



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 2 décembre 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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. FETCROJA – Inscription

Monsieur BRU rejoint la séance.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport.

M^{me} KONE, pour la HAS.- J'ai envoyé un mail à Monsieur MARTIN-BLONDEL et il ne s'est pas connecté.

M. Le Président.- Quoi qu'il en soit, Monsieur BRU, bonjour. Merci de nous avoir rejoins.

M. BRU.- Bonjour, avec plaisir.

M. Le Président.- Nous allons attaquer sans attendre Monsieur MARTIN-BLONDEL. Nous commençons par la présentation de l'équipe.

Le Chef de projet.- Bonjour à tous. Vous allez examiner ce jour la demande de prise en charge aux collectivités de FETCROJA 1 gramme suite à l'obtention d'une AMM par procédure centralisée le 23 avril 2020 dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif et chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.

FETCROJA, spécialité à base de Céfidérol, est une céphalosporine conjuguée à un sidérophore qui protège la molécule de l'activité hydrolytique de la plupart des bêta-lactamases, y compris celles appartenant à la classe B d'Ambler. De ce fait, son activité antibactérienne in vitro sur les bactéries à Gram négatif habituellement sensibles n'est pas modifiée par la majorité des bêta-lactamases, incluant les métallo-bêta-lactamases. FETCROJA n'est pas actif contre les bactéries aérobies à Gram positif et les bactéries anaérobies.

Le laboratoire sollicite un remboursement dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir le traitement des patients atteints d'infections compliquées à bactéries aérobies à Gram négatif, sensibles au Céfidérol et résistantes aux carbapénèmes, soit en dernier recours soit en alternative au traitement de dernière ligne, notamment les entérobactéries et pseudomonas, avec un mécanisme de résistance de type métallo-bêta-lactamase, ou acinetobacter baumannii, ou encore sténotrophomonas maltophilia.

Le laboratoire revendique un SMR important, un intérêt de santé publique dans ce périmètre restreint et une ASMR modérée, en particulier chez les bactéries non fermentaires telles qu'acinetobacter baumannii ou sténotrophomonas maltophilia, et une ASMR importante notamment chez les entérobactéries ou pseudomonas aeruginosa ayant un mécanisme de résistance de type métallo-bêta-lactamase.

Il est à noter qu'il s'agit d'un périmètre de remboursement similaire à ceux octroyés aux spécialités RECARBRIO, VABOREM, ZAVICEFTA et ZERBAXA évalués par la commission cette année en accord avec les dernières recommandations de bonne pratique de juin 2019 de la

HAS concernant « l'antibiothérapie des infections à entérobactérie et à pseudomonas aeruginosa chez l'adulte, place des carbapénèmes et de leur alternative ».

Le dossier repose sur :

- une analyse de la relation pharmacocinétique et pharmacodynamique ;
- une étude phase II AKEPS-cUTI de non-infériorité ayant évalué le Céfidérocol par rapport à l'imipénème cilastatine chez des patients atteints d'infections des voies urinaires compliquées ;
- une étude de phase III CREDIBLE-CR descriptive ayant évalué le Céfidérocol par rapport à la meilleure thérapie disponible chez des patients atteints de pneumopathies, de bactériémies et sepsis ou d'infections des voies urinaires compliquées ;
- une étude de phase III APEKS-NP de non-infériorité ayant évalué le Céfidérocol par rapport au méropénème à forte dose chez des patients atteints de pneumopathies.

Pour ce dossier, nous avons fait appel à deux experts externes et un membre référent 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.

Monsieur MARTIN-BLONDEL rejoint la séance.

M. Le Président.- Bonjour Monsieur MARTIN-BLONDEL. Je propose que nous commençons par Jean-Pierre BRU.

M. BRU.- Je dis un tout petit mot sur l'épidémiologie juste pour affiner un tout petit peu les données du Céfidérocol sur le plan in vitro et pharmacologique. D'abord, en ce qui concerne les carbapénémases, l'épidémiologie est clairement en augmentation. Voilà les chiffres du Centre national de référence sur les entérobactéries productrices de carbapénémases, donc nous avons clairement une augmentation des événements, surtout liée à une augmentation sur *Escherichia coli*, ce qui n'est pas une bonne nouvelle étant donné la fréquence et la disponibilité de cette bactérie.

Je ne vais pas revenir sur le mécanisme d'action du Céfidérocol, qui a été décrit. J'en retiens que c'est quand même un peu original. C'est-à-dire que cela utilise non pas les porines habituelles pour pénétrer dans l'espace périplasmique et agir, mais d'autres canaux qui sont les canaux sidérophores. Ce n'est pas une céphalosporine standard, même si son mode d'action sur les PVP est le même. C'est une céphalosporine qui est un peu différente. Je dis cela simplement pour dire qu'il nous faut quand même des données assez solides pour la conforter dans son activité, parce que son mode d'action est quand même original par rapport à d'autres céphalosporines. On ne peut pas préjuger de l'expérience que nous avons des autres bêta-lactamines et de l'activité que va avoir cette molécule, en particulier sur toutes les caractéristiques et tous les éléments in vivo.

Les carbapénémases, cela a été dit, sont principalement sur les classes A, B et D. Je voudrais revenir sur ce schéma que j'avais déjà présenté, et qui est simplement le récapitulatif et la classification des bêta-lactamases. Vous voyez qu'il y en a beaucoup et qu'elles sont classées selon les quatre groupes, qui sont donc ici la classe A d'Ambler, la classe B – donc les métallo-bêta-lactamases – la classe C et la classe D. Les carbapénémases sont en rouge. Ce que je veux montrer dans ce schéma, c'est l'extrême diversité des bêta-lactamases et l'extrême diversité des carbapénémases, qui vont avoir des conformations biologiques différentes, ce qui fait qu'il est compliqué d'avoir un produit qui soit actif sur toute cette diversité de bêta-lactamases et de carbapénémases, d'autant que ces carbapénémases ont des répartitions différentes entre les bactéries.

Ici, c'est sur les entérobactéries en France, qui sont principalement des mécanismes de type OXA-48, mais aussi des métallo-bêta-lactamases. C'est un peu différent sur les autres entérobactéries. Déjà, nous voyons qu'entre klebsiella et enterobacter, nous avons plus de VIM et moins de NDM et donc de New Delhi pour enterobacter, que sur pseudomonas le mécanisme de résistance des carbapénémases se trouve essentiellement sur des métallo-bêta-lactamases de type VIM, et que si l'on prend acinetobacter baumannii, on se trouve essentiellement sur des productions d'OXA-23, un peu d'autres également, mais principalement des oxacillines et il n'y a pratiquement pas de métallo-bêta-lactamases.

C'est donc une grande diversité qui va expliquer qu'actuellement, dans l'arsenal que nous avons avant le Céfiderocol et grâce aux inhibiteurs de bêta-lactamases, nous avons toujours un trou sur les métallo-bêta-lactamases, donc les classes B. Nous avons toujours des trous sur acinetobacter et sur sténotrophomonas maltophilia, et il y en a aussi sur pseudomonas, en sachant que c'est un truc très complexe du fait des capacités adaptatives, entre autres des porines, etc.

Je vais dire maintenant un petit mot sur Céfiderocol. Nous l'avons dit, son spectre est large. D'abord, l'EUCAST s'est positionné en définissant les concentrations critiques de sensibilité et de résistance à 2 milligrammes par litre. Ici, il y a un comparatif des pourcentages de sensibilité de certaines bactéries en fonction des mécanismes de résistance. Il ne faut s'intéresser qu'aux CMI inférieures à 2. Par exemple, pour sténotrophomonas ils sont pratiquement tous sensibles. Pour acinetobacter c'est 90 %. Pour les entérobactéries nous sommes à 90 % de sensibilité. Pour les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, nous sommes à 81 % de sensibilité. C'est donc beaucoup mieux que le reste.

En fait, c'est extrêmement intéressant, mais nous ne sommes malgré tout pas sur le « tout actif ». Quand on regarde un peu comment s'avance le Céfiderocol, il s'avance comme une solution sur les carbapénémases de classe B d'Ambler, sur acinetobacter baumannii, sur sténotrophomonas maltophilia et sur pseudomonas aeruginosa en ayant une activité.

Si nous regardons d'un peu plus près la façon dont le Céfiderocol agit sur ces bêta-lactamases, cela reste quand même un peu hétérogène. C'est-à-dire que, même si nous n'allons pas nous attarder là-dessus, la sensibilité est conservée sur KPC, VIM et OXA-48-like pour les entérobactéries, sur VIM et IMP sur pseudomonas, mais pas sur les New Delhi de

pseudomonas ni d'acinetobacter. C'est actif sur l'OXA-23 d'acinetobacter, qui est la principale, mais pas sur l'OXA-24 d'acinetobacter.

Bref, ce que je veux montrer là, c'est que Céfidérol n'est pas le « tout actif » du fait de cette grande hétérogénéité de carbapénémases et du fait que nous ne voyons pas très bien comment une seule molécule pour résister à tout cela.

Concernant la résistance, sur l'in vitro nous avons pu détecter des souches résistances avec des fréquences de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-8} , qui sont des fréquences relativement élevées. In vivo, nous avons vu des augmentations de CMI sous traitement. Certes, la plupart sont restés à des CMI à 2, mais dans l'essai CREDIBLE-CR qui testait le Céfidérol sur des bactéries carbarésistantes, 12 des 80 patients traités ont vu une augmentation de 4 fois la CMI basale. Dans les essais cliniques pivots qui ont été signalés vis-à-vis des pneumopathies nosocomiales et des infections urinaires, il y a aussi des souches qui ont vu leur CMI basale multipliée par 4.

Par contre, nous ne savons pas trop ce qu'il se passe. Est-ce que ce sont des bêta-lactamases que nous ne connaissons pas ? Est-ce que ce sont des modifications du comportement des sidérophores ? Nous ne savons pas trop. Il y a probablement un peu des deux. Bref, il n'est pas non plus exempt de l'acquisition et de l'apparition de modifications de la CMI et de résistances.

Je vais dire deux mots de la pharmacocinétique avec une demi-vie plasmatique de 2,5 heures, c'est-à-dire une administration toutes les 8 heures, et sur le plan pharmacocinétique cela fonctionne. L'élimination est pratiquement exclusivement rénale sous forme inchangée. La distribution tissulaire est bonne, sauf un petit doute au niveau pulmonaire, où la concentration est faible, avec un rapport liquide alvéolaire/plasma qui doit être considéré comme faible et des concentrations dans le liquide alvéolaire qui sont faibles.

La firme avait apporté un certain nombre d'arguments là-dessus en disant qu'en prenant la forme libre du plasma par rapport à la concentration alvéolaire, en argumentant que dans le liquide alvéolaire il n'y a pas beaucoup de protéines, etc., ils arrivaient à 0,24. C'est un peu spéculatif et je ne pense pas que nous puissions nous appuyer fortement sur l'argumentaire du laboratoire pour nous dire que nous sommes rassurés sur le poumon. Cela veut dire que dans le poumon, il nous faudra quand même des données cliniques. Il y a un doute de concentration, donc il va falloir des données cliniques solides pour arriver à être convaincus que l'on peut le traiter là-dedans.

Je dis un dernier mot sur la pharmacodynamie. Avec les doses des modalités d'administration recommandées pour l'utilisation du Céfidérol tel qu'il a été développé, c'est-à-dire 2 grammes en administration de 3 heures toutes les 8 heures, on atteint la cible de 100 % du temps au-dessus de la CMI, ce qui est une cible tout à fait favorable pour traiter les infections par des bêta-lactamines. Pour des CMI à 2, on est à peu près à 100 % dans le plasma. Je dis un petit mot ici sur le liquide alvéolaire. On n'atteint pas la cible avec des CMI à 2, ce qui est en cohérence avec les données connues.

Voilà pour résumer et mettre un peu en perspective l'analyse clinique du Céfidérol.

M. Le Président.- Merci beaucoup. Je propose de passer la parole à Monsieur MARTIN-BLONDEL.

M. MARTIN-BLONDEL.- Merci, bonjour à tous. Je partage une des premières réflexions de Monsieur BRU concernant le spectre in vitro du Céfiderocol qui est extrêmement large et peut-être survenu quand on regarde en superficie, ce que n'a pas fait Monsieur BRU, avec une corrélation à l'efficacité clinique qui est quand même moins enthousiasmante à la lecture de trois essais cliniques dont vous avez fait mention tout à l'heure.

Concernant AKEPS-cUTI dans les infections urinaires à BGN non connus comme résistants aux carbapénèmes lors de la randomisation sur un essai multicentrique randomisé, nous notons une non-infériorité démontrée du Céfiderocol, avec un comparateur efficace s'il n'était pas pertinent chez ces patients, une réponse clinique similaire, une réponse microbiologique peut-être en faveur du Céfiderocol.

Dans les infections urinaires sensibles aux alternatives, le Céfiderocol n'est donc pas inférieur. On notera, dans l'effectif de patients ayant une infection urinaire à *Pseudomonas aeruginosa*, un échec microbiologique de Céfiderocol chez 10 sur 18 patients. L'effectif est faible, mais nous le noterons quand même.

Dans les pneumopathies associées aux soins à BGN non connus comme résistants aux carbapénèmes lors de la randomisation, avec le même design dans un essai randomisé de non-infériorité, comparé à un comparateur la encore efficace et utilisé en perfusion prolongée, mais probablement pas pertinent chez les bactéries qui étaient sensibles à d'autres alternatives plus simples, nous notons une non-infériorité démontrée. Cet essai avait l'avantage de ne pas induire de biais, parce que les patients ne recevaient que le Céfiderocol sur les bacilles à Gram négatif et pas d'autres antibiothérapies potentiellement responsables d'un biais. Le critère de jugement principal était la mortalité toutes causes à J+14. Celle-ci est non-inférieure.

Très bien. Si nous nous focalisons sur les 19 % de l'effectif, soit 56 patients – 30 dans le groupe Céfiderocol et 26 dans le groupe méropénème – qui avaient une infection à bacille à Gram négatif avec une CMI méropénème supérieure à 8, qui n'est théoriquement pas quelque chose que l'on utiliserait en pratique, nous noterons que le Céfiderocol ne faisait pas mieux que le méropénème, qui est censé ne pas être alternative que l'on aurait choisi. Cela me laisse perplexe. Cela me faisait penser quand même que c'est une belle illustration du fait que le Céfiderocol ne semble pas être un « game changer », terme que j'ai pu lire à propos du Céfiderocol dans ce contexte de pneumopathie.

Le troisième essai, l'essai CREDIBLE, est extrêmement intéressant, parce qu'il est ciblé sur les pathogènes. C'est donc vraiment là que l'on va éventuellement avoir besoin du Céfiderocol. J'ai trouvé cet essai extrêmement intéressant, mais je l'ai trouvé extrêmement complexe aussi. Vous en avez parlé tout à l'heure. Il est randomisé, multicentrique, descriptif. Il compare Céfiderocol 2 grammes sur 3 heures, 3 fois par jour, versus la meilleure alternative thérapeutique pour des infections documentées à BGN résistants aux carbapénèmes, que ce soit des pneumonies, des bactériémies ou des infections urinaires.

Nous remarquerons, comme c'était le cas pour les deux études précédentes, que le Céfidérocol était utilisé principalement en monothérapie, à 85 %. Pour la meilleure alternative thérapeutique, c'est 70 % d'association, comportant majoritairement le comparateur historique, qui est la colymicyne. Ce sont des patients sévères, 50 % en soins intensifs et réanimation, 50 % ventilés. La typologie des patients est de 45 % de pneumopathies, 35 % de bactériémies, 23 % d'infections urinaires compliquées, sans différence entre les groupes. Ce sont 46 % d'infections à *acinetobacter baumannii*, nous allons en parler, 33 % d'infections à *klebsielles*, et 19 % d'infections à *pseudomonas*. Il y a des infections à *stenotrophomonas*, dont nous reparlerons, tous dans le groupe Céfidérocol.

Je trouve que le papier est très dense, mais les informations sur les mécanismes de résistance n'apparaissent que sur la supplementary figure numéro 26, et j'aurais bien aimé que ce soit plus discuté dans le texte.

Les critères de jugement principaux étaient la guérison clinique pour les pneumopathies et bactériémies, et l'éradication microbiologique pour les infections urinaires compliquées, évalués à sept jours après la fin du traitement en ITT microbiologiques.

Quand on regarde les résultats principaux, l'efficacité sur ce critère de jugement principal en M-ITT était identique entre Céfidérocol et la meilleure alternative thérapeutique pour des patients ayant des infections sévères, difficiles à traiter, et dans des situations cliniques graves, majoritairement.

C'est le résultat principal qui est mis en avant. Maintenant, nous avons l'impression que les auteurs tournent un peu autour du pot par rapport à une mortalité toutes causes confondues. La mortalité toutes causes confondues est ce qui est utilisé habituellement comme critère. Maintenant, cela comporte aussi, et c'était le cas dans MERINO, un certain nombre de patients qui ne décèdent pas de l'infection mais du terrain sous-jacent.

La mortalité toutes causes confondues à J+14 était plus élevée dans le groupe Céfidérocol en comparaison avec le groupe de la meilleure alternative pour les pneumopathies et les bactériémies. Il n'y a pas de comparaison, donc je ne peux pas comparer, mais elle était semble-t-il non numériquement différente pour les infections urinaires compliquées. C'était une mortalité numérique plus élevée à J+14, mais aussi à J+28 et J+49 dans le groupe Céfidérocol.

À cause de quoi ? Nous avons déjà parlé du fait que c'était la mortalité toutes causes confondues. Est-ce que les patients sont morts d'autre chose ? Cela semble principalement « tiré » par les infections à *acinetobacter baumannii*, dont la mortalité numérique dans le groupe Céfidérocol était de 50 % versus 18 % dans le groupe de la meilleure alternative thérapeutique.

Ce sont des résultats qui, pour moi, sont complexes à interpréter et qui suggèrent une efficacité potentielle du Céfidérocol dans le traitement des infections à BGN résistants aux carbapénèmes. Pour les infections à métallobêta-lactamases, puisque nous allons en parler, l'effectif est minime parce que précisément ce sont 16 patients dans le groupe Céfidérocol et 7 dans le groupe meilleure alternative thérapeutique. L'efficacité clinique était de 12 sur 16,

soit 75 %, dans le groupe métallo-bêta-lactamase, et de 2 sur 7, c'est-à-dire 29 %, dans le groupe meilleure alternative thérapeutique. C'est donc potentiellement une efficacité clinique pour ces infections, nous allons en parler juste après, mais des effectifs qui ne permettent pas vraiment de conclure.

C'est une étude dans laquelle le Céfiderocol est utilisé en monothérapie alors que la meilleure alternative thérapeutique est habituellement une association comportant de la colymicyne. Dans cet essai, l'efficacité et la tolérance sont identiques si on se base sur le critère de jugement principal, mais pas supérieures à une meilleure alternative thérapeutique comportant principalement la colymicyne, dont nous connaissons les limites, notamment en termes de tolérance.

Pour le *Stenotrophomonas maltophilia*, il y avait 5 patients, tous dans le groupe Céfiderocol, et 4 décès sur 5. Cela ne permet pas de tirer de conclusions, mais ce n'est pas très rassurant pour l'utilisation.

Si nous reprenons la stratégie thérapeutique actuelle et si nous nous basons sur les recommandations de l'IDSA publiées tout récemment, le Céfiderocol est positionné, avec aztreonam plus ceftazidime avibactam, comme une alternative de première intention dans les infections à EPC de type métallo-bêta-lactamase, NDV et autres, et est une alternative à d'autres molécules avec inhibiteurs de bêta-lactamase pour les KPC, les oxacillinases et les *Pseudomonas* DTR. Nous avons évoqué tout à l'heure l'échec microbiologique quand même significatif, même si l'effectif était faible, dans AKEPS-cUTI chez les patients ayant une infection à *Pseudomonas*.

Du coup, quand on regarde les alternatives potentielles, là où il y a des besoins criants, c'est-à-dire principalement les EPC métallo-bêta-lactamase, *Acinetobacter baumannii* et *Stenotrophomonas maltophilia*, il me semblerait que le Céfiderocol puisse représenter une alternative dans les infections à EPC de type métallo-bêta-lactamase. Il me semble que concernant les infections à *Acinetobacter baumannii*, les résultats présentés actuellement sont assez peu enthousiasmants, et que l'utilisation du Céfiderocol pour les infections à *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes ne devrait pas forcément être exclue, mais positionnée uniquement que comme une thérapeutique de sauvetage lorsque l'on n'a pas d'alternative.

C'était à peu près ma conclusion, je crois. Ma conclusion consistait à dire qu'enrichir l'arsenal thérapeutique dans les conditions actuelles est évidemment quelque chose d'intéressant et d'important. Le spectre *in vitro* est extrêmement intéressant mais, comme cela a été présenté dans les revues récentes, n'est pas suffisamment creusé. Monsieur BRU l'a extrêmement bien montré, je crois. Ce spectre n'est pas aussi étendu que ce qui est mentionné de manière, je trouve, un peu superficielle. Le Céfiderocol est une potentielle alternative dans les infections à MBL et une alternative peut-être en dernière intention pour l'*Acinetobacter baumannii*, mais il ne me semble pas être associé à une efficacité clinique particulièrement drastique dans les études qui ont été présentées, sous-entendu dans CREDIBLE-CR parce que les autres ont moins d'intérêt.

Je vous rends la parole, messieurs et mesdames.

M. Le Président.- Merci à vous. Nous avons un expert interne aussi, qui est Serge KOUZAN.

M. le Dr KOUZAN.- Bonjour. Je vais juste reprendre quelques points. C'est vrai que quand nous regardions les données in vitro et les potentialités de cette céphalosporine nous étions extrêmement intéressés, d'autant que le mécanisme d'action fait appel à un genre de cheval de Troie parce que la molécule est branchée sur une molécule de fer.

Ceci dit, une fois cet intérêt théorique élicité, il y a beaucoup de « mais » dans le dossier. Je ne vais pas tout reprendre. Je vais juste dire que l'industriel a développé son médicament comme tous les autres antibiotiques que nous avons vus récemment. C'est-à-dire que pour satisfaire la case FDA, il faut faire un développement dans les infections traditionnelles. C'est pour cela qu'il y a deux essais cliniques, un dans l'infection urinaire et l'autre dans l'infection pulmonaire, mais ce sont des essais sur des bactéries sensibles, donc du point de vue de ce qui nous intéresse cela amène seulement des données de tolérance.

D'ailleurs, dans ces essais, il y avait très peu d'infections à acinetobacter résistant, donc on ne peut pas essayer de comparer les données de mortalité dans le troisième essai, sur lequel je vais revenir, avec ces deux autres essais.

Arrive ensuite cet essai qui n'est finalement ni mieux, ni moins bien fait que les autres essais que nous avons vus dans ces molécules sur le mandat de patients ayant des infections résistantes, c'est-à-dire cet essai CREDIBLE. Il y a de faibles effectifs, 101 d'un côté et 51 de l'autre. Ce que l'on retient d'une part, sur le plan microbiologique, c'est le très haut niveau de résultats étiquetés « indéterminés ». Il y a à peu près 60 % de résultats microbiologiques indéterminés, en sachant que le terme indéterminé recouvre des devenir extrêmement divergents, soit la mort, soit l'absence de prélèvements microbiologiques adéquats, etc.

Sur de si faibles chiffres, dont en plus 60 % sont indéterminés, nous ne pouvons pas avoir des idées robustes sur l'éradication bactériologique, qui ne semble pas meilleure que le comparateur, qui est en l'occurrence le meilleur traitement disponible. Surtout, la grosse problématique est cette mortalité accrue qui n'est pas le fait de deux ou trois patients. À la fin de l'étude, ce sont 33 % versus 18 %. Dans les pneumonies, ce sont 42 % versus 18 %. Dans les bactériémies, ce sont 36 % versus 17 %. Il y a uniquement les infections urinaires pour lesquelles la mortalité est identique, avec 15 % versus 20 %.

Ensuite, il y a eu une analyse de cette surmortalité. Elle survient globalement un peu partout tout au long de l'essai, finalement, parce qu'il n'y a pas une période où il n'y a pas de surmortalité. La moitié des décès ne semble pas liée à l'infection elle-même, mais ceci est retrouvé dans les deux bras. Par exemple, ce sont 47 % pour le Céfiderocol versus 44 % qui ont été attribués à une cause autre que l'infection grave négative.

En termes de typologies et patients inclus, aucune caractéristique des patients n'a pu être individualisée comme pouvant être un signal d'alerte. En ce qui concerne le germe, chaque fois qu'il y a de l'acinetobacter, qu'il soit isolé ou associé, il y a une mortalité très importante. Par exemple, quand il y a de l'acinetobacter, ce sont 50 % versus 18 %. Laissons

la klebsielle de côté parce qu'il n'y a pas de surmortalité, mais par exemple quand le pseudomonas est associé à acinetobacter, ce sont 35 % versus 17 % alors que quand il n'y a pas d'acinetobacter, ce sont 18 % versus 18 %. De mon point de vue, il y a semble-t-il une perte de chances avec le Céfiderocol lorsque l'on est devant une infection dans laquelle il y a acinetobacter baumannii.

En ce qui concerne la tolérance standard, c'est finalement une tolérance de céphalosporine. Il n'y a pas de signal particulier. Dans l'étude CREDIBLE, donc l'étude sur les germes résistants, le surcroît de toxicité rénale a été dans l'autre bras quand il y avait de la colymicine, donc il n'y a pas de problématique. Il n'y a donc pas aujourd'hui d'explication iatrogène à la mortalité accrue vue dans l'essai CREDIBLE.

Pour résumer, alors que cette molécule était sur le papier extrêmement intéressante, cheval de Troie s'attachant à du fer, qui est donc peut-être une molécule plus difficile à contrer en ce qui concerne la stratégie de survie bactérielle, finalement les résultats sont assez décevants, voire de mon point de vue inquiétants en ce qui concerne l'acinetobacter baumannii.

Cet antibiotique a bien sûr sa place dans l'arsenal thérapeutique, moyennant évidemment toutes les précautions de décisions à prendre par des spécialistes, etc., mais personnellement je serais partisan d'exclure les infections à acinetobacter du champ du remboursement.

M. Le Président.- Ok. Ce n'est pas simple. Y a-t-il d'autres contributions ? Non, il n'y a pas de contribution de patients. Peut-être y a-t-il des questions ou des commentaires pour nos experts.

M. le P^r GUEYFFIER.- Oui, je voudrais intervenir. J'ai vu que l'étude qui posait problème avec la surmortalité avait aussi comme problème des déséquilibres assez significatifs sur plusieurs variables pronostiques importantes et j'ai vu que l'étude était en ouvert. Pouvez-vous nous en dire un peu plus sur le processus de randomisation ? Notamment, y avait-il une randomisation assez sécurisée et bien masquée ? Je trouve que cette double problématique, d'un côté de surmortalité non expliquée et de l'autre d'une randomisation qui n'était peut-être pas bien sécurisée, pose vraiment un problème énorme sur l'interprétabilité des résultats.

M. le D^r BOUZAN.- En ce qui concerne la randomisation, je ne peux pas te répondre. Tout ce que j'ai noté, c'est qu'il s'agissait d'une étude descriptive. Il n'y avait aucun calcul de puissance statistique a priori, mais de ce point de vue elle ne se démarque pas des études des autres antibiotiques que nous avons vus dans ce type de pathologie de résistance bactérienne. Je n'ai rien noté en ce qui concerne les procédures de randomisation.

M. BRU.- J'ai sous les yeux la publication et c'était fait par Interactive Web Response System, donc un système à distance de randomisation par web, par un site.

M. le P^r GUEYFFIER.- Merci. Cela n'explique quand même pas les déséquilibres, parce qu'il y a des déséquilibres sur plusieurs variables importantes qui sont surprenants.

Le Chef de projet.- Effectivement, il y avait un déséquilibre sur l'âge. Il y avait aussi un déséquilibre sur l'insuffisance rénale à l'inclusion, il me semble.

M. le P^r GUEYFFIER. - Également sur les scores de sévérité.

Le Chef de projet.- Il y avait également un déséquilibre sur les scores de sévérité, ils étaient plus fréquents dans le groupe Céfidérocol.

Il y a un autre aspect qu'il faut souligner sur l'analyse de la surmortalité selon les sous-groupes. On voit aussi que cela apparaît chez les femmes. Cela apparaît dans des régions d'Asie. Je ne sais pas pourquoi. En région Asie Pacifique, on avait environ 38 % de surmortalité dans le groupe Céfidérocol versus 21 %, alors qu'en Europe il n'y avait pas de différence. Chez les populations caucasiennes, il n'y avait pas non plus de différence. Soit c'est parce qu'il y avait plus d'infections à acinetobacter — si c'est lié à acinetobacter —, soit ce sont d'autres facteurs qui sont dépendants de la région. C'est inquiétant aussi.

M. Le Président.- Je trouve qu'il y a quand même trois points à discuter. Il y a les BGN résistants aux carbapénèmes, pour lesquels j'ai l'impression que vous êtes d'accord pour considérer que ce produit apporte quelque chose. Il y a la problématique des acinetobacter, où je ne reste pas très clair et où je ne suis pas sûr que vous soyez en accord tous les trois. C'est un point important quand même.

M. BRU.- J'aurais tendance à penser que nous sommes en accord, parce qu'il me semble que nous avons tous trois soulevé la question d'un vrai doute sur l'efficacité du Céfidérocol, une sorte de discrepancy entre l'in vitro et l'in vivo. Nous sommes confrontés à cela, ce qui est un peu curieux.

Il faut savoir aussi que l'acinetobacter de base a des CMI plus élevés, c'est-à-dire plus proches de 2 que les entérobactéries carbarésistantes. Je pense que sur acinetobacter il faut avoir un vrai doute. Je suis d'accord avec mes deux collègues pour dire clairement qu'actuellement, concernant l'acinetobacter, nous avons besoin de plus pour recommander de l'utiliser, même rendu sensible au traitement des infections à acinetobacter.

M. Le Président.- D'accord. Les deux autres, confirmez-vous que vous êtes d'accord là-dessus ?

M. le D^r KOUZAN.- Oui.

M. MARTIN-BLONDEL.- Oui. Mon raisonnement, in fine, était le suivi. Quand on est face à une infection à acinetobacter baumannii pour laquelle on n'a pas d'alternative autre que céfidérocol, pourquoi ne pas utiliser Céfidérocol s'il est rendu sensible ? En revanche, en l'état des données publiées, je ne le positionnerais pas hors d'une situation de sauvetage de dernier recours lorsqu'on n'a absolument aucune autre solution.

M. Le Président.- D'accord. J'ai une dernière question à vous trois. Êtes-vous aussi d'accord pour considérer que nous avons suffisamment d'éléments pour admettre que la surmortalité n'est pas iatrogène stricto sensu ?

M. MARTIN-BLONDEL.- Oui.

M. le D^r KOUZAN.- En tout cas, mais ce que je vais dire est purement hypothétique, je pense que nous ne pouvons pas exclure que la surmortalité soit liée à ce mécanisme original d'interaction entre le métabolisme du fer, la bactérie, l'hôte et le système immunitaire. Une fois que je vous ai dit cela c'est un grand flou, mais ce n'est pas l'iatrogénie standard de la molécule elle-même.

M. BRU.- Je suis aussi de cet avis. Nous avons quand même pas mal d'éléments pour penser que c'est une insuffisance d'efficacité clinique du produit sur cette bactérie. Je reviens un tout petit peu aussi sur ce qui a été décrit, entre autres sur l'absence d'avantage du Céfiderocol versus le méropénème sur des bactéries avec des CMI supérieures à 8. Ce n'étaient pas que des acinetobacters non plus.

On a l'impression qu'avec ce produit, on se trouve devant le problème que l'in vivo ne confirme pas tout à fait l'in vitro. Je trouve que c'est un peu ce qui se passe. Sur acinetobacter, il me paraît assez clair qu'il y a un vrai problème. Sur les autres nous ne sommes pas encore tout à fait assez rassurés, même si probablement qu'on pourra le positionner dans l'arsenal comme cela a été proposé. Je reste quand même sur une petite arrière-pensée concernant son efficacité qui va même être encore derrière les autres, quand on ne peut pas utiliser les autres. C'est un petit peu ça.

M. Le Président.- Ok. Jean-Christophe a des questions.

M. le P^r MERCIER.- Oui. Monsieur BRU a dit que la concentration de ce médicament était insuffisante dans le poumon. Est-ce que cela n'expliquerait pas les échecs, et donc la dissociation entre l'efficacité théorique sur la bactérie in vitro et l'échec in vivo ? En d'autres termes, est-ce que si la tolérance du médicament est bonne, il n'aurait pas fallu augmenter les concentrations pour avoir des concentrations pulmonaires ? En effet, la majorité des échecs sont dans des pneumopathies à 50 % ventilées, peut-être en phase tardive. Au fond, est-ce qu'on n'est pas dans la même situation que pour la VANCOMYCINE, par exemple, où l'on sait que la concentration tissulaire est très mauvaise dans le poumon, ce qui peut expliquer des échecs thérapeutiques ?

M. BRU.- La question est extrêmement pertinente et je pense que nous avons tous les trois regardé cela de près. Effectivement, nous avons « préabordé » la question. Je ne sais pas si c'est parce que nous avons voulu l'éviter, mais c'est vrai qu'il y a un doute sur le poumon. C'est ce que j'ai mis aussi un peu dans mon rapport, comme toutes les doses de tous les antibiotiques qui ont été mises sur le marché, les doses sont de toute façon probablement destinées à évoluer et à s'adapter. On a augmenté les doses pour un certain nombre de situations, et c'est peut-être la solution.

S'agissant du fait qu'actuellement avec les doses nous ne sommes pas satisfaits dans le poumon, nous avons plus l'impression que c'est à cause d'acinetobacter que cela ne fonctionne pas, davantage qu'en raison d'un manque d'efficacité clair lié à une efficacité insuffisante dans le poumon. Je dis bien que c'est une analyse et une impression, et je crois qu'il faut rester prudent dans l'utilisation de cette molécule quand on a à traiter une infection pulmonaire. Je pense qu'il faut rester prudent là-dessus du fait de sa pharmacologie

du fait, comme cela a été dit, que ceux qui vont mourir ont pour beaucoup des pneumonies. Je suis d'accord avec le point problématique soulevé. Il faut rester vigilant sur les histoires de pneumonie, à mon avis.

M. le D^r KOUZAN.- En ce qui me concerne, je serai aussi vigilant. Malheureusement, je ne pense pas que cela soit la seule explication, parce que quand on regarde dans CTC les mortalités, l'excès de mortalité est retrouvé du même ordre de grandeur dans le sous-groupe sepsis.

Ce n'est donc pas qu'un excès de mortalité dans les groupes pneumopathie. C'est également dans le groupe sepsis. Le seul groupe dans lequel il n'y a pas d'excès de mortalité est celui des infections urinaires, et je pense qu'effectivement cela a sûrement à voir avec la dose parce que le produit est excrété inchangé dans les urines, donc probablement à une concentration bien plus importante.

C'est vrai que la dose qui est proposée est probablement insuffisante pour certaines situations, mais malheureusement je ne pense pas que le problème de la mortalité soit uniquement expliqué par la biodisponibilité au niveau du tissu pulmonaire.

M. Le Président.- Ok. Il y a ensuite une question de Françoise.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui. J'ai bien compris votre réticence à tous les trois sur l'acinetobacter. Je voudrais quand même vous faire préciser un point. Êtes-vous tous les trois d'accord pour garder ce médicament en situation de sauvetage dans l'acinetobacter lorsque l'antibiogramme montre une sensibilité ?

M. BRU.- Mon opinion personnelle, c'est que oui.

M. MARTIN-BLONDEL.- C'est comme cela que je l'ai pensé aussi. Si je n'avais d'autre choix que du Céfiderocol parce que tout le reste ne passe pas ou ne peut pas être utilisé, je pense que je proposerais du Céfiderocol à mon patient en espérant que ce ne soit pas une pneumopathie.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci beaucoup.

M. Le Président.- Ok, merci. Il y a une question d'Étienne.

M. le D^r LENOIR.- Cela rejoint partiellement la question de Françoise. C'est sur la place dans la stratégie. Nous voyons qu'il y a un développement un peu concomitant de différents médicaments pour cette population de patients qui ont des infections résistantes.

Est-ce que ces différents antibiotiques ciblent différents types de germes ou est-ce quand ils sont résistants aux carbapénèmes, on a le choix d'utiliser VABOREM, RECARBRIO ou celui-là ? Comment va-t-on choisir, pour des germes qui vont être sensibles à ces trois-là, par exemple ? Dans cette population, comment va-t-on choisir entre les différents médicaments pour lesquels on a des études qui sont assez similaires ? En tout cas, ils ne sont pas testés entre eux.

M. MARTIN-BLONDEL.- C'est plus hétérogène que cela parce que cela va dépendre du mécanisme de résistance pour les carbapénémase et de la carbapénémase qui est produite. Effectivement, pour les oxacillinas, on a principalement une place pour Cefta-avi, donc ceftazidime-avibactam, avec en alternative, si on ne peut pas l'utiliser, d'autres molécules comme éventuellement le Céfiderocol.

Pour les KPC, on a plusieurs choix parce qu'il y a éventuellement une efficacité de Caz-avi, de MERO-VABOR et d'Imi-Rélé, et je ne sais pas très bien comment positionner. J'ai l'impression que notamment pour l'Imipenem-Relebactam qu'on a présentée il n'y a pas longtemps, il y a moins de données que pour Cefta-Avi.

Pour les MBL, où on a le moins de possibilités parce qu'on n'a que Cefa-avi associé à l'Aztréonam en attendant d'avoir d'autres associations, le Céfiderocol pourrait être positionné. Je ne crois pas qu'on ait beaucoup plus de données d'efficacité clinique avec Aztréonam plus ceftazidime-avibactam, parce qu'à ma connaissance c'est une série de 30 ou 40 patients rétrospective publiée assez récemment, et c'est tout.

M. le D^r LENGLINE.- Donc pour vous, si les autres sont possibles, le Céfiderocol viendrait plutôt après.

M. MARTIN-BLONDEL.- Je ne sais pas. Monsieur BRU ?

M. BRU.- Il y a un problème, mais cela a été dit. Sur KPC et sur les OXA, en particulier les OXA-48, oui je le placerais plutôt un peu après parce que nous avons des données un peu moins nombreuses. En revanche, sur les métallo-bêta-lactamases, nous n'avons pas grand-chose d'autre en dehors éventuellement de cette histoire d'association avec l'Aztréonam. Oui, je le mettrais plutôt un peu après sur les OXA et les KPC.

J'avoue que je ne considère pas que le débat sur le poumon soit clos, et si c'est une infection pulmonaire, je le mettrais franchement après. C'est ma position. C'est-à-dire que c'est quand même très compliqué d'utilisation et cela me paraît bien difficile de faire des recommandations claires d'autant que cela va être évolutif. En tout cas, clairement, ce n'est pas « mieux que ». C'est clair. Je crois que sur aucun des compartiments on ne pourrait dire que le Céfiderocol fait mieux que les autres alternatives que l'on a maintenant. Je crois que nous n'aurions pas envie de l'utiliser. Au mieux c'est équivalent.

M. Le Président.- Pour toutes les indications ?

M. BRU.- Oui. Je dirais que oui. Je ne sais pas ce que vous en pensez.

M. le D^r KOUZAN.- Globalement, nous sommes déçus.

M. MARTIN-BLONDEL.- C'est le moins qu'on puisse dire.

M. Le Président.- François GUEYFFIER a fait un commentaire qui mérite que nous en discussions.

M. le P^r GUEYFFIER.- Oui. Je suis quand même très surpris. Il y a cette discordance évidente que vous reconnaissez entre les espoirs in vitro et ce qu'on voit dans la pratique, mais il y a

quand même un signal de surmortalité et je ne vois pas comment on peut s'asseoir dessus. On ne l'explique pas. Il y a effectivement ce problème de déséquilibre entre les groupes, mais à mon avis ce n'est pas suffisant.

J'ai regardé la population cible. Elle n'est pas trop petite. On peut encore faire des études sur ces populations, donc statuer sur un remboursement avec quelques centaines de patients alors que plusieurs milliers vont le recevoir potentiellement, et alors que nous ne savons pas si le médicament ne tue pas, est une question qui pour moi ne devrait même pas se poser.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis tout à fait d'accord avec cette réticence à ne pas exclure l'acinetobacter.

M. le P^r GUEYFFIER.- J'irais même au-delà. Sur un médicament comme celui-là, si on montre une différence de mortalité entre des groupes randomisés qui a priori sont similaires, même si nous avons des doutes et même s'ils n'ont pas l'air d'être si similaires que cela, cela veut dire que quelque part on a la puissance pour montrer une surmortalité. Or, évidemment, ces médicaments qui s'adressent à des situations graves, voire graves, devraient réduire la mortalité. Là, nous avons un signal dans le sens inverse, donc le minimum serait d'exiger une étude randomisée avec les mêmes canons de méthodologie qui au moins nous rassure, qui montre qu'il n'y a pas de surmortalité et qui soit puissante là-dessus. Moi, je ne comprends pas comment nous pouvons discuter de rembourser un médicament pour lequel une chose relative solide est qu'il y a une surmortalité.

M. le D^r KOUZAN.- La surmortalité semble être bien balisée avec acinetobacter.

M. le P^r GUEYFFIER.- Non. Déjà, on ne s'attendait pas à ce signal. Là, on ne sait rien. On sait qu'il y a une surmortalité, point. Moi, je ne suis pas convaincu. Je vous ai écoutés, j'ai entendu les discussions. On n'explique pas la surmortalité.

M. le D^r KOUZAN.- Elle est quand même liée au germe. Quand il n'y a pas acinetobacter, il n'y a pas de surmortalité. Dans l'infection urinaire, il n'y a pas de surmortalité. Faut-il jeter le bébé avec l'eau du bain ? C'est vrai que quand on pose cette question la réponse est contenue dedans, mais je serais partisan d'exclure l'acinetobacter du remboursement pour que chaque médecin prenne ses responsabilités dans la prise de risque. De toute façon, à entendre mes collègues spécialistes, il est clair que cet antibiotique va être positionné en queue de peloton, la main forcée, finalement.

M. BRU.- Le point de la discussion, c'est effectivement le niveau de conviction que nous avons de la cause de mortalité. C'est un peu cela. C'est vrai que quand on regarde bien les papiers, acinetobacter paraît quand même être l'explication qui nous semble la plus argumentée pour expliquer la surmortalité. Je suis d'accord avec ce qu'a dit Serge KOUZAN. Nous avons la conviction que c'est là que cela se passe.

M. Le Président. - Ok.

Le Chef de projet.- Concernant la demande de Monsieur GUERYFFIER, c'est cette surmortalité qui a conduit à faire la deuxième étude, l'étude APEKS-NP, avec comme critère

principal de jugement la mortalité, justement. C'est une étude comparative versus le méropénème à forte dose, et là il n'y a pas eu de démonstration de différence entre les deux. Actuellement, je ne sais pas s'il est possible de demander une autre étude pour cet antibiotique, en sachant qu'en dehors de ce problème de surmortalité observée pour l'acinetobacter, il faut reconnaître que le dossier n'est pas moins bon que les dossiers des comparateurs que vous avez évalués récemment. Je pense même qu'en termes de sévérité des infections, c'est le dossier le plus solide que vous ayez.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis d'accord avec la dernière assertion. Quant à l'étude APEKS, je ne crois pas qu'elle était dans le dossier.

Le Chef de projet.- Si, il y avait d'abord l'étude dans les infections urinaires, puis l'étude CREDIBLE versus la meilleure option thérapeutique.

M. le D^r KOUZAN.- Oui, pardon, l'APEKS.

Le Chef de projet.- Après, compte tenu de la surmortalité, ils se sont posé la question de la diffusion de la molécule au niveau pulmonaire. Pour lever les doutes, ils ont demandé cette étude par rapport au problème soulevé par Monsieur BRU pour lever les incertitudes sur la diffusion de la molécule au niveau pulmonaire et sur l'efficacité en cas d'infection pulmonaire. Là, le critère principal de jugement était la mortalité. Il n'y avait pas de différence. Il y avait bien sûr très peu d'infections à acinetobacter. Je pense qu'il y en avait environ 16 %, mais il n'y avait pas de différence sur les infections à acinetobacter en termes de mortalité dans cette étude.

M. le D^r KOUZAN.- Oui, mais d'une part il y avait très peu d'infections à acinetobacter et il n'y en avait quasiment pas à acinetobacter résistant, donc je pense que cette étude est hors sujet et ne peut pas répondre au questionnement sur la mortalité.

Le Chef de projet.- Non, je réponds par rapport à l'EMA. C'est-à-dire que l'EMA avait demandé cette étude par rapport à la diffusion au niveau pulmonaire. C'est pour cela qu'ils ont demandé cette étude mais elle ne lève pas les doutes sur les infections à acinetobacter, en revanche elle montrait quand même une efficacité sur la mortalité par rapport au comparateur.

Le Chef de projet.- Je voudrais juste ajouter un mot. Je crois qu'on ne l'avait pas dit mais les experts ont souligné dans leur rapport, l'OMS classe en tant que priorité critique la nécessité d'avoir des agents qui ciblent des germes résistant aux carbapénèmes.

M. le D^r KOUZAN.- C'est vrai que je ne suis pas partisan de ne pas l'admettre. Je pense qu'il est important, dans le désert que nous avons, d'avoir des armes. Néanmoins cette arme est à double tranchant, et de mon point de vue il faut ne pas l'admettre pour l'acinetobacter, en sachant que bien sûr pour tout traitement, quand on est devant une situation clinique hyper sérieuse voire désespérée, chaque infectiologue prend ses responsabilités quel que soit l'avis de la commission de la transparence, ce qui est tout à fait normal.

M. MARTIN-BLONDEL.- Après, pour les métallo-bêta-lactamases, nous n'avons pas grand-chose à proposer. Si nous avons une efficacité dans les métallo-bêta-lactamases, je ne pense pas que nous puissions écarter la possibilité de l'utiliser, au moins pour les EPC MBL.

M. Le Président.- Ok. Je vous remercie beaucoup, messieurs les experts externes. Je vous propose de vous déconnecter pour que nous puissions discuter et voter. Merci beaucoup.

Messieurs MARTIN-BLONDEL et BRU quittent la séance.

M. Le Président.- Serge, as-tu un petit avis final de synthèse ?

M. le D^r KOUZAN.- C'est un antibiotique pour situation d'antibiorésistance. La commission de la transparence a les yeux de Chimène pour cette catégorie de médicaments qui est valorisée de manière hors-norme par rapport à d'autres molécules.

Le développement de cette molécule n'est finalement pas moins mauvais. Je ne sais pas comment le dire. En tout cas il se tient par rapport aux quatre autres antibiotiques que nous avons vus depuis début janvier, mais il y a cette problématique de surmortalité. Personnellement, je serais partisan de l'aligner en ce qui concerne la valorisation pour les autres, pour garder cette option dans certaines situations de résistance, comme le disaient les deux collègues infectiologues, mais moi, personnellement, je pense que le prescrire dans une infection à acinetobacter résistant est une perte de chance. Cela double ou triple la mortalité, même si c'est sur des petits nombres.

J'avais eu connaissance de l'ATU. Il y a deux ou quatre patients avec acinetobacter résistant et la mortalité est 50 %, donc bien sûr on ne peut rien dire sur l'expérience qui a eu lieu dans le cadre de l'ATU. Ma position serait de l'admettre, de l'aligner, mais d'exclure du remboursement l'acinetobacter baumannii résistant.

M. le P^r GUEYFFIER.- J'ai une question. Si j'ai bien compris, l'étude APEKS NP a été réalisée pour répondre à la suspicion de surmortalité. En regardant les résultats, effectivement la démonstration de non-infériorité sur la mortalité est acquise, avec dans le tableau 5 une mortalité à peu près identique, à 12 %.

Néanmoins, un peu plus haut, il est marqué « la raison la plus fréquente d'arrêt prématuré a été le décès, 26 % dans le groupe Céfiderocol et 22 % dans le groupe MFD ». Je ne sais pas, je trouve que tout cela n'est pas encore hyper rassurant. Peut-être qu'il faudrait regarder vraiment de près.

Vous me direz j'aurais pu le faire avant, ok, mais je n'avais pas été saisi et là je suis quand même un peu troublé par cette étude réputée pour rassurer, qui montre une surmortalité identique sur une analyse alors qu'un certain nombre de patients randomisés dans le groupe Céfiderocol ont été exclus alors qu'ils étaient décédés parce qu'ils n'avaient pas reçu le traitement complet. J'avoue que je ne suis pas rassuré, mais vraiment pas rassuré, alors que c'est un médicament qui devrait réduire la mortalité. Ce sont des infections graves. On se sent désarmé, on utilise un traitement de dernière intention, donc a priori on s'attend à réduire la mortalité mais non, on ne la réduit pas et peut-être même qu'on l'augmente. Pour moi il y a un truc un peu bizarre.

M. le D^r KOUZAN.- Je ne te suis pas sur les pneumopathies nosocomiales. Le critère de mortalité est le critère standard, et là ils ont démontré que c'étaient des données équivalentes. Il y a 300 patients dans cet essai donc ces chiffres n'ont rien à voir avec le faible nombre de patients de l'étude CREDIBLE. Personnellement, je la considérerais uniquement comme supportive sur le plan de la tolérance, mais je pense qu'on ne peut rien en dire sur le plan de l'efficacité. Pour moi, la mortalité était équivalente.

M. le P^r GUEYFFIER.- Oui, mais ce truc présenté comme un progrès majeur sur le plan théorique in vitro, en fait, ne réduit pas la mortalité.

M. le D^r KOUZAN.- C'est clair que tout le monde est déçu, mais de là à ne pas l'avoir dans l'arsenal thérapeutique, compte tenu du désert thérapeutique que nous avons dans l'antibiorésistance, ce serait à mon avis trop sévère en ce qui concerne les situations parfois difficiles où il y a une absence d'options thérapeutiques.

M. Le Président.- Dans la mesure où cela reste une niche pour certaines situations, c'est quand même difficile de mettre un SMR I.

Notre chef de projet pourrait éventuellement commenter les souhaits de Michel et Julian. Ils aimeraient tous les deux que nous reparlions de l'évaluation des autres antibiotiques, et notamment les éléments de comparaison.

M. le D^r KOUZAN.- Je propose qu'on projette le tableau de la dernière page de mon rapport, parce qu'il y a le récapitulatif des 4 ou 5 antibiotiques que nous avons vus.

Le Chef de projet.- ZAVICEFTA, c'était pour les infections de type KPC et OXA-48.

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce que vous notez ? C'est le tableau où il y a tous les antibiotiques que nous avons évalués cette année. Ils sont ici les uns après les autres. La position réglementaire était variable. Les données fournies, à chaque fois, sont soit celles d'un essai de bonne qualité mais hors cible, soit des données sur les résistances qui sont le fait de faibles quantités. Je pense qu'il y a toujours eu un alignement en ce qui concerne la valorisation, mais je ne l'ai pas marqué là-dessus.

Le Chef de projet.- Effectivement, vous aviez donné un SMR important en fonction des cibles des différents antibiotiques.

C'était un SMR important pour les infections de type KPC et OXA-48 pour le ZAVICEFTA, ainsi qu'une ASMR de niveau III dans la prise en charge. Vous aviez donné un SMR insuffisant dans les autres situations, notamment les patients qui ne sont pas résistants aux carbapénèmes de type KPC et OXA-48.

Pour le ZERBAXA, vous avez donné également un SMR important, mais sa cible était plus sur les infections à pseudomonas résistantes aux carbapénèmes. C'était donc une ASMR III et un SMR important, et un SMR insuffisant dans les autres situations.

Pour VABOREM, c'était plus pour les infections de type KPC, et là aussi vous avez donné une ASMR III et un SMR important.

Concernant le RECABRIO, le dernier que vous avez vu, vous l'avez positionné là aussi pour les infections de type KPC, et vous avez donné un SMR insuffisant dans les autres situations, avec une ASMR de niveau III. Vous avez donné un ISP pour tous ces antibiotiques.

Pour les situations de dernier recours, comme je l'ai dit tout à l'heure, les dossiers sont vraiment équivalents. Ils sont faibles pour tous ces produits, et aucun antibiotique ne peut être considéré comme parfait, parce qu'il est assez ambitieux de faire une étude comparative versus la meilleure option thérapeutique, en sachant que les cibles sont vraiment variables et que les populations sont hétérogènes. Aujourd'hui, aucun antibiotique ne peut démontrer une supériorité dans ces conditions.

M. Le Président.- C'est clair. Nous prenons une toute dernière question d'Ayméric et peut-être un commentaire de Julien, et ensuite nous passerons au vote, qui ne va pas être simple.

M. le D^r PERON.- Ce n'est pas vraiment une question mais une proposition. Je rejoins l'avis de François sur le fait qu'il est difficile d'être convaincu de la non-infériorité quand il y a un comparateur. Je me rends bien compte du besoin thérapeutique quand il n'y a pas d'alternative, mais ne devrions-nous pas du coup restreindre le champ de l'AMM actuellement proposée, qui est à la fois en présence de comparateur et en dernier recours ? Ne pourrions-nous pas le restreindre à la situation de dernier recours, qui j'imagine est là où il y a le besoin le plus éminent ? C'est une proposition.

Le Chef de projet.- Vous parlez de le restreindre au dernier comme vous l'avez fait pour les autres ? Oui, cela correspond à la revendication du laboratoire et à la proposition de Serge. Actuellement, le laboratoire le revendique en alternative, lorsqu'on a des comparateurs, notamment pour des infections de type KPC et OXA-48, où on a déjà des comparateurs qui se positionnent comme des alternatives.

En revanche, là où les autres ne marchent pas, notamment les infections de type métallo-bêta-lactames résistantes aux carbapénèmes ou les infections à acinetobacter ou *Stenotrophomonas maltophilia*, où les autres cibles que nous avons vues récemment ne marchent pas, là il se positionne en dernier recours. Vous avez donc la possibilité, comme l'ont dit les experts, de le positionner en dernier recours pour toutes ces situations, lorsque les alternatives ne sont pas efficaces.

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais juste répondre à Jean-Christophe qui disait « sauf acinetobacter dans le poumon ». Pour moi, c'est « sauf acinetobacter partout », parce que l'excès de mortalité est également retrouvé dans les situations de sepsis sans qu'il y ait de pneumonie.

M. le D^r BINARD.- Du coup cela revient à ma question, Serge. On réinterprète des études a posteriori en se disant « tiens, il y a un excès de mortalité, cela doit être à acinetobacter », mais en fait quelle est la robustesse du fait de penser cela ? Est-ce qu'on ne se gourme pas ? Est-ce que ce n'est pas un coup de dé qui revient à choisir qu'acinetobacter était responsable de l'excès de mortalité, et est-ce que ce ne serait pas autre chose en réalité ?

M. le D^r KOUZAN.- C'est-à-dire que d'abord, ils ont regardé s'il y avait un profil de patients et quel était le profil temporel de la mortalité, etc., et il n'y a rien eu de montré.

Et en fait, quand on fait le tableau en fonction des germes en cause, c'est un tableau que j'avais mis dans mon rapport, c'est absolument évident que c'est chaque fois qu'il y a acinetobacter qu'il y a un excès de mortalité.

Par exemple si nous prenons pseudomonas, nous avons 35 % de mortalité versus 17 % dans le groupe de référence, mais si nous excluons les coinfections à acinetobacter, c'est 18 % versus 18 %. Très clairement, nous ne savons pas à quoi est dû l'excès de mortalité. Il n'y a aucune réponse. La seule chose que l'on constate, c'est l'association avec l'infection à acinetobacter, que ce soit monobactérien ou multibactérien. C'est tout ce que je peux répondre.

M. Le Président.- Ok. Je vous propose que nous avancions. Mathilde, comment penses-tu que nous puissions segmenter les choses ? Pouvons-nous mettre acinetobacter à part ? Que proposes-tu ? Pouvons-nous faire un SMR de dernier recours ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez faire toutes ces options, mais de ce que je comprends de vos discussions, si j'essaie de les synthétiser mais bien sûr pour être contredite si ce n'est pas une bonne synthèse, au final c'est un antibiotique dont vous avez besoin. Le niveau de preuve est assez similaire à ses copains VABOREM et RECARBRIO avec toutefois un signal sur une surmortalité qui reste à explorer et des doutes, en particulier dans le poumon.

M. le D^r KOUZAN.- Pas que dans le poumon. C'est dans le sepsis aussi.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord, donc c'est un doute sur la mortalité dans différentes maladies. Peut-être que l'option pourrait être, d'après ce qui ressort de votre discussion, de le mettre vraiment en dernier recours, c'est-à-dire lorsqu'il n'y a pas d'alternative possible.

Il pourrait donc s'agir de l'exclure du remboursement lorsqu'il y a des alternatives, donc lorsqu'on n'est pas en dernier recours, sur un niveau de preuve assez similaire aux autres, donc avec une ASMR partagée avec les autres, ce qui ne vous empêcherait pas, dans la stratégie thérapeutique, de rappeler que le choix entre ses alternatives, VABOREM et RECARBRIO, doit prendre en compte le mécanisme de résistance de la carbapénémase. C'est ce qu'ont expliqué les experts.

Vous pouvez également ajouter que cela doit prendre en compte le signal de surmortalité identifié avec ce médicament. Je ne sais pas si cela vous paraît être une proposition acceptable.

M. le D^r KOUZAN.- As-tu dit qu'on excluait l'acinetobacter ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je ne l'ai pas inclus, parce que dans la stratégie j'ai compris que les experts disaient qu'en dernier recours, lorsqu'il n'y a vraiment plus rien, y compris sur un acinetobacter, cela pourrait être utile. Du coup, vous pouvez mentionner cela dans la stratégie. C'est-à-dire que le choix entre les trois alternatives disponibles doit se faire en

fonction de l'identification de la carbapénémase et du signal de surmortalité identifié avec celui-ci, signal qui pourrait être lié à l'acinetobacter ou à une poolisation asiatique chez les femmes. Il pourrait s'agir de marquer tous les signaux qui ont été émis par l'EMA, en indiquant que c'est une possibilité et qu'aucun argument fort ne permet d'expliquer la surmortalité.

M. le D^r KOUZAN.- Je rejoins François GUEYFFIER, qui était plus globalisant. En fait, en regardant les chiffres, si je prescris ce médicament dans acinetobacter je double la mortalité. Ce n'est pas acceptable.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- De toute façon, si vous restreignez le remboursement aux situations de recours, cela veut dire que finalement il n'y a pas d'alternative à part ces trois molécules, donc nous sommes dans des situations très complexes.

Vous précisez dans la stratégie thérapeutique que le choix entre les molécules doit se faire en fonction de la situation clinique, et donc de la performance de ces antibiotiques et du signal de surmortalité pour celui-ci. Du coup, vous envoyez le message assez fort au prescripteur.

Après, c'est une proposition. Je ne sais pas si c'est une bonne synthèse de vos échanges.

Le Chef de projet.- J'aimerais ajouter que pour acinetobacter, il faut relativiser parce que parmi les comparateurs dont nous parlons là parmi les médicaments disponibles, aucun ne marche sur acinetobacter baumannii ni sur stenotrophomonas maltophilia.

Concernant ces germes, ce qui marche actuellement pour acinetobacter c'est une association carbapénèmes plus colistine en dernier recours, et en cas de résistance vous n'avez absolument rien dans ces germes. Actuellement, la stratégie fait appel à des bithérapies et non à des monothérapies en cas d'infection à acinetobacter en dernier recours, notamment chez des patients de réanimation.

Or, là, l'antibiotique a été testé en monothérapie versus une combinaison, une association d'antibiotiques qui est efficace, donc sensible. En dernier recours, lorsqu'il n'y a rien, il est difficile de dire qu'il y a une surmortalité liée à l'antibiotique.

M. le D^r KOUZAN.- Si, les chiffres sont là.

Le Chef de projet.- Ce que nous avons et qui suggère une surmortalité, c'est versus la meilleure association, c'est-à-dire une association carbapénèmes plus colistine, mais en dernier recours c'est lorsqu'on ne peut pas utiliser les carbapénèmes ni la colistine.

M. le D^r KOUZAN.- Oui, mais là tu fais des extrapolations sur des données qui n'existent pas.

Le Chef de projet.- Non, c'est l'AMM du produit. C'est en dernier recours lorsque les options sont limitées.

M. le D^r KOUZAN.- L'AMM du produit s'est assise sur la surmortalité.

Le Chef de projet.- Non, cela fait partie des mises en garde. La surmortalité apparaît très bien dans les mises en garde concernant ce produit.

M. le D^r KOUZAN.- Moi, je ne suis pas d'accord. C'est tout.

M. Le Président.- Rapidement, il y a une question de Patrick et un commentaire de Françoise.

M. le P^r DUFOUR.- Nous avons des discussions à n'en plus finir sur l'acinetobacter. Ne pourrions-nous pas commencer par voter le choix entre SMR suffisant ou insuffisant pour acinetobacter ?

M. Le Président.- Oui, c'est à voir.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je voudrais rappeler la question que j'ai posée aux trois experts qui ont une réponse identique. Dans les situations de dernier recours, quand il n'y a rien d'autre en sauvetage, si l'antibiogramme montre qu'acinetobacter est sensible, ils ont tous les trois dit qu'il fallait l'utiliser.

M. le P^r MERCIER.- Oui, c'est vrai.

M. Le Président.- Oui. Je crois qu'au vu de tout cela, même s'il y a beaucoup de réserves sur cette surmortalité avec acinetobacter, l'analyse même de la surmortalité est extrêmement difficile et pour autant, au vu de ce commentaire de Françoise, je pense que nous ne pouvons pas l'exclure comme on pourrait le penser. Je serais plutôt d'avis de faire malgré tout un vote global avec cette notion que plusieurs d'entre vous ont exprimée, celle du dernier recours dans toutes les situations, finalement.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela peut très facilement être écrit dans la stratégie et les utilisateurs connaissent les antibiotiques.

M. Le Président.- Oui, je pense. Il faut indiquer que la prescription doit forcément toujours passer — mais je pense que c'est le cas — par une réunion de concertation, par une RCP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est ce que vous avez fait pour VABOREM et RECARBRIO. Vous avez marqué « compte tenu des caractéristiques du produit et de la nécessité de restreindre exclusivement l'utilisation au dernier recours pour préserver ces médicaments, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibio, avec réévaluation systématique au bout de 48 heures après le début du traitement. ».

M. le D^r KOUZAN.- Oui, mais c'était pour les résistances. C'est pour ne pas galvauder les produits. Il n'y avait aucune problématique de surmortalité dans aucun des autres antibiotiques que nous avons examinés cette année.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait. C'est pour cela que c'est un point qu'il faudra marquer dans la stratégie, si vous êtes d'accord, pour dire que le choix entre les trois molécules doit prendre en compte le signal de surmortalité pour celui-ci.

M. Le Président.- Oui, c'est impératif.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est bien, ça.

M. Le Président.- Sur cette base, je propose que nous votions un SMR important, a priori. Pour les autres produits, nous avons mis une ASMR III et un ISP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si c'est un III, Pierre, c'est un évidemment un « III comme » et pas un « III par rapport ».

M. Le Président.- Oui, c'est cela, mais nous pouvons quand même discuter, dans le vote, un « III comme » ou autre chose, et limiter le SMR important au dernier recours dans la stratégie.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pouvez-vous rappeler l'avis de l'OMS sur ce sujet ?

Le Chef de projet.- Je n'ai pas d'avis de l'OMS sur le Céfiderocol.

M. Le Président.- Nous passons au vote. Discutons-nous d'un ISP ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est vrai que sur les antibiotiques, vous avez une propension à reconnaître des ISP, ne serait-ce que parce que c'est un nouvel antibiotique, dans des situations de besoin médical très avéré et de résistance aux carbapénèmase. C'est aussi lié à l'évaluation que vous faites. C'est-à-dire que si vous l'alignez sur les deux autres, vous pouvez préciser dans la stratégie que celui-ci a quand même un petit signal de surmortalité, mais en termes de quantité de données et de qualité du dossier c'est la même chose. Le chef de projet pourra me contredire, mais vos pratiques consistent en général, sur ces antibiotiques de dernière ligne dans des infections extrêmement résistantes, à reconnaître un ISP pour le principe même d'avoir une nouveauté.

Le Chef de projet.- Exactement.

M. le P^r MERCIER.- Excusez-moi, mais l'ISP c'est quand même une amélioration potentielle sur la mortalité et là, nous avons le signal inverse.

Le Chef de projet.- Le signal, comme l'a dit Serge, c'est pour les infections à acinetobacter. Or, les autres ne marchent pas là. Dans les infections où les autres sont sensibles, il marche aussi, c'est-à-dire sur les KPC et les OXA-48. Il marche sur les métallo-bêta lactamases, où les autres ne marchent pas, donc je pense que vous pouvez donner un ISP au même titre que les autres.

Dans les infections à acinetobacter, les autres ne marchent pas. Il n'est donc pas moins bien que les autres. Les autres ne marchent pas. Lui est sensible, sauf qu'il ne marche pas versus la meilleure association d'antibiotiques, qui n'inclut pas les autres que vous avez vus récemment. Vous pouvez donc l'aligner par rapport aux autres.

M. le D^r BINARD.- Je suis perdu, Peut-on m'apporter une précision ? Sur cet excès de mortalité, tu dis qu'il a été comparé au gold standard du traitement et qu'il fait un peu mais moins bien que le gold standard.

Le Chef de projet.- Oui, le gold standard c'est le carbapénème plus la colistine. Ce ne sont pas les antibiotiques que vous avez vus récemment. Par rapport aux antibiotiques que vous avez vus récemment, que ce soit ZERBAXA, VABOREM et RECARBRIO, l'avantage de celui-ci

est qu'il a un spectre identique à ces antibiotiques, et qu'en plus il inclut l'acinetobacter, qui pose problème aujourd'hui.

M. le D^r KOUZAN.- Oui, mais là on est en train d'extrapoler. Le dossier, c'est qu'il y avait une randomisation entre ce médicament et la best option antibiotique. Les investigateurs ont fait selon l'état de l'art, et le résultat est que c'est aussi médiocre que la meilleure option et que cela tue deux fois plus.

Après, on ne peut pas dire « oui, mais le VABOREM, etc. ». Non, ce n'est pas possible. On est en train de faire des extrapolations. Je me demande s'il ne faudrait pas, comme quand il y a les antidiabétiques et qu'il y a tout à coup un excès de mortalité quelque part, je me rappelle plus de quel médicament il s'agit, mettre un SMR I ou une ASMR V ou je ne sais quoi pour les acinetobacters.

Le Chef de projet.- Nous disons la même chose, Serge. Je vous dis que l'ISP est par rapport aux autres antibiotiques que vous avez vus récemment. Il ne fait pas moins bien que les autres que vous avez vus récemment, par rapport au même spectre d'activité.

Maintenant, à spectre supérieur, c'est-à-dire pour les infections à acinetobacter que les autres n'ont pas, c'est là où il y a la problématique que vous soulignez. En revanche, pour les autres infections de type KPC et OXA-48, métallo-bêta-lactamases et autres, il n'est pas moins bien que les autres donc vous pouvez l'aligner pour l'ISP. Si vous voulez exclure l'acinetobacter vous pouvez, mais pour les autres il ne fait pas moins bien.

M. le D^r KOUZAN.- Oui, je n'ai pas de problème sur l'alignement hors acinetobacter.

Le Chef de projet.- C'est ce que je vous dis.

M. Le Président.- Écoutez, je pense qu'il faut que nous avançons. Je suis désolé. J'ai peur que nous n'ayons pas suffisamment d'arguments pour répondre à toutes ces questions.

Je repose la question, Mathilde. Faisons-nous un vote à part pour acinetobacter, en proposant comme vient de le dire Serge un SMR I pour acinetobacter ? Je vous donne mon avis. J'entends bien ton point de vue, Serge, mais sur ce point de l'acinetobacter, ton avis est un peu différent de celui des deux autres experts, qui considèrent qu'en dernier recours il a malgré tout sa place et que s'il a sa place, c'est difficile de mettre un SMR I. C'est mon avis.

Nous tombons sur toute l'expertise et toute la stratification thérapeutique qu'il y a en amont. Nous devons donc être extrêmement clairs là-dessus. Par contre, un SMRI ne me semble pas justifié, même si j'ai les mêmes réserves que toi. Nous sommes dans des situations médicalement extrêmement compliquées, où la mortalité à la base est extrêmement élevée et où l'interprétation de cette surmortalité, comme tu l'as dit toi-même, ne semble pas être iatrogène mais liée à l'infection elle-même et à une insuffisance d'efficacité du produit. Là, nous marchons sur des œufs mais si cela peut quand même tirer d'affaire quelques patients...

M. le D^r KOUZAN.- Nous ne sommes même pas sûrs que cela les tire d'affaire. Nous sommes plutôt sûrs que cela les tire moins d'affaire.

M. Le Président.- C'était quand même un peu l'avis de Monsieur MARTIN-BLONDEL. Mathilde, proposes -tu de voter globalement ou de séparer acinetobacter ? Je suis favorable à un vote global.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Du coup c'est toi qui décides, Pierre.

M. Le Président.- Alors nous faisons un vote global. Nous serons bien clairs dans les recommandations. Pour l'ASMR, je laisse vos avis ouverts. Je vous rappelle que c'était un niveau III pour les autres. Nous pouvons peut-être discuter moins que III. Pour l'ISP, également, personnellement je me range à l'avis du chef de projet. Nous votons donc ISP, SMR et ASMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'alerte juste sur l'ASMR IV, qui serait un peu problématique. Si vous votez une ASMR IV, il faudrait nous dire par rapport à quoi puisque vraisemblablement ce n'est pas par rapport aux deux autres. Si vous choisissez le IV, indiquez-nous-en le rationnel pour que nous puissions comprendre si c'était l'expression de la majorité.

M. le P^r CLANET.- Le III, c'est par rapport à quoi ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est « comme les autres ».

M. Le Président.- En fait, c'est donc III ou V.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- À vous de voir.

M. Le Président.- La logique, c'est III ou V.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela paraît en effet plus logique.

M. Le Président.- Allons-y. Nous votons ISP, SMR et ASMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous votons dans les situations de dernier recours, et donnez-nous le SMR miroir dans les situations qui ne sont pas en dernier recours.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons :

- 18 voix pour une absence d'ISP et 3 voix pour un ISP,
- 9 voix pour un SMR modéré, 10 voix pour un SMR important et 1 voix pour un SMR insuffisant,
- 18 voix pour une ASMR de niveau V et 2 voix pour une ASMR de niveau III dans la stratégie ;
- un SMR insuffisant à l'unanimité dans les autres situations cliniques.

(La Commission de la transparence s'exprime en faveur d'une absence d'ISP, d'un SMR modéré, d'une ASMR de niveau V dans la stratégie et d'un SMR insuffisant dans les autres situations cliniques.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je valide.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Finalement, Mathilde, nous allons prendre le temps de la rédaction, donc nous ne proposons plus l'adoption sur table.

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