

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 décembre 2020

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 services, 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.

Seul l'avis

oratoire

1. QUOFENIX 300 - 450 mg* (délafloracine méglumine) (CT-18688) Audition

Messieurs SIDLAREWICZ, POIRAUD, SERVIER et SENNEVILLE rejoignent la séance.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Dans ce dossier, tous les membres peuvent siéger.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est le laboratoire MENARINI.

M. Le Président.- Bonjour. Vous êtes combien pour le laboratoire ? Tout le monde est là ?

M. SIDLAREWICZ.- Nous sommes quatre.

M. Le Président.- Est-ce que je vois la liste des participants ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, normalement, il y a Monsieur POIRAUD, Monsieur SIDLAREWICZ et Monsieur SERVIER et Monsieur SENNEVILLE.

M. Le Président.- Très bien. Bonjour Messieurs, bienvenue. Avant votre présentation, on va écouter notre chef de projet sur QUOFENIX.

Le Chef de projet.- Merci. QUOFENIX, c'est un nouvel antibiotique de la classe des fluoroquinolones dont le principe actif est la délafloracine, que la commission a examiné le 7 octobre dans le cadre d'une demande d'inscription aux collectivités suite à l'obtention d'une AMM dans 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.

Je vous rappelle que cette restriction de l'AMM en dernier recours est liée aux préoccupations actuelles concernant la tolérance des antibiotiques de cette classe. Cela a conduit l'Agence européenne à restreindre les AMM en dernier recours pour tous les antibiotiques de cette classe, incluant la délafloracine et l'amoxifloxacine.

QUOFENIX est disponible sous forme injectable et orale. Le traitement initial par voie intraveineuse peut être poursuivi par voie orale et la durée totale du traitement est de 5 à 14 jours. Il est à noter que la délafloracine partage les avantages connus des fluoroquinolones en termes de diffusion et de biodisponibilité permettant après initiation intraveineuse, un relais oral et une prise bi-quotidienne. Elle a un spectre large, couvrant les bactéries à Gram positifs et négatifs, avec la particularité de conserver une activité sur les staphylocoques aureus résistants à la méticilline qui sont habituellement résistants aux autres fluoroquinolones. Elle est active aussi sur les bactéries anaérobiques, notamment *fragilis*, et *Clostridium difficile* qui sont habituellement résistants aux fluoroquinolones, ainsi que sur les bactéries intracellulaires.

Cependant, son activité vis-à-vis des entérocoque et pseudomonas est moindre.

Ses caractéristiques rendent la molécule attrayante en cas d'infection mixte incluant le SARM, le staphylocoque résistant à la méticilline et les bactéries à Gram négatifs, en lieu et place des bithérapies de type vancomycine qui est l'option de référence pour le SARM, en association avec un autre antibiotique actif sur les bactéries à Gram négatif de type aztréonam, puisque la vancomycine n'est pas active sur les bactéries à Gram négatif.

Le dossier s'appuie justement sur deux études de non-infériorité versus la vancomycine plus aztréonam, dont l'objectif était de démontrer l'intérêt de la double caractéristique du produit. La non-infériorité a été démontrée dans ces études, mais les patients étaient atteints d'infections peu graves causées par des bactéries à Gram positif, essentiellement à des staphylocoques et pour lesquelles les antibiotiques ayant inaudible 2.32.04 plus étroit sont disponibles. Ce qui limite la transposabilité des résultats dans les situations les plus sévères et polymicrobiennes, telles que les infections nécosantes qui relèvent d'une bithérapie dans la stratégie thérapeutique actuelle.

Sur la base de ces données, la commission a conclu que le service médical rendu était important, uniquement dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous sévères, microbiologiquement documentées, polymicrobiennes comportant du SARM, sensible à la délafloxacine. Et en deuxième intention, c'est-à-dire lorsque les antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inapproprié. C'est le cas notamment pour des raisons de résistance, de tolérance, d'allergies ou de mode d'administration. Vous avez conclu que le SMR était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.

Concernant l'ASMR, vous avez conclu que compte tenu de son activité contre les bactéries Gram négatif et à Gram positif, notamment sur le staphylocoque résistant à la méticilline, de la simplification du schéma d'administration, une monothérapie active contre les bactéries Gram positif et négatif, de la non-infériorité démontrée par rapport à l'association vancomycine et aztréonam chez les patients atteints d'infections cutanées ou des tissus mous de gravité modérée à faible. Mais considérant la documentation insuffisante de son efficacité clinique dans les infections cutanées sévères et/ou dues à des bactéries multi-résistantes, des préoccupations actuelles sur son profil de tolérance au vu des effets indésirables connus des autres antibiotiques de la classe, la commission considère que QUOFENIX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la stratégie de prise en charge des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous.

Pour la stratégie thérapeutique vous avez souligné que la délafloxacine peut avoir un intérêt en deuxième intention, dans le cas d'infection sévère microbiologiquement documentée, polymicrobienne, comportant du SARM, sensible à la délafloxacine, et lorsque les antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés, notamment pour des raisons de résistance, de tolérance, d'allergies et d'un mode d'administration.

En termes de recommandations, vous avez conclu aussi que compte tenu des incertitudes actuelles sur la tolérance de la délafloxacine au regard des effets indésirables connus des

antibiotiques de cette classe, du risque d'émergence de résistance de la délafloxacine, notamment chez les patients préalablement exposés aux fluoroquinolones, de la nécessité de restreindre exclusivement son utilisation en deuxième intention pour le préserver, la commission recommande que la décision thérapeutique soit prise avec l'aide de référents antibiotiques.

Le laboratoire vient en audition pour revenir sur sa demande initiale d'ASMR, à savoir une ASMR IV dans la prise en charge.

M. Le Président.- Merci. La parole est au laboratoire.

M. SIDLAREWICZ.- Merci. Bonjour à tous. Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, merci du temps que vous nous accordez pour cette audition aujourd'hui sur la spécialité QUOFENIX.

Pour les laboratoires Menarini sont présents pour cette réunion le Docteur Thierry POIRAUD, Président-directeur général des laboratoires Menarini France, Monsieur SERVIER, chef de projets Accès au marché, et moi-même, Nicolas SIDLAREWICZ, Directeur des Accès au marché. Nous nous sommes accompagnés aujourd'hui du Professeur Eric SENNEVILLE, qui est Chef du service universitaire des maladies infectieuses du Centre hospitalier de Tourcoing et actuel Président de l'Association de chimiothérapie anti-infectieuse.

Je passe à la diapositive 3. Juste quelques mots en préambule pour préciser que notre demande d'aujourd'hui s'inscrit dans le contexte particulier de l'antibiothérapie, puisqu'il y a un besoin de nouvelles molécules pour faire face à l'émergence de l'antibiorésistance. C'est un besoin qui est souligné tantôt au niveau national, comme en témoignent la récente réunion du Comité interministériel de lutte contre l'antibiorésistance, qu'au niveau international, avec les appels réguliers de l'OMS à mettre au point de nouveaux antibiotiques. Il y a, en effet aujourd'hui, trop peu de laboratoires qui développent de nouveaux antibiotiques.

Néanmoins, ce besoin doit se faire dans le cadre d'un bon usage et d'une utilisation encadrée de ces nouvelles molécules pour justement éviter le développement de nouvelles résistances. Il y a un besoin de valoriser ces nouvelles molécules, mais de bien encadrer leurs usages. Et c'est dans ce cadre s'inscrit notre demande.

Je passe à la diapositive 4. La commission a reconnu l'intérêt de QUOFENIX dans des situations bien particulières qui ont été rappelées précédemment, avec un SMR important dans une population restreinte. Mais l'ASMR a été considéré de niveau V dans la population globale de l'indication. Notre demande aujourd'hui est que cette ASMR soit jugée dans le même périmètre restreint que celui du SMR, comme cela a été récemment fait à plusieurs reprises pour les nouveaux antibiotiques. On peut citer à titre d'exemple le vaporemé qui est également un antibiotique que nous avons soumis à la commission.

Je passe à la diapositive suivante. Dans ce contexte, nous souhaitons que l'ASMR soit reconnue de niveau IV dans ce périmètre restreint, ces infections plurimicrobiennes comportant du SARM

et lorsque les antibiotiques habituellement recommandés ne peuvent pas être utilisés pour des raisons de résistance, de tolérance, d'allergies ou de mode d'administration.

Je passe à la diapositive 6. Pour justifier cette ASMR IV, plusieurs éléments peuvent être cités. Certains ont déjà été retenus par la commission dans son projet d'avis, à savoir l'activité de la délafloxacinine contre les bactéries à Gram négatif et à Gram positif, notamment le staphylocoque résistant à la méticilline, la simplification du schéma d'administration grâce à une monothérapie qui est active à la fois contre les bactéries à Gram positif et négatif, et la non-infériorité de la monothérapie de délafloxacinine démontrée par une bithérapie vancomycine et aztréonam.

Nous ne reviendrons pas sur ces éléments qui avaient déjà été notifiés par la commission, mais pour soutenir notre demande d'ASMR IV, nous souhaitons revenir sur deux éléments additionnels qui n'ont pas été considérés, à savoir premièrement :

- l'amélioration des conditions de soins par la possibilité d'une administration du traitement par voie orale,
- et une documentation de l'efficacité clinique de la délafloxacinine dans des infections due à des bactéries multi-résistantes.

Je passe à la diapositive suivante. Concernant l'amélioration des conditions de soins, il nous a semblé important de bien rappeler quelles étaient les options thérapeutiques qui sont actuellement disponibles pour traiter ces infections plurimicrobiennes à SARM. Pour cela, nous cérons la parole au professeur SENNEVILLE qui va pouvoir nous donner les implications pratiques et cliniques.

Professeur nous sommes à la diapositive 8.

M. le Pr SENNEVILLE. - Merci Monsieur le Président. Mesdames et Messieurs. Comme cela a été dit, je suis le professeur SENNEVILLE, je suis un infectiologue à l'hôpital de Tourcoing, Chef de service des maladies infectieuses, et je suis actuellement le Président de l'ACAI, qui organise le congrès de la RICAI annuel.

Page 9, nous avons la liste des candidats comparateurs au QUOFENIX pour la prise en charge de ces infections IBAPTM. Ce sont des infections dont le groupe considérait de patients compliqués, polymicrobiennes. Il s'agit de couvrir des Gram positifs, des staphylocoques, y compris résistants à la méticilline, des bacilles à Gram négatifs, des bactéries anaérobies.

De façon très intéressante dans ce tableau, dans les cases grises, on a toute une série de molécules dont le spectre ne concerne que les coques à Gram positifs, strepto, staphylocoques et les entérocoques. Parmi ces molécules, la majorité ne sont administrables que par voie parentérale, notamment les glycopeptides, lipoglycopeptide, XYDALBA, ORBACTIV, TARGOCID, VANCOMYCINE et le CUBICIN. Pour une bonne partie d'entre eux, il faut en plus les surveiller de façon très précise parce que, notamment sur le plan sérique, en raison de leur toxicité potentielle notamment au rénal, si je considère la VANCOMYCINE et peut-être également le TARGOCID.

Si l'on considère les autres molécules, c'est-à-dire le linézolide, la pyostacine, ou la dalacine, elles sont utilisables par voie orale, avec une petite mention pour la dernière, parce que la dalacine qui est la CLINDAMICINE ne couvre pas efficacement les souches de staphylocoques résistants à la méticilline en France. C'est peut-être vrai aux Etats-Unis, ce n'est pas vrai pour nous.

C'est ce qui fait que si l'on veut utiliser ces molécules dans le cadre de notre population de patients à des IBAPTM compliquées polymicrobiennes, on est bien obligé de considérer une association avec des molécules qui couvrent les Gram négatifs et les anaérobies, les Gram négatifs. Et on est relativement limités, si l'on veut utiliser une forme orale, puisqu'en gros, en dehors de l'association amoxicilline et acide chlovidanique, les C3G-orales ne peuvent pas être utilisées dans cette indication. Et à nouveau, pour avoir un spectre de couverture équivalent au QUOFENIX, il faudra l'utiliser des biothérapies la plupart du temps parentérale.

Si l'on veut une seule molécule qui couvre toutes ces bactéries, nous avons deux choix comme montré dans le tableau dans les cases bleues. Nous avons la ceftazoline, le ZINFORO et la tigécycline, le TYGACIL, avec à nouveau la limite que ces molécules ne sont administrables que par voie parentérale, avec des administrations multiples, au moins deux dans la journée. Et un petit bémol également, c'est que ces deux molécules ne couvrent absolument pas pseudomonas aeruginosa qui peut être impliqué dans ces pathologies.

Diapositive suivante, Contrainte de l'abord parentéral, puisque je le répète, si l'on met en comparaison le QUOFENIX et ces comparateurs, on s'expose aux effets secondaires des comparateurs, non seulement du fait de leur toxicité propre, mais du fait du recours à un abord veineux, avec les complications que l'on connaît, des thromboses, les bactériémies, septicémie, endocardite, etc.

Lorsque l'on considère ce groupe de patients qui ont des infections plutôt sévères, les temps de traitement ne sont pas de quatre ou cinq jours. La plupart du temps, c'est une à deux semaines, parfois un peu plus. Et assez souvent, l'hospitalisation dédiée à la prise en charge de l'infection va être plus courte que la durée totale. Il va se poser la question de la sortie du patient avec un traitement parentéral, complications de ces situations, et assez souvent, cela entraîne une prolongation non justifiée d'un point de vue purement médical à l'hôpital, avec augmentation de la charge de soins, des complications liées l'hospitalisation et tout simplement aussi le problème de l'abord veineux. Ces patients ont assez souvent, si l'on regarde leur type de pathologie, des comorbidités, ils peuvent être âgés, brûlés, obèses et tout cela va compliquer énormément le recours à l'administration par voie parentérale.

Diapositive 11, la dernière, pour ce qui me concerne. Globalement, si l'on considère à nouveau les comparateurs potentiels du QUOFENIX, les options thérapeutiques sont limitées. Elles sont complexes parce qu'il faut recourir à des formes parentérales, en combinaison, avec le risque de toxicité, d'interactions et les contraintes de l'abord parentéral. Ce qui fait que QUOFENIX, avec ce spectre, avec sa diffusion tissulaire comme une fluoroquinolone, son effet bactéricide comme

une fluoroquinolone, a une couverture et une facilité d'emploi, avec des bénéfices évidents au recours à ce genre de nouvelles molécules.

M. SIDLAREWICZ.- Merci Professeur. Nous passons à la diapositive 12. Pour en revenir aux comparateurs qui ont été cités par la commission dans son projet d'avis, il y apparaît clairement que la délafloxacine est la seule option aujourd'hui qui permette de traiter en monothérapie ces infections polymicrobiennes, incluant le SARM, et ce sans avoir recours à la voie parentérale grâce à la disponibilité de la forme per os, ce qui constitue une amélioration des conditions de soins de ces patients, telle que définie dans la population cible par la commission.

Diapositive 13, quelques mots sur la documentation de l'efficacité clinique de la délafloxacine en cas de bactéries multi-résistantes.

A titre d'illustration, diapositive 14, en quelques mots, d'abord sur le contexte du développement clinique de ces molécules en cas de bactéries multi-résistantes. Il y a une difficulté aujourd'hui à produire des données de façon quantitative dans des situations cliniques qui sont critiques, mais qui demeurent fort heureusement rares. Il est intéressant de noter qu'un groupe de travail conjoint de la Société d'infectiologie française, de la HAS, de la DGS et de l'INVS avait lancé un appel à considérer l'évaluation de ces antibiotiques avec une approche similaire à celle des maladies rares. C'est-à-dire qu'il s'agit de considérer des données issues de cohortes restreintes, sous réserve que les données produites soient robustes.

C'est ce que nous avons soumis dans notre dossier, diapositive 15, en partageant avec vous les résultats de l'évaluation de la sensibilité à la délafloxacine, des souches de SARM résistantes à la lévofloxacine. Il est intéressant de noter que ces données étaient issues des études cliniques de phase III, ce qui permet d'avoir une application clinique des données microbiologiques.

Dans le sous-groupe des patients infectés par un SARM résistant à la lévofloxacine, on retrouvait une éradication de l'infection grâce à la délafloxacine de l'ordre de 98,5 % des patients.

Ce sont des données qui étaient finalement attendues, je passe à la diapositive 16, au regard du profil microbiologique de QUOFENIX, puisque des études in vitro nous avaient déjà montré sur des collections d'isolats significatives des CMI très basses, avec la délafloxacine de l'ordre de 0,06, significativement inférieures au inaudible 2.46.57 point même chez les souches, soit de staphylocoques aureus ou de staphylocoques à coagulase négative, qui étaient pourtant résistants à la lévofloxacine.

Diapositive 17, et ce sera la dernière de cette présentation. En conclusion, le SMR important proposé par la commission dans une situation clinique spécifique valide l'intérêt de QUOFENIX pour une population très restreinte de patients, et qui présente des besoins très particuliers. Nous souhaiterions aujourd'hui que l'ASMR soit jugé dans cette même population restreinte, comme cela a été fait récemment par la commission pour des antibiotiques récemment évalués.

Et dans cette population, nous pensons aujourd'hui voir démontrer la valeur ajoutée de QUOFENIX par une simplification du schéma thérapeutique, mais surtout une amélioration des conditions de soins par la disponibilité d'une forme per os. Cet élément nous semble particulièrement pertinent pour soutenir notre demande d'ASMR IV, puisque ce sont des éléments qui ont déjà été considérés par la commission, notamment pour le ZINFORO, pour rester dans le domaine de l'infectiologie. L'ASMR IV a été soutenue par une simplification du traitement au regard de la vancomycine, grâce à la réduction du nombre d'injections, ou dans un tout autre domaine, mais à titre d'illustration, pour l'Ultomiris dans l'hémoglobininurie paroxystique nocturne, ou l'ASMR IV était soutenue par une amélioration des conditions de soins ou fait des modalités d'administration, avec des perfusions moins fréquentes par rapport aux comparateurs.

En conclusion, je rappelle notre demande de la reconnaissance d'une ASMR IV limitée au périmètre de l'avis favorable au remboursement.

Je vous remercie de votre attention et nous sommes disponibles pour vos questions.

M. Le Président.- Merci beaucoup pour vos mots en introduction à la discussion que l'on va avoir maintenant. Est-ce qu'il y a des questions, des commentaires à faire suite à la présentation ?

Le Chef de projet.- Non. Tout est dit. Peut-être une question pour l'expert, concernant l'utilisation du produit dans les situations de dernier recours. Les données actuelles lui semblent-elles rassurantes ? Parce qu'il évoque des durées de traitement pouvant aller jusqu'à 14 jours. Dans les essais cliniques, on n'avait que des durées de cinq jours, compte tenu de la faible gravité des patients inclus. Pensez-vous que dans la pratique, on a des éléments rassurants pour proposer ce médicament sur des durées de traitement aussi longues ?

M. le Pr SENNEVILLE.- Oui, parce que dans cette classe, on a l'habitude d'utiliser le fluoroquinolone de temps en temps, dans des durées beaucoup plus longues. Entre 5 et 14 jours, nous n'avons pas beaucoup d'arguments, d'éléments pour penser que cela modifie considérablement le profil de tolérance.

M. Le Président.- Une question de Bernard GUILLOT.

M. le Pr GUILLOT.- Bonjour, je vous remercie pour votre présentation. J'avais deux types de questions. D'une part concernant les effets secondaires et en rebondissant un peu sur la question du Chef de projet. La fourchette de durée actuelle de vos études, c'est une durée assez courte, et il est peu semblable dans ce type d'affection qu'il faille prolonger un peu plus. Avez-vous observé des problèmes de tendinopathie avec d'autres fluoroquinolone, et des problèmes de photosensibilité ?

Je rappelle que l'un des intérêts de votre produit, vous l'avez bien souligné, c'est que l'on peut passer par voie orale. Cela veut dire que les gens vont devenir en ambulatoire. Certes, ils ont une pathologie qui peut les empêcher de sortir de chez eux, mais on contrôle moins l'exposition au soleil. C'est pour savoir si la photo sensibilité est présente avec ce produit qu'avec les

fluoroquinolones, et les tendinopathies, parce que les gens peuvent être encore une fois inaudible 2.50.59. C'est une première question.

L'autre question concerne les résistances croisées avec les autres quinolones. Où en êtes-vous là-dessus ? L'utilisation de ce produit risque-t-elle d'induire une résistance à un autre quinolone lorsque dans la vie du patient, ils en auront besoin pour d'autres infections ? Et inversement, des patients qui sont déjà résistants à des quinolones de générations antérieures, risquent-ils d'être résistants à celle-là ?

M. le Pr SENNEVILLE.- Pour le profil de tolérance, les études dont nous disposons montrent justement que le profil de tolérance est meilleur, à la fois sur l'histoire de photosensibilisation qui est nettement moindre, et pratiquement pas décrite par rapport aux autres, et notamment la lévofloxacine. Egalement la toxicité tendineuse semble moindre. Le profil de tolérance à l'air plutôt favorable et meilleur que ce que l'on observe, notamment avec le comparateur de lévofloxacine, qui est le seul à avoir avec l'amoxiflo, un spectre de couverture Gram plus, Gram moins, mais bien évidemment sans le SARM.

Pour ce qui est de la résistance, là encore, du fait d'un mode d'action tout à fait particulier de la délafloxacine qui agit sur plusieurs sites simultanément, le risque de résistance et d'induction de résistance que l'on reproche habituellement aux fluoroquinolones semble moindre. On a des raisons liées à cette molécule, à son design. Et là encore, le risque de sélection de résistance semble beaucoup plus faible qu'avec les autres fluoroquinolones.

La question est de savoir, on n'a pas encore les données sur les conséquences sur le microbiote. Mais c'est toujours des études extrêmement compliquées à envisager. Là encore, il n'y a aucune raison, sur le plan de l'activité intrinsèque, d'envisager des risques de sélections de résistances plus importants, et je le répète, moins important qu'avec les autres classes de fluoroquinolone.

M. SIDLAREWICZ.- Pour compléter la réponse du professeur SENNEVILLE, nous avons versé au dossier une étude qui a été spécifiquement menée pour évaluer la photosensibilité à la délafloxacine versus une autre fluoroquinolone, la loméfloxacine, utilisée comme comparateur actif. Cette étude avait démontré l'absence de photosensibilité lors du traitement à la délafloxacine comparativement à loméfloxacine ou au placebo. Nous avons des éléments plutôt rassurants sur cet aspect.

M. le Dr POIRAUD.- Je voudrais juste rajouter que si on utilise d'autres comparateurs qui sont cités dans la liste, ils ne se sont pas non plus dénués d'effets indésirables. Il faut aussi mettre cela en balance par rapport aux alternatives thérapeutiques.

M. le Pr GUILLOT.- Bien entendu.

M. Le Président.- Une question de Serge KOUZAN.

M. le Dr KOUZAN.- Bonjour, j'avais deux questions. La première, c'est : il y a déjà eu des papiers en particulier dans le JAC de 2012, d'augmentation de la CMI à la délafloxacine par les traitements

à la suite de cette molécule. J'aimerais avoir le commentaire de Monsieur SENNEVILLE sur le fait qu'on n'a pas l'impression, d'après les données de la littérature, que cette fluoroquinolone s'exonère du même mécanisme d'augmentation de résistance après traitement.

Et deuxièmement, j'aimerais avoir l'avis de Monsieur SENNEVILLE sur la place des fluoroquinolones dans le traitement des infections cutanées.

M. le P^r SENNEVILLE.- Pour la première question : l'élévation de la CMI, bien évidemment, c'est ce qui arrive assez souvent avec l'utilisation de ces molécules, d'autant plus que l'on traite des infections sévères, etc. Mais l'augmentation de CMI ne signifie pas que l'on passe de sensible à résistant. On a, quand on regarde ce qui a été montré dans la présentation juste avant, des CMI qui, comparées aux autres fluoroquinolones, sont, et notamment à nouveau à la lévofloxacine, sont extrêmement basses. Quand on regarde les staphylocoques dorés, on a eu une réduction de la CMI qui est vraiment très impressionnante. Une élévation de CMI, certes, mais c'est un peu un effet de classe, j'ai envie de dire. Mais de passer de sensible à totalement résistant il y a eu une marge. Et à nouveau, compte tenu de la double action de la délafloxacine sur les différentes enzymes impliquées dans la résistance aux fluoroquinolones, il y a de gros arguments pour imaginer que ce risque inhérent à la classe soit plus faible.

Ensuite, la question, bien évidemment, c'est envisager d'utiliser les fluoroquinolones dans les infections cutanées, ce qui va à l'encontre, bien sûr, des recommandations de 2016. Je redis ce qui a été dit, c'est qu'il n'est pas question, avec cette délafloxacine d'envisager le traitement des infections cutanées par une fluoroquinolone. Vous ne sommes pas dans ce contexte. On est à dire que chez des patients dont le traitement va nécessiter des biothérapies parentérales, complexes, potentiellement toxiques, qui vont rallonger la durée d'hospitalisation, etc., on a la possibilité, avec cette nouvelle molécule, de lutter contre ces gros problèmes en pratique hospitaliers. Le nombre de patients qui relèvent de l'indication délafloxacine est relativement très limité. La restriction d'emploi des fluoroquinolones au titre des infections cutanées est tout à fait justifiée, bien évidemment. Sinon, on n'en sort plus avec une surprescription des fluoroquinolones. Ici, on est dans un profil de patient tout à fait particulier, et là encore, ce n'est pas incompatible du tout avec la recommandation de restriction d'emploi des quinolones.

M. Le Président.- OK. Une question de Sarah KONE.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Oui. J'avais une question à l'expert, Monsieur SENNEVILLE, parce que l'on voit que l'intérêt de ce produit, c'est d'avoir deux présentations : à la fois la voie orale et la voie IV. Là, je voulais qu'il nous commente le fait que la non-infériorité dans l'étude qui teste un traitement de la voie IV par la voie orale ne démontre pas la non-infériorité par rapport à la bithérapie.

M. le P^r SENNEVILLE.- Oui, tout à fait, mais il y a peut-être un effet population particulier. Ce sont les études d'US. Effectivement, je n'ai pas d'élément explicatif particulier sur cet aspect de l'étude 303.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Et en pratique, utiliserez-vous la voie orale ? Ou utiliserez-vous plus la voie IV ?

M. le Pr SENNEVILLE.- Là, clairement, pour le clinicien à l'hôpital, cette molécule, l'un de ses plus gros avantages, c'est d'envisager le relais oral, comme je l'ai dit, pour réduire la durée d'hospitalisation, et tous les effets secondaires inhérents. On peut initier un traitement intraveineux pour limiter le recours aux bithérapies potentiellement toxiques d'utilisation d'une vancomycine, d'une Tiko planning, d'une bêtalactamine large spectre.

Le deuxième avantage, dès que l'état du patient l'autorise, le relais oral va nous permettre de faire sortir le patient. On joue sur les deux tableaux : la toxicité des comparateurs potentiels et réduire la DMS avec la forme orale, ce que je ne peux pas faire, je parle comme les cliniciens, avec les molécules actuelles. Je n'ai pas d'équivalent. Nous n'avons pas d'équivalent, clairement.

Le Chef de projet.- Juste pour revenir sur cette dernière de Sarah, est-ce que ce problème qui a été trouvé dans la deuxième étude du relais oral, n'est pas liée à la faible biodisponibilité de la voie orale. Parce qu'elle est de l'ordre de 59 %, alors qu'habituellement, on sait que les quinolones sont des médicaments qui ont une très forte biodisponibilité de l'ordre de 100 %, équivalentes orale et IV. Est-ce que ce n'est pas ce qui explique en partie aussi cette limite dans cette étude ?

M. le Pr SENNEVILLE.- Peut-être, mais simplement, ce que je voudrais dire c'est que vous avez bien noté que les posologies orales et IV ne sont pas les mêmes et la posologie orale tient compte de cette de biodisponibilité d'environ 60 %. Dans les fluoroquinolones, on a de très bons élèves, comme la lévofloxacine, à quasiment 99 %. Mais lorsque l'on va voir du côté de la ciprofloxacine, par exemple, dont tout le monde salue l'efficacité, etc., la biodisponibilité par voie orale de la ciprofloxacine n'est pas non plus excellente.

Il y a des différences dans la classe fluoroquinolones, et je ne trouve pas que la délafloxacine soit finalement un si mauvais élève que cela, comparé à certains représentants de la classe. C'est vrai que si l'on met en comparatif la meilleure en termes de biodisponibilité, qui est la lévofloxacine ou l'ancienne que l'on n'utilise plus, la téfloxacine, mais je répète que la posologie orale tient compte de ce problème. Je ne sais pas si c'est un phénomène explicatif du résultat de la 303. Je ne sais pas.

M. Le Président.- OK. On vous remercie. Le temps imparti est terminé et nous allons continuer sans vous. Merci beaucoup de votre participation et de vos réponses à nos questions.

M^{me} SIDLAREWICZ.- Merci à tous. Bonne journée, au revoir.

M. Le Président.- Merci à vous déconnecter.

Messieurs SIDLAREWICZ, POIRAUD, SERVIER et SENNEVILLE quittent la séance.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'ai failli supprimer Dominique. Excuse-moi, Dominique. C'est bon pour moi, Elisabeth, c'est bon pour toi ? Il n'y en a que deux qui apparaissent. On a supprimé le troisième.

M. Le Président.- OK. Y a-t-il des questions ? Oui, Bernard ?

M. le P^r GUILLOT.- C'est plus des commentaires et des questions. Lors du premier passage du dossier en commission, ma grande inquiétude c'était qu'il soit complètement galvaudé parce qu'effectivement, la voie orale va simplifier beaucoup sa prescription. Si on a trois ou quatre jours par voie intraveineuse puis voie orale par la suite, c'est assez confortable. On avait vraiment beaucoup encadré, le protocole, nous l'avons mis à eu à juste titre et en accord avec les experts, en dernière intention lorsque les patients ne peuvent plus rien recevoir.

Là-dessus, je trouve que l'on a peut-être été un peu sévère dans notre appréciation, moi le premier d'ailleurs. Parce que peut-être que quand on n'a vraiment plus aucune possibilité, je trouve que mettre un ASMR V, c'est un peu bizarre. Maintenant on a grâce à cette molécule, la possibilité de traiter des gens, c'est plutôt un progrès. Faut-il le valoriser sur l'ASMR ? Je n'en sais rien. Ce qui a été démontré et ce qui ne me paraît tout à fait juste, c'est-à-dire ce relais de la voie veineuse à la voie orale, qui modifie le parcours du patient, ne serait-elle pas de nature à rediscuter de l'ISP ? Je n'y étais pas favorable lors du premier passage, mais je pense qu'il y a là un progrès. Ce sont des gens qu'on garde relativement longtemps à l'hôpital, si l'on peut les faire sortir tôt, en particulier des gens âgés, etc., c'est on plus qui retentit sur le parcours de soins. Je serais assez favorable à une révision de notre première position, soit par le biais de l'ASMR en passant de V à IV, soit sur l'ISP, soit éventuellement les deux, mais bon ce serait peut-être un peu beaucoup.

M. Le Président.- Merci. Françoise.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je suis tout à fait d'accord sur le fait que le passage à la voie orale est un plus. Mais cela se valorise par l'ISP, cela ne se valorise pas par une ASMR. Je vous le rappelle, que c'est une étude de non-infériorité qui ne sort pas lorsqu'il s'agit de la voie orale. Cela mérite au plus un V. Pour moi, ce sera un V, avec un ISP du fait de la possibilité de passer à la voie orale.

M. le P^r GUILLOT.- Je suis assez d'accord avec toi, Françoise, mais la seule chose, c'est qu'on a vraiment restreint par rapport à l'AMM, et on est dans les situations où l'on est dans une impasse thérapeutique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Très bien. Nous le prenons en remboursement, l'impasse est résolue, mais certainement pas mieux que cela.

M. le P^r GUILLOT.- Je pense que cela se discute. Parce que je suis choqué par les impasses thérapeutiques dans lesquelles on met V, mais d'une manière générale, pour ce produit comme pour beaucoup d'autres. Quand on ne veut plus rien à faire et que l'on a enfin un produit qui nous permet d'agir, je trouve cela bizarre que ce ne soit pas une amélioration.

M^{me} le D^r DEGOS.- On l'a. Il est remboursé.

M. le P^r GUILLOT.- OK, mais c'est quand même une amélioration : on n'avait rien, et on a quelque chose. On peut te suivre, mais je trouve que c'est très bizarre, même sur le plan conceptuel, de dire : nous n'avons rien pour traiter les patients jusqu'à aujourd'hui. Aujourd'hui, on a quelque chose, et ce n'est pas un progrès. Ok, mais c'est bizarre.

M. Le Président.- Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER.- Je vais dans le sens de Françoise, à savoir qu'effectivement, la voie orale ne me semble pas justifier le passage de l'ASMR de V à IV, d'autant que c'est une étude de non-infériorité. Par contre, l'ISP se tient.

M. Le Président.- OK. Serge.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela ne marche pas sur la voie orale, je vous le rappelle, en plus.

M. Le Président.- Pardon, je n'ai pas entendu de la totalité de ce que tu as dit.

M^{me} le D^r DEGOS.- La non-infériorité n'est pas démontrée pour la voie orale. Il y a une extrapolation en faisant des tas de gymnastique sur les biodisponibilités. J'aime bien, mais d'accord.

M. le P^r MERCIER.- C'est vrai, c'est pour cela que je n'irai pas à IV.

M^{me} le D^r DEGOS.- Certainement pas. Enfin, pour moi, certainement pas.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis partagé en ce qui concerne l'ISP, parce que mettre un intérêt de santé publique à une priroquinolone, alors que l'on cherche par tous les moyens d'encadrer les prescriptions, cela me gêne. D'autant que je ne sais pas si dans les attendus, on a le fait que ce soit à une prescription uniquement hospitalière et que le renouvellement ne soit pas permis en ville par exemple. Je pense qu'il faudrait mettre de gros garde-fou. Quant à passer de V à IV, s'il y a une simplification d'administration et le fait que l'hospitalisation soit écourtée, ce serait recevable. Ceci dit, si cela n'a pas été démontré dans l'étude clinique cela coince un peu de ce côté.

M. Le Président.- Il y a un autre point tout de même dans l'utilisation qui est intéressante, c'est une monothérapie versus une bithérapie. Comme avantage d'utilisation, je dirais qu'il y a deux choses. Il y a de la voie orale d'une part, et mono versus bithérapie.

M. le D^r KOUZAN.- Dans l'antibiothérapie, je ne suis pas sûr que ce soit un avantage, parce qu'en fait, l'effet sur le microbiome peut être beaucoup plus dévastateur qu'une bithérapie.

M. Le Président.- Tu as raison. Je parlais de l'aspect pratique, mais sous cet angle, tu as raison.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Et la question de Serge me fait réaliser que le laboratoire demande l'inscription qu'à l'hôpital, donc aux collectivités. Et la forme IV est un médicament à prescription

hospitalière. C'est la forme comprimée qui est en liste A, mais le laboratoire ne demande que l'inscription aux collectivités. Il ne demande pas à l'inscription en ville.

M. Le Président.- Cela limite pas mal.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela veut dire que le malade va sortir avec une ordonnance de l'hôpital, c'est tout.

M. le P^r GUILLOT.- C'est surtout que nous avons demandé que si l'avis du référent antibiotiques...

M. Le Président.- C'est assez encadré. Si vous voulez l'avis du bureau, c'était effectivement, et j'entends bien les commentaires de Serge sur les fluoroquinolones en termes de santé publique où c'est vrai que l'on peut discuter de cet aspect. Malgré tout, on pensait que la valorisation qu'on peut proposer en lien avec la forme orale est peut-être l'argument monothérapie, mais j'entends bien ce que tu as dit, justifiait plutôt d'une modification de l'ISP que d'une modification de l'ASMR. L'idée était de mettre un ISP et de maintenir un ASMR V, à moins que plusieurs d'entre vous favorisent l'ASMR IV sur ces arguments.

M. le P^r GUILLOT.- Je me range à cette proposition, pour ma part.

Un intervenant.- Moi aussi, je voudrais juste m'assurer que le renouvellement en ville soit interdit.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est le cas. C'est un médicament à prescription hospitalière, il n'est pas prévu un renouvellement en ville.

M. Le Président.- D'accord.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Et comme vous l'avez rappelé, il n'est disponible qu'à l'hôpital.

M^{me} le D^r GARNIER.- Le patient passe par la PUI, je suppose, et il sort avec son traitement en ville, puisqu'il y a à peu près jusqu'à 14 jours ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est ça.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On vote ?

M. Le Président.- J'allais proposer la même chose. On peut revoter l'ensemble, mais bon, le SMR, ce n'est peut-être pas la peine. On peut voter sur l'ISP, oui ou non, et pour l'ASMR. C'est peut-être mieux de revoter l'ASMR ou le maintien du V ou pas.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Le maintien du V ou IV souhaité par le labo.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Par contre, on le fait en une fois, c'est-à-dire vous dites maintien du V ou du IV et ISP oui ou non, si je comprends votre demande de vote.

M. Le Président.- Oui.

Le Chef de projet.- Juste une précision avant le vote : pour l'ASMR, actuellement tel que c'est libellé, c'est V dans l'indication globale de l'AMM. Et le laboratoire sa revendication, c'est dans le périmètre restreint du remboursement. Il faudrait peut-être voter dans le périmètre du remboursement, puisque l'on va modifier le libellé à la demande du labo.

M. Le Président.- D'accord. Mathilde, tu es d'accord ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui tout à fait. En effet, il faut mettre l'ASMR dans le champ du SMR. Je suis totalement d'accord.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci, nous avons 13 voix favorables pour la reconnaissance d'un ISP, 5 voix contre un ISP, et 18 voix pour une ASMR V.

(La Commission de la transparence adopte à l'unanimité sur les observations faites en séance.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le libellé est dans le périmètre du SMR, finalement vous maintenez l'ASMR V, vous ne changez un peu le libellé de la fin et nous allons relibeller l'ISP pour le reconnaître.

M. Le Président.- OK, merci

Le Chef de projet.- Il faut l'adopter.

M. Le Président.- Oui on peut l'adopter sur table.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, tout à fait. Nous proposons également de rajouter dans l'argumentaire de l'ASMR par rapport à la version que vous avez eue, et suite à l'audition, rappeler qu'il n'y a pas eu de démonstration de la non-infériorité IV puis per os. Il faut aussi qu'il porte le maintien ...

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, c'est déjà bien payé.

Le Chef de projet.- Et dans le chapitre comparateur, nous allons modifier aussi conformément à ce qu'on fait maintenant. C'est-à-dire que dans le périmètre de l'indication, les comparateurs cités dans le tableau sont cliniquement pertinents. En revanche, quand vous le positionnez en dernier recours nous allons préciser qu'en dernier recours il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent dans le champ du SMR.

M^{me} le D^r DEGOS.- Et ce ne sera pas facile.

M. le P^r GUILLOT.- Oui, c'est important de le préciser.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe ou l'exactitude des noms et termes suivants :

chlovidanique, 7

DMS, 12

l'amoxiflo, 10

priroquinolone, 14

téfloxacine, 12

Tiko, 12

vaporeme, 5

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