



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 décembre 2022

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. ZERBAXA - Examen – Extension d’indication

Pierre Cochat, Président.- Nous pouvons passer à ZERBAXA.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n’y a pas de dépôt.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez la demande d’extension d’indication pédiatrique sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités de la spécialité ZERBAXA, le ceftolozane-tazobactam, en poudre pour solution à diluer pour perfusion. ZERBAXA a obtenu une extension de son AMM en pédiatrie en juillet 2022 dans l’indication du traitement des infections suivantes chez les patients adultes et pédiatriques :

- les infections intra-abdominales compliquées ;
- les pyélonéphrites aiguës ;
- les infections urinaires compliquées.

Dans le cadre de l’AMM et conformément aux recommandations européennes, aucune étude d’efficacité n’est requise dans cette tranche d’âge pédiatrique du moment que l’efficacité peut être extrapolée à partir des données d’efficacité de l’adulte et à condition que l’exposition soit similaire.

Sur la base de données de pharmacocinétique et de deux études de phase 2 qui vous seront présentées par Monsieur Mercier, le laboratoire revendique un alignement des conclusions de la commission relatives à l’évaluation chez l’adulte en 2020, c’est-à-dire un SMR important, une ASMR III et un ISP dans un périmètre qui a été restreint par la commission, à savoir les indications de l’AMM, mais uniquement en dernier recours pour le traitement des patients adultes et des enfants de la naissance à l’âge de 18 ans atteints d’infection à *Pseudomonas aeruginosa* sensibles au ceftolozane-tazobactam et pour lesquels le recours aux autres β -lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème-cilastatine) n’est pas envisageable en cas de résistance.

Le laboratoire estimait également une population cible pédiatrique de ZERBAXA à environ 200 patients.

Nous avons sollicité l’expertise du Professeur Mercier et du Professeur Aslangul. Je vais leur laisser la parole.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Merci beaucoup. Je crois qu’il est important de replacer l’antibiothérapie des infections à entérobactérie BLSE et à *Pseudomonas aeruginosa* que l’on appelle difficiles à traiter dans deux cadres, qui sont premièrement les recommandations HAS-SPILF (Société de pathologies infectieuses de langue française) et SRLF (Société de réanimation de langue française) de 2019. Les recommandations étaient de dire que chaque fois qu’il y avait des facteurs de risque, c’est-à-dire une antibiothérapie trois mois auparavant, un voyage à l’étranger, une uropathie ou des gestes invasifs, s’il y avait des signes de gravité de sepsis ou de choc septique, il convenait d’utiliser une antibiothérapie

probabiliste associant C3G et inhibiteur de β -lactamase après des prélèvements bactériologiques que sont essentiellement hémoculture et ECBU. C'était suivi d'une concertation clinicomicrobiologique et cette recommandation donnait une liste des β -lactamines alternatives aux carbapénèmes dans trois infections : urinaire, abdominale et pneumopathie nosocomiale notamment sous ventilation mécanique avec un seul souci qui était de privilégier l'épargne des carbapénèmes, surtout ne pas les utiliser pour se les garder.

En 2022 ont été publiées dans Clinical Infectious Diseases 2022 du 15 juillet les recommandations IDSA (Infectious diseases Society of America), des guidances pour essayer cette fois-ci d'épargner au maximum les céphalosporines 3 qui sont efficaces contre les pseudomonas aeruginosa qu'on appelle difficiles à traiter.

En fait, il y a deux types de recommandations. La première, plutôt française, est d'épargner les carbapénèmes. La deuxième, plutôt américaine, est d'épargner les rares médicaments ou antibiotiques efficaces contre les pseudomonas aeruginosa.

En juillet 2016, la CT avait évalué le ZERBAXA chez l'adulte – et le rapporteur était Benoît Schlemmer - dans deux types d'infections qui étaient les infections urinaires compliquées et les infections abdominales. C'était deux essais qui comportaient 209 centres dans 25 pays entre 2011 et 2013 et 196 centres entre 2011 et 2013.

On avait donc évalué l'association ceftolozane-tazobactam contre la lévofloxacine pendant 7 jours dans le cas des infections urinaires et le ceftolozane-tazobactam + métronidazole versus méropénème dans les infections intra-abdominales. Il y avait 1 083 patients adultes, 993 patients adultes, un peu moins en intention de traiter microbiologique. Les deux conclusions étaient que le ceftolozane-tazobactam n'était pas inférieur à la lévofloxacine dans le cas des infections urinaires et n'était pas inférieur à méropénème dans le cadre des infections abdominales.

Cependant, Benoît Schlemmer faisait remarquer les choses suivantes. Dans l'essai randomisé « infection urinaire », seulement 18 % avaient des pyélonéphrites aiguës compliquées, il n'y avait que 7 % de bactériémies, il y avait un très bas niveau de bactéries résistantes et la lévofloxacine n'était pas un bon comparateur. On aurait plutôt dû comparer cela au méropénème. Cet essai a été publié dans le Lancet en 2015. Dans l'infection abdominale, 45 % des sujets avaient des appendicites et pour Benoît Schlemmer, l'appendicectomie était quand même la bonne façon de traiter les appendicites aiguës, il y avait très peu de patients avec des scores APACHE II supérieurs à 15, il y avait seulement 2 % de bactériémies et très peu de bactéries résistantes. Ceci a été publié dans Clinical Infectious Diseases 2015.

Est venue après l'évaluation de ZERBAXA dans les pneumopathies nosocomiales. Le rapporteur, cette fois-ci, était Serge Kouzan. L'essai a comporté 263 centres dans 34 pays entre le 16 janvier 2015 et le 27 avril 2018. Les patients éligibles étaient ceux qui étaient sous ventilation mécanique ou avec des pneumopathies nosocomiales, et on a évalué de façon randomisée 3 grammes trois fois par jour de ceftolozane-tazobactam versus 1 gramme, là encore toutes les 8 heures, de méropénème pendant 8 à 14 jours.

Sur 726 patients, 71 % étaient sous ventilateur, 33 % avaient des scores APACHE II supérieurs à 20 et étaient donc fortement malades, et on a pu comparer 362 malades traités sous

ceftolozane-tazobactam à 364 malades traités par méropénème. 24 % versus 25 % étaient décédés à 28 jours. 54 % versus 53 % étaient déclarés guéris. Seulement 2 % versus 1 % avaient un effet indésirable sévère.

Nous avons donc valorisé ceftolozane-tazobactam - attention, la dose était deux fois la dose recommandée pour des pneumopathies nosocomiales - versus méropénème dont la posologie n'avait peut-être pas été forcément optimisée. Ceci a été publié dans le Lancet Infectious Diseases 2019 et la commission, dans sa grande sagesse, le 22 janvier 2020, avait voté SMR important, ASMR III et un ISP.

On en arrive donc à l'extension pédiatrique. L'étude pharmacocinétique a été publiée dans Pediatric Infectious Disease Journal de 2018 et comme vous le voyez, il y a en fait 18 centres US et un petit nombre de patients. Je crois me souvenir que c'est 38 et 38, peu importe. Vous voyez que la pharmacocinétique fait exactement comme chez l'adulte, à savoir que pour le ceftolozane, on est au-dessus de la CMI, à 8 microgrammes par millilitre, et pour le tazobactam au-dessus de 1 microgramme par millilitre pour environ deux heures et trois heures. On va donc dire que c'est équivalent.

Dans le dossier, on bénéficie de deux études qui s'appellent AK7265A-035, là encore dans les infections urinaires compliquées et ici dans les infections abdominales, sur 52 centres et 10 pays et sur 52 centres et 11 pays entre 2018 et 2020. Il y a 134 enfants qui sont 20 adolescents, 32 grands enfants, 29 petits enfants, 39 nourrissons et 29 de moins de trois mois, avec un âge médian de 3,8 ans et 3,1 ans d'une part, et d'autre part 94 enfants, 23 adolescents, 40 grands enfants, 20 petits enfants et 1 seul nourrisson, avec un âge médian de 8,2 ans versus 8,5 ans. Il y a 92 % d'appendicites ce qui explique que l'âge moyen de ces enfants est beaucoup plus grand que l'âge moyen des pyélonéphrites.

La randomisation a eu lieu en 3 versus 1, en double insu. Voici les posologies de ceftolozane versus méropénème. Le critère de jugement est de sécurité et tolérance. En effet, on explique qu'il n'y avait pas d'hypothèse a priori donc pas de calcul d'effectif a priori et que par conséquent, ces deux essais sont des essais randomisés en double aveugle, mais qui quelque part ne testent aucune hypothèse.

En fait, la population en intention de traiter microbiologique montre une guérison clinique à 89 % versus 96 %, et ici une guérison clinique à 80 % versus 100 %, avec quelques effets indésirables. Ces deux études, qui sont finalement très limitées par le fait qu'il n'y a pas d'hypothèse a priori, n'ont pas été publiées.

Par conséquent, que conclure ? Premièrement, ceftolozane-tazobactam, de même que ceftazidime-avibactam, doivent être préservés pour leur action contre les pseudomonas aeruginosa difficiles à traiter et il faut donc se débrouiller pour que, quelque part, le laboratoire continue à commercialiser ces médicaments, notamment ceftolozane-tazobactam, pour être utiles en cas d'infection à pyocyanique difficile à traiter. Ma recommandation serait donc plutôt de suivre un SMR important, une ASMR III et un ISP avec SMR insuffisant en miroir de sorte à aligner l'extension pédiatrique sur la dernière valorisation de ce médicament chez l'adulte.

Maintenant, si vous me posez la question sur l'impact sur la morbidité, elle n'est pas démontrée. Il n'y a aucun impact sur l'organisation des soins en termes de modification de la prise en charge. L'impact sur la qualité de vie n'a pas été évalué.

Concernant la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, pour les infections urinaires compliquées notamment avec BLSE, c'est C3G plus ou moins amikacine. Ce sont en tout cas les recommandations du GPIP (Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique) et il n'y a jamais ou pratiquement jamais d'infections urinaires communautaires à *Pseudomonas aeruginosa*. Ce n'est donc pas la bonne place.

Dans les infections abdominales compliquées, les recommandations sont d'utiliser C3G + métronidazole et probablement de limiter cela à 4 jours puisque dans le *New England Journal of Medicine*, cela a été testé et 4 jours suffisent par rapport à 8 jours.

Dans le cas des pneumopathies nosocomiales sous ventilation mécanique, on va dire qu'en tout cas chez l'enfant, il y a une place croissante de la ventilation non invasive et donc il y a de moins en moins de ventilation mécanique et donc de complications de la ventilation mécanique.

Quant à la mucoviscidose, comme vous le savez, l'introduction des modificateurs du canal CFTR ont permis une remarquable avancée. C'est-à-dire que quelque part, ils n'ont plus de colonisation par *Pseudomonas* et donc fort heureusement, il y a moins besoin de ce médicament.

Si vous voulez, la place de ce médicament est donc relativement faible en pédiatrie, mais il faut se le garder en cas d'infection grave, par exemple en hématologie ou en réanimation. La population cible serait estimée à 200 voire moins encore, et les recommandations qui doivent être faites par la commission, sont premièrement qu'il faut suivre les bonnes pratiques en infectiologie, et d'abord d'avoir des prélèvements bactériologiques. Vous avez vu que dans les essais cliniques pédiatriques, il y a 30 % des patients qui ont été traités par cet antibiotique sans même de prélèvement bactériologique. En fait, ces essais pédiatriques n'ont pas suivi les bonnes règles.

Deuxièmement, il faut démarrer une antibiothérapie probabiliste. La question qui se pose est celle de la monothérapie versus bithérapie, dans laquelle les pédiatres sont plutôt friands, à la différence des infectiologues adultes, d'avoir toujours une confrontation clinicomicrobiologique de façon à adapter l'antibiothérapie choisie au CMI/CMB du germe, et enfin de discuter la durée de l'antibiothérapie. On est en train de raccourcir les durées d'antibiothérapie de sorte à essayer de diminuer de beaucoup l'émergence des antibiorésistances.

Je suis évidemment ouvert à toutes vos questions.

En dernière diapositive, j'ai l'évaluation des infections urinaires communautaires. Vous voyez qu'en 2012, on avait 457 infections urinaires, soit 0,6 % des passages, dont 358 pyélonéphrites aiguës et 99 cystites aiguës. Il y a eu 16 infections urinaires à *Escherichia coli* BLSE dont 13 chez des enfants avec une uropathie. Il y avait le rôle de l'antibioprophylaxie, mais les dernières recommandations sont de ne plus faire d'antibioprophylaxie. Il y avait une

seule infection urinaire à *Klebsiella pneumoniae* BLSE puisque c'était un enfant qui a eu un geste invasif sur une uropathie malformative.

La même chose a été mise en évidence au CHU de Caen de façon un peu meilleure que les urgences pédiatriques de Robert Debré. Peu importe, on a les mêmes choses, *Escherichia Coli* est le germe dominant et ceftriaxone-ceftazidime-céfixime est efficace dans 98 % des cas. Par conséquent, la place du ceftolozane-tazobactam est celle d'un antibiotique à réserver au cas où, à utiliser le moins possible ou à bon escient.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci, Jean-Christophe. J'ai encore eu un problème de connexion pendant que tu parlais, mais j'ai entendu la quasi-totalité et le support diapositive a complété. Avez-vous des questions ou des commentaires sur ce dossier ? Je te revois en tout cas sur la conclusion.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est un dossier particulier, parce qu'avec deux essais cliniques randomisés en double aveugle faits dans autant de pays pour finalement n'avoir aucune hypothèse et être inconclusif, c'est particulièrement décevant.

Pierre Cochat, Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'était juste une remarque, et je parle sous le contrôle des statisticiens. En antibiothérapie, si on veut faire un essai de non-infériorité avec des taux d'efficacité de 90 % ou 95 %, il faut 800 à 900 patients, donc je pense que ceci explique cela.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Oui, c'est probable. D'ailleurs, dans les trois essais adultes qui sont dans le dossier de 2015 et de 2018 que tu as évalués en 2020, il y avait à peu près ce nombre de patients alors qu'en pédiatrie, c'est plus difficile malgré un nombre conséquent de centres. Ce n'est donc pas conclusif.

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- Je vous prie de m'excuser parce que je n'ai pas pu faire de rapport étant donné que j'ai eu un souci de santé à la fin de la semaine jusqu'à hier.

Pierre Cochat, Président.- Je m'excuse aussi parce que tu étais co-rapporteur et je ne t'ai pas donné la parole. Je suis désolée.

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- Je n'ai vraiment pas eu le temps de faire un rapport. J'ai quand même regardé, bien sûr. Je voulais insister sur un point qui me semble avoir été posé en réserve lors du passage en CT en 2020 chez l'adulte, à savoir la documentation microbiologique obligatoire pour ce produit, parce que d'une part dans les études nous avons très peu de bactéries résistantes, ce qui minore un peu les résultats des études cliniques.

Deuxièmement, il y a une inefficacité du ceftolozane sur un type de carbapénèmase, les KPC. En France, les KPC représentent en 2020, au centre national de référence, un peu moins de 3 % de toutes les carbapénémas. En revanche, dans le monde, ce type de carbapénèmase KPC est majoritaire partout ailleurs, ce qui signifie que comme on se contamine le plus souvent avec les bacilles à Gram négatif lorsqu'on voyage, et vous savez qu'il faut isoler tous les patients qui ont été hospitalisés à l'étranger, etc., dans le but de limiter ces épidémies nosocomiales, il faut vraiment insister sur ce point dans l'avis que nous rendrons, à savoir sur documentation uniquement et pas en probabiliste du tout.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tout à fait, mais finalement ce sont les bonnes règles d'antibiothérapie.

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- Il faut le mettre quand même, je crois. Chez l'adulte, cela y figure.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Cela a été dit pour tous ces antibiotiques. Vous les avez tous restreints. Ce sont des antibiotiques de réserve. Même par rapport aux essais cliniques chez l'enfant, ces antibiotiques sont surdimensionnés pour la population incluse dans les essais, donc là, l'usage probabiliste est lié au fait qu'il n'y a pas vraiment de gène résistant dans ces populations-là. Ce n'est pas là que nous avons besoin de ces antibiotiques.

Comme vous l'avez précisé, ce sont des antibiotiques dont on a besoin uniquement du fait que ce sont les rares antibiotiques qui restent encore actifs en cas de résistance aux carbapénèmes sur les pseudomonas multirésistantes. Là, c'est le ZERBAXA qui est aujourd'hui l'antibiotique qui reste le plus actif selon les recommandations internationales. Pour les infections de type KPC, on va plus avoir recours au ZAVICEFTA, qui reste la molécule la plus active, ainsi qu'aux carbapénèmases de type OXA-48, qui sont plus fréquentes que les KPC en France.

Aujourd'hui, il y a un consensus international pour garder ces antibiotiques en dernier recours en cas d'infection multirésistante et c'est cohérent avec les recommandations de la HAS de 2019, c'est aussi cohérent en Allemagne avec le statut d'antibiotique de réserve qui place systématiquement ces antibiotiques dans cette niche pour les préserver. Aujourd'hui, la population serait vraiment très faible en France, de maximum quelques milliers de patients pour ZERBAXA, adultes et enfants.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Finalement, la conclusion est de recommander à la commission d'aligner sur l'adulte.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Voilà. Chez l'enfant, cela va être exceptionnel. Il faut l'aligner pour préserver cette molécule.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Très bien.

Pierre Cochat, Président.- Nous passons au vote sur l'alignement ou pas en sachant que nous indiquerons toutes les précautions que vient de répéter Elisabeth.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stephanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Vous êtes à l'unanimité pour un alignement.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Je donne juste une information, Pierre. Pour la commission, avec le GT antibiorésistance, nous avons utilisé cet antibiotique comme modèle pour illustrer la doctrine d'évaluation des antibiotiques par la commission de la transparence. L'article qui va

être publié prend donc l'exemple de cet antibiotiques notamment sur la restriction en dernier recours de ce type d'antibiotique.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, c'était important de le dire.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Est-ce que la commission peut remercier les intervenants d'avoir été tellement rapides que vous êtes en avance pour le déjeuner ?

Pierre Cochat, Président.- L'adoptons-nous sur table ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, si possible

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