



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 janvier 2021

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

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Tous les membres peuvent participer à cette audition. Je fais entrer le laboratoire.

(Les représentants du laboratoire rejoignent la séance.)

M. le Président.- Bonjour, messieurs-dames du laboratoire Shionogi. Bienvenue et merci de vous joindre à nous pour cette audition sur FETCROJA. Nous allons dans un premier temps écouter nos chefs de projet, puis vous aurez quinze minutes pour nous faire une présentation. Ensuite nous discuterons avec les membres de la commission.

Le Chef de Projet.- Merci. Bonjour à tous. Pour rappel, vous avez examiné puis adopté le 16 décembre dernier la demande d'inscription sur la liste des collectivités de la spécialité FETCROJA, ou céfidérol, à 1 gramme, poudre pour solution à diluer pour perfusion, indiquée dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.

Le céfidérol est une céphalosporine conjuguée à un sidérophore qui protège la molécule de l'activité hydrolytique de la plupart des bêta-lactamases, y compris les métallobêta-lactamases. Sur la base des données in vitro, le céfidérol est actif contre l'ensemble des pathogènes à Gram négatif résistant aux carbapénèmes.

Le dossier s'appuie sur trois études cliniques. Il s'agit d'une part :

- d'une première étude randomisée en double aveugle, APEKS-cUTI, ayant démontré la non-infériorité du céfidérol par rapport à l'imipenem cilastatine en termes de réponse clinique et microbiologique chez des patients atteints d'infections des voies urinaires compliquées.
- d'une deuxième étude randomisée double aveugle APEKS-NP ayant démontré la non-infériorité du céfidérol par rapport au méropénème à forte dose en perfusion prolongée qui est la meilleure option thérapeutique possible, et en termes de mortalité toutes causes confondues à J14 chez des patients atteints de pneumonies nosocomiales.

Cette étude avait été demandée par l'EMA suite au signal de surmortalité chez des patients atteints d'infections à acinetobacter baumannii dans l'étude CREDIBLE.

Le dossier repose également sur une troisième étude randomisée ouverte et descriptive, l'étude CREDIBLE, ayant évalué le céfidérol majoritairement en monothérapie par rapport à la meilleure thérapie disponible, dont je vous rappelle que 60 % des patients avaient eu une bithérapie ou une trithérapie dans ce groupe, et chez des patients atteints d'infections urinaires, de pneumonies nosocomiales et de bactériémies sepsis.

Cette étude CREDIBLE a montré un taux de guérisons cliniques et microbiologiques similaire entre les deux groupes, voire supérieur dans les infections urinaires en faveur du céfidérol.

Sur la base de ces données, la commission a octroyé à la spécialité FETCROJA un SMR modéré uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes, notamment en cas d'entérobactéries et pseudomonas, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo-bêta-lactamase, ou des bactéries non fermentaires telles qu'*Acinetobacter baumannii* ou *Stenotrophomonas maltophilia*, et lorsque le recours aux autres options thérapeutiques disponibles n'est pas envisageable.

La commission a également octroyé un SMR insuffisant dans les autres situations, une absence d'ISP et une absence d'amélioration du service médical rendu, ou ASMR V, dans la prise en charge des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez les patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.

Le laboratoire a donc sollicité une audition qui est accompagnée d'observations écrites portant sur une modification du périmètre du remboursement et une requalification du SMR, de l'ISP et de l'ASMR.

À présent, je cède la parole au laboratoire.

M. JULIEN.- Bonjour. Nous avons une présentation mais je ne sais pas si elle est visible.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous l'avons sous les yeux. Vous pouvez la projeter. Sinon, nous l'avons sous les yeux.

M. JULIEN.- Je commence. Monsieur le Président, Madame et Monsieur les vice-présidents, Mesdames et Messieurs bonjour, merci de nous accueillir virtuellement dans cette audition. Le laboratoire Shionogi et moi-même abordons cette audition avec beaucoup d'humilité et d'écoute.

Nous sommes accompagnés ce jour d'Anne Erickson, du service médical de Shionogi, du Docteur Bedos et du Docteur Dinh, qui ont une très grande expérience dans la prise en charge des patients affectés par des pathogènes rares, virulents et parfois mortels, pour lesquels le FETCROJA apporte, nous le pensons, une réelle réponse clinique tout en étant bien toléré.

Nous commencerons par un bref rappel du contexte. Nous avons reçu votre première lecture du dossier FETCROJA le 16 décembre dernier et avons pris note et acceptons vos interrogations dans les transcriptions de la discussion. C'est pourquoi, confiants dans l'efficacité clinique et de la tolérance de FETCROJA sur les patients sévères en impasse thérapeutique, notre proposition est de retirer l'*Acinetobacter* de notre libellé d'AMM et de revenir vers vous très prochainement avec de nouvelles données sur ce pathogène.

Notre proposition est un libellé focalisé sur les infections à Gram négatif multirésistantes, notamment en cas d'entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo-bêta-lactamase.

Dans cette indication, comme vous le savez, le taux de mortalité des patients avoisine les 50 %. Ces patients sont le plus souvent en impasse thérapeutique et le FETCROJA apporte une vraie valeur ajoutée par rapport à l'existant, ce qui, je l'espère, devrait nous permettre d'obtenir un SMR important et une SMR III, au même titre que les récents antibiotiques qui ont été

dernièrement évalués par cette même commission. J'en ai terminé. Je passe maintenant la parole au Docteur Bedos.

M. le D^r BEDOS.- Bonjour, je suis le Docteur Bedos, je travaille en réanimation à l'hôpital Mignot, où nous prenons très souvent en charge des patients avec des infections très sévères et des bactéries très souvent multirésistantes, et une augmentation claire des carbapénémases.

J'ai aussi pas mal travaillé au groupe de travail antibiotiques il y a un certain nombre d'années, où j'ai pu apprécier et évaluer beaucoup de dossiers d'antibiotiques. Ce dossier m'intéresse particulièrement. Je passe la parole à Aurélien Dinh.

M. le D^r DINH.- Bonjour, Mesdames et Messieurs, je suis infectiologue, je travaille à l'hôpital Raymond Poincaré à Garches. Mon activité d'enseignement et de recherche est très focalisée sur le traitement et la prise en charge des bactéries multirésistantes. J'ai travaillé sur un modèle expérimental d'infection ostéoarticulaire à carbapénémase, et je me suis intéressé au céfidérol depuis le début. J'ai recueilli et collecté les différentes observations de l'utilisation de céfidérol en France depuis le début, dont je vous parlerai dans l'exposé.

Les bactéries multirésistantes sont un problème majeur de santé publique. La France n'échappe pas à ce problème. On sait que la résistance bactérienne est associée à plus de morbidité mais aussi de mortalité, ce qui est un chiffre dur. Dans la résistance, ce sont essentiellement les entérobactéries qui nous posent problème, en particulier les entérobactéries qui produisent des carbapénémases, c'est-à-dire des enzymes qui produisent des carbapénèmes, qui sont donc la dernière ligne de bêta-lactamines. Après, on n'a plus de traitement antibiotique.

Dans les carbapénémases, les plus difficiles à traiter, pour lesquels nous n'avons donc quasiment aucune option, sont les métallo-bêta-lactamases.

Si nous regardons cette diapositive à gauche, où les patients sont tous reçus au centre national de référence, nous voyons une augmentation exponentielle des entérobactéries produisant des carbapénémases, et vous voyez en dessous en rouge l'augmentation des métallo-bêta-lactamases. À droite, quand vous regardez les chiffres de carbapénémases qui sont reçus au CNR, en deuxième ce sont les métallo-bêta-lactamases. Encore une fois, c'est une situation pour laquelle il n'existe quasiment pas d'option thérapeutique.

Nous nous intéressons à *Pseudomonas aeruginosa*, qui par définition est une bactérie difficile à traiter. Ce sont souvent des traitements longs, souvent des bithérapies. Le deuxième mécanisme de résistance à l'heure actuelle, ce sont les métallo-bêta-lactamases. On a peu d'options sur les *Pseudomonas*, et vous le savez probablement, le ceftolozane-tazobactam, qui est la molécule de référence pour les *Pseudomonas* multirésistants, est actuellement en rupture de stock. Par conséquent, avoir d'autres options thérapeutiques est indispensable. Encore une fois, ce sont des patients qui présentent des infections sévères, qui voient les réanimateurs, et qui ont une mortalité importante. Il est essentiel d'avoir des options thérapeutiques dans ces situations, puisque l'absence de traitement efficace est évidemment une cause de surmortalité.

Si nous nous intéressons et que nous reprenons les différentes molécules qui ont été mises sur le marché et qui sont à disposition des cliniciens, les quatre dernières sont ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, meropenem-vaborbactam et imipénème-relebactam, et nous nous apercevons qu'aucune n'est efficace sur les métallo-bêta-lactamases, qu'il s'agisse des entérobactéries ou des pseudomonas. Le seul qui est efficace sur l'ensemble de ces classes est le céfidérocol.

Il existe des traitements, d'anciennes molécules, la colistine ou la tigécycline, dont l'efficacité est assez limitée, et surtout dont la tolérance est extrêmement mauvaise. Même si on sait mieux les manier, on a toujours des problèmes de tolérance qui conduisent parfois à l'arrêt ou à des traitements suboptimaux chez ces patients qui ont des infections graves.

Quelles données cliniques avons-nous sur le céfidérocol ? Cela a été dit en introduction, nous avons quelques essais de large ampleur, notamment l'essai sur les infections urinaires, où le céfidérocol a été comparé à l'imipénème dans cette indication. C'est un essai randomisé, de non-infériorité, qui a montré dans les analyses post-hoc une supériorité du céfidérocol sur les carbapénèmes sur le critère principal, qui est un critère composite, et sur l'éradication microbiologique. En termes de tolérance, sur ce grand échantillon, on n'avait pas de différence entre céfidérocol et imipénème.

Si l'on s'intéresse à une indication qui est plus une indication d'intérêt dans cette molécule, qui sont les pneumonies nosocomiales, en particulier acquises sous ventilation mécanique, que Jean-Pierre Bedos connaît parfaitement, ce sont des maladies graves dans lesquelles on a 20 % de mortalité. Si on compare le céfidérocol au méropénème dans des conditions absolument optimisées, dans des conditions maximisées d'efficacité, c'est-à-dire double dose et infusion prolongée, on s'aperçoit que le céfidérocol fait aussi bien que le méropénème optimisé dans cette indication difficile à traiter, où l'on a pas mal de mortalité.

En termes de tolérance, on voit que l'on n'a pas de différence entre le méropénème et le céfidérocol. Cela souligne aussi l'efficacité du céfidérocol dans les pathologies pulmonaires, et donc sa bonne diffusion au niveau du parenchyme pulmonaire et son efficacité dans cette indication particulière, qui est probablement une indication d'intérêt.

Si nous allons plus loin et que nous prenons cette fois les bactéries résistantes aux carbapénèmes, très peu d'essais ont été faits sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes, et aucun de cette ampleur, puisqu'il y a eu plus de 100 patients dans l'essai CREDIBLE, qui a comparé le céfidérocol versus le meilleur traitement possible. C'est un essai multicentrique, randomisé 2 sur 1, à indication variable, et encore une fois sur 95 centres.

Quand on compare l'efficacité dans les pneumonies nosocomiales et les bactéries sur les infections urinaires, sur le critère principal le céfidérocol fait aussi bien que le meilleur traitement disponible. Quand on va sur la population qui nous intéresse, qui est celle des métallo-bêta-lactamases, cette bactérie pour laquelle on a très peu d'options thérapeutiques, et qu'on compare ici la guérison clinique, on a l'impression qu'on a une supériorité du céfidérocol, qui fait 75 % de guérison versus 30 % dans le meilleur traitement disponible. En termes de mortalité, on est à 19 % dans le bras céfidérocol versus 57 % dans le bras meilleur traitement disponible.

Il y a peut-être un petit déséquilibre de mortalité entre les deux bras sur la mortalité globale. On voit que ce déséquilibre est lié probablement à l'acinétobacter, dans lequel il y a un taux de mortalité très bas dans le bras meilleur traitement disponible, ce qui est quelque chose qui est interrogeant et pour lequel nous sommes en train de creuser. Certainement que le laboratoire reviendra vers vous avec plus de données sur ces patients.

La seule chose que nous pouvons dire à l'heure actuelle, c'est que les patients qui étaient dans le bras céfidérol et qui avaient un acinétobacter étaient plus sévères et présentaient un choc dans un quart des cas. Ils étaient pris en charge en réanimation dans 80 % des cas alors que c'est moins de la moitié dans le bras meilleur traitement disponible.

Par ailleurs, ces patients étaient essentiellement pris en charge dans des zones géographiques où le standard de soin n'est pas forcément le même que celui qui est en Occident ou en Amérique du Nord, puisque c'était des patients essentiellement pris en charge en Asie ou au Moyen-Orient.

Nous avons colligé les données cliniques françaises que nous avons sur le céfidérol, et sur les 8 premières utilisations de céfidérol dans des cas où la bactérie était sensible, nous avons 7 succès. C'était des patients sévères de réanimation qui avaient des pseudomonas, souvent producteurs de carbapénémases et essentiellement de métallos.

Nous avons eu un cas, notamment dans mon hôpital que nous avons pris en charge et qui illustre un peu les problématiques que nous avons chez ces patients. C'est un patient qui avait une infection ostéoarticulaire sur prothèse, donc une infection difficile à traiter, à bactérie multirésistante sensible uniquement à colistine et tigécycline.

Nous l'avons mis sous traitement en association, comme il se fait et comme il se doit dans ce type d'infection. Très rapidement, il a présenté une insuffisance rénale aiguë, des nausées, des vomissements et une pancréatite dus à la toxicité de ces options thérapeutiques utilisées à forte dose. Même si on a l'habitude de les manipuler, elles restent très toxiques.

Nous avons alors remplacé le traitement par le céfidérol, que nous avons pu obtenir. Le patient a été traité 12 semaines au total, avec une excellente tolérance du céfidérol, qui a même pu être administré à la maison à partir de la moitié du traitement. Actuellement, avec deux ans de suivi, nous avons un patient qui est guéri, qui marche sur sa prothèse, alors que peut-être que sans option antibiotique, ou en tout cas avec une mauvaise tolérance, nous aurions dû soit l'amputer, soit réaliser une arthrode.

Voilà ce que je voulais vous présenter sur céfidérol, je repasse la parole à Jean-Pierre Bedos.

M. le D^r BEDOS. - Merci, Aurélien. Je pense qu'Aurélien vous a fait une présentation rapide de choses que vous avez déjà bien étudiées dans votre commission et qui vous montre deux choses très importantes. Il s'agit d'une part de l'épidémiologie du carbapénémase, qui est en train de changer. Non seulement il y a des OXA-48 et des KPC, plutôt des OXA-48, mais la fréquence des métallobêta-lactamases est en nette augmentation, en particulier en France, ce qui peut nous préoccuper puisque jusqu'à maintenant, ce qu'on appelle les best treatments, pour moi, sont des pis-aller de traitements parce que ce sont souvent des associations complexes et toxiques, avec une efficacité très moyenne.

Le deuxième point que vous a bien montré Aurélien est la solidité de ce dossier, en particulier l'étude CREDIBLE, qui est la seule du genre à s'intéresser à des bactéries résistantes aux carbapénémases, avec des patients sévères pour plus de 50 %, ce qui est assez rare dans les dossiers de ce type de molécule, dossier que vous avez d'ailleurs vu récemment. Je pense que c'est important de le voir, parce qu'il y a un grand nombre de patients sévères, ce qui est la cible de ces nouvelles molécules, nous sommes bien d'accord.

Pour moi qui suis cet antibiotique depuis de nombreuses années, qui attend vraiment sa mise sur le marché, c'est une réelle innovation, d'une part du fait de son mécanisme d'action, qui est quand même le seul en son genre, avec une pénétration par les canaux ferriques et non par les porines, ce qui peut par ailleurs, en dehors des carbapénémases, lui conférer une activité sur des bactéries imperméables. Je vous rappelle que les BGN ont souvent de multiples mécanismes de résistance, non seulement enzymatiques, mais aussi de l'imperméabilité des porines. C'est donc important, puisque cette molécule peut contrecarrer ce mécanisme en plus des mécanismes enzymatiques. C'est donc vraiment une première molécule de ce genre, qui tranche avec toutes les autres céphalosporines ou associations.

Pourquoi cette molécule est-elle tant attendue par ailleurs, en dehors de ce mécanisme d'action ? C'est bien sûr en raison de son activité particulièrement originale sur les infections style carbapénémase, que ce soient des OXA-48 ou des KPC, mais aussi pour la première fois des métallobêta-lactamases, et je vous rappelle que c'est vraiment la seule molécule qui, en monothérapie, a une activité sur les MBL des entérobactéries, ce qui est franchement très original et très innovant. Nous disposons d'une démonstration clinique, dont l'étude CREDIBLE, quel que soit le site infecté, versus des associations qui sont ce que j'appelle souvent de la cuisine gastronomique de spécialistes et qui est souvent toxique et difficile à manier.

De toutes ces associations que vous avez eu à étudier, à savoir ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipénème-relebactam, ou ceftolozane-tazobactam, qui pour l'instant a disparu du marché, ce qui est assez embêtant pour nous pour traiter les infections à pyo multirésistant, aucune de ces molécules n'a une activité aussi large sur autant de métallobêta-lactamases, tout en restant active sur les OXA-48 et les KPC. C'est un spectre unique en son genre.

Pour conclure et pour ne pas répéter ce qu'a déjà bien expliqué Aurélien, je pense que cette molécule est très originale. Elle a un bénéfice assez clair sur la prise en charge de patients graves, ce qui n'est pas souvent le cas dans les dossiers de ces molécules. C'est la seule molécule qui a donc une activité sur l'ensemble des carbapénémases, alors que les autres sont très ciblées, avec des cibles restreintes, soit les KPC, soit les OXA-48. Là, vous avez l'ensemble.

Par ailleurs, les autres molécules, c'est aussi original, sont des associations d'anciennes bêta-lactamines avec quelques nouveaux inhibiteurs, ce qui n'est pas vraiment très novateur, alors que cette molécule, par son mécanisme d'action, apporte vraiment un bénéfice non seulement en termes de mécanismes d'action et de diversité de sites d'action, mais aussi de spectre beaucoup plus large que les autres molécules présentées jusqu'à maintenant.

Voilà, je voulais vous faire ces conclusions, Aurélien vous l'a bien expliqué et je pense que vous l'avez bien vu dans le dossier que vous avez détaillé dans les transcrits que j'ai lus avec détail et intérêt. Je vous remercie.

M. le Président.- Merci, le temps qui vous est imparti vient juste de se terminer. Nous allons voir s'il y a des questions ou des commentaires chez nos membres de la CT. Est-ce que notre chef de projet a des commentaires ?

Le Chef de Projet.- Non, je n'ai pas de commentaire. Tout est dit. Cela a été dit dans les débats. Je laisse les membres poser des questions.

M. le Président.- Très bien, Serge a une question.

M. le D^r KOUZAN.- Bonjour. J'étais le référent interne de ce dossier. Ce dossier est une illustration de la dissociation que l'on peut avoir entre des caractéristiques *in vitro* « sexy » et une réalité d'essais cliniques moins mirobolante, bien que toujours intéressante.

Pour moi, personnellement, l'élément bloquant était la mortalité sous acinétobacter. J'avais beaucoup bataillé lors de la réunion pour exclure du champ du remboursement l'acinétobacter. Si maintenant vous revenez avec une exclusion de l'acinétobacter, je pense personnellement que dans les autres cas de résistance bactérienne cet antibiotique a un intérêt et à ce moment-là, je n'ai pas de commentaire autre à faire que d'approuver cette demande.

M. le Président.- Ok. Merci. François ?

M. le P^r GUEYFFIER.- J'avoue que je ne suis pas du tout spécialiste de ce type de champ thérapeutique. Par contre, je suis méthodologiste de l'évaluation, essais cliniques et méta-analyses, et je suis un peu choqué par cette étude qui apporte des résultats contre toute attente.

Quand on donne des traitements qui sont censés être innovants à des patients graves et sévères, on espère au moins une amélioration du pronostic. Là, cette augmentation de mortalité significative pose problème. Il y a une explication par une analyse en sous-groupe qui ressort et qui pourrait effectivement être prise en compte dans la définition de la population cible future. C'est vrai que personnellement, je n'ai pas connu beaucoup d'exemples comme celui-là de médicaments pour lesquels l'étude pivot montrait une surmortalité et qui étaient quand même accueillis à bras ouverts par la communauté. Cette surmortalité me gêne énormément.

J'ai bien entendu que l'étude dans les pneumopathies avait été faite à la demande ensuite pour vérifier qu'il n'y avait pas un surcroît de mortalité, mais c'est une population totalement différente, une étude de non-infériorité qui ne démontre pas grand-chose par rapport à cette problématique de surmortalité, même si effectivement cela ne nous montre pas que la surmortalité observée dans l'étude pivot CREDIBLE soit transposable ailleurs.

Je comprendrais très bien que cela ne vous convienne pas, mais ce qui me paraîtrait le plus logique serait de recommencer CREDIBLE. Vous avez mis trois ans et demi à la faire. C'est une étude longue et compliquée, avec un grand nombre de centres sur une population finalement

assez rare, mais c'est vrai que je reste extrêmement gêné par ce résultat sur un médicament très prometteur, avec des études qui sont plutôt confirmatives dans certaines populations mais qui ne sont pas les populations sur lesquelles on voudrait prescrire ce médicament, et quand on fait une prescription dans un essai bien fait, on a un résultat à la fois contrintuitif et contradictoire. Je trouve que c'est très compliqué.

Que répondez-vous à l'idée de refaire une étude comme CREDIBLE ?

M. le D^r BEDOS.- Puis-je intervenir, avant que d'autres interviennent ?

M. le Président.- Bien sûr.

M. le D^r BEDOS.- C'est vrai que cette surmortalité nous a tous interpellés, bien que le critère principal de jugement de CREDIBLE, qui est une étude essentiellement descriptive, avec des effectifs qui certes sont les plus importants du genre mais restent assez modestes, n'est pas vraiment interprétable dans le fond quant à savoir s'il existe vraiment une surmortalité.

Comme l'a dit Aurélien, le groupe best treatment a une mortalité étonnamment très faible. Je vous rappelle qu'elle est de 19 %. Pour des infections à acinetobacter à pyo maltophilia, ce n'est pas du tout normal. La mortalité moyenne de ces groupes de patients est de l'ordre de 40 % à 50 %, donc elle est plus élevée, de façon standard, en réanimation.

Il y a donc vraiment un déséquilibre et je pense que l'explication de cette surmortalité est peut-être due à l'hétérogénéité, puisque c'était une étude de sous-groupe. Ce n'est pas du tout un critère principal, donc nous avons des sous-groupes hétérogènes, comme vous l'avez vu et comme l'a souligné Aurélien, en termes de chocs. Il y a plus de chocs dans le céfidérol. Ce sont bien sûr des groupes déséquilibrés, donc il est quand même très difficile de tout mettre sur cette surmortalité, en termes de craintes majeures, avec sans doute beaucoup de biais dans ces groupes.

Quand vous parlez de refaire cette étude, le laboratoire pourra répondre à ma place tout à l'heure, mais l'interprétation de cette surmortalité ne me paraît « pas claire » pour l'instant, mais à l'évidence ce déséquilibre entre les patients des deux groupes explique beaucoup de choses. Ce sont deux groupes non comparables, avec une sous-mortalité dans le groupe best treatment qui est totalement anormale, et une mortalité standard dans le groupe céfidérol compte tenu de la gravité de ces patients, puisque 50 % de morts, c'est la « routine » en réanimation, sur des patients graves avec des BMR pareils, essentiellement du fait de la gravité de ces patients, en dehors même peut-être de la bactérie.

Je sais que c'est compliqué. Je sais que cela vous a beaucoup perturbé dans ce dossier. Les transcrits font beaucoup de pages là-dessus. Je pense que c'est un point à étudier dans la suite, mais qui ne doit pas éliminer l'intérêt de cette molécule dans le cadre des infections à carbapénémase. L'acinetobacter soulève la question que nous nous posons tous.

Je ne sais pas s'il est possible de refaire une étude. En tout cas, cette surmortalité ne m'inquiète pas outre mesure vu les patients, mais elle mérite bien sûr peut-être des études à venir, des suivis de patients, des cohortes pour comprendre. À l'évidence, il y a des biais.

M. le D^r DINH.- J'ajoute mon commentaire avant de laisser la parole au laboratoire. Il est vrai que moi aussi j'étais très impatient d'avoir cette molécule et que l'essai CREDIBLE m'a beaucoup interpellé et bien sûr un peu déçu en première lecture. C'est vrai que quand je me suis plongé sur le sous-groupe entérobactérie ou pseudomonas, cela m'a quand même bien rassuré.

Effectivement, là on ne voit pas de différence, mais j'ai vraiment l'impression, et c'est mon point de vue de clinicien, que cette surmortalité globale est vraiment drivée par ce sous-groupe acinétobacter, avec des acinétobacters particuliers, beaucoup en Asie, qui sont plus difficiles à prendre en charge.

C'est l'interprétation que j'en fais. J'entends que ce n'est pas complètement satisfaisant et qu'on aurait aimé que de toute façon il y ait au moins une équivalence.

Encore une fois je n'ai pas d'explication et c'est pour cela que je comprends les questions, mais je pense que c'est vraiment lié à ce groupe acinétobacter, qui déséquilibre un peu le résultat global qui en première lecture est assez décevant, d'une certaine manière.

M. JULIEN.- Pour le laboratoire, c'est la raison pour laquelle nous sommes là avec vous aujourd'hui en ayant proposé de retirer du scope du remboursement les infections à acinétobacter. Nous allons continuer à investiguer ce qu'il pourrait y avoir, au-delà des biais que certains ont pu évoquer dans l'étude, pour revenir vers vous avec les données cliniques nécessaires et avec un libellé qui pourrait intégrer l'acinétobacter. Aujourd'hui, pour nous c'est clairement un libellé hors acinétobacter afin de rassurer l'ensemble des praticiens qui pourraient avoir accès au produit.

M. le D^r DINH.- J'ai un dernier point, si je puis me permettre. Dans l'expérience française que j'ai colligée, qui est soumise à publication et qui devrait être publiée prochainement, sur les 8 premiers patients traités avec une souche sensible au céfidérocol, il n'y avait pas d'acinétobacter et 7 ont guéri. On ne peut pas extrapoler à partir de cette petite série, mais cela m'a rassuré sur le fait qu'acinétobacter était certes un problème, mais probablement pas l'indication principale en France.

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais corriger ce que vous venez de dire, parce qu'en tant que rapporteur, on m'avait soumis les quelques data il y a quelques mois sur l'ATU. Il y avait des patients sous acinétobacter et la mortalité était de 50 % sur 4 patients. C'est sûr que ce sont des effectifs faibles, mais je pense que le doute majeur persiste, d'autant que je me rappelle que le laboratoire a cherché à savoir s'il y avait des sous-groupes de patients prédictors de mortalité, quel était le timing de la mortalité, etc., et il n'y avait rien qui sortait. On ne peut pas exclure que le mode d'action original via le métabolisme martial puisse jouer un rôle dans l'interaction entre acinétobacter et la bactérie hôte. D'ailleurs, c'était l'un des commentaires que je trouvais très pertinents dans l'EPAR.

M. le Président.- Ok, très bien. Merci beaucoup Messieurs. Merci de nous avoir consacré ce temps. Nous allons maintenant poursuivre la discussion et revoter, si nécessaire, en comité restreint. Merci beaucoup et bonne fin de journée.

(Les représentants du laboratoire quittent la séance.)

M. le Président.- Serge, veux-tu réintervenir ?

M. le D^r KOUZAN.- Oui. Si on enlève l'acinétobacter, je serais partisan d'aligner sa valorisation sur les quatre autres antibiotiques que nous avons vus dans l'année 2020.

M. le Président.- C'est un peu ce qu'a pensé le Bureau aussi. Nous avons pensé que nous avions été peut-être un peu sévères, et la conclusion était que nous proposons un SMR important et une ASMR relevée à III ou IV, comme pour les autres auxquels tu fais allusion, avec un ISP que nous n'avions pas mis initialement, mais en excluant acinétobacter baumannii et sténotrophomonas maltophilia.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai relu les transcriptions. Je pense que j'avais beaucoup bataillé pour éliminer l'acinétobacter, et je pense que la valorisation moindre était un genre de compromis pour tenir compte de la mortalité sous acinétobacter.

M. le Président.- Oui, tout à fait, je me souviens de la discussion, mais nous sommes obligés d'admettre que c'est un antibiotique qui a sa spécificité d'action et qu'il a sa place. C'est clair.

M. le D^r KOUZAN.- Tout à fait.

Le Chef de Projet.- J'aimerais juste ajouter que l'about de cet antibiotique, c'est essentiellement les métallo-bêta-lactamases, parce que chez ceux que vous aviez vus récemment, aucun ne marche sur ce mécanisme d'action. Effectivement, les analyses pour les métallo-bêta-lactamases sont plutôt en faveur du produit. La dernière fois, c'est la discussion sur acinétobacter qui avait tiré le vote vers le bas, or le laboratoire propose d'éliminer l'indication dans acinétobacter.

M. le Président.- Le laboratoire associe les deux, donc je trouve que leur orientation stratégique est intelligente.

Le Chef de Projet.- Peut-être que je peux apporter une réponse à la question de Monsieur Gueyffier concernant les mortalités en infectiologie pour les antibiotiques de dernier recours. C'est une situation qui est quand même malheureusement très fréquente. Je citerai l'exemple de la bedaquiline dans la tuberculose multirésistante. Il y avait aussi une surmortalité qui survenait essentiellement en Afrique du Sud, mais la commission avait quand même donné un SMR important et une ASMR de niveau III, et aujourd'hui la bedaquiline est l'antibiotique de référence de la tuberculose multirésistante, qui a permis de réduire la durée de traitement de 24 à 90 mois. L'OMS l'intègre aujourd'hui comme le traitement essentiel de la tuberculose multirésistante.

Il y avait aussi récemment un essai MERINO comparant la pipéracilline au méropénème, et là aussi on observait une surmortalité dans le groupe pipéracilline et tazobactam, que vous connaissez tous, mais c'est parce qu'il y avait peut-être des biais sur la sélection des patients.

Il y a aussi tigecycline, colistine. Je peux vous citer plusieurs essais dans lesquels, sur les options que l'on considère aujourd'hui comme références, on avait des surmortalités dans les essais. D'ailleurs, c'est ce qui a conduit l'AMM de la tigecycline à être restreinte en dernier recours en 2010 par l'EMA, suite à des problèmes de surmortalité globale. Cela existe donc en infectiologie, malheureusement.

M. le D^r KOUZAN.- Oui, mais on ne peut pas généraliser. Chaque antibiotique doit être pris à l'aune de l'essai, de l'environnement, etc. Je ne pense pas que l'on puisse tirer des conclusions générales.

Le Chef de Projet.- C'est par rapport à la question. Monsieur Gueyffier disait que l'on n'avait pas vu cela, mais en effet nous avons cela en infectiologie. Effectivement, chaque antibiotique doit être utilisé selon sa sensibilité et le terrain, mais aussi la sensibilité aux autres antibiotiques disponibles. C'est pour cela que j'ai dit cela, pour rappeler que cela existait aussi en infectiologie.

M. le Président.- Bernard ?

M. le P^r GUILLOT.- Oui, cela va dans le sens de la discussion qui vient d'être menée. C'est vrai que la proposition du laboratoire est intéressante. En même temps, je pense que la dernière fois nous étions restés peu bloqués et nous avons jugé l'étude sur ses résultats globaux, et nous étions ennuyés par cette surmortalité.

Là, nous allons prendre un sous-groupe de patients qui étaient dans l'étude et les aligner sur les autres en excluant l'acinétobacter et maltophilia. Je pense que c'est logique. C'est la question que je voulais poser à Serge mais il a répondu avant que je la pose, donc c'est parfait.

M. le Président.- Hugues ?

M. le D^r BLONDON.- C'est un peu la même chose, mais vue sous l'angle inverse. Finalement, selon les propositions du laboratoire, pour des raisons de facilité d'enregistrement, nous allons exclure un sous-groupe qui nous gêne. Après moult discussions, nous avons finalement conservé ce sous-groupe lors de la précédente discussion, notamment selon l'avis des infectiologues qui avaient été interrogés à ce moment-là, parce que la question était de savoir si l'on pouvait se permettre de ne pas le prescrire lorsqu'il était l'antibiotique de dernier recours, y compris pour des acinetobacters. Peut-on se permettre de ne pas le prescrire ? Doit-on l'exclure ?

Le Chef de Projet.- Effectivement, là c'est sur un métallobêta-lactamase. C'est le principal mécanisme de résistance de l'acinétobacter qui pose problème aussi. Effectivement, les données sont limitées, comme le dit le laboratoire, mais en cas de résistance à acinetobacter, il n'y a pratiquement rien.

M. le P^r GUEYFFIER.- Le commentaire que je viens de mettre est très taquin. Merci beaucoup pour avoir fait cette revue et avoir mis en avant ces exemples. C'est vrai que je ne suis pas un spécialiste du domaine, et les exemples que tu mets sur la table montrent qu'effectivement il n'est pas facile de démontrer des choses sur des essais cliniques randomisés dans ce domaine.

En même temps, c'est quand même gênant et exclure le sous-groupe des acinetobacters ne me paraît pas absurde, même si tout cela est très putatif. Il faut insister pour que les pistes d'explication montrent que les taux très faibles de mortalité par rapport à la gravité attendue dans le groupe acinetobacter, et peut-être d'autres qu'il y a eu en Asie, qui contribuent à cette sous-mortalité dans le groupe contrôle et du coup à la surmortalité apparente dans le groupe céfidérol. Ce n'est pas si compliqué que cela et c'est peut-être évident pour ceux qui sont

vraiment du domaine, et peut-être que c'était déjà bien argumenté dans l'article du Lancet, je ne sais pas, mais j'avoue que je n'avais pas été convaincu par cet argument parce que je ne l'avais pas vu.

Il peut être illustré, défendu et bétonné pour dire que cette surmortalité qui est inquiétante a des explications. C'est vrai que le hasard peut expliquer de mauvaises répartitions de facteurs de confusion dans les groupes. Le hasard peut nous jouer des tours sur les résultats de surmortalité. Ce n'est pas parce qu'il s'agit d'un essai randomisé que nous sommes sûrs que les résultats qu'il montre sont béton à 100 %. Il y a toujours un risque d'erreur, mais c'est quand même un peu gênant de s'asseoir comme cela sur des résultats de surmortalité.

M. le D^r KOUZAN.- Personnellement, je ne pense pas qu'on puisse, en démontrant une soi-disant sous-mortalité dans un groupe, relativiser cette mortalité. Dans mon expérience de « régulateur », chaque fois qu'il y a eu des évidences de iatrogénie, les réponses ont été apportées par de nouvelles data. Par exemple, prenons les glycosides ou les parasympholytiques, où il y avait une problématique de mortalité dans la BPCO, tout cela a été réglé par de nouvelles data dans de nouveaux essais, etc. Je ne pense pas qu'on puisse évacuer la surmortalité en disant que c'est une sous-mortalité dans le comparateur. C'était quand même des essais randomisés. Il n'y a pas eu d'allocation à la demande.

M. le P^r GUEYFFIER.- Oui, mais notre chef de projet nous avait expliqué dans la discussion qui avait suivi que l'étude dans les pneumopathies était une étude de non-infériorité sur la mortalité.

M. le D^r KOUZAN.- Le problème, c'est que dans cette étude, d'abord il n'y avait pas de germes résistants ou très peu, donc c'est une étude hors cible. La problématique des cinq antibiotiques que nous avons vus en 2010, c'est que les meilleures data sont obtenues hors cible, et les data sur la cible des multi-résistants ont toutes des imperfections méthodologiques qui varient de 0 à l'infini.

Le Chef de Projet.- Oui, Serge, mais concernant l'étude dans la pneumonie nosocomiale, vous connaissez bien l'infection du poumon, qui est pratiquement l'infection la plus difficile en infectiologie. Comme l'ont dit les experts et comme nous l'avons dit aussi pendant la discussion, ils l'ont testé versus le méropénème à forte dose et en perfusion continue. C'est la meilleure façon d'utiliser le méropénème dans les infections pulmonaires, et là on a de la non-infériorité qui conforte quand même l'intérêt de la molécule par rapport à un antibiotique majeur de dernier recours.

Si nous oublions la mortalité avec acinetobacter, nous nous trouvons devant un antibiotique qui bénéficie d'une qualité de démonstration pour montrer que c'est un antibiotique majeur au même titre que les carbapénèmes, puisqu'elle repose sur deux études randomisées double aveugle qui montrent quand même la non-infériorité versus des antibiotiques utilisés de façon optimale, ce qui, en termes de niveau de qualité d'une démonstration, est très rare.

Après, l'étude CREDIBLE est une analyse descriptive qui nous montre, et c'est ce que l'on demande au laboratoire, que compte tenu du profil d'activité sur les souches résistantes aux carbapénèmes, la logique est de le restreindre en dernier recours lorsque les carbapénèmes ne marchent pas. C'est pour cette raison qu'on demande aux industriels de nous fournir des

données descriptives, pour au moins étayer l'intérêt de ces produits en dernier recours, mais le niveau de preuve repose essentiellement sur des études comparatives randomisées double aveugle, versus les meilleures options. C'est ce qu'ils ont fait.

M. le D^r KOUZAN.- La problématique qui n'est pas résolue aujourd'hui est de savoir si, dans l'interaction entre l'hôte, l'acinétobacter baumannii et l'antibiotique avec ce mécanisme d'action original, il n'y aurait pas une triangulation délétère. De toute façon, comme ils retirent leur indication, cela me va.

M^{me} KONÉ, pour la HAS.- La discussion devient hors sujet dès lors que le laboratoire lui-même a dit qu'il retirait cette indication dans l'attente des données complémentaires. Du coup nous allons mettre l'acinétobacter hors périmètre de remboursement.

M. le Président.- Ce n'est pas choquant sur le plan clinique, c'est comme cela que se manipulent les antibiotiques. Cet aspect ne me choque absolument pas. Non ? Ce n'est pas votre avis, chers collègues cliniciens ? Le fait de limiter strictement ou d'exclure strictement le choix à un type d'infection et de le juger complètement à part pour tel ou tel germe quel qu'il soit, ce n'est pas du tout choquant. Eu égard à l'acinétobacter, cela ne me gêne pas du tout.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis tout à fait d'accord. C'est ce qui est fait tous les jours.

M. le Président.- Exactement, c'est du quotidien.

Le Chef de Projet.- Comme le laboratoire demande d'exclure acinétobacter dans l'attente de données nouvelles et d'informations complémentaires, je pense que la commission ne peut pas s'opposer à cette demande.

M. le Président.- Cela ne me gêne pas du tout.

Le Chef de Projet.- Il faut l'accepter, et peut-être mentionner dans l'avis que la commission est dans l'attente de données complémentaires pour se prononcer sur les infections à acinétobacter.

M. le Président.- Exactement. Mathilde, tu as une remarque ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez sortir de la discussion l'acinétobacter en expliquant que vous attendez des données, et cela tombe bien puisqu'il va y en avoir. Du coup, vous vous concentrez sur les études. Il s'agit quand même d'une maladie extrêmement rare, extrêmement grave, où vous avez deux essais cliniques randomisés. Il faut quand même le souligner, puisque comme nous l'avons vu au cours de cette CT, vous n'avez pas cela tous les jours, en particulier sur le champ des métallo-bêta-lactamases, où il n'y a rien d'autre. Cela reste un antibiotique intéressant.

M. le Président.- Absolument. Je propose que nous votions. Finalement, le Bureau propose désormais un SMR important et une ASMR que nous voulions relever à III ou IV, en sachant que le niveau III ne me choque absolument pas, et un ISP. Je vous propose de voter l'ISP, le SMR et l'ASMR en mettant un vote SMR insuffisant en miroir pour l'acinétobacter.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Notre chef de projet avait un commentaire.

Le Chef de Projet.- Je voulais préciser que dans l'objet de cette audition, il y avait des observations écrites. Pour bien clarifier les choses, nous avons relevé que c'était beaucoup de précisions de forme. Il y avait également l'ajout d'analyses exploratoires, notamment sur *acinétobacter baumannii*, mais comme le laboratoire veut exclure *acinétobacter baumannii* du champ du remboursement, nous avons pensé qu'il n'y avait pas d'intérêt de préciser ces résultats d'analyse exploratoire sur le *baumannii*, si vous êtes d'accord aussi avec cela.

M. le Président.- C'est plutôt de la forme, donc je me retourne vers Mathilde. Pouvons-nous le formuler comme cela ? Cela ne te choque pas ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je réfléchis. Possiblement, vous allez mettre un SMR insuffisant à *acinétobacter baumannii*, donc il faudra que nous en parlions un peu. Nous ne sommes pas obligés d'ajouter toutes les analyses en sous-groupe, mais il faudra que le débat en fasse mention, ce qui est le cas aujourd'hui. Il faudra que nous vérifiions cela. Je ne sais pas si j'ai répondu à la question.

M. le Président.- Que votons-nous, du coup ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'ai l'impression qu'un vote pour ou contre n'a pas vraiment lieu d'être, puisqu'on a l'impression que vous êtes plutôt contre l'avis initial. Du coup, vous pouvez peut-être faire voter le périmètre du remboursement hors *acinétobacter* avec ISP, SMR et ASMR, et le SMR chez les *acinétobacters*.

Le Chef de Projet.- C'est hors *acinétobacter* et *sténotrophomonas maltophilia*.

M. le Président.- Oui, il y a les deux. Nous ne pouvons pas faire deux miroirs, là ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si c'est pareil. C'est le champ du SMR et le miroir, c'est juste que le miroir, ce sont les deux germes.

Le Chef de Projet.- Dans le vote précédent, nous allons barrer la ligne *acinétobacter* et *sténotrophomonas maltophilia* par rapport à l'avis précédent. C'est ce qui sort de l'argumentation de l'avis précédent.

M. le Président.- Voilà, nous les excluons et nous faisons deux votes différents, dont l'un en miroir. C'est cela ? Voilà. Nous votons donc l'ensemble, sauf *acinétobacter* et *sténotrophomonas maltophilia*, que nous votons en miroir, forcément en SMR insuffisant. Je vous rappelle ce que le Bureau proposait, à savoir un SMR important, une ASMR III ou IV et un

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} le D^r GARNIER.- Je suis absente pour ce vote parce que je vous rejoins juste maintenant. Je n'ai pas assisté à la discussion. J'arrive à l'instant, j'ai pris juste la fin.

Résultats du vote :

ISP : 16 voix

Absence d'ISP : 1 voix

Abstention : 1 voix

SMR important : 17 voix

Abstention : 1 voix

ASMR de niveau III : 7 voix

ASMR de niveau IV : 10 voix

Abstention : 1 voix

SMR insuffisant en miroir : 17 voix

Abstention : 1 voix

Le Chef de Projet.- Comment libellez-vous le SMR ? Est-ce dans la prise en charge ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faut faire attention avec le libellé dans la prise en charge, parce que dans la prise en charge, notamment sur les KPC, vous avez Recabrio et Vaborem qui ont un niveau III. Une ASMR IV dans la stratégie voudrait donc dire que c'est mieux, et je ne suis pas sûre que ce soit le sens de votre pensée. C'est peut-être un niveau IV en recours, c'est-à-dire si on ne peut pas utiliser Vaborem et Recabrio sur les KPC. Dans les autres cas il est seul, donc il n'y a pas de doute. C'est un traitement de recours lorsqu'il n'y a plus d'alternative disponible sur documentation.

Le Chef de Projet.- Oui, c'est un niveau IV en dernier recours en l'absence d'alternative thérapeutique.

M^{me} le Dr DEGOS.- Il faudrait indiquer que nous attendons acinetobacter et que le jour où les choses sont claires sur acinetobacter, que l'on n'aura pas exclu a posteriori d'un protocole, nous passerons à un niveau III.

Le Chef de Projet.- Oui, nous mettrons une phrase de ce type.

M^{me} le Dr DEGOS.- C'est parce que la rigueur n'est pas complètement respectée. C'est pour cela que j'ai voté IV.

Le Chef de Projet.- D'accord, nous préciserons que la commission souhaite avoir les données complémentaires sur les infections à acinetobacter et réévaluera son avis selon la teneur des données.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons aussi considérer que l'ASMR IV, et le positionnement en recours quand il y a des alternatives, vient aussi du signal de surmortalité, qui est quelque part pris en compte dans votre réflexion.

M^{me} le D^r DEGOS.- Voilà.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pouvons-nous l'adopter aujourd'hui ? Est-ce que tu es à l'aise avec cela, et la commission est-elle à l'aise ?

Le Chef de Projet.- Nous sommes à l'aise. Cela dépend de la commission parce que pour l'argumentation, cela ne changera pas beaucoup par rapport à l'avis précédent. Il suffit de barrer les lignes acinetobacter et sténotrophomonas, et le reste de l'argumentation reste valable. Les réserves sur la mortalité apparaîtront toujours dans l'avis.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il n'y a pas d'objection à l'adoption sur table ?

(La commission n'exprime aucune objection.)

M^{me} le D^r DEGOS.- Il n'y a pas d'objection.

(La commission s'exprime en faveur d'une reconnaissance d'ISP, d'un SMR important et d'une ASMR de niveau IV, ainsi que d'un SMR insuffisant en miroir pour les indications acinetobacter baumannii et sténotrophomonas maltophilia.)

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