



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. QUOFENIX – Inscription

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il n'y a pas de dépôt. La Commission siège sans lien.

(Les experts entrent en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- M. Martin-Blondel, nous commençons par vous. Avant, nous présentons le rapport en interne.

[REDACTED], pour la HAS.- Bonjour. Je présente rapidement.

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités QUOFENIX à base de délafloxacine en poudre pour solution à diluer pour perfusion et en comprimés.

L'indication est le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'adulte lorsque les autres antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés.

QUOFENIX est une nouvelle fluoroquinolone à spectre large couvrant les principales bactéries à Gram positif et négatif avec la particularité de conserver une activité sur les *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

La demande du laboratoire repose sur deux études pivots de phase III, randomisées, contrôlées, en double-aveugle dont l'objectif était d'évaluer la non-infériorité en termes d'efficacité et de tolérance de la délafloxacine versus la bithérapie vancomycine + aztréonam chez des patients adultes atteints d'infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous. Il s'agit de l'étude RX-3341-302 évaluant la forme IV chez 660 patients et l'étude RX-3341-303 évaluant la forme IV puis la forme orale chez 850 patients.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR IV dans la prise en charge des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'adulte lorsque les autres antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés et un ISP.

Nous avons sollicité les expertises de Docteur Bru, infectiologue à Annecy et Professeur Martin-Blondel, infectiologue à Toulouse, à qui je laisse la parole pour détailler les spécificités de la délafloxacine et les données cliniques disponibles de ce produit.

M. le P^r MARTIN-BLONDEL.- Si M. Bru n'est pas connecté, je prends la parole.

Je précise un point par rapport à l'indication, infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous. Sur l'épidémiologie française, nous avons à prendre en charge, pour la pratique courante, les streptocoques et staphylocoques dorés avec une épidémiologie française qui fait la

prévalence des staphylocoques dorés résistants à la méticilline en ville est minoritaire 5 à 10 % et atteint 18 % en cours hospitalisation.

L'immense majorité des antibiothérapies mises en place et régies par les recommandations HAS 2019 sont basées sur des bêtalactamines de type amoxicilline, éventuellement associé à de l'acide clavunique en alternative des macrolides.

Dans des situations minoritaires d'infections complexes hospitalières liées aux soins ou sur terrain particulier, dans des formes souvent nécrosantes, souvent abdomen et périnée, on va voir une flore plus complexe, polymicrobienne comprenons éventuellement des staphylocoques résistants à la méticilline et des bacilles GRAM- de type *Pseudomonas aeruginosa*. Dans ces indications, nous aurons une antibiothérapie probabiliste et sur documentation de plus large spectre comportant habituellement une bêtalactamine et une molécule couvrant le staphylocoque résistant à la méticilline.

La délafloxacine paraît sur le papier une molécule extrêmement intéressante. C'est une fluoroquinolone. On aime et on n'aime pas en même temps. On aime pour la bonne diffusion et la bonne biodisponibilité un spectre intéressant sur les bacilles GRAM- qui, pour la délafloxacine, est assez exceptionnel. Cela en fait une arme intéressante en prenant en compte notamment qu'elle a une caractéristique particulière : son caractère bactéricide s'améliore en pH acide. Une molécule qui diffuse bien et qui est améliorée en pH acide, cela nous intéresse dans les infections pour tissus mous, peut-être, dans d'autres indications, probablement.

Les deux essais cliniques sont très similaires publiés pour le premier dans *CID* en 2018, financé par Melinta, et pour le deuxième dans *Le JEC* en 2017, financé aussi par Melinta.

Ce sont des études multicentriques, principalement Amérique du Nord, mais ayant inclus en Europe, Asie et Amérique latine des patients ayant des infections de la peau et des tissus mous. Il est difficile pour moi d'appréhender les types d'infection. Nous avons une majorité de cellulite/érysipèle. La dénomination anglo-saxonne de cellulite n'est pas copiée-collée aux dénominations que nous utilisons. Je le comprends comme des dermohypodermes au sens large du terme. Il y a un quart d'infections de plaie, sans préciser la situation communautaire ou liée aux soins, un quart d'abcès et rarement des brûlés.

Ils ont comparé délafloxacine IV relais per os avec une adaptation de posologie du fait d'une bioéquivalence non parfaite versus aztréonam, spectre bacille GRAM-, et vancomycine, spectre cocci gram + streptocoques, staphylocoque méti-S et méti-R, avec des posologies usuelles.

Je note que dans les deux études, j'étais un peu étonné que, dans la première, 40 % et, dans la deuxième, 20 % des patients étaient fébriles. Ce n'est pas la routine d'avoir des patients apyrétiques. Dans la première 40 % et dans la deuxième 40 % des patients avec un taux sérique de CRP supérieur à 10 fois la normale (une normale à 5), soit 50 mg/l. 40 % des patients seulement ont une CRP supérieure à 50 mg/l. Ce n'est pas banal pour moi dans les infections d'intérêt.

Je ne sais pas très bien quelle était la typologie de ces patients, leur type d'infection, leur sévérité. Il manque d'ailleurs, dans les informations que j'ai, le caractère communautaire ou lié aux soins. Ce n'était pas précisé à ma connaissance.

L'information n'est pas disponible dans les deux papiers, mais nous allons la trouver dans une analyse poolée des deux essais cliniques publiée par Giordano dans *CID* en 2019 où seulement 6 % des patients ont été opérés. Ce sont ceux qui nous intéressent. Ce sont les patients qui ont des infections probablement complexes plurimicrobiennes. Seulement 6 % de ces patients dans les deux études étaient opérés.

Quand nous avons dit cela, le critère principal de jugement était un critère FDA, une amélioration de plus de 20 % à 48 ou 72 heures en ITT.

Il y a un deuxième critère, qui est un critère EMA, le pourcentage de guérison à J14. Dans ces deux études de non-infériorité, la non-infériorité était démontrée entre les deux groupes, que ce soit critère principal FDA, le critère EMA ou la réponse clinique.

Quand nous disons cela, nous avons une non-infériorité démontrée dans des situations où j'ai du mal à penser que la majeure partie avait besoin d'une antibiothérapie de si large spectre avec un comparateur que l'on pourrait considérer comme relevant que pour une très faible portion des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous, principalement complexes, plurimicrobiennes, associées aux soins ou sur terrain particulier.

J'ai noté qu'il y avait des éléments manquants pour l'interprétation, notamment le caractère communautaire ou lié aux soins.

En pratique, vraisemblablement, ce sont majoritairement des patients ayant des infections communautaires qui auraient pu probablement être pris en charge en France, d'une épidémiologie de la résistance bactérienne du staphylocoque qui complètement différente, par des antibiotiques avec un spectre beaucoup plus étroit. Je suis un peu troublé et pas du tout convaincu par le positionnement, mais il paraît évident que l'étude d'enregistrement ici n'a rien à voir avec la place que l'on pourrait trouver pour ces molécules.

M. LE PRÉSIDENT. - Nous allons passer la parole à M. Bru et vous complétez éventuellement.

M. le D^r Bru. - Je suis d'accord avec ce qui vient d'être dit. La délafloxacine s'annonçait précédée d'une réputation très intéressante avec une activité sur les SARM. Nous l'attendons.

Je voulais tout de même le relever. Je ne sais pas si je vais arriver à passer le diaporama.

Cette fluoroquinolone a la particularité d'avoir une affinité pour les deux cibles des fluoroquinolones, la DNA gyrase ou la topoisomérase IV. Contrairement aux autres fluoroquinolones, cela devrait réduire le risque de résistance qui est le risque important des fluoroquinolones. Effectivement, la fréquence de mutation est plutôt basse.

Elle a une autre caractéristique : en milieu acide, qui est le milieu d'infection, elle pénètre très bien dans les cellules donc dans les bactéries aussi et nous pouvons en attendre des concentrations élevées.

Le spectre est intéressant. Il est très intéressant sur les Gram+ avec une activité sur les staphylocoques, y compris résistants à la méticilline, et à Gram-. C'est comme les autres fluoroquinolones. C'est le spectre du RCP, mais cela a une activité sur les anaérobies.

Sur *Staphylococcus aureus* sur les souches sensibles aux fluoroquinolones, les CMI sont extrêmement basses. Nous sommes très bas. Mais dès qu'on se trouve sur les bactéries résistantes aux précédentes fluoroquinolones, on voit que les CMI montent singulièrement. C'est un papier du JACC de 2012 où l'on a des CMI autour de 0,5. L'EUCAST a défini la concentration critique à 0,25. Nous sommes éventuellement un peu hauts. Pour les souches issues de cliniques, notamment des deux essais cliniques dans les infections de la peau et des tissus mous, nous voyons que sur lévofloxacine sensible, les CMI sont très basses et sur lévofloxacine non susceptible, nous sommes au cut-off. L'espoir que l'on n'avait qu'il y ait une solution sur les SARM doit être un peu tempéré, puisque je ne dis pas que ça ne marche pas, mais les CMI rejoignent les CMI critiques définies par l'EUCAST. C'est donc sensible aux mécanismes de résistances initiaux des précédentes fluoroquinolones. Il manque qu'une ou deux mutations pour sélectionner des mutants résistants.

D'autre part, cet avantage de CMI que nous espérons avoir pour traiter les infections difficiles (l'os, le cœur, etc.), sur les staphylocoques résistants aux fluoroquinolones, nous perdons cet avantage et nous sommes dans une situation pas si favorable pour traiter les infections à tissus difficiles. Environ 80 % des staphylocoques résistants à la méticilline sont également résistants à la lévofloxacine.

Cette belle molécule doit confirmer la confiance ou l'intérêt qu'elle pourrait avoir sur les staphylocoques précédemment résistants aux fluoroquinolones de type lévofloxacine.

M. le Pr MARTIN-BLONDEL. Il y a un papier récent dans *CID* montrant l'émergence de souches de SARM résistantes à la délafloxacine chez les patients préalablement exposés aux fluoroquinolones.

M. le Dr BRU. C'est une épidémie nord-américaine.

M. le Pr MARTIN-BLONDEL. Nous sommes convaincus de l'intérêt potentiel de cette molécule. Les propriétés intrinsèques sont intéressantes, mais elle est à réserver aujourd'hui dans des situations d'infections complexes plurimicrobiennes où on pourrait bénéficier du spectre large BGM SARM. Sa place dans les infections bactériennes aiguës peau et tissus mous est extrêmement restreinte. Cela ne doit absolument pas être une indication probabiliste pour les infections tout-venant. J'y vois un intérêt éventuel dans certaines situations d'infections complexes plurimicrobiennes, BGM SARM sensible sur documentation parce que nous avons des patients dans ces circonstances qui ont une multiple antibiothérapie parentérale. La bonne disponibilité pourrait conférer un avantage pour simplifier avec un relais oral éventuellement sur

documentation dans des situations où l'inoculum bactérien a été réduit. J'entends par là des patients avec des infections requérant une prise en charge chirurgicale qui aura permis de réduire l'inoculum en traitement de relais. C'est l'intérêt que je voyais de la molécule, intéressante, mais à manipuler avec précaution.

M. le D^r BRU.- Absolument d'accord avec ce qui a été dit. Sur les deux essais cliniques, ils sont ce qu'ils sont. Nous avons les malades habituels. Ils respectent les critères d'inclusion de la FDA et de l'EMA. Ce sont des essais corrects, avec de petits problèmes méthodologiques sur le moment d'évaluation. Les malades ne sont pas du tout ceux que l'on va traiter avec la délafloxacine, sauf la toute petite fraction qui a été décrite.

Je suis absolument d'accord avec cette position. Comme cela a été dit, c'est quand même une molécule que nous aimerions avoir à disposition pour traiter d'autres malades. C'est la porte d'entrée à la mise à disposition de la délafloxacine. Ce n'est pas une révolution pour traiter les infections de la peau et des tissus mous, qui est le cadre de l'AMM, mais nous aimerions pouvoir en disposer quand même dans d'autres situations pour défendre quand même la position de la molécule.

M. le P^r MARTIN-BLONDEL.- Dans d'autres indications que la peau et tissus mous, nous y voyons une place potentielle claire, pas en probabiliste, mais en relais sur documentation, c'est très intéressant.

M. le P^r GUILLOT.- Je suis dermatologue, pas spécialisé en infectiologie. Je partage à 100 % vos commentaires. Je suis inquiet par l'indication de l'AMM, un peu particulière, risquant de banaliser la molécule. Je ne sais pas ce que veut dire « des traitements antibiotiques habituellement recommandés en première intention qui seraient jugés inappropriés ». Il y a des recommandations récentes de la HAS et des sociétés savantes sur le sujet donnant un certain nombre de choix dans ces infections de la peau et des tissus mous. Dans les formes non compliquées, il y a 99,9 % des situations. Faut-il bien réserver à la deuxième ligne ou réduire considérablement le libellé de l'AMM qui me paraît beaucoup trop large avec une prise de risque pour ce médicament dont vous soulignez qu'il peut être utile par ailleurs ?

M. le P^r MARTIN-BLONDEL.- Je pense que l'AMM est déraisonnable.

M. LE PRÉSIDENT.- Est-ce qu'il y a d'autres questions ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Est-ce que vous suggèreriez de réserver aux cas documentés microbiologiquement ou est-ce que l'on peut le donner en probabiliste ?

M. le D^r BRU.- Clairement documentés microbiologiquement et dans des infections plurimicrobiennes. Traiter un SARM de la peau avec de la délafloxacine serait déraisonnable. Nous avons autre chose pour traiter la peau. Il faut que ce soit plurimicrobien, documenté.

M. le P^r GUILLOT.- Donc en deuxième intention.

M. le D^r BRU.- Documenté, plurimicrobien et quand on ne peut pas utiliser d'autres médicaments pour des raisons de toxicité, tolérance, voie d'administration. Nous pensons dans nos expériences aux infections des usagers de drogues intraveineuses. Ils n'ont pas de voie veineuse. Il y a un bénéfice, mais c'est en deuxième voire troisième intention.

M. le P^r MARTIN-BLONDEL.- C'est une niche.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci à tous les deux. Merci de nous quitter aussi.

(Les experts quittent la visioconférence.)

Il est vrai que nous sommes dans une niche. Nous proposons de limiter vraiment l'indication par rapport à celle de l'AMM aux infections sévères, pluribactériennes, néosantes et sur antibiogramme.

M^{me} le D^r DEGOS.- En deuxième intention.

M. le P^r GUILLOT.- Nous pouvons restreindre à la deuxième intention après documentation dans les formes plurimicrobiennes. Sinon le médicament sera utilisé n'importe comment et ce sera un vrai problème sur les résistances.

M. le D^r KOUZAN.- Ne faut-il pas ajouter « après avis d'un infectiologue » ?

M. LE PRÉSIDENT.- Très bonne idée.

M. le D^r LENGLINÉ.- J'ai bien compris la restriction, mais ne tombons nous pas dans du hors AMM ? L'AMM semble préciser que c'est un traitement de première intention.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faut bien préciser que c'est dans les infections bactériennes aiguës de la peau et vous faites une recommandation plus restreinte que l'AMM avec potentiellement un SMR insuffisant en miroir.

M^{me} KONE, pour la HAS.- L'AMM ne dit pas que c'est en première intention, mais elle dit « quand les autres traitements utilisés en première intention sont jugés inappropriés ». C'est déjà deuxième intention.

M. le D^r LENGLINÉ.- Ce n'est pas clair.

M. le P^r GUILLOT.- C'est très ambigu. Cela voudrait dire qu'actuellement, l'arsenal thérapeutique pour traiter ces maladies des infections des tissus mous ne permet pas de couvrir en première intention. Or, je pense que c'est à peu près faux. Aujourd'hui, l'arsenal thérapeutique, qui est bien précisé dans les recommandations 2019, permet de couvrir quasiment la totalité du spectre.

Je crois vraiment que, tel que c'est libellé, c'est de la première intention, quand les autres traitements ne sont pas possibles. Je pense que ce n'est pas acceptable comme périmètre de

remboursement. Il y a toujours quelqu'un qui va trouver une inappropriation aux médicaments classiques. Il faut être très vigilant sur ces antibiotiques.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut formuler que ce n'est que de la deuxième intention sur expertise par infectiologue.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons mettre l'expertise par infectiologue dans la partie « recommandations ». Ce n'est pas complètement le périmètre du remboursement.

M. le P^r GUILLOT.- « Après avis du référent infectiologie de l'établissement ».

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On va le justifier au regard du risque de résistance avec ces traitements.

M. le P^r GUILLOT.- Ce qu'ils ont dit sur les résistances et les patients résistants aux autres quinolones qui vont moins bien réagir à celle-ci est important. L'espoir qui était mis dans le risque de ne pas acquérir de résistance compte tenu des spécificités de la molécule, ce n'est pas du tout le cas en pratique.

M. LE PRÉSIDENT.- Deuxième intention, infection des tissus mous pluribactérienne complexe...

M. le P^r GUILLOT.- Après documentation bactérienne.

M. le D^r KOUZAN.- Il y a aussi la question de la iatrogénie avec les atteintes des tissus élastiques. C'est concrétisé dans des recommandations récentes.

M. LE PRÉSIDENT.- Hugues a une question sur le dernier recours. Je trouve que c'est toujours difficile. En deuxième intention, nous savons, mais sur le dernier recours, la définition est beaucoup plus ambiguë.

M. le P^r GUILLOT.- « Dernier recours », c'est un peu sévère. C'est une infection sévère. Nous faisons du probabiliste en attendant le résultat de la bactériologie. On a le résultat qui est compatible avec ce produit, nous avons un échec thérapeutique, nous passons à ce produit. Prendre le risque de refaire une deuxième ligne, c'est un peu sévère pour le coup.

M^{me} le D^r DECOS.- Si on met l'avis du référent bactériologie, c'est clairement réglé.

M. LE PRÉSIDENT.- Tout à fait. Il ne faut pas mettre en dernier recours.

Dans ce cadre précis indiqué, il faut voter un ISP, je pense oui, un SMR important, et a priori un ASMR V.

M. le P^r GUILLOT.- Je ne suis pas certain de la justification à l'ISP. Le besoin est partiellement couvert.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Sur l'ISP, il est vrai que cela peut se discuter à mettre au vote. Vous avez une application de la doctrine sur les antibiotiques au regard de l'intérêt de santé publique de cette classe. Comme pour les vaccins, vous avez tendance à aller dans « les cas particuliers de l'ISP » et à reconnaître des ISP au regard de l'intérêt des molécules. Vous êtes sur une situation avec très peu de données, un intérêt potentiel très restreint par rapport à ce qui existe aujourd'hui. Cela se discute. En tout cas, c'est vraiment au titre du cas particulier, si vous le reconnaissez.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons voter l'ISP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous ajoutons le miroir. C'est un vote dans cette situation précise. Dans le creux qui n'est pas couvert par le périmètre rappelé par pierre, si vous pouvez dire si c'est suffisant ou insuffisant.

(Il est procédé au vote.)

Pour l'ISP : 5 voix

Absence l'ISP : 14 voix

SMR important : 19 voix

ASMR de niveau V : 19 voix

SMR insuffisant en miroir : 19 voix

Absence d'ISP, SMR important et ASMR de niveau V et SMR insuffisant en miroir pour tout ce qui n'a pas été admis au remboursement.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous proposons d'adopter dans deux semaines pour que vous puissiez valider la rédaction et la recommandation de prise en charge après avis d'un infectiologue.