



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 juin 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. TIXTAR – Réévaluation SMR et ASMR

TARGAXAN – Autre demande

Pierre Cochat, le Président.- On embraye sur la suite des médicaments. On a donc TIXTAR. On fait rentrer Monsieur Roux.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de départ. Des deux experts sollicités, seul Monsieur Roux sera présent. Concernant Monsieur Roux et Monsieur Rufat, il n'a pas été identifié de lien les mettant en situation de conflit d'intérêts. Je fais rentrer Monsieur Roux.

(L'expert, M. ROUX, rejoint la séance)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Monsieur Roux. Merci de vous être libéré pour que l'on puisse discuter ensemble du dossier de TIXTAR. Le dossier va être présenté d'abord par notre chef de projet, et ensuite on vous donnera la parole. Il y a un rapport écrit aussi qui sera lu, parce que l'expert n'est pas là physiquement. Françoise Degos interviendra comme troisième expert interne et ensuite, discussion avec vous et on vous demandera de nous laisser pour que l'on puisse discuter et voter. Merci.

Chef de projet, pour la HAS.- Re-bonjour à tous. Il s'agit de la réévaluation à la demande de la commission des spécialités TIXTAR et TARGAXAN (rifaximine) dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathies hépatiques cliniques récidivantes avec au moins deux antécédents d'encéphalopathies hépatiques, et sous réserve que les facteurs déclenchants aient été éliminés chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus et aux posologies de l'AMM. Cette réévaluation à la demande de la commission fait également suite à la demande de réévaluation de la population cible formulée par le laboratoire.

Pour rappel, lors de l'évaluation initiale dans l'indication d'AMM dans la prévention des rechutes d'épisodes d'EHC chez les patients adultes de plus de 18 ans, la commission avait conclu en novembre 2015 que le SMR de TIXTAR TARGASTAN était important, mais uniquement dans la prévention des rechutes d'épisodes d'EHC récidivantes, avec au moins deux antécédents d'encéphalopathies hépatiques et après élimination des facteurs déclenchants, et que son ASMR était mineure, donc de niveau IV. Malgré la gravité de l'EHC et de l'intérêt de ce traitement à titre individuel, il n'était pas attendu d'ISP. Le SMR était insuffisant dans les autres situations et la population cible était assez limitée, de l'ordre de 2 500 patients.

Enfin, la commission avait recommandé que la prescription soit limitée aux médecins internistes et aux hépato-gastroentérologues et souhaitait la mise en place d'une étude post-inscription pour décrire les caractéristiques des patients traités en termes de formes cliniques d'encéphalopathies hépatiques qui permettaient, le cas échéant, de réévaluer la population cible.

À savoir aussi qu'en 2015, lors de la demande d'inscription, le laboratoire avait fait état d'une étude de phase III dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de la rifaximine versus placebo chez environ 300 patients avec antécédent d'EH associé à une cirrhose ou à une hypertension portale, suivis pendant 6 mois, et également une étude de suivi en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long terme de patients qui avaient été inclus dans l'étude pivot et de nouveaux patients suivis pendant 6 ans.

Aujourd'hui, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR IV. Ce sont les anciennes conclusions. Par contre, cette fois, ils revendiquent un USP et une population cible plus grande de 11 500 à 13 500 patients par an.

Dans cette réévaluation, par contre, aucune nouvelle étude randomisée comparative pertinente n'a été déposée. Le laboratoire a déposé plusieurs études observationnelles, mais nous avons retenu seulement une méta-analyse et une étude sur la qualité de vie.

Concernant la méta-analyse, elle a été réalisée à partir de cinq essais randomisés et cinq études observationnelles, qui incluaient environ 2 000 patients, dont l'objectif était de déterminer l'efficacité et la tolérance de l'association rifaximine plus lactulose en comparaison au lactulose seul dans le cadre d'un traitement de l'EH, autant en préventif qu'en traitement. Les critères principaux de jugements ont été l'efficacité clinique, la mortalité et la durée d'hospitalisation.

Concernant les résultats sur la mortalité, il y a sept études qui rapportaient des données sur la mortalité, quatre études randomisées et trois observationnelles, qui impliquaient 1 800 patients. Le traitement combiné rifaximine/lactulose a montré une réduction statistiquement significative de la mortalité chez les patients atteints d'EH par rapport au lactulose seul, avec une différence de risque de - 0,11 et des analyses de sensibilité supplémentaires, notamment une analyse poolée de deux essais randomisés qui incluaient 320 patients traités pendant une période allant jusqu'à 10 jours et suivis pendant l'hospitalisation, qui montraient une réduction statistiquement significative de la mortalité, avec cette fois une différence de risques de - 0,22.

En plus de cela, trois études rapportaient des données sur la durée d'hospitalisation. Une analyse poolée de deux essais randomisés montraient que l'association a significativement

diminué la durée de séjour à l'hôpital, avec une différence moyenne de - 2,89.

Par rapport à la qualité de vie, une étude a été déposée par le laboratoire. C'est une étude de qualité de vie des patients cirrhotiques atteints d'EH, qui évaluait dans une sous-population de patients randomisés dans l'essai pivot, dont l'objectif était d'évaluer l'effet de la rifaximine sur la qualité de vie à l'aide du questionnaire CLDQ.

Parmi les critères secondaires de jugement hiérarchisés, la qualité de vie a donc été évaluée par la modification du score moyen de fatigue par rapport à l'inclusion d'après cette échelle. Les moyens de pondérer dans le temps du score global et de chaque score de domaine ont été significativement plus élevés dans le groupe rifaximine par rapport au groupe placebo et ont été significativement plus faibles chez les patients qui ont connu une poussée d'EH par rapport à ceux qui sont restés en rémission. Ces résultats, issus d'une analyse en sous-groupe, suggèrent une amélioration significative de la qualité de vie des patients cirrhotiques ayant des récives d'EH.

Parallèlement à cela, le laboratoire a déposé les résultats préliminaires de l'étude post-inscription REALITY, qui est actuellement en cours et a été mise en place à la demande de la commission en 2015. Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, transversale, multicentrique, réalisée dans les centres hospitaliers français prenant en charge les patients cirrhotiques atteints d'EH. L'objectif principal était de décrire les caractéristiques cliniques des patients traités par rifaximine dans la prise en charge de l'EH sur cirrhose en conditions réelles de pratique médicale. Les objectifs secondaires étaient de décrire l'utilisation des autres traitements préventifs des EHC et les facteurs précipitants des patients et leur prise en charge.

Aujourd'hui, le laboratoire a fourni les résultats de 93 patients cirrhotiques atteints d'EH, recrutés entre juillet 2020 et janvier 2021. Ces résultats préliminaires, certes, permettent de décrire l'utilisation de la rifaximine en conditions réelles de pratique médicale chez les patients atteints d'EH sur cirrhose, mais restent encore parcellaires.

Enfin, le laboratoire a déposé une analyse des données nationales du PMSI sur une période de cinq ans. Cette analyse est basée sur la population issue de l'ensemble des diagnostics codés pour sélectionner les pathologies d'intérêt : maladie alcoolique du foie, atteintes neurologiques et atteintes hépatiques. Ces codes ont été recherchés en diagnostic principal, reliés ou associés sur la période. Cette analyse a permis d'identifier sur cinq années qu'environ 20 000 patients ayant une EHC ont été hospitalisés en France, dont 11 500 à 13 500 patients hospitalisés deux fois et plus pour EHC.

Par rapport à cette analyse des données PMSI, on a fait appel au Docteur Pierre Rufat qui est

médecin DIM à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière qui, lui, a conclu que les données de cette analyse, portant sur cinq années consécutives consolidées, sont fiables et homogènes en termes de règles et de nomenclature de codage et que, malgré certaines réserves, selon l'estimation basée sur la population issue de l'ensemble des diagnostics codés permettant d'extraire le plus de patients possible, chaque année, plus de 20 000 patients ayant une EHC sont hospitalisés en France, dont 11 500 à 13 500 patients hospitalisés deux fois et plus pour EHC.

Voilà ce qu'il en est des données. Nous avons également sollicité Madame Chewret sur la pertinence des résultats de la méta-analyse. Je laisserai la parole à Monsieur Roux et à Madame Degos.

Pierre Cochat, le Président. - Très bien. Monsieur Roux, la parole est à vous.

M. Roux. - Bonjour à tous. Je vais vous parler de la rifaximine. Je vais commencer par un point sur l'encéphalopathie hépatique. Il y a une classification de l'encéphalopathie hépatique qui est maintenant bien utilisée, qui est la classification de West-Haven. En gros, elle délimite deux types d'encéphalopathies hépatiques : ce que l'on appelle l'encéphalopathie hépatique non-clinique ou encéphalopathie hépatique minime, et puis l'encéphalopathie hépatique clinique ou patente. L'encéphalopathie non clinique, c'est celle que l'on ne peut pas mesurer cliniquement, on a besoin d'utiliser des tests psychométriques qui peuvent être un petit peu compliqués. L'encéphalopathie hépatique clinique, c'est celle que l'on voit cliniquement avec une désorientation temporo-spatiale, un astérisis et des difficultés de concentration.

L'encéphalopathie, elle peut être épisodique. Si l'on fait un épisode, il y a souvent un facteur déclenchant, une hémorragie digestive, une insuffisance rénale aiguë. Elle peut être récurrente quand il y a plus de deux épisodes dans une durée de 6 mois. Autre chose qui est compliqué en pratique clinique, c'est l'encéphalopathie hépatique persistante, c'est-à-dire des gens qui sont en permanence léthargiques ou désorientés, sans vraiment de (inaudible – 53 : 36).

La physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique, elle n'est pas entièrement connue. On sait qu'il y a un rôle clé de l'ammoniaque, qui est produit au niveau du tube digestif, qui, sur un foie normal, est dégradé dans le cycle de l'urée en urée, et qui ne pose pas de problème. En cas de cirrhose, ce n'est pas tout à fait la même chose, puisqu'il y a un effet shunt, soit par insuffisance hépatique, soit par un vrai effet shunt. L'ammoniaque n'est donc pas dégradée en urée et va traverser la barrière hémato-encéphalique et entraîner une encéphalopathie hépatique. On sait qu'il y a une accumulation, une surproduction d'ammoniaque en raison de la (inaudible – 54 : 27). Après, il y a d'autres facteurs qui

rentrent en compte. Tout n'est pas très bien compris dans la physiopathologie fine de l'encéphalopathie hépatique.

On a dit pendant longtemps que l'encéphalopathie hépatique était un critère de sévérité, mais pas forcément un critère de mortalité. Maintenant, c'est bien documenté. Dans cette étude qui était issue de l'étude CANONIC – c'est une grande étude européenne –, près de 1 500 patients étaient hospitalisés pour une décompensation de cirrhose et on a regardé ce qu'ils sont devenus.

Quand on regarde ces patients, il y avait à peu près 400 malades qui avaient été hospitalisés avec une encéphalopathie hépatique et on voit bien sur ce graphique que la mortalité était plus importante lorsqu'il existait une encéphalopathie hépatique chez les malades qui n'en avaient pas. On le sait aujourd'hui, l'encéphalopathie hépatique est un tournant dans l'histoire de la maladie et c'est vraiment un facteur indépendant de mortalité chez les malades atteints de cirrhose.

Les recommandations aujourd'hui pour la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique, c'est le traitement du facteur déclenchant. Le facteur déclenchant le plus fréquent, c'est le sepsis, mais cela peut être l'hémorragie digestive, la prise de benzodiazépine, l'insuffisance rénale, la déshydratation. Il faut réhydrater ces patients puisqu'ils arrivent souvent avec des diurétiques lorsqu'ils ont de l'ascite, et ils ont une insuffisance rénale aigüe.

La question de l'antibiothérapie est discutée. Certaines équipes, et notamment anglaises, mettent des antibiotiques de manière systématique aux malades qui ont une encéphalopathie hépatique. Nous, en France, on n'en met pas systématiquement en dehors de sepsis authentifiés et souvent, on en met quand les gens sont toujours encéphalopathes au bout de 48 heures. C'est encore discuté. Et puis, l'utilisation du lactulose a bien démontré qu'il permettait de diminuer les durées de l'encéphalopathie hépatique.

La rifaximine, c'est un antibiotique non absorbable dont le but est de diminuer la translocation bactérienne. Son utilisation a été faite pour la prévention de la récurrence de l'encéphalopathie hépatique dans une étude randomisée, multicentrique qui a été publiée en 2010, qui testait la rifaximine à la dose de 550 mg deux fois par jour contre placebo. Les malades inclus étaient des patients atteints de cirrhose qui avaient fait au moins deux épisodes d'encéphalopathie hépatique spontanée dans les 6 mois qui précédaient la randomisation. Le critère de jugement principal était la récurrence de l'encéphalopathie hépatique.

En pratique, il y avait 150 patients par groupe à peu près. C'étaient des patients tout à fait habituels de cirrhose décompensée, à savoir des hommes majoritairement d'une

cinquantaine d'années et qui avaient fait, pour 70 % d'entre eux, deux épisodes uniquement d'encéphalopathie hépatique, et pour 30 %, plus de deux épisodes au cours des 6 derniers mois. Il est à noter que dans cette étude, 90 % des patients, que ce soit dans le groupe placebo ou dans le groupe rifaximine, recevaient du lactulose en même temps.

Les résultats de cette étude montrent qu'il y a une diminution du taux de récurrence d'encéphalopathie hépatique, puisque dans le groupe placebo à 6 mois, il y avait 46 % de récurrences d'épisodes d'encéphalopathie hépatique contre 22 % dans le groupe rifaximine, ce qui faisait une diminution du risque de 58 % environ ; je ne sais plus exactement le chiffre.

C'est sur ces données-là que la rifaximine a obtenu son AMM. D'autres études ont été faites à la suite de celle-là. Premièrement, une étude évaluant la qualité de vie des patients atteints de cirrhose. On a une étude américaine, randomisée, de 120 patients qui recevaient de la rifaximine et 101 qui recevaient le placebo, avec les mêmes critères d'inclusion que l'étude princeps. La qualité de vie était évaluée par un score qui est le *chronic liver disease questionnaire*, un score de qualité de vie validé dans les maladies chroniques du foie. Les patients étaient évalués toutes les 4 semaines et traités pendant 6 mois.

Les résultats de cette étude, ce que l'on peut voir sur le graphique de gauche, c'est la qualité de vie estimée par le questionnaire. Il y avait six sous-catégories et on voit que les patients qui n'ont pas eu de récurrence d'encéphalopathie hépatique avaient une meilleure qualité de vie que les patients qui récidivaient leur encéphalopathie hépatique au cours du suivi. Ça, c'était quel que soit le groupe de traitement. Ce que l'on peut regarder en termes de récurrence en fonction du traitement, c'est que dans le groupe rifaximine, 25 % des patients avaient une récurrence d'encéphalopathie hépatique dans les 6 mois, contre 50 % dans le groupe placebo, ce qui est à peu près les mêmes chiffres que l'étude initiale.

Si après on regarde l'intérêt de la rifaximine en fonction du score, vous voyez que le score était amélioré et donc une meilleure qualité de vie chez les patients qui avaient été traités par rifaximine. Donc là, on reste dans l'indication de l'AMM, après deux épisodes d'encéphalopathie hépatique sans facteur déclencheur.

En revanche, la rifaximine a été beaucoup utilisée par les techniciens pour d'autres utilisations hors AMM, et il y a une étude qui le montre. Là, on est dans une étude où on prend de l'encéphalopathie hépatique minime, c'est-à-dire qui est recherchée par des tests psychométriques. Il y a des tests psychométriques assez compliqués qui prennent énormément de temps à faire et puis il y a des tests psychométriques rapides à faire en consultation. On demande par exemple au patient de citer le plus grand nombre d'animaux en une minute. En général, des personnes non-encéphalopathes en citent plus d'une quinzaine et quand on a moins de dix animaux, c'est qu'on a une encéphalopathie hépatique

minime. Ce sont des outils un peu faciles de dépistage.

Dans cette étude où une centaine de patients étaient randomisés avec une encéphalopathie hépatique minime, traités pendant 8 semaines, il faisait un score de qualité de vie qui était un score global et il évaluait initialement, puis au bout de 8 semaines de traitement. Première donnée, il y avait moins d'encéphalopathies hépatiques minimales dans le groupe traité par rifaximine. Il y avait une amélioration très nette des scores de qualité de vie à 8 semaines chez les patients qui étaient traités. Et ça, c'est documenté par cette étude là, mais c'est aussi l'utilisation en vraie vie où on voit les malades qui sont largement améliorés de leur encéphalopathie hépatique minime.

Il existe d'autres indications qui sont discutées ou qui seront peut-être discutées à l'avenir de la rifaximine, et notamment la prévention primaire, c'est-à-dire chez les patients qui n'ont pas eu d'encéphalopathie hépatique, et notamment chez les malades à qui on va mettre un TIPS, c'est-à-dire un shunt entre la veine hépatique et la veine porte. Et on sait que quand on prend une population de malades atteints de cirrhose et que l'on met un TIPS, quand vous n'avez pas d'encéphalopathie hépatique, le taux d'encéphalopathie hépatique post-TIPS est estimé entre 30 et 50 %.

Il y a une étude multicentrique française qui a été réalisée il y a deux ans, qui vient d'être publiée et dont le but était d'évaluer l'intérêt de l'utilisation de la rifaximine après la mise en place d'un TIPS, dont l'indication était dans 70 % des cas pour de l'ascite réfractaire et dans 30 % des cas pour des récurrences hémorragiques. Le critère de jugement était les épisodes d'encéphalopathie hépatique dans les 6 mois qui suivaient la randomisation. 93 patients ont été randomisés dans chaque groupe.

Quand on regarde les résultats de cette étude française, on voit qu'il y a une diminution du taux d'encéphalopathies hépatiques après la mise en place du TIPS, puisque l'on retrouve un taux de 50 % à 6 mois dans le groupe placebo, alors que l'on trouve un taux de 34 % d'encéphalopathies hépatiques à 6 mois dans le groupe rifaximine. À l'heure actuelle, il n'est pas recommandé et c'est hors AMM qu'est utilisée la rifaximine post-TIPS, mais cela rentre complètement dans les pratiques.

Après, est-ce qu'il y a d'autres données ? On en a discuté. Celle de la mortalité, les données sont relativement hétérogènes et l'on peut rediscuter de la méta-analyse qui a été présentée, mais il y a quand même un certain nombre de biais en mélangeant des études observationnelles, des études randomisées. Il y a une méta-analyse qui suggère une diminution de la mortalité. Les données ne sont pas, à mon sens, très puissantes.

D'autres données. Il est suggéré dans certains sous-groupes de patients qu'il y a une

prévention des infections du liquide d'ascite chez les patients traités par rifaximine. Il y a un substrat physiopathologique puisque cela diminue la translocation bactérienne. Il y a un PHRC national qui est en cours. Elle est utilisée chez des malades qui sont encéphalopathes et qui ont de l'ascite par certaines équipes, depuis notamment la fin du remboursement de la norfloxacine, qui était le traitement préventif de l'infection du liquide d'ascite.

Et puis il est suggéré, dans certains sous-groupes de certains papiers, qu'il y a une diminution du taux d'hémorragie digestive ou d'insuffisance rénale aiguë. Mais ça, ce sont vraiment des données très peu fiables et il n'y a pas d'études qui ont été faites dans ce sens.

Un dernier mot sur l'encéphalopathie hépatique récurrente. Je crois que l'indication est très claire. Il y a une AMM forte et on l'utilise après deux épisodes d'encéphalopathie hépatique. La vraie question, c'est les encéphalopathies hépatiques persistantes. Finalement, on est hors AMM, et on évalue assez mal dans les études. Mais clairement, ce que l'on voit en pratique clinique, c'est que ce sont des malades qui sont un peu léthargiques, un peu lents et qui, lorsqu'ils sont sous rifaximine, retrouvent des fonctions supérieures un peu plus vaillantes.

Pour conclure, ce que l'on peut dire, c'est que la rifaximine diminue clairement les récurrences d'encéphalopathies hépatiques. Elle permet de manière indéniable une amélioration de la qualité de vie. L'effet sur la mortalité reste à démontrer de manière formelle. D'autres indications pourraient à l'avenir se discuter. Le nombre de patients cibles (*inaudible* – 1 :06 :32) initial. Voilà ce que je pouvais vous dire sur la rifaximine.

Pierre Cochat, le Président. - OK, merci beaucoup. Soit Sylvie, soit Françoise, je ne sais pas. Peut-être Françoise, pour rester sur le versant clinique.

Françoise Degos, la vice-présidente. - Je n'ai pas grand-chose à rajouter sur ce qu'a dit Olivier. L'encéphalopathie hépatique, c'est extrêmement divers cliniquement, il vous l'a dit. Cela va du coma au prof de maths qui ne sait plus faire une équation différentielle. Une fois que l'on a éliminé les causes déclenchantes, je pense que vraiment, la rifaximine apporte un plus. Cet antibiotique n'est pas absorbé et donc il peut être donné au long cours. Il améliore clairement la qualité de vie, cela a été montré. Et malgré les réserves que Sylvie va émettre sur la mortalité, il y a quand même une réduction de la mortalité qu'il va falloir prendre en compte tout à l'heure quand on discutera de l'ISP.

Pierre Cochat, le Président. - OK.

M^{me} Chevret, membre de la CT. - Françoise, c'est mon rôle un peu.

Françoise Degos, la vice-présidente. - Oui, oui, je sais.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Moi, on ne m'a demandé de regarder que la méta-analyse qui a été publiée par des Chinois en 2019 dans une revue que je ne connaissais pas et qui a comparé l'association rifaximine/lactulose versus le lactulose tout seul.

La principale critique que j'é mets, c'est la première, c'est qu'ils ont mélangé des études observationnelles et des essais randomisés. Ce n'est pas habituel de mélanger des choses qui ne se ressemblent pas, d'autant que la qualité des études, on sait bien qu'elles sont très différentes. Je vais lever un peu cette critique par le fait qu'ils présentent dans leurs résultats les deux, c'est-à-dire qu'ils ont mis en résultats principaux l'ensemble. Il y en a cinq de chaque et ils ont mis en analyse de sensibilité les résultats sur les seuls essais

La deuxième chose que je voulais dire, je ne vais pas insister là-dessus, mais c'est le fait que justement, la qualité des études observationnelles, ils utilisent une échelle qui ne vise absolument pas à savoir si l'estimation de l'effet du médicament – que ce soit le lactulose ou l'association rifaximine/lactulose – est correct, puisque c'est une échelle qui n'a pas cet objectif du tout.

Enfin, l'effet sur la mortalité. Moi, ce qui m'a gêné, c'est que cela n'utilise que deux des trois essais randomisés. Ce sont les deux seules études qui montrent un effet délétère de l'association, alors que ce sont des études a priori de meilleure qualité que les autres. C'est cela qui m'a gêné, Françoise, c'est le fait que la mortalité, non seulement on ne trouve pas d'effet, mais qu'en plus, l'effet est délétère sur les deux études qui sont a priori de qualité supérieure aux autres.

Voilà, je ne vais pas ergoter sur les problèmes de stats. En plus, les critères cliniques ne me semblent pas très reproductibles. Il y a une grande imprécision sur le critère clinique qui a été retenu dans chacune de ces études, qui définissait l'amélioration des symptômes. Et sur la mortalité, je ne vais pas me répéter. Moi, je ne suis pas convaincue du tout.

Pierre Cornat, le Président.- OK. Est-ce qu'il y a une association ? Non, il n'y a pas d'association de patients. Le débat est ouvert. Hugues a une première question.

M. Bondon, membre de la CT.- Oui, bonjour. Je voulais savoir si l'on avait des data sur l'émergence de bactéries résistantes chez les patients sous rifaximine et si on observait des infections, notamment des infections du liquide d'ascite avec des germes plus difficiles à traiter chez les patients sous ce traitement.

M. Roux.- Pour répondre à la question, il y a deux choses : un, en 2010, quand le papier est sorti, il y avait eu une grande discussion en disant : « Vont émerger notamment des infections à Clostridium » et c'était un peu ce qui était craint. En pratique, il y a deux études

à long terme. Une première étude, il s'agit de patients qui ont été suivis 24 mois et qui montre qu'il n'y a pas plus d'infections à Clostridium. Ça, c'est le premier point sur les infections à Clostridium.

Et la deuxième question, c'est sur les portages et les infections à BLSE. C'est l'autre question qui peut se poser en utilisant un antibiotique. C'est une vraie question. Il y a un papier qui a regardé la modification de la dysbiose et notamment en regardant les portages BLSE, qui est fait par des gens qui connaissent très bien, et qui n'a pas montré d'augmentation chez les patients traités avant et après un portage BLSE.

Le problème, c'est qu'en population, c'est un petit peu difficile à évaluer puisqu'on sait que lorsqu'on regarde les différents papiers, entre les années 1990, les années 2000, les années 2010 et les années 2020, le taux de portage et d'infection par BLSE chez les malades atteints de cirrhose augmente, et ce quelle que soit la situation dans le monde. Notamment en Europe, il y a un observatoire qui a été fait il y a deux ans qui montrait que de 30 à 40 % des malades qui avaient une infection du liquide d'ascite étaient maintenant avec des germes résistants, mais parce que la consommation d'antibiotiques est plus importante. C'est quelque chose qui n'est pas forcément lié à la rifaximine.

M. Blondon, membre de la CT.- J'ai une deuxième question qui concerne le fait que ce médicament, dans l'étude princeps et, je pense, dans son AMM, doit être donné en association avec le lactulose. Je voulais savoir si l'on avait des data solides en monothérapie chez les gens, par exemple, qui pourraient être intolérants au lactulose, notamment du fait de la diarrhée.

M. Roux.- Cela n'a jamais été testé sans lactulose. En pratique – ça, c'est le clinicien qui parle – quand vous interrogez les malades, ils vont garder la rifaximine, ils vont arrêter le lactulose parce qu'il est mal toléré. Et quand ils vous demandent de renouveler l'ordonnance, ils vous disent : « Non, le lactulose, c'est bon, Docteur, je n'en ai plus besoin. » Je crois qu'en pratique, il est quand même très utilisé en monothérapie chez des malades qui ne supportent plus le lactulose et qui voient qu'il y a une vraie amélioration avec la rifaximine, mais il n'y a pas de données fortes là-dessus.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Françoise, ton micro.

Françoise Degos, la vice-présidente.- L'AMM est en deuxième intention avec le lactulose.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Bernard Guillot.

M. Guillot, membre de la CT.- C'est une question de bétotien complet. Chez ces patients, est-ce que la greffe est une option, à partir du moment où on a un ou deux ou plusieurs

épisodes d'encéphalopathie hépatique ? Est-ce que ces patients sont greffables ou pas ? Si je pose la question, c'est parce que derrière, j'ai eu la discussion sur la mortalité comme pertinence des critères cliniques dans cette situation. Parce que si la greffe est possible, c'est bien évident que la mortalité, elle va être très, très hétérogène parmi les patients ; ceux qui sont greffables, ceux qui ne le sont pas. Mais peut-être que j'ai dit une grossièreté en parlant de greffe dans la situation actuelle.

M. Roux.- Non, non, pas du tout. L'encéphalopathie, c'est une indication très nette de transplantation hépatique et d'ailleurs, ce sont des patients qui peuvent avoir des justifications de monter plus rapidement sur la liste d'attente parce qu'ils sont encéphalopathes, et notamment quand ils sont encéphalopathes malgré un traitement bien conduit par rifaximine. Donc oui, ce sont des candidats à la transplantation.

Après, c'est sûr que la mortalité est biaisée par la transplantation mais il y a des moyens, soit en faisant un risque compétitif, soit en regardant la survie sans transplantation. Ça, on peut le faire. Le problème, c'est que soit on inclut des malades qui sont sur liste d'attente ou potentiellement transplantables, soit des malades qui sont contre-indiqués à la greffe pour d'autres raisons, soit parce qu'ils sont trop âgés, parce qu'il y a une comorbidité, etc. Mais je ne crois pas qu'il y ait d'étude évaluant la rifaximine seule chez des malades en liste d'attente, avec une méthodologie bien faite de risques compétitifs. Je crois que cela n'existe pas. En tout cas, je n'en ai pas vu.

M. Guillot, membre de la CT.- D'accord. Très clair, merci. J'avais une question.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Au départ, on avait évalué la population cible de façon très restrictive en 2015, parce que l'on ne connaissait pas encore bien ce médicament et qu'il semblait que le traitement des récidives était quelquefois un peu sous-pratiqué, mais les chiffres de PMSI qu'a trouvé Pierre Ruffat sont rigoureux. Donc il n'y a pas de discussion. La population cible telle que la demande le laboratoire, c'est la vraie et au moins celle-là.

Pierre Cochat, le Président.- OK. J'avais une question. La non-absorption du produit est liée à la taille de la molécule, une très grosse molécule qui n'est pas absorbée, c'est ça ?

M. Roux.- Ça, je ne sais plus très bien. C'est de la rifampicine à laquelle on ajoute un autre sucre ou un autre je-ne-sais-plus-quoi. Pourquoi ce n'est pas absorbé, ça ? Je ne sais plus.

Pierre Cochat, le Président.- La rifampicine est absorbée, c'est pour ça que je me pose la question.

M. Roux.- Oui, je ne sais pas exactement.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Jean-Pierre Bru ?

M. Bru, membre de la CT.- Je n'ai pas de réponse très précise. C'est une grosse molécule parce qu'il y a effectivement un radical qui est associé. Mais je n'ai pas d'explication physiopathologique précise sur la non-absorption de la rifaximine.

Pierre Cochat, le Président.- C'est rare quand même les molécules qui sont grosses au point de ne pas franchir la barrière, surtout parmi les antibiotiques.

M. Bru, membre de la CT.- Il y en a pas mal qui ne sont pas absorbées. Les céphalosporines de troisième génération sont très mal absorbées par voie digestive. Il a fallu en faire des prodrugs, etc. Tu prends la céfotaxime, etc. Il y en a quand beaucoup qui ne sont pas du tout absorbées. Pour les rendre absorbables, il a fallu les modifier.

Pierre Cochat, le Président.- OK. François Gueyffier.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Oui, merci. Je voulais revenir sur la mortalité, parce que clairement, il n'y a pas eu d'étude. Je pense qu'il y avait ça comme objectif principal ou la puissance. Par contre, le résultat de la méta-analyse, même s'il y a le mélange des études observationnelles et des essais randomisés, il donne aussi des résultats, si j'ai bien vu, séparant les résultats des essais randomisés des études observationnelles. Ils me semblent relativement clairs en faveur d'une réduction de mortalité. Et Sylvie, je crois, a évoqué l'idée qu'il y avait des résultats contradictoires avec deux études les mieux faites qui allaient plutôt dans l'autre sens et je n'arrive pas à retrouver cela sur ce que je vois de la méta-analyse.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- C'est la figure 6, page 8.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Merci. Je regarde.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Les deux essais, ce sont ceux qui favorisent le contrôle. Ce n'est pas tout à fait significatif, mais ils sont vraiment de l'autre côté.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Voilà, c'est ça. Et tu disais que c'était les mieux faits, ceux-là ?

M^{me} Chevret, membre de la CT.- C'est-à-dire que ce sont deux des trois essais qui sont dans ces études, si tu veux. Il y a une hétérogénéité quand même à 70 %.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Oui, mais ce sont des études observationnelles celles-là, pas des essais randomisés.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- À 5 %, ce sont des essais randomisés.

M. Gueyffier, membre de la CT.- OK.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Ce que j'ai oublié de demander à Françoise ou à Monsieur Roux, c'est qu'ils mélangent quand même les malades selon l'origine de la cirrhose. Il y a des cirrhoses virales ou alcooliques. Et pour avoir travaillé un peu sur ces cirrhoses, vous ne pensez pas que cela peut aussi avoir joué, pas pour l'encéphalopathie ?

M. Roux.- Non, probablement pas. L'encéphalopathie, c'est la conséquence des modifications architecturales du foie. C'est soit de l'insuffisance hépatique, soit de l'hypertension portale. Il y a deux mécanismes d'ailleurs pour avoir de l'encéphalopathie. Quelle que soit la cause de l'hépatopathie, on retrouve les mêmes choses. Ce n'est pas étonnant que la cause ne soit pas prise en compte.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Même sur la mortalité ?

M. Roux.- Alors, c'est compliqué, quand on travaille sur des essais, d'essayer d'optimiser la prise en charge des malades atteints de cirrhose. Aujourd'hui, on utilise des *surrogate marker* de la mortalité pour deux raisons. La première, parce qu'il y a la greffe en risque compétitif qui est un peu difficile, et puis parce qu'il faut beaucoup d'évènements sur du temps. C'est vrai qu'aujourd'hui, de plus en plus d'études vont utiliser le fait de faire ce que l'on appelle une ACLS, une défaillance d'organes au cours de la cirrhose, comme critère de jugement. Parce qu'utiliser la mortalité, c'est évidemment le gold standard, mais cela fait des études très longues, très coûteuses et donc cela devient compliqué. Je pense qu'il y a un peu un biais d'utiliser de plus en plus des *surrogate marker*, qui est discutable d'ailleurs d'un point de vue méthodologique.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Je dis cela parce que les deux essais qui sont dans l'autre sens, sur la mortalité, il me semble qu'ils ont inclus surtout des cirrhoses alcooliques.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Dans la cirrhose alcoolique, tu as la cirrhose et tu as l'alcool.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Oui, oui, c'est bien ce que je voulais dire. Ils continuent à le faire.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Donc tu m'aiderais en disant cela.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Je fais des efforts, Françoise.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup, Monsieur Roux. Merci pour vos réponses à nos questions. Nous allons maintenant discuter et voter.

(L'expert, M. ROUX quitte la séance)

Chef de projet, pour la HAS.- Si je peux me permettre une petite information juste avant, on a reçu ce matin une variation d'AMM qui a été approuvée pour TIXTAR hier par l'ANSM. Évidemment, le labo nous l'a transférée ce matin, sinon, ce n'est pas drôle. Et donc du coup, la fameuse phrase dans l'indication où c'est écrit que dans l'étude pivot, 91 % des patients prenaient du lactulose de façon concomitante disparaît et elle est mise dans la rubrique posologie.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Je ne sais pas si vous avez d'autres commentaires ou questions. Françoise, Sylvie.

Françoise Degos, la vice-présidente.- C'est vraiment un plus, en interviewant les hépatologues, dans la prise en charge des patients. Cela apporte vraiment quelque chose. Le nombre de patients avait été sous-évalué la première fois. Et moi j'en étais partiellement responsable, donc amende honorable sur ce sujet-là. Le travail PMSI fait par Ruffat est rigoureux. Il n'y a pas de souci.

Pierre Cochat, le Président.- C'est très bien d'avoir demandé cela.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Oui. On avait demandé au début exprès parce que c'était très compliqué. On faisait ça un peu de façon plus aléatoire.

Par ailleurs, en ce qui concerne la qualité de vie, c'est une partie de l'étude randomisée, mais qui était prévue au protocole. Et donc, je pense que l'on peut vraiment prendre en compte cette étude de qualité de vie qui est bien faite et qui a le mérite d'exister. Ils l'ont publiée indépendamment. Dont acte, là aussi.

Il y a une réduction du nombre d'hospitalisations et on sait qu'une encéphalopathie hospitalisée a une espérance de vie qui est moins bonne que si elle n'était pas hospitalisée. On a eu toute la discussion sur la mortalité dont parlait Sylvie. Donc je pense qu'il y a à la fois une amélioration du parcours de soin et une amélioration de la morbi-mortalité, en insistant peut-être plus sur la morbi que sur la mortalité. Tous ces éléments-là font que la demande de l'ASP me paraît raisonnable.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Bernard a une question, un commentaire.

M. Guillot, membre de la CT.- Oui, moi je trouve quand même que l'on a un très bon dossier. J'entends bien les réserves sur les méta-analyses que nous fait Madame Chevret, mais quand même, on a un dossier qui est intéressant sur la diminution des hospitalisations, la diminution des épisodes, la diminution des durées d'hospitalisation.

La qualité de vie, Françoise, tu viens de le dire. Pour une fois, ce n'est pas la dernière roue de la charrette, mais c'est un item hiérarchisé et dont on peut tirer des informations intéressantes et particulièrement dans cette pathologie qui est très handicapante pour la qualité de vie. Je pense qu'on a vraiment beaucoup, beaucoup de choses pour valoriser ce dossier.

L'ISP, pour moi, cela ne pose pas de problème, et je pense que la mortalité n'est pas le bon marqueur dans ce type de pathologie, à cause de ce qui peut se passer après tout ça et notamment, d'où ma question sur la greffe, et finalement, la réponse de Monsieur Roux. Il imaginait justement que les *surrogate points* étaient aussi intéressants que la mortalité. Enfin, si j'ai bien compris, il y a une partie de cela.

Moi, je crois qu'outre l'ISP qu'il faut absolument donner, c'est clair, je suis surpris de la modestie du laboratoire qui ne demande qu'un IV en terme d'ASMR, parce que franchement, on a des améliorations sur des items extrêmement pertinents sur le plan clinique. On n'a pas la bonne démonstration sur la mortalité, mais avec encore une fois toutes les réserves que je viens d'émettre et que tu évoques aussi, Françoise. Alors, est-ce qu'il faut être plus royaliste que le roi ou plus industriel que l'industriel ? Je n'en sais rien. Mais je pense quand même que l'on a affaire à un très bon dossier.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Je pense que l'histoire n'est pas terminée, car l'étude est quand même parue dans *Annals of Internal Medicine* du PHRC national, ce n'est pas si fréquent que cela.

La prévention de l'encéphalopathie des malades sous TIPS va leur faire modifier leur demande d'AMM et on va revoir ce médicament. À ce moment-là, on aura peut-être les éléments pour donner un III. Pour le moment, je pense que le IV est raisonnable.

M. Guillot, membre de la CT.- On est d'accord. Je te suis complètement, mais je pense qu'il faut quand même souligner la qualité de ce dossier.

Françoise Degos, la vice-présidente.- C'est clairement une avancée importante parce, que mine de rien, il y a des gens qui étaient transplantés uniquement pour une encéphalopathie et cela faisait d'autres complications de la cirrhose. Or il vaut mieux tout de même prendre un peu de rifaximine tous les jours qu'une transplantation hépatique. C'est moins lourd.

M. Guillot, membre de la CT.- Je te suis cinq sur cinq.

Pierre Cochat, le Président.- Et puis le plus important, je trouve – et la question a été posée d'ailleurs par Hugues –, c'est le fait que cela n'interagisse pas avec les problèmes bactériologiques autres de ces patients. C'est quand même majeur, ça.

Françoise Degos, la vice-présidente.- C'est très important.

Pierre Cochat, le Président.- Absolument. Jean-Christophe Mercier a une question.

M. Mercier, membre de la CT.- Je reviens sur deux points. Premièrement, c'est la non-absorption de ce médicament. J'ai regardé dans le Vidal. On dit que ce n'est pas absorbé, mais on ne sait pas pourquoi.

Et la deuxième, c'est qu'au fur et à mesure du temps qui passe, on s'aperçoit qu'il y a des modifications majeures de l'écosystème bactérien intestinal. Cela pourrait être intéressant de pousser un peu le bouchon, de savoir ce qu'il se passe tout de même. Parce qu'un antibiotique qui n'est pas absorbé, qui doit rester au niveau du tube digestif, qu'est-ce qui se passe au niveau, disons, de l'écosystème ?

Françoise Degos, la vice-présidente.- On fera des analyses de selles.

M. Mercier, membre de la CT.- Peut-être.

Pierre Cochat, le Président.- En tout cas, Olivier Roux n'avait pas l'air bien stressé sur ce sujet.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Mais dans des temps très anciens, auxquels peu d'entre vous ont participé, on donnait de la néomycine qui n'était pas absorbée non plus.

M. Mercier, membre de la CT.- Tout à fait. Lorsque j'ai entendu « lactulose », j'avais envie de rajouter néomycine. Je me retrouvais 40 ans en arrière avec Monsieur Benamou.

Pierre Cochat, le Président.- C'est ce qu'on apprenait. OK. Je propose que nous passions au vote. Le bureau, comme Françoise vous l'a dit, proposait d'accéder aux revendications du laboratoire, c'est-à-dire SMR important, ASMR IV et ISP. Si vous êtes d'accord, on peut voter sur cette base. Tu voulais dire quelque chose ?

Chef de projet, pour la HAS.- Oui, également la population cible qui est réévaluée, qui passe de 7 500 à 11 500 à 13 500.

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait.

M. Mercier, membre de la CT.- Vu le nombre d'alcooliques, c'est raisonnable.

Pierre Cochat, le Président.- C'est une valeur sûre.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Ils ne sont pas tous encéphalopathes.

M^{me} Putzolu, pour la HAS.- Il y a le miroir aussi à voter puisque le périmètre de remboursement est limité par rapport à l'indication AMM. La commission avait restreint la prévention des rechutes après au moins deux antécédents. Initialement, la commission avait voté un SMR insuffisant dans les autres situations.

Pierre Cochat, le Président.- L'autre situation, ce sont les moins de deux antécédents, c'est ça ?

M^{me} Putzolu, pour la HAS.- Oui, c'est ça.

Françoise Degos, la vice-présidente.- D'accord. On peut maintenir ce choix.

M. Mercier, membre de la CT.- Ce n'est pas un peu bizarre d'attendre deux ans ?

Françoise Degos, la vice-présidente.- C'est l'AMM. L'étude a été faite comme ça et donc ce sont les études qui sont en cours qui permettront de changer l'AMM, Jean-Christophe.

M. Mercier, membre de la CT.- D'accord. Entendu.

M^{me} Putzolu, pour la HAS.- Oui, c'était pour coller aux critères d'inclusion des études pivots.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Ils ont travaillé correctement et proprement.

M. Mercier, membre de la CT.- Tout à fait.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a une discussion intéressante dans le chat. J'attends la réponse à la question de Michel, puisqu'il y a eu une étude de transplantation fécale dans l'encéphalopathie hépatique chronique. Qui aurait le résultat ? Hugues, tu sais ?

Françoise Degos, la vice-présidente.- Les gastro-entérologues, ils font cela actuellement pour les MICI, mais je ne savais pas qu'ils le faisaient pour l'encéphalopathie. Ce sera le prochain tour.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Et ils ont eu certainement d'autres antibiotiques.

M. Guillot, membre de la CT.- Avec les immunothérapies, parce que cela permet de booster, d'augmenter l'efficacité des immunothérapies dans le cancer, les transplantations fécales.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Elisabeth, on peut y aller si tu veux.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Oui. Si je comprends bien, il y a cinq votes : ISP, SMR, ASMR, population cible...

Pierre Cochat, le Président.- Et miroir.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Et miroir.

Françoise Degos, la vice-présidente.- SMR, ASMR, ils ne le demandent pas. On peut mettre maintien ?

Pierre Cochat, le Président.- Mais on vote l'ISP quand même alors. On commence par l'ISP. Cela fait quatre : ISP, maintien, population cible et miroir, dans cet ordre.

M^{me} Putzolu, pour la HAS.- On peut voter les deux produits à la fois, TIXTAR et TARGASTAN ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui. On peut voter pour savoir si on vote tout ensemble. Donc, est-ce que vous êtes d'accord pour voter les deux produits dont, je vous le rappelle, le dosage en molécule mère est le même : 550 mg ?

Plusieurs intervenants.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- Pas d'opposition ? Très bien. Merci. Donc on vote pour les deux en un seul vote et quatre réponses.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Dans le périmètre restreint, nous avons 22 voix pour la reconnaissance d'un ISP, 22 voix pour le maintien des conclusions précédentes concernant le SMR et l'ASMR, 22 voix pour l'élargissement de la population cible et 22 voix pour un SMR insuffisant dans les autres situations.

Pierre Cochat, le Président.- OK, merci. On peut peut-être l'adopter sur table, si vous êtes d'accord.

Chef de projet, pour la HAS.- De par l'explication de la variation de l'ANSM, est-ce que...

Pierre Cochat, le Président.- Ah oui, peut-être pas. OK. C'est toi qui vois. Comme tu préfères. Nous, on n'est pas bloquants.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Si la chef de projet est d'accord, on peut peut-être l'adopter sur table, sous réserve que je relise la modification de l'ANSM qu'elle va faire, pour aller plus vite.

Chef de projet, pour la HAS.- Très bien. Parfait.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Parfait. Impeccable. On fait comme ça. Je vais vous laisser.

Je passe la main à Françoise. Bonne fin de réunion.

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