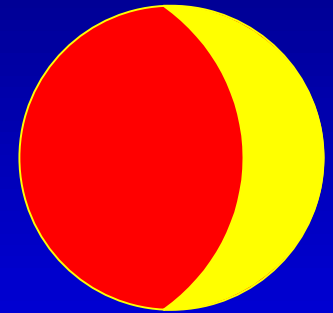
Price comparisons (in Belgium) ...

- **moxifloxacin**
 - 5 x 400 mg = 27.47 €
 - 10 x 400 mg = 45.34 €
- **levofloxacin**
 - 10 x 500 mg = 45.49 €
(*but is this dose correct ?*)
- **Telithromycin**
 - 5 x 800 mg = 32.99 €
 - 10 x 800 mg = 56.69 €
- **amoxy-clav (500/125 TID - 7 days -- *but is this dose correct ?*)**
 - 2 x 16 x (500/125 mg) = from 23.8 to 29.44 €
- **amoxycillin (1 g TID - 10 day; for S. pneumo with reduced susceptibility)**
 - 30 x 1 g = from 24.08 € to 53.56 €
- **cefuroxime axetil (500 mg BID; 10 days)**
 - 20 x 500 mg = 34.13 € (20 tablets package)

A bit of pharmacoeconomics ...

1 average patient with an episode of AEBC has a cost of about 159 \$

Drug costs is about 3/4 of this amount

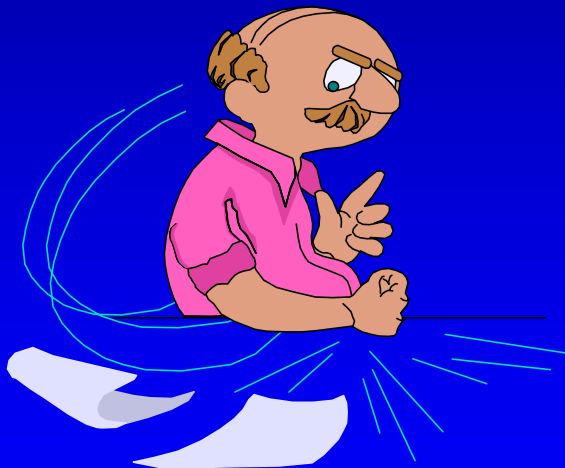


1 cured patient is about 58 \$

1 patient with failure will cost about 477 \$

Miravittles et al., Chest 2002, 121:1449

Please, ask questions ...



or raise objections ...