



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 septembre 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. RECARBRIO – Inscription

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons nous excuser auprès des experts qui attendent depuis longtemps.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous voyons RECARBRIO avec le Professeur Bru et le Professeur Martin-Blondel qui n'ont pas de lien avec le médicament. La Commission siège sans lien.

(Les experts entrent en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Nous sommes désolés du retard que nous vous infligeons. Nous avons eu un produit extrêmement compliqué à discuter. Nous avons battu nos records de durée de discussion. Vous en êtes les victimes. Merci d'être parmi nous. Nous parlons du RECARBRIO.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je rectifie une erreur : M. Daubert ne peut pas participer aux débats ni au vote puisqu'il est en lien avec un des comparateurs.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous allez examiner ce jour la demande de prise en charge aux collectivités de RECARBRIO, association imipénème, cilastatine et relebactam, suite à l'obtention d'une AMM par procédure centralisée le 13 février 2020 dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.

RECARBRIO est une association fixe, qui s'administre par voie intraveineuse, d'un carbapénème et d'un nouvel inhibiteur de bêta-lactamase, le relebactam. Le relebactam est un inhibiteur non bêta-lactame des bêta-lactamases de classe A et de classe C, c'est-à-dire les carbapénémases de *Klebsiella pneumoniae* (KPC), les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et les céphalosporinases produites par *Pseudomonas* (PDC).

Le laboratoire sollicite un remboursement dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association imipénème/relebactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémase de type KPC. Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau III et un ISP dans ce périmètre restreint. Vous noterez qu'il s'agit d'un périmètre de remboursement similaire à celui octroyé aux spécialités VABOREM, ZAVICEFTA et ZERBAXA en janvier 2020, et en accord avec les dernières recommandations de bonne pratique de juin 2019 de la HAS concernant l'antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte, « Place des carbapénèmes et de leurs alternatives ».

Le dossier repose sur des données *in vitro* considérées comme pivotales par l'EMA ; une analyse de la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique ; des données cliniques avec deux essais de phase III, contrôlés, randomisés, en double aveugle, l'essai RESTORE-IMI-1 ayant évalué la

réponse globale favorable entre RECARBIO et l'association imipénème/cilastatine + colistine chez 47 patients atteints d'une infection à bactérie à Gram négatif résistante à l'imipénème (c'est-à-dire une pneumonie acquise à l'hôpital ou une pneumonie acquise sous ventilation mécanique ou une infection intra-abdominale compliquée ou une infection urinaire compliquée) ; et l'essai RESTORE-IMI-2 ayant évalué la réponse clinique lors de la visite de suivi précoce entre RECARBIO et l'association pipéracilline/tazobactam chez 537 patients atteints d'une pneumonie acquise à l'hôpital ou une pneumonie acquise sous ventilation mécanique.

Pour ce dossier, nous avons fait appel à deux experts externes et un expert interne ayant réalisé chacun un rapport écrit, à savoir le Docteur Jean-Pierre Bru, le Professeur Guillaume Martin-Blondel, et le Docteur Serge Kouzan. Aucune contribution des associations de patients n'a été reçue pour ce dossier. À présent, je cède la parole aux experts pour la présentation des données cliniques.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci, nous donnons la parole au professeur Bru.

M. le D^r BRU.- Qui n'est pas professeur !

On m'a demandé de repositionner le relebactam dans l'environnement et de rappeler comment cela se passe avec l'univers des bêta-lactamases et des carbapénémases. Les classes A, B, C et D, je les ai présentées. Nous sommes avec un univers de carbapénémases. Celles qui font partie de la classe A sont les carbapénémases de type KPC. Puis il y a les classes B, les metallo-bêta-lactamases. Les classes C ne sont pas des bêta-lactamases pour les entérobactéries. Les classes D sont des oxacillinasés qui peuvent faire des enzymes qui détruisent les carbapénémases. Il y a donc des carbapénémases dans ces trois types de classe.

J'insiste sur l'extrême hétérogénéité des bêta-lactamases, notamment les carbapénémases, y compris sur le plan moléculaire. C'est les classes quatre en question. Ici, c'est la classe A.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous ne voyons pas les slides.

M. le D^r BRU.- L'idée était d'avoir un support pour montrer l'extrême hétérogénéité des bêta-lactamases et des carbapénémases. Ce n'est pas un groupe de carbapénémases, mais ce sont des molécules, des enzymes, qui se répartissent avec une grande variété moléculaire. Il y en a dans toutes les classes de bêta-lactamases et elles sont très différentes sur le plan moléculaire.

Ceci souligne que les inhibiteurs, anciens ou nouveaux, c'est-à-dire non bêtalactamine, auront des inhibitions très ciblées sur certains types de carbapénémases et pas sur d'autres. Même chez ceux de type KPC, il y a des hétérogénéités. Certains inhibiteurs seront en difficulté. Parmi les oxacillinasés, dans lesquels il y a beaucoup de carbapénémases, les inhibiteurs sont très ciblés pour être elle sur certaines carbapénémases et pas sur d'autres. Nous avons finalement des inhibiteurs qui ne couvrent pas tout. Nous comprenons, du fait de la diversité moléculaire, qu'ils ne sont actifs que sur certaines classes, et même que sur certaines carbapénémases.

Les carbapénémases sont en rouge sur le cercle. Elles sont très diffuses avec des diversités conformationnelles qui nous indiquent que l'on ne va avoir des efficacités que très ciblées des inhibiteurs dont on dispose actuellement.

Cela explique qu'en comparaison avec avibactam, vaborbactam et le rélebactam, on voit que, sur les classes A, les trois sont actifs ; sur les classes B, aucun ne marche ; sur les classes D, c'est-à-dire les oxacillinasés, le rélebactam ne marche pas, ni le vaborbactam, alors que l'avibactam a une activité notamment sur l'OXA-48.

Il y a le cas très particulier de *Pseudomonas* qui a des bêta-lactamases un peu différentes. Une bonne partie des résistances enzymatiques de *Pseudomonas* sur les bêta-lactamases sont dues à des céphalosporinasés. On voit que le rélebactam a une activité inhibitrice sur les AmpC de *Pseudomonas*. Il aura donc une activité sur une partie des résistances de *Pseudomonas*.

Il n'y a pas de gain sur *Acinetobacter* et *Stenotrophomonas maltophilia*.

En perspective, dans ce qui devrait nous arriver, le céfidérol est un inhibiteur très particulier. Ces nouveaux antibiotiques qui arrivent et que vous aurez à traiter ont des activités antibactériennes extraordinaires, ne sont pas des bêta-lactamines et ont des activités sur la plupart des microbes et des bacilles à Gram négatif en question. Nous en attendons beaucoup, sachant que comme toujours, nous n'avons à l'évidence pas beaucoup de recul vis-à-vis de cela. Plazomicine est un aminoside et eravacycline est une nouvelle cycline. Nous avons en mémoire la déception de la tigécycline.

Voilà pour positionner le relebactam dans l'environnement actuel et futur. Je pense que Guillaume Martin-Blondel prend la suite sur les données cliniques.

M. LE PRÉSIDENT. - OK. Effectivement, nous donnons la parole au Professeur Martin-Blondel.

M. le P^r MARTIN-BLONDEL. - Je n'ai pas eu la présence d'esprit de préparer un PowerPoint, mais comme c'est ma première fois aujourd'hui, j'apprends pour la prochaine si vous me réinvitez.

Je reprendrai juste ce que disait M. Bru en ajoutant le fait qu'en termes de fréquence des infections à EPC (entérobactéries productrices de carbapénémases) en France, avec une épidémiologie très hétérogène dans le monde et différente de celle des États-Unis, la classe principale de carbapénémases à laquelle nous avons affaire en pratique clinique, c'est la classe D, les OXA-48 (75 %), puis la classe C qui monte en puissance avec des bactéries particulièrement difficiles à traiter (à peu près 20 % si on totalise NDM-1, VIM et IMP), et les EPC de classe A type IMP, c'est 5 % en France sur les données du CNR.

Sur les données cliniques présentées, je ne reviens pas sur les données microbiologiques. L'essai clinique RESTORE-IMI-1, publié dans CID en 2019 et sponsorisé par MSD, est intéressant de par la sélection de patients pour les patients ayant une infection par des BGN résistants à l'imipénème. C'est donc le cœur de l'intérêt potentiel de cette molécule. C'est un essai de non-infériorité multicentrique contrôlé randomisé imipénème-relebactam versus imipénème-cilastatine-

colistine, qui était ancien pivot de la prise en charge des infections à EPC rendu probablement en partie désuet dans l'avenir avec l'avènement notamment du ceftazidime-avibactam.

Les patients avaient des infections sévères, hétérogènes, urinaires, intra-abdominales, pneumopathie avec bacille Gram négatif résistant à l'imipénème.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients avec bactérie résistante à l'imipénème ayant une réponse globale favorable en intention de traiter modifiée, c'est-à-dire notamment une intention de traiter modifiée microbiologique considérant seulement les patients ayant une infection résistante à l'imipénème.

Le deuxième critère de jugement principal était la tolérance. Les critères secondaires étaient la réponse clinique favorable, la mortalité toute cause et la toxicité rénale.

Le problème de l'étude, c'est le très faible effectif : 50 patients screenés, 47 randomisés, 31 dans le groupe imipénème-relebactam, 16 dans le groupe imipénème-colistine retenus pour l'analyse de tolérance, mais dans l'analyse ITT modifiée microbiologique, seulement 31 patients, 21 dans le groupe imipénème-relebactam et 10 dans le groupe imipénème-colistine. Il n'y avait pas de déséquilibre flagrant entre les deux groupes.

Quand on regarde de plus près, il y avait 16 patients avec une infection urinaire, 11 patients avec une pneumopathie, 4 seulement avec une infection intra-abdominale. 77 % étaient du *P. Aeruginosa*, 16 % de la *K. Pneumoniae*. Comme mécanisme de résistance, nous avons principalement des AmpC avec du *P. Aeruginosa* comme effectif principal (24) et nous avons seulement six entérobactéries productrices de carbapénémases, cinq KPC et une OXA-48. Cela fait des effectifs hétérogènes et portant principalement sur des infections à pseudomonas et très peu d'infections à entérobactéries productrices de carbapénémases.

Pour le critère de jugement principal, la non-infériorité était assurée en ITT modifiée microbiologique avec une réponse de 71 % dans le groupe IMI-REL et 70 % dans le groupe IMI-COL.

En termes de tolérance, au moins un événement indésirable, il n'y avait pas de différence : 71 % dans le groupe IMI-REL contre 81 % dans le groupe IMI-COL. Il n'y avait pas de différence significative, mais des effectifs qui ne permettaient pas en termes de puissance.

Pour les effets indésirables sévères, il y a peut-être un bénéfice dans le groupe imipénème-relebactam versus imipénème-colistine, 16 versus 31 %. C'est complètement attendu. Ce résultat n'est pas très étonnant.

Sur le critère de jugement secondaire, réponse clinique favorable à J28, pas de différence ou non-infériorité assumée ; mortalité à J28, non-infériorité ; par contre, néphrotoxicité, un bénéfice dans le groupe imipénème-relebactam versus imipénème-colistine, différence complètement attendue au vu de la néphrotoxicité assumée de la colistine qui est l'effet indésirable principal redouté par les cliniciens.

On a donc une sélection de patients pertinente, mais un bénéfice très faible, principalement du *P. Aeruginosa*, très peu d'EPC et aucune conclusion possible à mon sens sur l'efficacité clinique d'imipénème-relebactam.

La deuxième étude est RESTORE-IMI 2. C'est un essai de non-infériorité, multicentrique, contrôlé, randomisé, en double aveugle, imipénème-relebactam versus pipéracilline-tazobactam. On notera que la pipéracilline-tazobactam était perfusée sur 30 minutes et pas en perfusion prolongée. C'était chez les patients ayant une pneumopathie acquise en milieu de soin ou sous ventilation mécanique, mais sans se baser à aucun moment sur la documentation microbiologique, comme un traitement probabiliste éventuellement associé à du linézoide si une co-infection était suspectée ou documentée.

Le critère de jugement principal était, en ITT modifiée, la mortalité toute cause, et en critère secondaire, la réponse clinique entre J7 et J14 après la fin du traitement, la mortalité à J28 et la réponse microbiologique entre J7 et J14 après la fin du traitement.

L'effectif est conséquent : 535 patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, 266 dans le groupe IMI-REL et 269 dans le groupe pipéracilline-tazobactam ; et en ITT modifiée, 264 dans le groupe imipénème-relebactam et 267 dans le groupe pipéracilline-tazobactam, pas de déséquilibre flagrant entre les deux groupes. C'était 50 % de pneumopathies acquises à l'hôpital et 47 % de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique avec des patients plutôt sévères (47 % avec un score Apache supérieur à 15). Parmi les infections documentées, il y a 25 % de *K. pneumoniae*, 18 % de *P. aeruginosa*, 15 % d'*A. baumannii*, 15 % *E. coli*. Seulement 6 % des patients étaient bactériémiques. Je n'ai pas trouvé de données d'antibiogramme me permettant de la pertinence particulière d'imipénème-relebactam dans cette indication qu'ils vont demander de pneumopathie acquise en milieu de soins ou pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.

La non-infériorité est démontrée pour tous les critères. Je n'y reviens pas plus en détail. Une non-infériorité démontrée d'imipénème-relebactam versus pipéracilline-tazobactam dans des pneumopathies acquises en soin et/ou PAVM. Je me demande l'intérêt d'un carbapénème associé au relebactam dans cette indication. Je me questionne sur la pertinence de cette position.

Aucune donnée d'antibiogramme dans la publication et ses appendices. Par contre, dans le rapport de MSD, nous avons des résultats. MSD dit que cette étude est intéressante puisqu'elle apporte des données complémentaires d'efficacité, notamment sur les souches KPC. Je suis dubitatif. Dans le tableau 20 du document apporté par la firme, je lis qu'il y a huit patients dans le groupe IMI-REL qui avait une infection à *K. pneumoniae* ou *K. aerogenes* qui exprimaient une bêta-lactamase de type KPC (et aucune dans l'autre groupe), trois patients dans chaque bras avaient une infection à *K. pneumoniae* qui exprimait une OXA-48. Pour se baser sur l'intérêt de l'association imipénème-relebactam dans le traitement des infections exigeantes, ce n'est pas suffisant et cela ne permet pas de positionner cette molécule.

La perfusion de pipéracilline-tazobactam sur 30 minutes n'est probablement pas à la faveur du comparateur ici.

Vous voulez que je m'arrête ou que je continue, après avoir exposé les deux essais cliniques présentés par la firme ?

M. LE PRÉSIDENT.- Si cela peut être fait assez vite, c'est peut-être mieux de continuer.

M. le P^r MARTIN-BLONDEL.- Sont sous presse dans *CID* les recommandations de l'IDSA de prise en charge des infections type EPC ou *P. Aeruginosa* difficiles à traiter. Ces recommandations suppriment la colistine de la première intention, ce qui est probablement déjà fait actuellement, et positionnent, pour ce qui nous intéresse le plus c'est-à-dire les EPC OXA-48, ceftazidime-avibactam. Il n'y a ici pas aucun intérêt de l'imipénème-rélébactam.

Elles positionnent pour la deuxième classe qui nous intéresse, classe MBL (NDM, VIM, IMP), le céfidérol et aztreonam, ceftazidime et avibactam en association avec quelques données parcellaires et vont positionner imipénème-relebactam dans deux catégories, les EPC type KPC qui représentent une minorité des EPC en France (5 %) en alternative à meropénème-vaborbactam et ceftazidime-avibactam. Elles positionnent aussi imipénème-relebactam éventuellement pour les *P. aeruginosa* difficiles à traiter en alternative à ceftolozane-tazobactam et ceftazidime-avibactam. L'imipénème n'apporte aucun bénéfice sur la prise en charge des OXA-48, aucun bénéfice (mais c'est global pour ces associations) pour *Acinetobacter* et *Stenotrophomonas*. L'imipénème-relebactam représente potentiellement une alternative thérapeutique, quoique nous ayons principalement des données microbiologiques et pas de données cliniques suffisantes, en alternative dans les infections à KPC versus ceftazidime-avibactam et meropénème-vaborbactam et en alternative sur les infections à *P. aeruginosa* DTR (difficile à traiter) versus ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam.

Mon opinion est qu'il est utile dans le contexte actuel d'avoir un outil complémentaire dans le traitement de ces infections complexes, mais la place de l'imipénème-relebactam ne sera pas en probabiliste au vu de la rareté des souches de KPC versus les autres. Sous réserve de données cliniques supplémentaires, mais aussi des essais face-to-face dans les infections pertinentes, c'est potentiellement une alternative sous réserve de ces données versus ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam. Je ne sais pas ce qu'en pense M. Bru.

M. le D^r BRU. Je suis d'accord. Nous n'allons utiliser l'imipénème-relebactam que sur des données microbiologiques in vitro et sur les données PK/PD. Il n'y a aucun support clinique dans les deux essais. On ne peut pas dire avec cela que imipénème-relebactam a une efficacité. Oui, il est utile de l'avoir sur une toute petite fraction de malades. Son utilisation ne repose que sur des données in vitro et PK/PD.

M. LE PRÉSIDENT.- On avait une expertise interne.

M. le D^r KOUZAN.- Je vais faire court, car l'essentiel a été dit. Pour les données in vitro, qui étaient pivotales pour l'approbation de ce dossier, les prétentions de l'industriel disaient qu'il pouvait le faire sur un temps court et le temps requis au-dessus du seuil nécessaire n'était que de 7 % ne sont pas validées par les données qui ont été fournies.

Je ne peux que redire ce qui a été dit. C'est un dossier qui repose sur très peu de patients pertinents. L'étude IMI 2 est juste une étude dont on peut se servir pour la tolérance, c'est hors cible. Dans mon rapport, le tableau à la fin positionne le RECARBRIO comme un truc pouvant être intéressant dans une minorité de cas. Voilà.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci à tous les trois.

Y a-t-il des questions aux experts ? Ensuite, nous discuterons entre nous.

(Réponse négative)

Dans ce cas, merci beaucoup pour la qualité de l'expertise, et nous vous remercions pour le dossier suivant. Nous vous demandons de vous déconnecter.

(Les experts quittent la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Nous proposons de faire un vote par alignement avec les deux produits votés précédemment qui avaient un ISP, un SMR important et un ASMR III. Si vous êtes d'accord sur le principe, nous pouvons voter en bloc l'ISP, le SMR et l'ASMR. Y a-t-il des oppositions ?

M. le D^r BLONDON.- Je suis embêté de voter avec si peu de données cliniques, uniquement sur des données microbiologiques. Était-ce exactement le même cas pour les précédents avec aussi peu de datas cliniques ? Il me semble qu'il y en avait un peu plus.

M. le D^r KOUZAN.- Je peux répondre puisque j'ai le tableau récapitulatif, pour VABOREM, il y avait 77 patients et là, il y en a 47. Oui, c'est vrai qu'il y en a moins, mais c'est du même ordre de magnitude.

[REDACTED], pour la HAS.- Je réjouis. Tous les dossiers pour ces antibiotiques de dernière ligne sont très faibles en termes de données cliniques. Les évaluations sont plus basées sur les propriétés pharmacocinétique, PK/PD, et la place en dernier recours sur documentation microbiologique. C'est cohérent avec les recommandations de la HAS de 2019 également.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous voulions préciser pour que ce soit clair pour tout le monde que la mise en vote que tu viens de proposer, c'était d'aligner sur ce qui a été fait sur VABOREM et ZAVICEFTA en raison de codéveloppement. Les évaluations, ce sont des ASMR III dans la stratégie, mais uniquement en dernier recours sur documentation. Il y a des SMR insuffisants dans les autres situations. Un alignement implique un alignement total, c'est-à-dire le remboursement dans les mêmes situations et le non-remboursement dans les situations qui ne sont pas légitimes.

[REDACTED], tu es d'accord ?

[REDACTED], pour la HAS.- Tout à fait, autant que ce dossier quasiment identique à celui de VABOREM. Ce sont les deux carbapénèmes actuellement disponibles, imipénème et méropénème, en association à l'inhibiteur de bêta-lactamase, dont le rôle ici est juste de protéger

ces antibiotiques qui sont des antibiotiques majeurs. Ce sont les dernières armes dont nous disposons pour les bactéries GRAM-. L'inhibiteur vient protéger un antibiotique majeur qui existe.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La population, c'est le recours sur documentation microbiologique.

██████████, pour la HAS.- En cas de résistance au carbapénème.

M. le D^r KOUZAN.- Pour ZAVICEFTA, maintenant positionné comme le traitement de référence, nous avons voté sur des données de littérature colligées de bric et de broc. Malheureusement, la médiocrité des données d'efficacité est la norme dans ces infections assez rares puisqu'ils ont mis deux ans pour recruter 47 patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons voter l'alignement : ISP, SMR important, SMR III et SMR insuffisant en miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour l'alignement : 18 voix.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je propose une adoption sur table.

(Réponse positive)