



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Commission de la Transparence (CT)

Evaluation des antibiotiques actifs
sur des bactéries hautement ré-
sistantes : réflexions pour l'élabo-
ration d'une doctrine de la
Commission de la Transparence
en vue du remboursement

Adopté par la CT le 15 février 2023

Mis à jour en févr. 2023

Sommaire

Descriptif de la publication	4
Abréviations et acronymes	5
1. Résumé	6
2. Préambule	7
3. Introduction	9
3.1.1. Définition de la doctrine de la CT	12
4. Méthode de travail	13
5. Enjeux de l'antibiothérapie	14
6. Quels déterminants dans la valorisation des antibiotiques ?	15
6.1. Critères cliniques de l'évaluation	15
6.2. Les déterminants de la valorisation	15
7. Particularité des antibiotiques dans le traitement des infections	18
7.1. Relation hôte-antibiotique-bactérie	18
7.2. Problématique actuelle du développement clinique des nouveaux antibiotiques	19
8. Quelles données attendues par la Commission ?	20
8.1. Données précliniques de pharmacocinétique et pharmacodynamie et significations cliniques	20
8.2. Données cliniques dans le contexte de bactéries hautement résistantes	22
8.2.1. Essais cliniques contrôlés	22
8.2.1.1. Choix de la population	22
8.2.1.2. Choix des comparateurs	24
8.2.1.3. Choix du schéma de l'étude	25
8.2.1.4. Choix des critères de jugement	25
8.2.1.5. Analyse	25
8.2.2. Données complémentaires	26
8.2.2.1. Les méthodes d'appariement sur score de propension	27
8.2.2.2. Les méthodes de comparaison indirecte ajustées par appariement (<i>matching-adjusted indirect comparisons</i> , MAIC)	27
9. Situation internationale : différentes approches pour répondre à la problématique de la multirésistance	29
9.1. OMS	29

9.2. Allemagne	29
9.3. Royaume-Uni	30
10. Participants	33
11. Annexes	34
11.1. Questions du LEEM dans le cadre du plan national de l'antibiorésistance	34
11.2. Bilan de l'analyse des antibiotiques évalués par la CT entre 2016 et 2020	35

Descriptif de la publication

Titre	Evaluation des antibiotiques actifs sur des bactéries hautement résistantes : réflexions pour l'élaboration d'une doctrine de la Commission de la Transparence en vue du remboursement
Méthode de travail	Guide méthodologique élaboré à partir d'un état des lieux des antibiotiques évalués par la Commission de la Transparence entre 2016 et 2020 afin d'analyser les critères influençant l'appréciation et la gradation du SMR et de l'ASMR, d'une revue de la littérature et de l'avis d'experts.
Objectif(s)	L'objectif de ce travail est de réunir les différents éléments de réflexion pour élaborer une doctrine spécifique à l'évaluation des antibiotiques par la CT.
Cibles concernées	Industriels, organismes professionnels, institutions, professionnels de santé, prestataires, représentants des patients et usagers.
Demandeur	Autosaisine
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Service évaluation des médicaments
Recherche documentaire	Service évaluation des médicaments et groupe d'appui méthodologique
Auteurs	Équipe projet du SEM : Déborah Bacquet, Virginie Crespel, Clara Delorme, Thierno Diatta, Rémy Dumont et Sophie Kelley. Appui méthodologique : Pr Séverine Ansart, Pr Elisabeth Aslangul, Dr Jean-Pierre Bru, Pr Sylvie Chevret, Pr Pierre Cochat et Dr Etienne Lengline.
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe d'appui méthodologique ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS (consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr). Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS.
Validation	Validé par la Commission de la Transparence le 15 février 2023
Actualisation	
Autres formats	

Abréviations et acronymes

ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATB	Antibiotique
BMR	Bactérie multi résistante
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CT	Commission de la Transparence
EMA	European Medicines Agency
HAS	Haute Autorité de santé
ISP	Intérêt de santé publique
LEEM	Les Entreprises du Médicament
MDR	MultiDrug Resistance
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PD	Pharmacodynamie
PK	Pharmacocinétique
SEM	Service évaluation des médicaments
SMR	Service médical rendu

1. Résumé

Dans le cadre du plan national de lutte contre l'antibiorésistance¹ et du besoin de promouvoir le développement de nouveaux antibiotiques pour faire face à la problématique actuelle de l'antibiorésistance, la Commission de la Transparence (CT) de la Haute autorité de santé (HAS) a souhaité élaborer une doctrine explicite et spécifique de l'évaluation des antibiotiques systémiques afin d'éclairer les pouvoirs publics et les laboratoires sur les déterminants de la valorisation des antibiotiques dits « de derniers recours » et les attentes de la CT. Cette spécification est un élément clé de l'orientation de la R&D vers des produits permettant de répondre au mieux aux besoins de santé publique prioritaires dans la lutte contre l'antibiorésistance.

En effet, les récentes évaluations d'antibiotiques par la HAS ont abouti à la reconnaissance de la valeur clinique (amélioration du service médical rendu [ASMR]) et sociétale (intérêt de santé publique [ISP]) de ces antibiotiques, dits « de dernier recours », dans un périmètre restreint, là où le besoin médical restait majeur, conformément aux priorités établies par l'OMS, pour le traitement d'infections multirésistantes. Ces événements ont été favorablement accueillis par les industriels qui se demandent comment transcrire la logique qui a prévalu lors de ces discussions dans la doctrine de la CT.

L'objectif de ce travail est de réunir les différents éléments de réflexion pour élaborer une doctrine spécifique à l'évaluation des antibiotiques par la CT, notamment :

- Réaffirmer le rôle du besoin médical et les attentes de la Commission :
 - Antibiotiques ciblant les besoins non couverts (résistances aux options de dernières lignes),
 - Innovations de rupture :
 - Nouvelles familles thérapeutiques avec barrière de résistance élevée et échappant aux mécanismes de résistance classiques,
 - Autres outils thérapeutiques (médicamenteux ou non),
 - Stratégie préventive pour réduire l'apparition de résistances ;
- Clarifier les déterminants du SMR, de l'ASMR et la prise en compte de la valeur sociétale notamment au travers de l'ISP ;
- Clarifier les données attendues (données précliniques solides, essais cliniques ciblant une pathologie d'organe, essais cliniques pathogène-centrés, données complémentaires observationnelles).

Dans ce cadre, une analyse rétrospective descriptive et qualitative des nouveaux antibiotiques systémiques examinés par la CT entre 2016 et 2020 a mis en évidence l'importance du besoin médical et de la qualité de la démonstration dans la reconnaissance du progrès thérapeutique et de l'ISP. Les données attendues par la CT dans le cadre des antibiotiques ciblant des bactéries multirésistantes, situations avec solutions thérapeutiques limitées ou insatisfaisantes, sont notamment : des données précliniques solides, au moins un essai clinique ciblant une pathologie d'organe, au moins un essai clinique "pathogène-centré" et éventuellement des données complémentaires descriptives.

¹ Ministère de la Santé et des Solidarités. Stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance santé humaine. 1 Juin 2022. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/lutte-et-prevention-en-france>

2. Préambule

La Haute Autorité de santé (HAS) est chargée d'évaluer scientifiquement l'intérêt des médicaments et des dispositifs médicaux (DM) sur le plan médical, économique et de santé publique. Cette évaluation est destinée à éclairer la décision des pouvoirs publics pour la prise en charge des produits de santé concernés par l'assurance maladie, ainsi qu'à déterminer les conditions de leur bon usage, leur place dans la stratégie de prévention, diagnostic ou thérapeutique, et leur efficacité en vue de la négociation de leur prix.

Les évaluations médico-techniques des médicaments par la HAS sont réalisées par la commission de la transparence (CT). Les principes d'évaluation et méthodes d'analyse scientifique sont décrits dans une doctrine spécifique². La doctrine est un outil de travail visant à donner des repères et de la visibilité sur les principaux critères d'évaluation des médicaments en vue d'une recommandation sur leur prise en charge et, par voie de conséquence, sur les attentes concernant les dossiers soumis par les industriels. La doctrine explicite les principaux fondements du raisonnement scientifique et méthodologique suivi par la CT lors de l'analyse des données et de leur prise en compte dans ses évaluations, au regard du contexte médical. La doctrine pose un cadre général destiné à s'appliquer aux évaluations. Elle a vocation à être actualisée, si la CT le juge nécessaire, notamment pour prendre en compte les évolutions méthodologiques, réglementaires ou contextuelles.

Lors des demandes d'évaluation en vue du remboursement, la CT s'appuie principalement sur les essais cliniques randomisés qui sont fondamentaux pour démontrer l'efficacité du médicament, conformément aux principes de l'*evidence-based medicine*. D'autres méthodologies (études observationnelles, études non comparatives, comparaisons indirectes, ...) sont prises en considération par la Commission lorsqu'elles sont justifiées, notamment dans les situations où les essais cliniques randomisés ne peuvent être conduits.

La CT rend un avis sur le service médical rendu (SMR), critère qui permet d'apprécier le bien-fondé de la prise en charge du médicament concerné par l'assurance maladie, pour chacune des indications. Cette appréciation se fonde sur cinq critères, définis par décret³ : la gravité de l'affection concernée par le médicament, son efficacité et ses effets indésirables, sa place dans la stratégie thérapeutique, son caractère préventif, curatif ou symptomatique, et son intérêt pour la santé publique (ISP). L'ISP a pour objectif d'appréhender le bénéfice apporté par le médicament à la collectivité, en termes de santé publique, eu égard à celui des alternatives. La CT considère qu'un médicament est susceptible d'avoir un ISP lorsqu'il rend un service à la collectivité, soit parce qu'il contribue à améliorer notablement l'état de santé de la (ou d'une) population, soit parce qu'il répond à un besoin de santé publique, soit parce qu'il permet de réduire la consommation de ressources.

Il existe quatre niveaux de SMR (auxquels sont associés des taux de remboursement différents) : important (65 %), modéré (30 %), faible (15 %) ou insuffisant (signifiant que la CT recommande de ne pas rembourser le médicament). Un taux de remboursement de 100 % existe pour les médicaments reconnus comme irremplaçables et particulièrement coûteux, définis selon l'article R.322-2 du Code de la sécurité sociale.

² Haute Autorité de la Santé. Doctrine de la Commission de la Transparence (CT). Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement. 15 février 2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence

³ Code de la sécurité sociale. Décret n°99-915 du 27 octobre 1999 relatif aux médicaments remboursables et modifiant le code de la sécurité sociale (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 27 Octobre 1999. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000384938/>

L'avis de la CT comporte également une appréciation de l'amélioration sur service médical rendu (ASMR). L'ASMR permet notamment de définir le cadre de la négociation du prix. L'ASMR est une évaluation du progrès thérapeutique (ou diagnostique) apporté par le médicament, notamment en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux alternatives existantes. Elle peut être qualifiée de majeure (ASMR I), importante (ASMR II), modérée (ASMR III), mineure (ASMR IV) ou inexistante (ASMR V), ce dernier qualificatif correspondant à une absence de progrès thérapeutique. Les déterminants de l'ASMR sont, eu égard au besoin médical :

- « la qualité de la démonstration qui comprend la comparaison et le choix du (ou des) comparateur(s), la qualité méthodologique de l'étude, l'adéquation de la population incluse à celle de l'indication, la pertinence du critère de jugement clinique et sa significativité ;
- la quantité d'effet en termes d'efficacité clinique, qualité de vie et tolérance au regard de la robustesse de la démonstration ;
- la pertinence clinique de cet effet par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents ».

La HAS est fortement mobilisée sur l'évaluation nationale et internationale des antibiotiques et souhaite adapter sa doctrine pour promouvoir le développement de nouveaux produits et technologies innovantes répondant à des besoins de santé publique permettant de lutter contre l'antibiorésistance.

3. Introduction

L'antibiorésistance constitue un problème prioritaire de santé publique au niveau national et international^{1,4,5,6}. L'exposition excessive et répétée aux antibiotiques participe directement à la progression des résistances bactériennes, réduisant l'arsenal thérapeutique disponible et pouvant conduire à des impasses de traitement.

Une part encore trop importante de la consommation d'antibiotiques en santé humaine est attribuée à des traitements inutilement prescrits, par exemple pour des infections virales, ou inappropriés, notamment du fait d'une antibiothérapie à spectre trop large ou d'une durée non optimale. Des mesures préventives peuvent permettre de lutter contre l'exposition excessive des populations aux antibiotiques, et limiter l'émergence de résistances à ces traitements.

À l'échelle mondiale, 1,27 millions (IC95% = [0,91 ; 1,71]) de décès seraient dus à des résistances aux antimicrobiens en 2019⁷. Si rien ne change, les infections dues à des agents infectieux résistants pourraient redevenir en 2050 une des premières causes de mortalité dans le monde, en provoquant jusqu'à 10 millions de morts. En France, l'antibiorésistance est la cause de plus de 5 000 décès par an chez des patients atteints d'infections à bactéries résistantes et 125 000 patients développent chaque année une infection liée à une bactérie résistante⁸.

Lorsqu'une résistance se développe contre un antibiotique donné, celui-ci finit par perdre son efficacité et n'est plus utile sur le plan médical. Le nombre d'antibiotiques qui deviennent obsolètes dépasse désormais le nombre de nouvelles thérapies approuvées (cf. Figure 1)⁹.

⁴ Organisation mondiale de la Santé. Résistance aux antibiotiques. 31 Juillet 2020. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>

⁵ Organisation mondiale de la Santé. Global action plan on antimicrobial resistance. 1 Janvier 2016. Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>

⁶ Commission Européenne. EU Action on Antimicrobial Resistance. Juin 2017. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/antimicrobial-resistance/eu-action-on-antimicrobial-resistance_fr

⁷ A. R. Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet, vol. 399, n°110325, pp. 629-655, 2022 .

⁸ Haute Autorité de la Santé. Lutte contre l'antibiorésistance : choix et durée de prescription des antibiotiques dans les infections bactériennes courantes. 27 Août 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283973/fr/lutte-contre-l-antibioresistance-choix-et-duree-de-prescription-des-antibiotiques-dans-les-infections-bacteriennes-courantes

⁹ S. Karlsberg Schaffer et al. Assessing the Value of New Antibiotics: Additional Elements of Value for Health Technology Assessment Decisions. 2017.

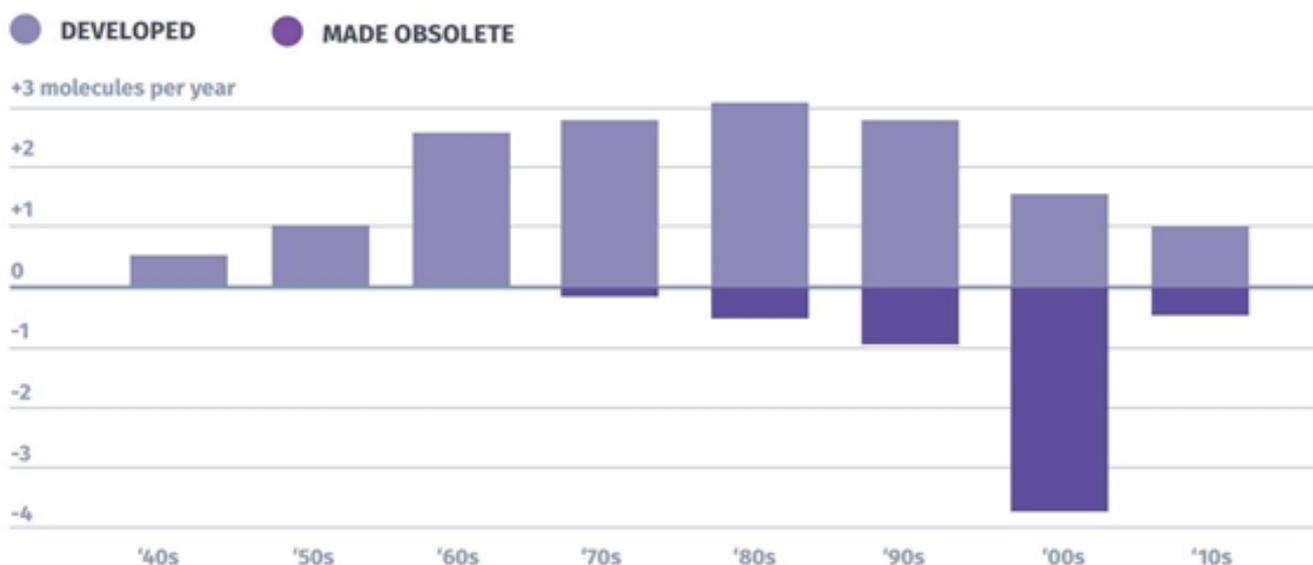


Figure 1. Ratio décennal de molécules antibiotiques nouvellement développées sur les molécules antibiotiques ayant perdu leur brevet d'exploitation

L'émergence de résistances, en particulier aux entérobactéries, est un problème préoccupant. Le Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 a souligné l'importance de réduire la pression sélective des classes d'antibiotiques les plus génératrices de résistances, à savoir les carbapénèmes, les quinolones et les céphalosporines de troisième génération (C3G).

L'OMS a établi une liste comportant trois catégories selon l'urgence du besoin pour orienter et promouvoir la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques (cf. Tableau I)¹⁰, qui sera régulièrement actualisée.

La catégorie critique comporte des bactéries multirésistantes qui représentent une menace particulière dans les hôpitaux, les maisons de retraite ou pour les patients dont les soins imposent d'utiliser des dispositifs comme des respirateurs ou des cathéters sanguins. Elles peuvent provoquer des infections sévères, souvent mortelles, telles que des infections sanguines et des pneumonies. Ces bactéries sont devenues résistantes à un grand nombre d'antibiotiques, y compris les C3G et les carbapénèmes, qui sont actuellement les meilleurs produits disponibles pour traiter les bactéries à Gram négatif multirésistantes.

La deuxième et la troisième catégorie comportent d'autres bactéries de plus en plus fréquemment résistantes, provoquant des maladies plus courantes telles que la gonorrhée ou les intoxications alimentaires par les salmonelles.

¹⁰ Organisation mondiale de la Santé. L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques. 27 Février 2017. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

Tableau I. Liste prioritaire de l'OMS des bactéries résistantes aux antibiotiques

PRIORITE	PATHOGENES	RESISTANCE
1. Critique	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapénèmes
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapénèmes
	<i>Enterobacteriaceae*</i>	Carbapénèmes, céphalosporines de 3ème génération
2. Elevée	<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycine
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Méthicilline, vancomycine
	<i>Helicobacter pylori</i>	Clarithromycine
	<i>Campylobacter spp.</i>	Fluoroquinolones
	<i>Salmonella spp.</i>	Fluoroquinolones
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Céphalosporines de 3ème génération, fluoroquinolones
3. Moyenne	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pénicilline
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilline
	<i>Shigella spp.</i>	Fluoroquinolones

*Incluant *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.* et *Serratia spp.*

Dans le cadre du plan national de lutte contre l'antibiorésistance¹ et du besoin de promouvoir le développement de nouveaux antibiotiques pour faire face à la problématique actuelle de l'antibiorésistance, la Commission de la Transparence (CT) de la Haute autorité de santé (HAS) a souhaité élaborer une doctrine explicite et spécifique de l'évaluation des antibiotiques systémiques afin d'éclairer les pouvoirs publics et les laboratoires sur les déterminants de la valorisation des antibiotiques dits « de derniers recours » et les attentes de la CT. Cette spécification est un élément clé de l'orientation de la R&D vers des produits permettant de répondre au mieux aux besoins prioritaires dans la lutte contre l'antibiorésistance.

En effet, les récentes évaluations d'antibiotiques par la HAS ont abouti à la reconnaissance de la valeur clinique et sociétale de ces antibiotiques, dits « de dernier recours », dans un périmètre restreint, là où le besoin médical restait majeur, conformément aux priorités établies par l'OMS, pour le traitement d'infections multirésistantes (service médical rendu [SMR] important, amélioration du service médical rendu [ASMR] de niveau III, reconnaissance d'un intérêt de santé publique [ISP]) (cf. Tableau IX). Ces événements ont été favorablement accueillis par les industriels qui se demandent comment transcrire la logique qui a prévalu lors de ces discussions dans la doctrine de la CT (cf. paragraphe 11.1).

Dans ce cadre, une analyse de l'évaluation médico-scientifique des nouveaux antibiotiques systémiques examinés par la CT a été réalisée. L'objectif principal de ce travail a été d'analyser les critères influençant l'appréciation et la gradation du SMR et de l'ASMR des antibiotiques systémiques inscrits au remboursement entre 2016 et 2020 et de confronter la doctrine publiée par la CT à son application pratique. Cette analyse rétrospective descriptive et qualitative n'a pas de pouvoir conclusif, mais elle a permis de faire un état des lieux de la problématique de l'évaluation des antibiotiques et de dresser un état de la situation telle qu'elle apparaît suite au recueil et à l'analyse des données obtenues (cf. paragraphe 11.2).

Sur la période de l'étude, 12 antibiotiques systémiques ont été évalués en procédure d'instruction complète (PIC) par la CT. Tous ont été admis au remboursement pour tout ou une partie de leurs

indications, avec une valorisation importante (sur 12 antibiotiques évalués : 6 ASMR III ; 1 ASMR IV et 6 ISP) en particulier en cas de réponse au besoin médical, essentiellement dans les situations de dernière ligne thérapeutique. Cependant, aucun ATB n'a obtenu une ASMR de niveau I ou II en raison de limites méthodologiques importantes.

L'appréciation du SMR des antibiotiques systémiques a été déterminée par le rapport efficacité/effets indésirables, la place dans la stratégie thérapeutique et la gravité de la maladie. L'appréciation de l'ASMR de ces médicaments a été déterminée par la qualité de la démonstration scientifique et par le besoin thérapeutique. Par ailleurs, on note un renforcement de la part sociétale via l'ISP et une cohérence de l'évaluation avec les priorités de santé publique établies par l'OMS.

3.1.1. Définition de la doctrine de la CT

La doctrine de la CT est un outil de travail visant à donner des repères et de la visibilité sur les principaux critères d'évaluation des médicaments en vue d'une recommandation sur leur prise en charge et, par voie de conséquence, sur les attentes concernant les dossiers soumis par les industriels.

La doctrine pose un cadre général destiné à s'appliquer aux évaluations. Elle explicite les principaux fondements du raisonnement scientifique et méthodologique suivi par la CT lors de l'analyse des données et de leur prise en compte dans les évaluations, au regard du contexte médical. Elle a vocation à être actualisée, si la CT le juge nécessaire, notamment pour prendre en compte les évolutions méthodologiques, réglementaires ou contextuelles.

4. Méthode de travail

La méthode de travail s'est fondée principalement sur :

- La réalisation d'un état des lieux des antibiotiques évalués par la Commission de la Transparence entre 2016 et 2020 afin d'analyser les critères influençant l'appréciation et la gradation du SMR et de l'ASMR ;
- Un groupe de travail composé d'experts de la Commission : 3 infectiologues et 1 méthodologiste, ainsi que les évaluateurs du service d'évaluation des médicaments de la HAS ;
- La mise en œuvre d'une revue de la littérature ciblée sur les modèles HTA pratiqués au niveau international.

5. Enjeux de l'antibiothérapie

Il existe un besoin majeur face à l'évolution de la résistance, notamment pour les entérobactéries, qui appelle à :

- Promouvoir le développement de nouveaux produits et technologies innovantes répondant à des besoins de santé publique permettant de lutter contre l'antibiorésistance, notamment antibiotiques ou alternatives aux antibiotiques et nouveaux tests diagnostics ;
- Exigence de la démonstration d'innovation thérapeutique ;
- Exigence du bon usage de ces antibiotiques pour les préserver (avis référent antibiotique).

Une valorisation de l'innovation sera reconnue par la CT dans le cadre strict de la réponse au besoin thérapeutique et de la qualité de la démonstration.

6. Quels déterminants dans la valorisation des antibiotiques ?

6.1. Critères cliniques de l'évaluation

La CT évalue l'intérêt des antibiotiques selon quatre grands critères cliniques :

- L'activité bactériologique in vivo ;
- L'efficacité clinique pouvant être recherchée par les critères suivants :
 - "Guérison clinique" : disparition complète des symptômes, signes et paramètres témoignant de la présence de l'infection,
 - "Eradication bactériologique" : élimination du(des) germe(s) pathogène(s) isolé(s) avant traitement à partir du site infectieux, après traitement et/ou au cours du suivi du patient,
 - Autres, selon le type d'infection (mortalité ou rechute/récidive) ;
- La sélection de la résistance ;
- La tolérance.

6.2. Les déterminants de la valorisation

L'importance du besoin médical

Dans ses avis, la CT rappelle toujours les préoccupations actuelles en matière d'antibiorésistance, qui sont tout à fait cohérentes avec les priorités établies par l'OMS¹⁰. Parmi les bactéries résistantes difficiles à prendre en charge figurent les entérobactéries résistantes aux C3G, et les bactéries productrices de carbapénémases (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*) en tête des priorités de l'OMS (priorité critique), ainsi que les bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline [SARM] et entérocoques résistants à la vancomycine [ERV]). La tuberculose multirésistante est aussi une priorité majeure de santé publique de portée internationale.

Plusieurs éléments entrent spécifiquement dans le raisonnement pour l'antibiothérapie. En effet, pour une évaluation classique, l'ASMR s'appuie séquentiellement sur 1) la qualité de la démonstration, puis 2) la quantité d'effet et la pertinence.

Pour l'antibiothérapie, le besoin médical et la qualité de la démonstration sont mis au même niveau.

Ainsi la capacité du médicament à répondre au besoin médical non couvert (notamment, ATB ciblant les souches résistantes aux traitements habituels) est particulièrement importante, et peut jouer en faveur de la reconnaissance d'une ASMR et d'un ISP dans certains cas, sous réserve de données cliniques et/ou bactériologiques permettant d'étayer leur intérêt potentiel pour le traitement de bactéries multirésistantes.

Les déterminants du SMR

Comme pour tous les médicaments, les critères déterminant l'évaluation du SMR des antibiotiques systémiques par la CT sont le rapport efficacité / effets indésirables et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique. Cependant, à la différence de l'ensemble des médicaments, toutes classes

pharmacothérapeutiques confondues, la gravité de la maladie, ciblée par l'indication, est également un critère déterminant de l'appréciation du SMR des antibiotiques systémiques par la CT.

L'ISP permet d'évaluer la valeur sociétale des antibiotiques, notamment l'impact sur la transmission de bactéries multirésistantes. La notion d'ISP n'est pas systématique car certains ATB pourraient avoir un ISP négatif s'ils sont pourvoyeurs de résistance par rapport aux alternatives existantes (par exemple, la fluoroquinolone dans les cystites simples).

En termes de chiffres, tous les nouveaux antibiotiques depuis plus de 20 ans ont été proposés au remboursement par la CT pour au moins l'une de leurs indications. Un seul « SMRi total » a été octroyé à VIBATIV (telavancine/famille des glycopeptide)¹¹ en raison de :

- ➔ Une démonstration de non-infériorité vis-à-vis de la vancomycine ;
- ➔ Un profil de tolérance moins favorable (avec notamment une néphrotoxicité plus importante et une mortalité accrue chez les insuffisants rénaux) ;
- ➔ L'absence de données cliniques permettant d'apprécier son efficacité dans les situations où l'usage de la vancomycine est souvent inadapté (telles que les infections dues à des staphylocoques ou entérocoques résistants ou de sensibilité diminuée à la vancomycine).

Les déterminants de l'ASMR

L'ASMR des antibiotiques systémiques est portée par la qualité de la démonstration et le besoin thérapeutique. Cependant, l'un de ces facteurs ne se substitue pas à l'autre dans la reconnaissance d'un apport thérapeutique majeur ou important. En effet, si les résultats de l'analyse rétrospective des antibiotiques examinés par la CT entre 2016 et 2020 montrent une valorisation importante, en particulier dans les situations de derniers recours où le besoin médical n'est pas couvert (7/12 évaluations avec un ASMR > V et/ou un ISP), on note l'absence de valorisation par un ASMR de niveau I ou II en raison de limites méthodologiques importantes (cf. Annexe : Figure 9).

La principale critique figurant dans les avis de la CT et spécifique à l'évaluation des antibiotiques est la faible sévérité des pathologies infectieuses des patients inclus dans les études cliniques et la difficile transposabilité des résultats à la pratique clinique. Toutes indications confondues, il est en effet plus facile de démontrer la non-infériorité d'un antibiotique par rapport à son comparateur lorsque les patients inclus dans l'étude pivot présentent des pathologies moins sévères que dans la vie réelle¹². Cela peut se caractériser par des plaies infectées peu sévères dans l'indication « infection de la peau et des tissus mous », des appendicites ou un abcès intra-péritonéal préalablement drainé par chirurgie dans l'indication « infections intra-abdominales compliquées », ou encore des pyélonéphrites aiguës sans obstacle et peu sévères chez la femme dans l'indication « infections compliquées des voies urinaires ».

Les études pivots de phase III, comparatives et randomisées, en double aveugle, constituent le gold standard de l'évaluation des médicaments ; elles permettent de contrôler le biais de sélection dans la constitution des groupes et sont donc nécessaires. L'IGAS dans son rapport portant sur la révision des critères d'évaluation des produits de santé en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie¹³ rappelle que « l'exigence d'études comparatives s'impose dorénavant pour tous les médicaments

¹¹ Haute autorité de la Santé. Avis de la Commission de la Transparence relatif à VIBATIV (telavancine) 3 Juin 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-08/vibativ_pic_ins_pa_retrait_def_ct14189.pdf

¹² G. Bouvenot et V. Muriel. Essais cliniques : théorie, pratique et critique. Chapitre VII : essais cliniques de non-infériorité et d'équivalence : méthodologie et analyse, 4e éd., M. S. Publications, Éd., 2006, pp. 1-462.

¹³ Inspection générale des affaires sociales. Révision des critères d'évaluation des produits de santé en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie. Analyse de l'Index thérapeutique relatif (ITR) proposé par la HAS. Octobre 2013. Disponible sur : http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2013-099R2_Rapport_ITR.pdf

susceptibles de représenter un progrès thérapeutique, dans un contexte général de recherche d'efficacité ». Cependant, à côté de ces comparaisons directes, parfois non centrées sur les populations d'intérêt, l'utilisation concomitante ou en post-inscription d'études observationnelles prospectives bien réalisées et incluant des patients qui relèvent du traitement pourrait apporter des preuves d'évaluation complémentaires au sein de la population cible de l'antibiotique étudié.

L'évaluation par la CT de certains produits arrivant avec un potentiel, mais mal démontré et à confirmer, est difficile. Les perspectives laissent penser que ce type de situations pourrait être rencontré de façon plus fréquente dans les années futures.

7. Particularité des antibiotiques dans le traitement des infections

7.1. Relation hôte-antibiotique-bactérie

L'infection est la résultante des processus pathogènes (dont toxiques) des bactéries, et de la réponse inflammatoire de l'hôte (cf. Figure 2).

Le lien entre l'antibiotique et l'infection est indirect par une :

- Action sur la bactérie par des mécanismes biologiques variables qui vont empêcher sa multiplication, ou conduire à sa mort : activité pharmacodynamique ;
- Interférence avec l'hôte : activités pharmacocinétiques (absorption, diffusion, métabolisation, élimination) et toxicologiques

L'antibiotique n'a donc pas d'action directe sur l'infection. Son rôle n'est que d'agir sur la cellule bactérienne (parfois sur la production de toxine, mais sans action anti-toxinique), par une diffusion permettant d'obtenir une concentration suffisante au site de l'infection. Cette activité antibactérienne au site de l'infection est le seul objectif de l'utilisation d'un antibiotique. L'assurance de cette activité antibactérienne au site de l'infection est prédictive du bénéfice qu'il peut apporter.

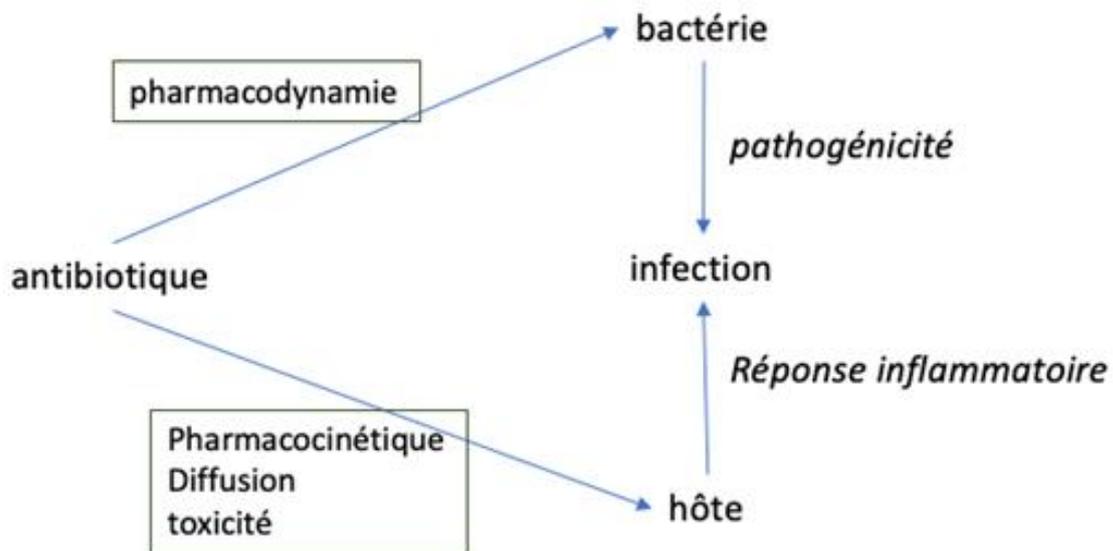


Figure 2. Relation hôte-antibiotique-bactérie

7.2. Problématique actuelle du développement clinique des nouveaux antibiotiques

La problématique du développement des antibiotiques a déjà été abordée en 2010 lors d'une table ronde à Giens entre académiques et industriels¹⁴. Le développement des nouveaux antibiotiques est essentiellement basé sur des essais de non-infériorité versus les comparateurs sur les souches sensibles aux options disponibles (cf. Figure 7. Données cliniques / majoritairement des études de non-infériorité Figure 7). Au contraire, dans la pratique, le développement rapide des résistances incite à réserver les nouvelles molécules actives sur les souches multirésistantes à des situations rares, en l'absence d'alternatives. À l'heure actuelle, dans les essais de phase III, seul un très petit nombre de patients inclus (quelques dizaines tout au plus) sont infectés par des agents pathogènes résistants, ce qui limite la qualité de la démonstration, notamment la transposabilité des résultats à la pratique clinique. Même si ces essais randomisés de non-infériorité sur un grand nombre de patients semblent rassurants et apportent des informations en termes de tolérance, ils sont souvent peu contributifs pour la démonstration de l'efficacité sur les bactéries multirésistantes. Ainsi, pour tous les antibiotiques développés au cours des deux dernières décennies, les dossiers sont généralement insuffisants pour apprécier leur efficacité clinique dans les rares situations où le besoin de ces médicaments est le plus grand. En outre, la plupart des nouveaux antibiotiques arrivent sur le marché sans avoir suffisamment démontré leur valeur clinique (cf. Figure 9).

Il est donc important de demander l'appui et l'avis scientifique des autorités d'approbation (européennes et/ou nationales) aux premiers stades de développement d'une nouvelle molécule. Ce conseil pourrait guider la recherche et le développement dès le début, non seulement pour des raisons d'efficacité, mais aussi de tolérance.

La synthèse des prérequis microbiologiques, pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et de PK/PD est indispensable pour explorer autant que possible la présomption d'efficacité des antibiotiques au cours d'une phase préclinique du dossier d'approbation.

La mise en œuvre des essais cliniques doit résulter d'une concertation entre les entreprises et les autorités d'approbation selon les données susmentionnées.

Dans la situation épidémiologique actuelle de résistance, ces essais concerneront principalement les patients hospitalisés, y compris aux soins intensifs.

¹⁴ F. Trémolières et al. Save antibiotics. What can be done to prevent a forecasted disaster! Suggestions to promote the development of new antibiotics. *Med Mal Infect*, vol. 40, n°13, pp. 129-134, 2010.

8. Quelles données attendues par la Commission ?

Le développement de nouveaux antibiotiques ciblant des bactéries multirésistantes doit permettre de recueillir des éléments de preuves suffisants en accord avec les recommandations européennes (EMA)¹⁵.

Pour que la Commission puisse se prononcer sur l'apport thérapeutique d'un antibiotique au regard du besoin médical, les données suivantes sont fortement attendues :

- **des données précliniques solides ;**
- **au moins un essai clinique randomisé ciblant une pathologie d'organe pertinente au regard du couple germe / infection versus un comparateur de référence selon une méthodologie de référence ;**
- **au moins un essai clinique randomisé "pathogène-centré", versus la meilleure option thérapeutique, sous réserve des éléments méthodologiques de conduite et d'analyse : en première ligne ou en dernier recours, après échec de toute thérapeutique active ;**
- **éventuellement, une évaluation utilisant des données historiques avec un autre antibiotique disponible, sous réserve d'éléments méthodologiques solides permettant la construction d'un groupe contrôle « synthétique » pour une comparaison indirecte valide ;**
- **des données post-marketing (étude post-inscription) peuvent être demandées en raison d'une incertitude (en termes de tolérance, résistance, site d'infection, ...) soulignée par la Commission.**

8.1. Données précliniques de pharmacocinétique et pharmacodynamie et significations cliniques

Les données précliniques apportent des éléments de modélisation descriptifs et quantitatifs élaborés pour être prédictifs de l'effet clinique. Elles sont constituées des données de concentration minimale inhibitrice (CMI), pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamie (PD).

La CMI correspond à la plus faible concentration d'un antibiotique capable d'inhiber in vitro la pousse visible d'une bactérie. Il s'agit d'une information cruciale de base. Une information utile est la CMI₉₀ qui identifie la CMI en dessous de laquelle se situent 90 % d'une collection de souches d'une espèce bactérienne.

Les concentrations critiques sont les concentrations sériques ou tissulaires atteintes par l'antibiotique, en référence aux CMI. Elles définissent (ou bornent) les catégories sensibles, résistantes et intermédiaires de l'antibiogramme. La concentration critique haute définit la résistance et la concentration critique basse définit la sensibilité de la bactérie.

La PD d'un antibiotique est la relation entre la concentration dans le temps de la drogue libre (molécule non liée aux protéines plasmatiques) et l'effet antimicrobien. L'action antibactérienne dépend en effet du temps de contact entre l'antibiotique et la bactérie et de la concentration rapportée à la CMI.

¹⁵ European Medicines Agency. Evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections>

La PK décrit l'évolution dans le temps des concentrations de l'antibiotique dans le sérum. Rappelons que seule la fraction libre, non liée aux protéines, de l'antibiotique est active. Associés aux données de PK, la diffusion tissulaire, le métabolisme et les voies d'éliminations sont également essentielles à connaître.

Les données PK PD sont agrégées et étudiées pour définir un index PK/PD qui mesure la relation entre l'exposition à l'antibiotique et un paramètre microbiologique (principalement la CMI). L'index PK/PD identifie la meilleure corrélation entre l'antibiotique, ses modalités d'action et d'administration, et le succès clinique. L'activité des antibiotiques peut dépendre du temps de contact avec la bactérie, de sa concentration, ou des 2 paramètres.

Trois modèles décrivent le mieux l'activité des antibiotiques :

- **Temps-dépendant** : l'efficacité est corrélée à la fraction de temps pendant laquelle la concentration de l'antibiotique est supérieure à la CMI ($f\%T > CMI$) ;
- **Concentration-dépendante** : l'efficacité est corrélée au rapport (C)/CMI avec des quotients divers (C_{max} , C_{min} , C sériques etc...) ;
- **Exposition-dépendante** : l'efficacité est corrélée au rapport aire sous la courbe sur concentration minimale inhibitrice (ASC/CMI).

Évaluation de la signification clinique des données précliniques

Des concentrations d'antibiotique inférieures à la CMI de la bactérie responsable de l'infection sont corrélées à l'échec¹⁶.

Les données corrélant l'efficacité et les modèles PK/PD sont nombreuses, fournies par des modèles in vitro, animaux, ou par des données obtenues en clinique humaine.

Pour les beta-lactamines (temps-dépendants), dans des infections non graves, des $T > CMI$ de 70 % pour les infections à entérobactéries, de 40-50 % pour des infections à *S. aureus* ou pneumocoque sont fortement prédictifs du succès clinique^{17,18,19,20}.

Au cours des infections graves des (C) 4 à 8 fois au-dessus de la CMI pendant 100 % du temps ont été très solidement corrélés au succès clinique.

Pour les aminosides, une réponse clinique optimale a été corrélée avec des (C) supérieure à 8 fois la CMI (Modèle concentration dépendant)^{21,22}.

¹⁶ V. Tam et al. Outcomes of bacteremia due to *Pseudomonas aeruginosa* with reduced susceptibility to piperacillin-tazobactam: implications on the appropriateness of the resistance breakpoint. *Clin Infect Dis*, vol. 46, n°16, pp. 862-867, 2008.

¹⁷ D. JM. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.*, vol. 56, n°12, pp. 236-44, 2013.

¹⁸ W. G. β -Lactam pharmacodynamics in Gram-negative bloodstream infections in the critically ill. *J Antimicrob Chemother*, vol. 75, n°12, pp. 429-433, 2020.

¹⁹ B. KA. Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 57, n°17, pp. 2907-12, 2013.

²⁰ M. PS. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUIC) and time above the minimum inhibitory concentration ($T > MIC$) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*, vol. 31, n°14, pp. 345-51, 2008.

²¹ L. P. S. C. Moore RD. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis.*, vol. 155, n°11, pp. 93-9, 1987.

²² B. G. Clinical and bacteriological efficacy, and practical aspects of amikacin given once daily for severe infections. *J Antimicrob Chemother*. vol. 27, n°1Suppl C, pp. 91-103, 1991.

Pour les fluoroquinolones, des rapports ASC/CMI de 30 pour les infections à bactéries à Gram négatif et de 250 pour les infections dues à des bactéries à Gram positif sont corrélés au succès clinique (modèle exposition dépendant)^{23,24}.

Plusieurs autres paramètres doivent compléter cette approche générale : fixation protéique et fraction libre, concentrations tissulaires, risque de mutations conférant résistance.

Les données PKPD (associées aux données de concentration au site de l'infection, et de % de fixation protéique) et leurs liens avec le succès clinique sont élaborés sur les bases de modélisations in vitro et/ou de modèles animaux. Ces 2 outils permettent de définir les paramètres PKPD prédictifs d'une efficacité basée sur des critères microbiologiques (réduction du Nb de CFU au site de l'infection par exemple dans les modèles animaux). La cible thérapeutique d'un anti-infectieux est donc l'obtention d'une exposition efficace au site de l'infection. A partir de ces données il est possible de modéliser la probabilité d'atteindre la cible PK/PD (différente selon les modalités d'action de l'antibiotique C dépendant, temps dépendant, ou exposition dépendant) selon les bactéries et les CMI.

Ces données précliniques (CMI, PK, PD diffusion, fixation protéique, métabolisation), sont des indicateurs robustes de l'activité anti microbienne chez l'humain. Un certain nombre des cibles thérapeutiques définies pré-cliniquement ont reçu des confirmations en clinique humaine.

Elles permettent donc d'identifier les antibiotiques et leurs modalités d'administration susceptibles d'atteindre la cible PK/PD, fortement prédictive du succès clinique, en particulier pour des classes d'antibiotiques pour lesquelles ces données sont validées.

8.2. Données cliniques dans le contexte de bactéries hautement résistantes

8.2.1. Essais cliniques contrôlés

La susceptibilité des bactéries aux antibiotiques n'est presque jamais connue au moment où un patient infecté est inclus dans un essai qui évalue le traitement antimicrobien. Plusieurs conséquences éthiques et pragmatiques, posant des challenges statistiques, en découlent.

8.2.1.1. Choix de la population

Il y a un nécessaire décalage temporel entre le diagnostic de l'infection et la connaissance de son agent étiologique, incluant ses susceptibilités aux antibiotiques disponibles. Ce décalage conduit à une alternative en termes de population randomisée : lors du diagnostic ou après confirmation de la résistance. Autrement dit, les patients peuvent être randomisés avant la disponibilité des résultats de la culture ou seulement après confirmation de leur infection par le ou les organismes résistants cibles. Dans le premier cas, l'analyse de l'efficacité ne concernera que le sous-groupe avec résistance (analyse en intention de traiter modifiée, mITT), alors que dans le second, l'efficacité sera mesurée sur la population en ITT. Dans les deux cas, la tolérance peut être analysée sur l'ensemble de la population

²³ A. PG. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. Clin Infect Dis., vol. 44, n°11, pp. 79-86, 2007.

²⁴ A. R. Zelenitsky SA. Support for higher ciprofloxacin AUC 24/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection. J Antimicrob Chemother., vol. 65, n°18, pp. 1725-32, 2010.

randomisée. Ces différents choix ont chacun leurs avantages et inconvénients, à connaître pour une décision éclairée (cf. Tableau II).

Tableau II. Comparaison des schémas selon la population randomisée : au diagnostic d'infection ou de résistance

INCLUSION	Au diagnostic de l'infection : population empirique	Au diagnostic de résistance : population confirmée
Population analysée	<ul style="list-style-type: none"> – Efficacité : mITT dite aussi « ITT microbiologique » (exclusion des malades avec germes sensibles) – Tolérance : ITT 	<ul style="list-style-type: none"> – Efficacité : ITT – – – Tolérance : ITT
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> – Proche de la vie réelle – Minimise les risques de traitement antérieur – Minimise le délai de prise de l'antibiotique potentiellement actif – Obtention d'une large base de tolérance 	<ul style="list-style-type: none"> – Nombre de sujets nécessaire diminué
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> – Sélection des patients, avec possible déséquilibre d'effectifs et de facteurs pronostiques entre bras (surtout si essai de petite taille) – Nombre de sujets randomisés important 	<ul style="list-style-type: none"> – Traitements antérieurs à la randomisation ? – Retard à l'initiation du traitement avec conséquences morbi-mortalité des inclus – Moindre taille de la population de tolérance
Solutions	<ul style="list-style-type: none"> – Stratégie d'enrichissement : inclure des patients à « haut risque de résistance » 	<ul style="list-style-type: none"> – Développement d'outils diagnostiques moléculaires pour identifier rapidement les souches

ITT : intention-de-traiter ; mITT : ITT modifiée

Dans tous les cas, le diagnostic de l'infection au germe considéré et la mesure de sa sensibilité doivent être basés sur des tests microbiologiques effectués **avant** la randomisation des patients pour éviter tout biais de confusion post-randomisation.

Cas particulier des essais spécifiques d'un ou de germes. La rareté d'une population ciblée sur un ou des germes (*organism-specific trials*) peut conduire à une population éligible hétérogène en termes de sites d'infection et de sévérité, et donc en termes d'efficacité (liée à la pharmacocinétique du médicament, conduisant à différents critères de jugement cliniques) et bien sûr de prise en charge (différents *standards of care*).

- ➔ Ces essais sont proches dans leur concept des essais *basket* (en panier) conduits en oncologie, qui consistent à tester un médicament ou une association de médicaments sur une population de patients atteints de cancers de types différents mais porteurs de la même altération ou du même profil moléculaire (indépendamment de leur histologie et de l'organe atteint). Ici, il s'agit de tester un antibiotique (ou une association d'antibiotiques) sur une population ayant des infections de sites et de sévérité différents mais causées par un même agent pathogène. Ce contexte ne justifie pas de s'affranchir d'une méthodologie rigoureuse basée sur des essais comparatifs.
- ➔ Les populations retenues (sites infectés et sévérité) doivent être justifiés ; il est recommandé d'éviter de regrouper des pathologies fatales et non fatales.

- L'intérêt de stratifier la randomisation sur le site et la sévérité de l'infection doit être souligné pour s'assurer d'une répartition équilibrée entre bras de randomisation des infections de différents types qui peuvent être de pronostic hétérogène.
- Enfin, l'intérêt des méthodes statistiques adaptatives, notamment bayésiennes, pour maximiser l'information obtenue sur les petites populations d'infections à germes multi-résistants, doit être rappelé.

8.2.1.2. Choix des comparateurs

Le choix du comparateur diffère selon le contexte.

L'inclusion des malades au diagnostic d'infection suppose un comparateur actif chez plus de 90 % des souches responsables. Le comparateur doit de plus être suffisamment large pour avoir une activité prévisible contre le germe possiblement responsable de l'infection.

L'inclusion des malades au diagnostic de résistance requiert la meilleure option thérapeutique comme comparateur.

Le comparateur doit être adapté à chaque localisation infectieuse et l'utilisation du standard de traitement dans le sens de la « meilleure option thérapeutique » disponible, doit être privilégiée. En cas de traitement de dernier recours, les comparateurs devraient être les soins de support.

Germes non totalement multi-résistants : Dès lors qu'existe un antibiotique actif sur la plupart des germes en cause dans l'infection considérée, une étude contre placebo n'est pas éthiquement acceptable. Les comparateurs sont donc sélectionnés sur la base d'une efficacité probable contre toutes ou presque toutes les souches susceptibles d'être rencontrées chez les patients inclus.

Germes résistants à tout antibiotique disponible²⁵ : L'absence de comparateur efficace peut rendre éthique la réalisation d'un essai contre placebo si la nouvelle molécule est administrée en association à la « meilleure option thérapeutique » ou standard of care qui est appliquée dans les deux groupes de randomisation.

Dans tous les cas, le *standard of care* ou la « meilleure option thérapeutique », n'impliquent pas qu'ils soient choisis à la seule discrétion de l'investigateur ; pour améliorer la précision des estimations, le choix du (ou des) comparateurs devrait être prédéfini a priori dans une liste rapportée dans le protocole d'étude et généralement en accord avec les autorisations réglementaires d'utilisation.

Les comparateurs approuvés peuvent être différents selon les pays, d'où la nécessité de stratifier sur le pays (sinon le comparateur choisi).

²⁵ A. Magiorakos et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect, vol. 18, n°13, pp. 268-281, 2012.

8.2.1.3. Choix du schéma de l'étude

Germes non totalement multi-résistants : il est considéré comme peu probable qu'un nouveau traitement puisse démontrer sa supériorité, conduisant à la réalisation d'essais de non-infériorité.

Différentes alternatives ont été proposées²⁶ :

- Essai de non-infériorité suivi d'un essai de supériorité : la question de supériorité ne peut être évaluée qu'une fois démontrée la non-infériorité (permettant ainsi le contrôle du risque alpha).
- Essai de supériorité d'une monothérapie de première ligne pour des infections peu sévères pour lesquelles existe un traitement de recours.
- A part, schémas de supériorité/non infériorité nichés : On randomise les malades au diagnostic contre un comparateur empirique, avec efficacité large et possiblement actif sur le germe multirésistant, puis selon la sensibilité du germe mesurée au diagnostic, on définit l'objectif de l'essai en termes d'efficacité :
 - Si le germe est effectivement multirésistant : ces malades définissent la population mITT (ITT microbiologique), avec un objectif de supériorité vs. le comparateur,
 - Si le germe est sensible : ces malades définissent une autre population en ITT modifiée, avec objectif de non-infériorité versus le comparateur.

Dans tous les cas, une justification de l'effectif doit être fournie.

Germes résistants à tout antibiotique disponible :

- Essai de supériorité

8.2.1.4. Choix des critères de jugement

Les critères de jugement doivent permettre de démontrer que le médicament évalué apporte un intérêt clinique ou microbiologique pour le patient. Des critères composites clinico-microbiologiques peuvent être utilisés, permettant une meilleure puissance sous réserve d'un effet attendu dans le même sens sur toutes les composantes retenues. Ils peuvent intégrer des composantes de tolérance, notamment quand la comparaison porte contre un comparateur avec des effets indésirables non négligeables.

Plus rarement, le critère de jugement principal peut mesurer la tolérance, et l'efficacité étant reléguée en critère secondaire.

Dans tous les cas, une justification claire du critère choisi doit être fournie.

8.2.1.5. Analyse

Le choix de la population d'analyse principale est dicté par la population incluse (cf. paragraphe 8.2.1.1), même si une analyse per protocole peut être recommandée également en analyse de sensibilité, notamment pour les essais de non-infériorité (cf. Tableau III).

²⁶ Infectious Diseases Society of America. White paper: recommendations on the conduct of superiority and organism-specific clinical trials of antibacterial agents for the treatment of infections caused by drug-resistant bacterial pathogens. Clin Infect Dis, vol. 55, n°18, pp. 1031-1046, 2012.

Tableau III. Population d'analyse principale selon le diagnostic

INCLUSION	ECHANTILLON ANALYSE
Au diagnostic infection	Intention-de-Traiter modifiée (mITT) : seules les infections au germe considéré sont retenues
Au diagnostic de résistance	Intention-de-Traiter (ITT)

L'objectif de l'analyse ne peut se limiter à des analyses en sous-groupes, germe par germe ou localisation par localisation. Obtenir une estimation de l'effet sur l'ensemble de la population permet d'obtenir une estimation de l'effet du traitement sur tous les types de localisation de l'infection.

L'objectif principal devrait être une analyse groupée unique des résultats (toutes infections confondues), sous l'hypothèse d'une homogénéité d'effet entre infections. Une évaluation de l'hétérogénéité des résultats entre infection devrait être systématiquement fournie (test de Cochran et I^2 avec présentation graphique des effets par cohorte et de l'effet global avec intervalles de confiance par *Forest plot*). Des méthodes statistiques prenant en compte cette hétérogénéité, si elle est détectée, devraient être utilisées.

L'analyse en sous-groupe spécifique d'une ou plusieurs infections devrait être prévue au protocole en tant qu'objectif secondaire ; elle devrait être associée à un test d'interaction et prendre en compte l'inflation du risque alpha, et donc limiter le risque de résultats faussement positifs lié à la multiplicité des analyses.

8.2.2. Données complémentaires

Dans certains cas, notamment liés à la rareté de la population cible, un essai non contrôlé a pu être conduit. Il devrait rester l'exception et non la règle, la conduite d'un essai randomisé restant la règle générale à privilégier pour obtenir un niveau de preuve suffisant.

Une approche possible pour pallier cette absence de groupe de comparaison consiste à augmenter l'information en empruntant des données externes sur le ou les comparateur(s), qui sont presque toujours disponibles.

Ces méthodes de comparaison à un groupe contrôle pourraient être utilisées pour donner des éléments, certes exploratoires, du bénéfice du traitement étudié contrôlant les risques de biais, en absence de groupe contrôle, liés à l'évolution non déterministe de l'infection : régression à la moyenne, effet Hawthorne d'observation, et effet placebo.

Elles ont été proposées dès les années 1970 sous diverses hypothèses d'homogénéité des populations²⁷. Elles reposent toutes sur une hypothèse (non vérifiable) d'absence de facteur de confusion résiduel ou non mesuré, justifiant leur interprétation exploratoire et non définitive.

²⁷ S. Pocock. The combination of randomized and historical controls in clinical trials. *J Chron Dis*, vol. 29, pp. 175-188, 1976.

8.2.2.1. Les méthodes d'appariement sur score de propension

Principe

Ces méthodes d'inférence causale visent à prendre en compte les facteurs de confusion, c'est-à-dire les facteurs pré-thérapeutiques de valeur pronostique qui ont pu intervenir dans le choix des traitements, conduisant -si on les ignore- à un biais par indication dans l'estimation de l'effet des traitements.

Méthodes

Ces méthodes d'inférence causale sont basées sur l'estimation à partir des données individuelles des deux groupes de traitement, de score de propension à avoir reçu le traitement d'intérêt, modélisant donc la probabilité de recevoir le traitement en fonction des caractéristiques observées (potentiellement facteurs de confusion).

Plusieurs méthodes ont été proposées à partir des scores de propension ainsi obtenus afin d'estimer l'effet du traitement moyen chez tous (*average treatment effect*, ATE) ou chez les seuls traités (*average treatment effect in the treated*, ATT). Elles sont basées soit sur un appariement des groupes, soit sur la création d'une pseudo-population par des méthodes de pondération, avec pondération inverse (*inverse probability of treatment weight*, IPTW), ou poids de recouvrement (*overlap weighting*)^{28,29}.

Dans tous les cas, l'échangeabilité des groupes obtenus par appariement ou pondération doit être évaluée pour s'assurer de la qualité du score estimé. Elle se mesure sur les différences moyennes standardisées (*standardized mean difference*, SMD) de chaque variable (qui doivent toutes rester inférieures à 10 %), ainsi que sur le c-index du score sur les populations appariées ou les pseudo-populations générées (qui doit être le plus proche possible de 0,5)³⁰.

Après obtention de populations considérées comme échangeables, l'estimation de l'effet traitement sur les populations appariées ou pondérées intervient ; elle doit enfin tenir compte du type de critère, et de la structure des données par une variance robuste.

8.2.2.2. Les méthodes de comparaison indirecte ajustées par appariement (*matching-adjusted indirect comparisons*, MAIC)

Les méthodes précédentes supposent la disponibilité des données individuelles du comparateur. Dans le cas où l'on ne dispose que de données agrégées sur le comparateur, d'autres approches sont possibles.

Principe

L'objectif des analyses indirectes ajustées par appariement (MAIC)³¹ est de permettre une comparaison valide d'un traitement A versus un traitement B, en l'absence de tout essai comparatif les opposant

²⁸ F. Li et al. Addressing Extreme Propensity Scores via the Overlap Weights. *Am J Epidemiol*, vol. 1, n°188, pp. 250-257, 2019.

²⁹ L. Thomas et al. Overlap Weighting: A Propensity Score Method That Mimics Attributes of a Randomized Clinical Trial. *JAMA*, vol. 323, pp. 2417-2418, 2020.

³⁰ Z. Zhang et al. Balance diagnostics after propensity score matching. *Ann Transl Med*, vol. 7, n°11, p. 16, 2019.

³¹ J. Signorovitch et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics*, vol. 28, pp. 935-945, 2010.

(*head-to-head*), quand des essais ayant évalué A d'une part et B d'autre part sont disponibles, mais que les données individuelles ne sont pas disponibles pour tous les essais.

Son principe est de combiner les données individuelles avec des données agrégées, tout en tenant compte des différences observées entre les essais, pour les rendre plus comparables. Les patients ayant des données individuelles disponibles sont pondérées en fonction de leur probabilité estimée d'avoir été inclus dans les essais sans données individuelles conditionnellement aux facteurs mesurés, pronostiques et de confusion. Cela correspond à un score de propension estimé par un modèle logistique selon la méthode des moments du fait de l'absence de données individuelles du groupe historique.

La population ciblée par ces méthodes est celle de l'essai pour lequel on ne dispose pas de données individuelles (donc celle du comparateur). Il est important de s'assurer de la pertinence de ce choix par rapport à la population ciblée par le traitement à l'étude : notamment, vérifier que les situations cliniques ayant justifié le recours thérapeutique sont similaires.

Les MAIC peuvent être utilisées pour effectuer soit une comparaison indirecte dite « ancrée », quand il y a un bras comparateur commun dans chaque essai (par exemple, à partir de deux essais AC versus BC), soit une comparaison indirecte dite « non ancrée », quand il y a un réseau de traitements déconnecté ou uniquement des études à bras unique (A d'un côté, et B de l'autre). Ces dernières reposent sur des hypothèses cependant bien plus fortes pour être valides. De façon inhérente aux comparaisons ajustées indirectes non ancrées, l'absence de comparateur commun rend impossible la prise en compte de différences entre groupes de traitement sur les facteurs de confusion ou d'interaction qui ne soient pas expliquées par celles observées sur les facteurs pronostiques de ces essais. Dans le cas de MAIC non ancrées de plus, il est nécessaire de disposer d'estimation précise de l'effet étudié, avec ajustement sur tous les facteurs de confusion et pronostiques possibles, pour éviter tout biais de confusion résiduel lié à des différences non observées.

Bien que les analyses indirectes soient un moyen intéressant pour comparer les résultats de 2 traitements lorsqu'on dispose de données individuelles versus données agrégées, leurs résultats doivent être interprétés comme ceux d'une étude observationnelle, car la causalité ne peut en être déduite en raison de l'absence de randomisation. Les comparaisons indirectes ajustées supposent de plus la validité interne des études incluses.

L'hypothèse sous-jacente de ces modèles est que les essais sur données agrégées soient un échantillon aléatoire échangeable dans la distribution de tous les essais possibles des traitements étudiés^{32,33}.

Leurs performances sur de petits échantillons ont cependant été montrées invalides par simulation³⁴.

³² A. Glenny et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*, vol. 9, n°126, pp. 1-134, 2005.

³³ A. Sutton et al. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*, vol. 26, pp. 753-767, 2008.

³⁴ A. Hastswell et al. The effect of model misspecification in unanchored matching-adjusted indirect comparison (MAIC): results of a simulation study. *Value in Health*, vol. 23, n°16, pp. 751-759, 2020.

9. Situation internationale : différentes approches pour répondre à la problématique de la multirésistance

9.1. OMS

L'OMS est investie d'une mission pour répondre à des problématiques globales des antibiotiques telles que les pénuries, la recherche et développement et l'accès au marché. Pour aider et favoriser la recherche et le développement, l'OMS a établi une liste de 13 pathogènes prioritaires pour lesquels un besoin thérapeutique (priorité critique, élevée et moyenne) est attendu. Une actualisation de la liste de l'OMS est attendue en 2022.

Par ailleurs, l'OMS a actualisé son guide pour le développement pré-clinique et clinique des agents antibactériens³⁵. L'objectif de ce guide est de fournir un panorama complet et précis des activités de développement clinique de 2020 sur la base des données publiquement disponibles.

9.2. Allemagne

L'agence d'évaluation des technologies de la santé allemande (G-BA) a décidé d'inclure dans ses procédures d'évaluation, le statut d'antibiotiques de réserve défini comme : *which possibly are the last effective treatment for multi-resistant bacteria*. Les industriels commercialisant des antibiotiques de réserve auront à soumettre un dossier simplifié au G-BA puisque les antibiotiques de réserve sont tous supposés avoir une valeur ajoutée positive (statut proche des médicaments orphelins en Allemagne).

L'obtention du statut d'antibiotique de réserve se fera sur demande de l'industriel grâce à un formulaire établi par le G-BA. Le G-BA évaluera si l'antibiotique répond aux critères requis (cf. Tableau IV) pour le statut basé sur les informations dans le formulaire. Le G-BA a la possibilité de restreindre les prescriptions pour garantir le bon usage. En cas de critères non remplis ou de prescription "beaucoup plus fréquente" ou "hors périmètre de remboursement", l'industriel devra soumettre un dossier d'évaluation complet.

Le G-BA doit tenir compte de la liste "non exhaustive" de l'institut d'épidémiologie Robert Koch (RKI), issue de la liste des pathogènes prioritaires de l'OMS adaptée au contexte national allemand, des bactéries pertinentes et de leurs résistances, telles que le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) lorsqu'il s'agit de décider de l'état d'un antibiotique de réserve potentiel.

Dans certains cas, le G-BA peut évaluer la demande de statut de réserve en fonction de l'efficacité contre les bactéries multirésistantes (BMR) qui ne sont pas incluses dans la liste de RKI.

Plus récemment, le G-BA a octroyé le statut « antibiotique de réserve » aux antibiotiques suivants : ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam), FETCROJA (cefiderocol), ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) et RECARBRIO (imipenem/cilastatin/relebactam).

³⁵ Organisation mondiale de la Santé. 2020 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. 15 Avril 2021. Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240021303>

Tableau IV. Critères pour les antibiotiques de réserve. Institut Epidémiologique Robert Koch

CRITERES POUR LES ANTIBIOTIQUES DE RÉSERVE	
1	L'antibiotique est efficace contre au moins une souche d'agent pathogène de la liste des BMR de RKI, prouvée par l'approbation spécifique aux pathogènes par l'EMA, ou l'approbation dans une indication différente et des données cliniques prouvant efficacité contre les BMR
2	L'antibiotique est le seul ou l'un des rares options pour traiter ou prévenir les infections graves causées par des BMR pour tous les patients ou les groupes de patients spécifiques, selon les lignes directrices médicales actuelles

9.3. Royaume-Uni

Un travail académique a été mené par l'*Office of Health Economics* (OHE) et l'*Academy of Infection Management* (AIM) sur les éléments à prendre en compte dans l'évaluation HTA des nouveaux antibiotiques (cf. Tableau V) :

A different approach to the way in which the core element of value – health gain - is evidenced in antibiotics [...] predictive value of microbiological factors and PK/PD and the inclusion of patients that are more representative of the population who are most likely to receive and benefit from such antibiotics is key. Smaller studies focused specifically on MDR pathogens, perhaps of an open-label design [...] post-marketing surveillance data, linking microbiological data and clinical outcomes in the MDR patient population. [...] additional elements of value in the assessment of new antibiotics⁹.

Tableau V. Éléments à considérer pour l'évaluation HTA des antibiotiques

ELEMENT OF VALUE	INDICATOR OF VALUE	EVIDENCE OF VALUE	IS THE INDICATOR OF VALUE AND EVIDENCE OF VALUE TYPICALLY ACCEPTED BY HTA BODIES?	ISSUE PARTICULARLY RELEVANT TO ANTIBIOTICS?
Relevant benefits typically included in traditional HTA				
Health gain	Short-term clinical efficacy: cure of infection Long-term clinical efficacy: reduced recurrent infections, reduced long-term mortality	Non-inferiority trials	X	✓
		Superiority trials	✓	X
		Non-RCT evidence of superiority, e.g. RWE	X	✓
	Microbiological efficacy	Non-RCT evidence of superiority e.g. microbiology, PK/PD data	X	✓
	Quality of life improvement (short term and long term)	Non-inferiority trials	X	X
		Superiority trials	✓	X
	Availability of rapid molecular diagnostic	Evidence of test accuracy	X	✓
Unmet need	Severity of disease	Evidence of length/quality of life with SOC	X	X
		Priority pathogen lists	X	✓
	Availability of alternative treatments, e.g. other effective antibiotics	Epidemiology studies (AMR rates for particular pathogens)	X	✓
Cost offsets	Reduction in use of other treatments/ services or length of hospital stays	Modelling studies/clinical trials	✓	X
Productivity benefits	Presenteeism/ absenteeism	Modelling studies	X	X
Other types of benefit of relevance to antibiotics (not included in traditional HTA)				

Transmission value	Reducing overall incidence of an infection	Epidemiology studies	X (sauf vaccin)	✓
Insurance value	Protection from (non-) catastrophic event	Modelling studies	X	✓
Diversity value	Reduced AMR due to 'rest period'	Modelling studies	X	✓
Novel action value	New mechanism of action	Evidence of new or unique mechanism of action	X	✓
Enablement value	Enablement of treatment, e.g. prophylactic use in surgery or chemotherapy	Modelling studies	X	✓
Spectrum value	Narrow vs broad spectrum	Depends on AB	X	✓

10. Participants

Équipe projet

Ce travail a été réalisé par une équipe projet du SEM : Déborah Bacquet, Virginie Crespel, Clara Delorme, Thierno Diatta, Rémy Dumont, Sophie Kelley.

Appui méthodologique

Pr Séverine Ansart, infectiologie et membre de la CT, CHRU Brest

Pr Elisabeth Aslangul, infectiologie et membre de la CT, Louis Mourier (APHP)

Dr Jean-Pierre Bru, infectiologie et membre de la CT, CHU Annecy

Pr Sylvie Chevret, méthodologie et membre de la CT, Université Paris Descartes

Pr Pierre Cochat, pédiatrie/néphrologie et président de la Commission de la Transparence

Dr Etienne Lengline, hématologie et vice-président de la Commission de la Transparence, Saint-Louis (APHP)

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

11. Annexes

11.1. Questions du LEEM dans le cadre du plan national de l'antibiorésistance

Précisions à apporter dans la doctrine de la Commission de la Transparence pour l'évaluation des antibiotiques

La Commission de la Transparence a reconnu une valeur thérapeutique ajoutée à plusieurs antibiotiques (Zavicefta[®], Zerbaxa[®], Vaborem[®], Recarbrio[®], Fetcroja[®]...), évalués ces deux dernières années conduisant à l'attribution d'une ASMR 3 sur la base d'une argumentation faisant valoir :

1. La place dans la stratégie thérapeutique – derniers recours
2. La réponse à un besoin médical non couvert
3. Le renforcement de la part sociétale dans l'évaluation via l'Intérêt de santé publique (ISP)
4. Une efficacité sur le germe résistant démontrée in vitro
5. Une efficacité clinique basée sur des essais de non-infériorité associés à des données complémentaires bactériologiques et cliniques dans le besoin médical identifié

Afin de pouvoir donner de la visibilité aux entreprises du médicament, il semble nécessaire de transposer ces éléments spécifiques aux anti-infectieux dans la doctrine de la Commission de la Transparence en précisant :

- Dans quelles circonstances une étude de non-infériorité peut conduire à une ASMR différente d'inexistante ? Quels sont les éléments requis pour obtenir une ASMR entre I et III ?
- Dans quelles conditions, des données en vie réelle, issues d'études observationnelles (accès précoce ou après commercialisation), de la littérature ou encore les données in vitro peuvent soutenir l'évaluation de ces antibiotiques et la reconnaissance de leur valeur ?
- Peut-on envisager accorder une place plus large aux études in-vitro sur les germes multi résistants ?
- Quel est le sens de se référer à un « comparateur pertinent » dans le cas où on est dans les situations d'impasse thérapeutique ? Comment considérer des comparateurs pertinents, alors que l'utilisation des nouveaux antibiotiques est limitée à des situations d'impasse thérapeutiques ?
- Comment faire coexister les besoins de développement clinique pour l'obtention d'une AMM et ceux permettant la reconnaissance d'une valeur ajoutée clinique par la HAS ?
- Comment faire reconnaître, au-delà de l'intérêt clinique, les autres aspects de l'intérêt que peuvent représenter les antibiotiques, c'est-à-dire leur valeur sociétale et médico-économique ?
- Comment faire pour que les recommandations de bonnes pratiques élaborées par les sociétés savantes soient disponibles au moment de l'évaluation de la CT ?

11.2. Bilan de l'analyse des antibiotiques évalués par la CT entre 2016 et 2020

Tableau VI. Vue d'ensemble des antibiotiques évalués entre 2016 et 2020

Spécialités	DCI	Date avis	Indications	SMR	ASMR	ISP
DELPRIM	Triméthoprime	22/06/2016	IU	Important	V	Non
DELTYBA	Délamanid	20/01/2016	TB-MR	Important	III	Non
ZERBAXA	Ceftolozane/ tazobactam	06/04/2016	IIAc, IUc, pyélonéphrite	Important	V	Oui
TYGACIL*	Tigécycline	20/07/2016	ICPTM, IIAc	Important	V	Non
ZAVICEFTA	Ceftazidime/ avibactam	30/11/2016	IIAc, IUc, PN, PAVM, bactérie Gram négatif	Important	IV	Oui
XYDALBA	Dalbavancine	14/12/2016	IBAPTM	Important	V	Non
ZINFORO*	Ceftaroline	05/04/2017	ICPTM, PC	Important, insuffisant	IV	Non
SELEXID**	Pivmécillinam	11/10/2017	IU, bactéries aérobies Gram -	Important	V	Non
VABOREM	Vaborbactam/ méropénem	22/01/2020	IUc, IIAc, PN, PAVM	Important, insuffisant	III	Oui
ZAVICEFTA**	Ceftazidime/ avibactam	22/01/2020	IIAc, IUc, PN, PAVM, bactéries aérobies Gram -	Important, insuffisant	III	Oui
ZERBAXA	Ceftolozane/ tazobactam	22/01/2020	IIAc, IUc, PN, PAVM, pyélonéphrite, bactéries aérobies Gram -	Important, insuffisant	III	Oui
SIRTURO*	Bédaquiline	09/09/2020	TB-MR	Important	III	Oui
ZINFORO*	Ceftaroline	09/09/2020	ICPTM	Important	IV	Non
QUOFENIX	Délaflouxacine	07/10/2020	IBAPTM	Important, insuffisant	V	Oui
RECARBRIO	Imipénem/cilastatine/rélébactam	23/09/2020	Bactéries aérobies Gram -	Important, insuffisant	III	Oui

* : EI pédiatrique; ** : Réévaluation ; IU : infection urinaire ; IIAc : infection intra abdominale compliquée ; PN ou PC : pneumonie nosocomiale ou communautaire ; PAVM : pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; IBAPTM / ICPTM : infection bactérienne aiguë / compliquée de la peau et des tissus mous ; TB-MR : tuberculose multirésistante

Tableau VII. Sources des avis des antibiotiques évalués entre 2016 et 2020

Spécialités	DCI	Sources
DELPRIM	Triméthoprim	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité DELPRIM. 30 juin 2016. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2656837/fr/delprim-trimethoprim-antibiotique
DELTYBA	Délamanid	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité DELTYBA. 20 janvier 2016. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2598638/fr/deltyba-delamanide-antituberculeux
ZERBAXA	Ceftolozane/ tazobactam	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité ZERBAXA. 6 avril 2016. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2658642/fr/zerbaxa-ceftolozane/tazobactam-cephalosporine-et-inhibiteur-de-lactamase
ZERBAXA	Ceftolozane/ tazobactam	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité ZERBAXA. 22 janvier 2020 ; Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152698/fr/zerbaxa
TYGACIL	Tigécycline	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité TYGACIL. 20 juillet 2016. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2661383/fr/tygacil-tigecycline-glycylcyclines
ZAVICEFTA	Ceftazidime/ avibactam	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité ZAVICEFTA. 30 novembre 2016. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152698/fr/zerbaxa-ceftolozane-tazobactam
ZAVICEFTA	Ceftazidime/ avibactam	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité ZAVICEFTA. 22 janvier 2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152692/fr/zavicefta-avibactam/-ceftazidime
XYDALBA	Dalbavancine	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité XYDALBA. 14 décembre 2016. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2735208/fr/xydalba-dalbavancine-antibiotique-de-la-classe-des-glycopeptides
ZINFORO	Ceftaroline	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité ZINFORO. 5 avril 2017. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2758333/fr/zinforo-ceftaroline-cephalosporine
ZINFORO	Ceftaroline	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité ZINFORO. 9 septembre 2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3203286/fr/zinforo-ceftaroline
SELEXID	Pivmécillinam	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité SELEXID. 11 octobre 2017. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2801255/fr/selexid-pivmecillinam-apparente-aux-betalactamines
VABOREM	Vaborbactam/ méropénem	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité VABOREM. 22 janvier 2020. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152689/fr/vaborem

SIRTURO	Bédaquiline	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité SIRTURO. 9 septembre 2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202354/fr/sirturo-bedaquiline
QUOFENIX	Délafloraxine	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité QUOFENIX. 7 octobre 2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3224934/fr/quofenix-delafloraxine
RECARBRIO	Impipénem/cilastatine/rélébactam	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité RECARBRIO. 23 septembre 2020. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3211570/fr/recarbriio

Sur 67 ISP attribués entre 2017 et 2020, 23 (34%) en infectiologie dont 6/8 antibiotiques.

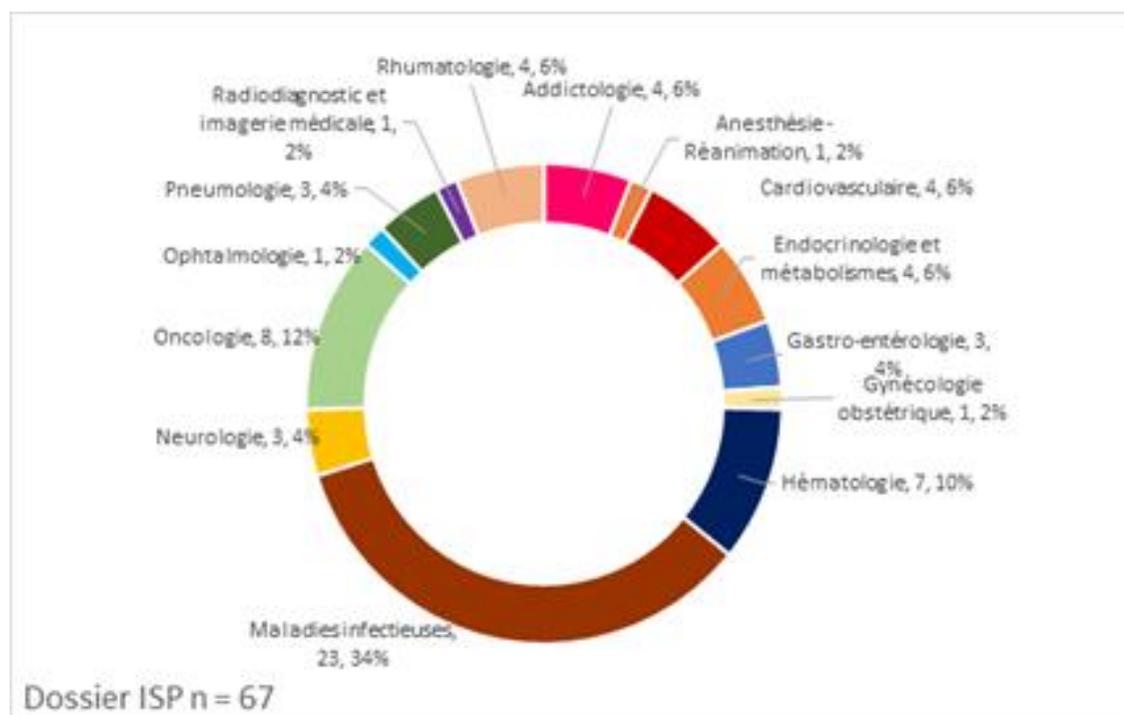


Figure 3. Intérêt de santé publique et dimension sociétale



Figure 4. ISP, valeur sociétale, et réponse au besoin médical

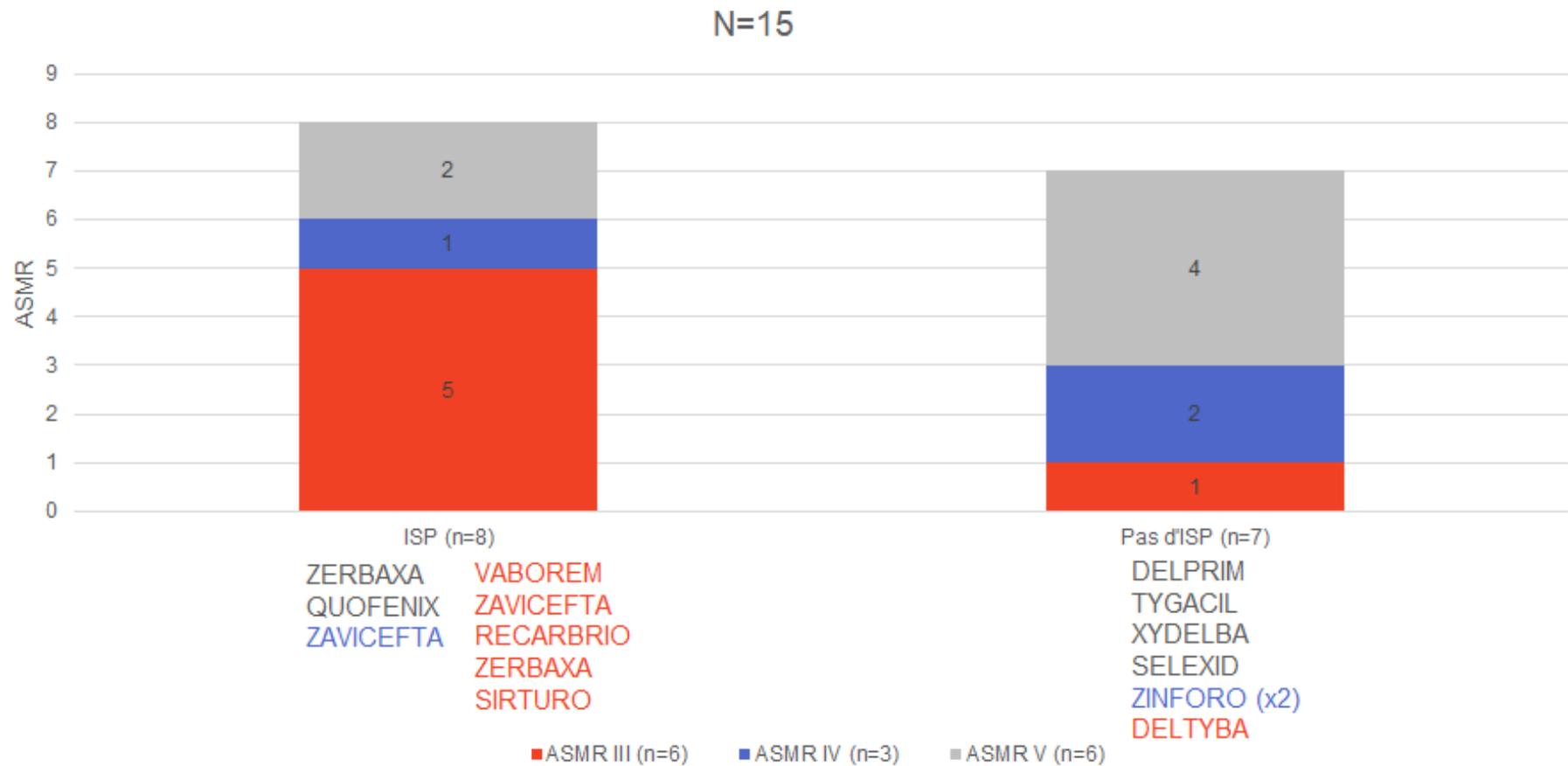


Figure 5. La réponse au besoin médical : une dimension commune de l'ISP et de l'ASMR

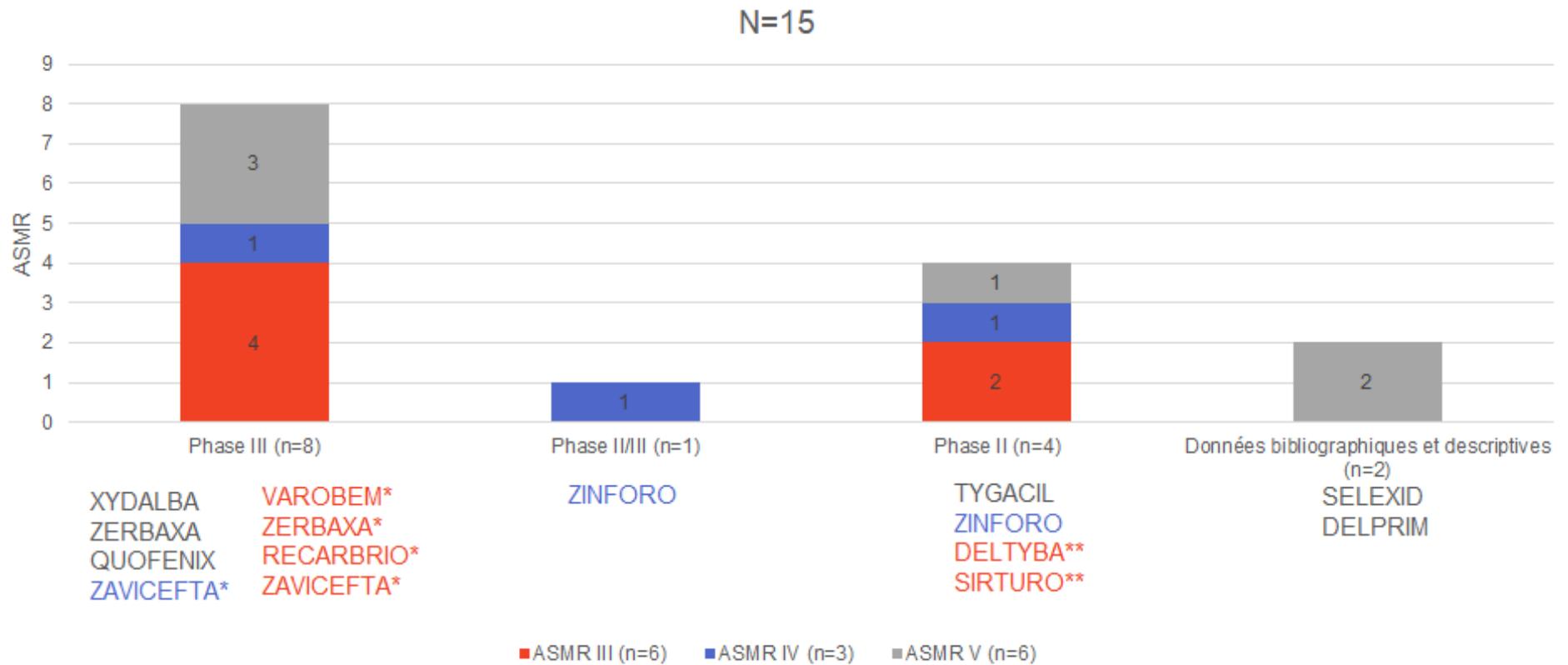


Figure 6. ASMR et type d'étude

* : + présence de données descriptives et bactériologiques dans les situations de besoin médical (notamment les patients résistants aux carbapénèmes)

** : phase II comparative de supériorité versus placebo + soins standards

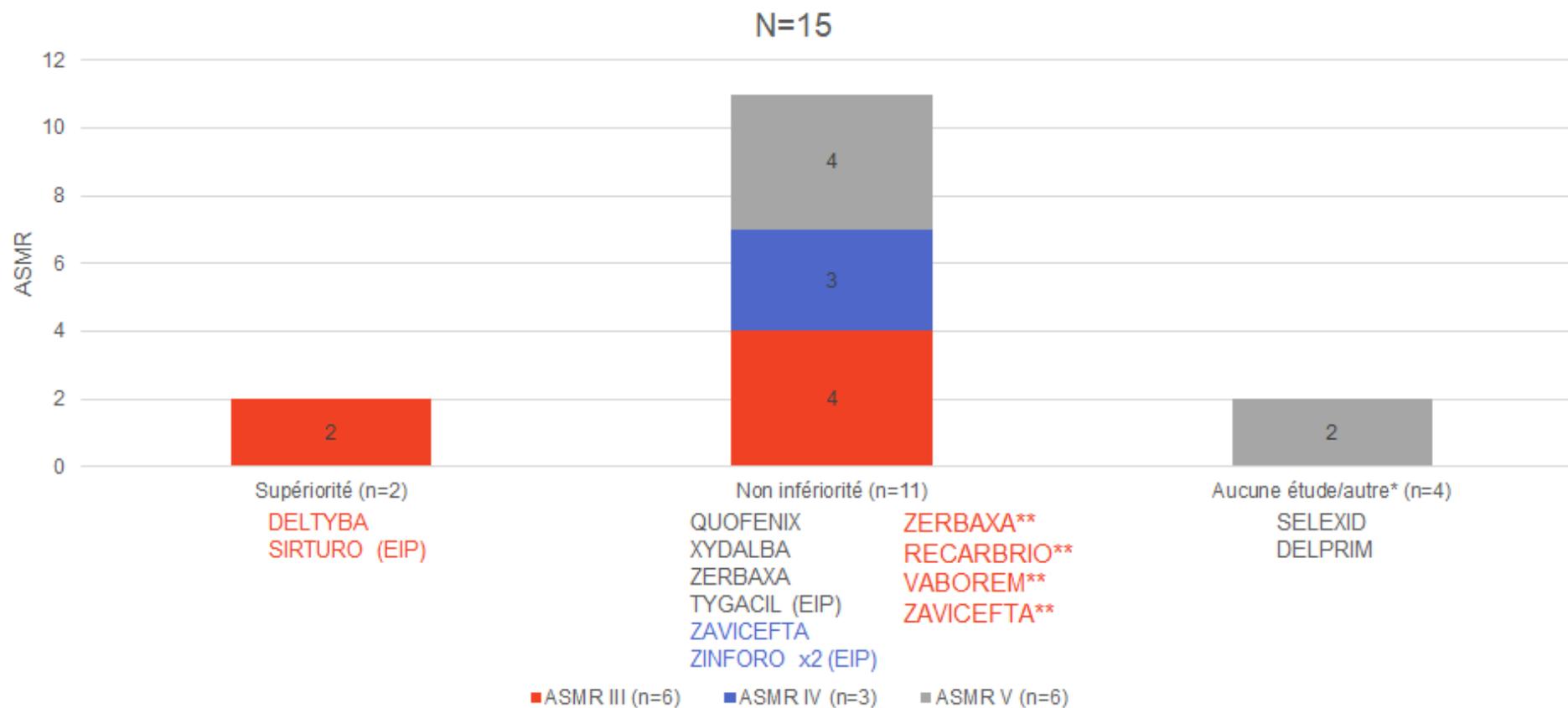


Figure 7. Données cliniques / majoritairement des études de non-infériorité

* : Aucune donnée pour SELEXID, dossier bibliographique pour DELPRIM,

** : Données descriptives chez les patients résistants aux carbapénèmes

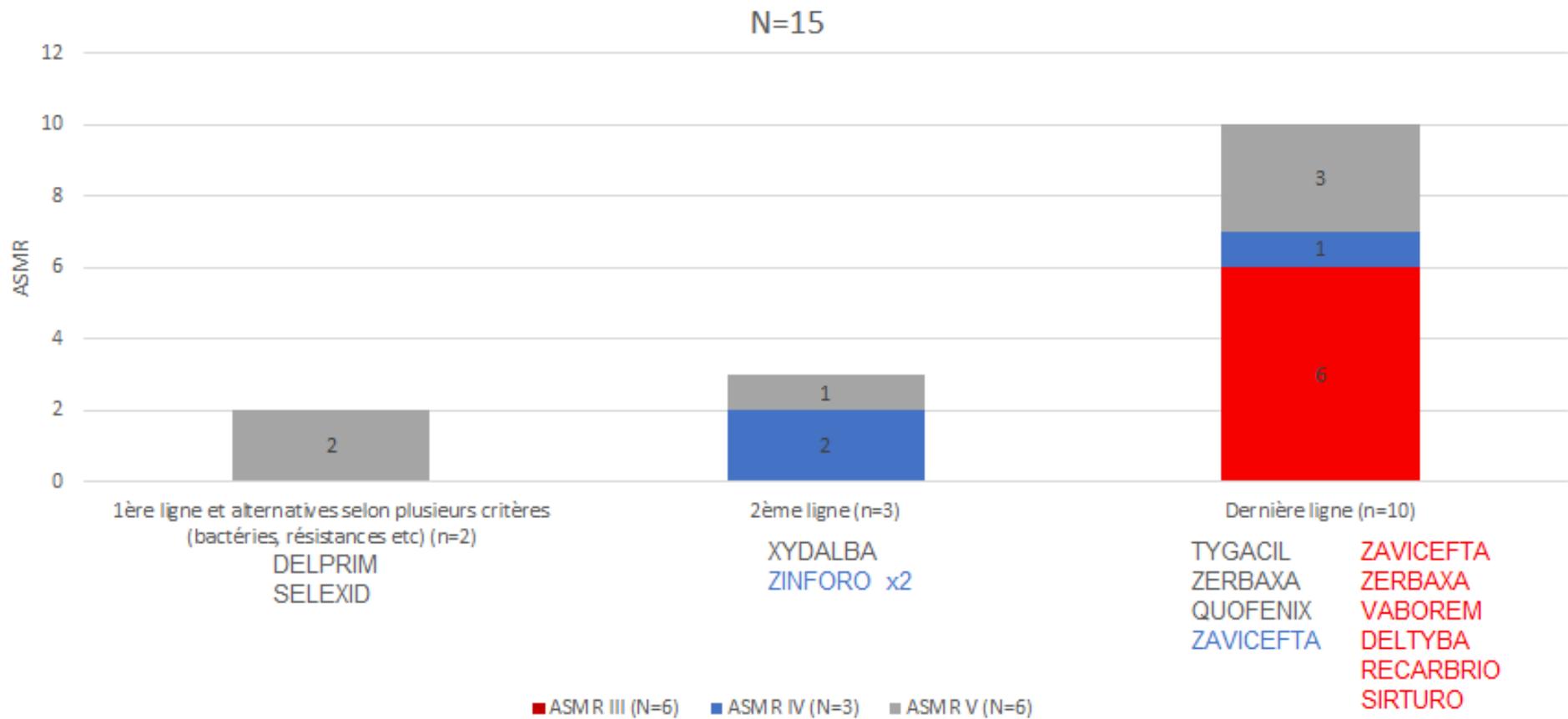


Figure 8. Plus l'antibiotique apporte une réponse au besoin médical plus l'ASMR est élevée

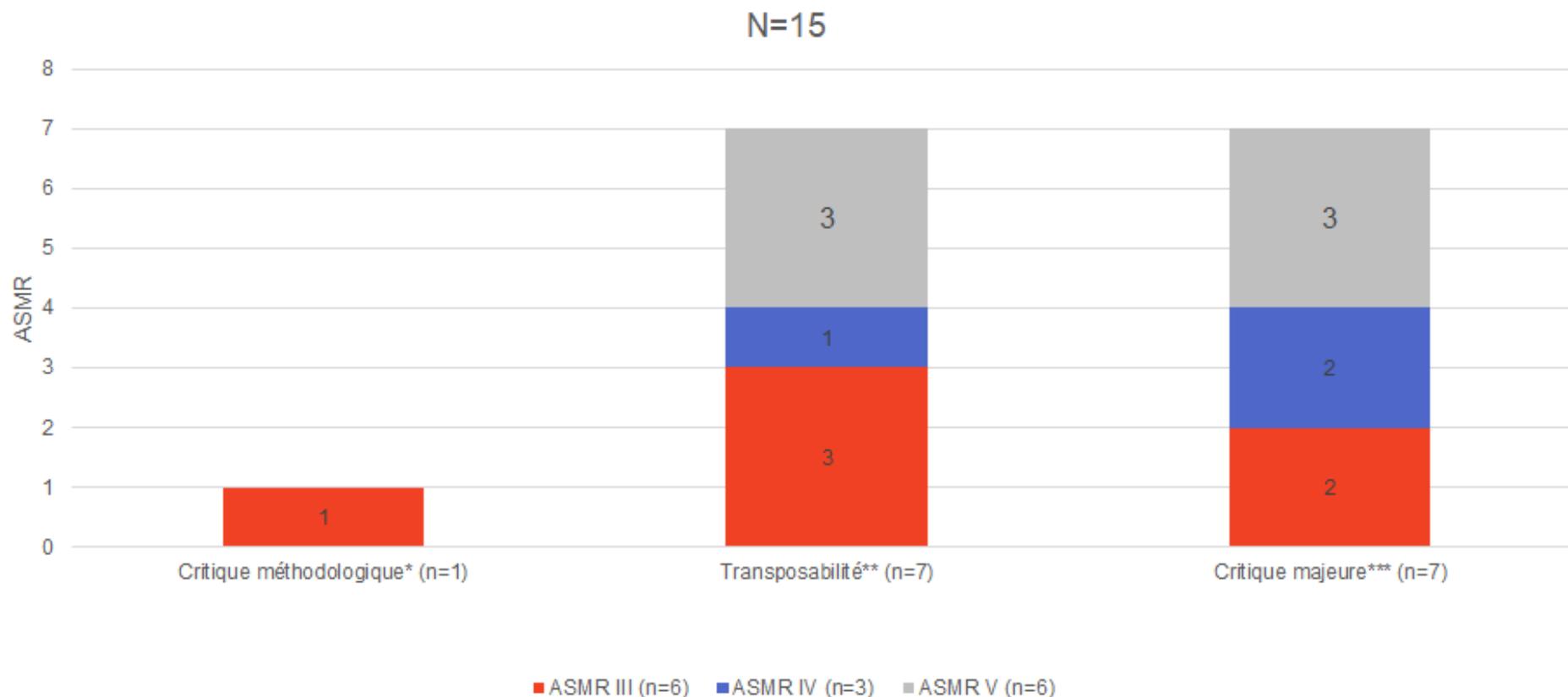


Figure 9. Des lacunes méthodologiques ne permettant pas d'atteindre des niveaux plus élevés d'ASMR

*Faible qualité méthodologique/étude ouverte/non conforme aux bonnes pratiques.

** Critique sur la sévérité des patients inclus/problème de transposabilité.

*** Absence d'étude clinique/absence d'étude clinique de phase III/absence d'étude comparative.

Tableau VIII. Importance du bon usage

RESTRICTIONS / RECOMMANDATIONS	N = 15
Non	5 (33 %)
Aide d'un référent ATB	8 (53 %)
Restriction de prescriptions	2 (13 %)
DEMANDE DE DONNEES	N = 15
La CT souhaite être destinataire de certaines données	5 (33 %)
Demande d'EPI	2 (13 %)
Non	8 (53 %)

Tableau IX. Corrélât entre la valorisation des nouveaux antibiotiques évalués par la Commission de la Transparence (période 2016-2020) et les priorités de recherche et de développement des antibiotiques définies par l'OMS

PRIORITE	PATHOGENES	ANTIBIOTIQUE/RESISTANCE	ASMR/ISP	ATTENTES FORTES DE LA COMMISSION
1. Critique	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacteriaceae*</i>	VABOREM ZAVICEFTA ZERBAXA RECARBRIO FETCROJA	} III / ISP IV / ISP	ATB efficaces sur : – carbapénémases notamment de type NDM – Autres BMR (<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> complex, <i>P.aeruginosa</i>)
2. Elevée	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	XYDALBA ORBACTIV TEDIZOLIDE CUBICIN TYGACIL ZINFORO QUOFENIX	} V / PAS ISP IV / PAS ISP V / ISP	ATB efficaces sur : – SARM et entérocoques résistant à la Vancomycine et à ses alternatives
	<i>Helicobacter pylori</i>	PYLERA	IV / ISP	ATB efficaces sur les souches résistantes aux options actuelles (Clarithromycine, amoxicilline, tétracycline)
	<i>Campylobacter spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	RAS		ATB efficaces sur les souches résistantes aux options actuelles
3. Moyenne	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Shigella spp.</i>	RAS		ATB efficaces sur les souches résistantes aux options actuelles

Tableau X. Sources des avis des antibiotiques cités dans le tableau IX

SPECIALITES	DCI	Sources
ORBACTIV	Oritavancine	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité ORBACTIV. 18 novembre 2015. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2581344/fr/orbactiv-oritavancine-antibiotique-de-la-classe-des-glycopeptides
SIVEXTRO	Tédizolide	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité SIVEXTRO. 4 novembre 2015. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2581332/fr/sivextro-tedizolide-antibiotique-de-la-classe-des-oxazolidinones
CUBICIN	Daptomycine	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité CUBICIN. 18 octobre 2006. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_458661/fr/cubicin-daptomycine
CUBICIN	Daptomycine	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité CUBICIN. 28 mai 2008. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_672950/fr/cubicin-daptomycine
PYLERA	Bismuth/ métronidazole/ tétracycline)	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité PYLERA. 3 octobre 2012. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1323107/fr/pylera-bismuth-potassique-sous-citrate-de-/metronidazole-tetracycline-chl
ZERBAXA	Ceftolozane/ tazobactam	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité ZERBAXA. 6 avril 2016. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2658642/fr/zerbaxa-ceftolozane/tazobactam-cephalosporine-et-inhibiteur-de-lactamase
ZERBAXA	Ceftolozane/ tazobactam	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité ZERBAXA. 22 janvier 2020 ; Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152698/fr/zerbaxa
TYGACIL	Tigécycline	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité TYGACIL. 18 octobre 2006. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_461190/fr/tygacil-tigecycline
TYGACIL	Tigécycline	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité TYGACIL. 20 juillet 2016. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2661383/fr/tygacil-tigecycline-glycylcyclines
ZAVICEFTA	Ceftazidime/ avibactam	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité ZAVICEFTA. 30 novembre 2016. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152698/fr/zerbaxa-ceftolozane-tazobactam
ZAVICEFTA	Ceftazidime/ avibactam	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité ZAVICEFTA. 22 janvier 2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152692/fr/zavicefta-avibactam-ceftazidime
XYDALBA	Dalbavancine	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité XYDALBA. 14 décembre 2016. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2735208/fr/xydalba-dalbavancine-antibiotique-de-la-classe-des-glycopeptides
ZINFORO	Ceftaroline	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité ZINFORO. 5 avril 2017. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2758333/fr/zinforo-ceftaroline-cephalosporine

ZINFORO	Ceftaroline	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité ZINFORO. 9 septembre 2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3203286/fr/zinfo-ro-ceftaroline
VABOREM	Vaborbactam/ méropénem	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité VABOREM. 22 janvier 2020. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152689/fr/vaborem
QUOFENIX	Délafloraxine	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité QUOFENIX. 7 octobre 2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3224934/fr/quofenix-delafloraxine
RECARBRIO	Imipénem/cilastatine/rélé-bactam	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité RECARBRIO. 23 septembre 2020. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3211570/fr/re carbrio
FETCROJA	Céfiderocol	Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité FETCROJA. 20 janvier 2021. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3234207/fr/fetcroja-cefiderocol