



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 décembre 2023

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. XYDALBA - Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous n'avons pas encore Jean-Pierre Bru.

(M. le Dr Jean-Pierre Bru rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Jean-Pierre. Merci d'être avec nous. Nous allons voir ensemble la réévaluation post-EPI de XYDALBA qui va nous être présentée par notre chef de projet. Ensuite, tu auras la parole, ainsi que Séverine Ansart et Elisabeth Aslangul. Je dis aux membres de la CT que je vais devoir vous laisser à 14 heures 30 si ce n'est pas terminé. Je te prie de m'excuser, Jean-Pierre, parce que j'ai une réunion du Collège très importante à 14 heures 30. C'est Michel Clanet qui prendra le relais. Je passe la parole au chef de projet.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Bru en situation de conflit d'intérêts.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour, il s'agit de la réévaluation post-EPI de XYDALBA, à base de dalbavancine. Cette molécule fait partie de la famille des glycopeptides avec la particularité d'avoir une longue demi-vie d'environ 372 heures, soit environ 15 jours, ce qui lui donne la particularité d'être à administrer en une seule perfusion de 1 500 milligrammes ou deux perfusions de 1 000 + 500 milligrammes une semaine plus tard.

L'indication de cet antibiotique est le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'adulte et l'enfant âgé de 3 ans. Il faut savoir que l'examen chez l'enfant n'a pas encore eu lieu et une demande par le laboratoire est en cours. Aujourd'hui, l'évaluation ne concernera donc que l'adulte.

Les revendications du laboratoire suite à cette EPI étaient le maintien des conclusions précédentes de 2016, à savoir un SMR important uniquement chez les patients adultes ayant des infections d'un certain degré de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée, et une ASMR V par rapport à la vancomycine.

La discussion avait été que l'efficacité a été démontrée dans un traitement des infections de type cellulite ou érysipèle, ou plaie infectée ou des abcès cutanés majeurs peu graves, causées par des bactéries à Gram positif, et que les données étaient insuffisantes pour évaluer son apport thérapeutique dans la prise en charge des infections sévères, et que par ailleurs, il manquait des données dans le cas d'infections mixtes, à savoir à Gram positif et négatif nécessitant une antibiothérapie concomitante.

Cet examen avait porté sur deux études de phase 3 qui avaient montré la non-infériorité de la dalbavancine par rapport à la vancomycine qui pouvait être suivie de linézolide par voie orale toutes les 12 heures. Il y avait la non-infériorité démontrée sur la guérison clinique.

Suite à cet examen, la CT avait recommandé, compte tenu des limites de transposabilité des résultats dans les infections sévères et/ou dues à des bactériémies multirésistantes, de la demi-vie du produit et des incertitudes actuelles en termes de tolérance, que la décision

thérapeutique soit prise avec l'aide d'un référent antibiotique et donc la mise en place d'une étude en vie réelle.

Conformément au protocole qui avait été validé en 2018, le laboratoire a donc mis en place une étude post-inscription dont les objectifs étaient de décrire les caractéristiques des patients, de la maladie, l'utilisation du produit et d'en évaluer la tolérance.

Au total, 18 centres ont été concernés et ont inclus 150 patients de septembre 2018 à avril 2020.

Il ressort de cette EPI essentiellement - et Monsieur Bru reviendra bien sûr dessus — que l'âge moyen des patients était de 66 ans avec un score de comorbidité médian de 4, sachant que ce score allait de 0 à 14, que 92 % des patients étaient en échec d'antibiothérapie, à savoir même en quatrième ligne dans 70 % des cas. La dose médiane était de 2 500 milligrammes alors que la posologie de l'AMM est de 1 500 milligrammes et la durée qui est rapportée dans le rapport est de 11 jours, mais qui sera à nuancer au vu de la longue durée de demi-vie. Monsieur Bru reviendra plus en détail sur ce point.

Dans 70 % des cas, il y avait une antibiothérapie concomitante. Le point essentiel est que les types d'infections étaient essentiellement hors AMM, puisque 55 % des prescriptions concernaient des infections ostéoarticulaires, 16 % des infections multisites dont 4 infections de la peau et des tissus mous associées, 15 % des endocardites ou des entérites infectieuses, et uniquement 7 % des cas qui étaient dans le cadre de l'AMM.

Les résultats d'un point de vue clinique étaient que le taux de succès clinique était à hauteur de plus de 90 % et de 87,5 % quand on analysait les données dans les patients concernés par l'infection qui est celle de l'AMM.

À titre indicatif, les données du GERS indiquent qu'en 2022, 11 560 flacons ont été vendus. Si on respecte le dosage de l'AMM, cela correspond 3 800 patients et si on respecte le dosage médian issu de l'EPI, cela correspond plus à 2 300 patients.

Nous avons resollicité l'expertise de Monsieur Bru, qui avait participé à l'examen initial en 2016 et qui avait porté cette volonté de mettre en place une EPI, pour qu'il nous refasse son analyse sur ce produit, et de Mesdames Ansart et Aslangul pour appuyer leur avis sur ce produit. Je laisse la parole à nos experts.

M. le Dr BRU. - Merci. Je ne suis pas Professeur et Annecy n'est pas un CHU. Merci de la présentation du chef de projet sur les données qui ont été fournies par la firme. Je voudrais aborder trois grands aspects. Le premier est l'utilisation qui est faite de la dalbavancine. Certes, c'est sur 150 malades, là, mais globalement, ce qui en est fait, c'est ce qui était attendu. C'est-à-dire que cela repose sur les données très particulières de cette molécule, d'une pharmacocinétique très particulière, très longue, sur des bactéries qui sont très basses et sur une diffusion qui est bonne, en particulier dans les tissus difficiles, c'est-à-dire, bien que ce soit une très grosse molécule, très proche de la teicoplanine sur le plan de sa molécule et de son origine.

Quand j'avais défendu l'utilisation de la dalbavancine, ce n'était évidemment pas pour traiter les infections de la peau et des tissus mous, mais dans l'idée que cette molécule avec une longue demi-vie pouvait rendre des services dans un certain nombre de pathologies.

Ce qu'on voit là dans ce qui est rapporté par la firme, qui est aussi rapporté par une étude rétrospective qui avait été diligentée en France par Aurélien Dinh de Garches, et de ce qu'on voit dans la littérature, en particulier avec une revue de la littérature récente publiée en 2023 à propos de 400 malades, c'est qu'effectivement, très principalement, comme c'est décrit dans cette étude-là, la dalbavancine est utilisée pour ses caractéristiques dans le traitement long, c'est-à-dire les infections ostéoarticulaires, surtout sur matériel, des endocardites ou des infections endovasculaires et en particulier sur matériel.

Il reste environ 20 % des malades qui sont traités pour d'autres pathologies, que cela. C'est à peu près l'idée. C'est un peu ce que l'on attend, et en tout cas cette idée que c'est utilisé pour ses caractéristiques de pharmacocinétique, cela paraît conforme et en tout cas cohérent avec la dalbavancine. Je reviendrai sur ce point, c'est extrêmement important.

Après trois ou quatre ans d'utilisation, on a aussi progressé sur un certain nombre de connaissances, de connaissances de pharmacodynamie, de connaissances de tolérance, de connaissances sur la résistance, etc. Que peut-on en dire ? Maintenant, on a progressé sur des données de pharmacocinétique et pharmacodynamie qui nous permettent de proposer des doses et des modalités d'administration qui sont à peu près consolidées. Maintenant, on dit pratiquement que pour faire un traitement de 6 semaines, il faut 3 grammes, 2 injections ou plus, mais en tout cas 3 grammes de ce médicament et ajouter ensuite d'autres doses avec des intervalles qui sont supérieurs à 15 jours ou 3 semaines et en s'aidant de dosage plasmatique de la molécule.

Il y a donc un travail d'expert qui a été publié récemment, signé d'Éric Senneville de Lille, qui est un travail international et qui nous dit que la dose à utiliser c'est 3 grammes, que ce soit deux fois 1 500 à 8 jours ou à 15 jours d'intervalle, ou que ce soit 1 500 + 1 000 + 500. Bref, ce sont 3 grammes qui nous permettent de traiter pendant 6 semaines, le plus simple étant 2 injections espacées de 15 jours. Bref. On dispose maintenant de données solides pour appuyer des modalités d'utilisation consolidées et satisfaisantes.

Il y a un autre point qu'il faut aborder aussi. C'est qu'il s'agit là d'un lipoglycopeptide qui est très proche des glycopeptides et donc pour l'instant, l'ensemble de l'utilisation des glycopeptides se fait sur les bactéries résistantes ou en situation d'allergie sur les Gram+. Finalement, l'endroit, ce sont les SARM et les entérocoques difficiles quand ils ne sont pas résistants à la vancomycine.

On voit bien aussi dans ces études, que ce soit l'étude de la firme ADVANCE ou les données fournies par le travail d'Aurélien Dinh ou les données internationales, que l'utilisation ne se fait pas que sur les bactéries résistantes, mais concerne tous les staphylocoques qu'ils soient sensibles ou pas à la méticilline et pas mal d'entérocoques voire des streptocoques, tout cela sur l'argument bien sûr d'une très grande facilité d'utilisation, et aussi conforté par le deuxième point sur lequel on progresse, qui est une excellente tolérance. C'est-à-dire qu'on a très peu d'ennuis et avec des traitements très longs puisqu'on a maintenant des données sur des traitements qui sont de l'ordre de 6 mois.

Il y a même des traitements suspensifs qui sont faits avec de la dalbavancine dans les séries. Il y en a trois dans la série publiée par le laboratoire, donc on a des durées très longues et on a très peu d'ennuis, en particulier rénaux. Les seuls ennuis que nous avons un peu ce sont des ennuis d'allergies avec des manifestations de prurit cutané et il n'a pas été rapporté de manifestation grave.

Le deuxième point très important du recul de l'utilisation, c'est finalement une tolérance tout à fait excellente qui la dissocie des glycopeptides de type vancomycine ou teicoplanine. Voilà les points que nous avons ici.

Il reste un autre point extrêmement important qui est la résistance. Depuis le tout début, on a une inquiétude sur cette molécule. On expose les malades pendant très longtemps. C'est-à-dire que si la demi-vie est de quinze jours, cela veut dire que pendant trois à quatre mois, ils ont encore la dalbavancine qui circule dans le sang, et à des doses subthérapeutiques, donc celles qui sont la fenêtre de sélection des résistances, donc on continue à avoir un sujet d'inquiétude. C'est clair qu'il va falloir continuer à être vigilant là-dessus.

Les papiers publiés n'abordent pas tellement cette question et quand on regarde la littérature, quand on recherche — ce que j'ai fait tout récemment — sur « dalbavancine » et « résistance », on trouve quelques papiers, mais pas beaucoup. La dalbavancine paraît avoir une robustesse à l'utilisation qui rejoint celle de teicoplanine, vancomycine, etc.

Pour autant, la préoccupation doit vraiment clairement continuer, et c'est probablement le motif principal à mes yeux pour encadrer et limiter son utilisation à des utilisations extrêmement justifiées.

Il y a encore un point sur l'efficacité. On ne sait-on ? Nous n'avons pas beaucoup de données parce que les papiers qui sont là parlent de modalités d'utilisation. On a des taux de succès, mais on ne sait pas comment les interpréter, sauf qu'on sait que les malades étaient compliqués, que c'était en quarantaine, que c'était des échecs, que c'était des infections ostéoarticulaires, volontiers sur matériel, etc., et qu'on a des taux de succès qui sont un peu ceux attendus.

Dans la dernière revue de la littérature, qui comprend aussi un essai soi-disant randomisé — mais c'était 70 malades versus 10 donc une randomisation à 7 sur 1, je ne sais pas ce qu'en pensent les méthodologistes mais cela me paraît un peu curieux, -, sur les données d'efficacité, on est conforté par des données PK/PD qui sont très rassurantes. On sait qu'on obtient la cible, que les concentrations osseuses sont tout à fait au-dessus des CMI. Elles sont de 4 en moyenne dans l'os cortical alors que les CMI moyennes sont à 0,06 milligramme par litre, donc on est très en sécurité. On sait que les probabilités d'atteindre la cible sur les infections osseuses restent très élevées avec les schémas dont nous avons parlé.

On a aussi ces données qui sont engrangées, mais sur le plan clinique, on n'a que des données observationnelles, éventuellement rétrospectives et de toute façon hétérogènes, en sachant qu'il y a quand même des papiers qui se concentrent sur les infections ostéoarticulaires, qui donnent un certain nombre d'indications sur lesquelles on ne semble pas avoir de déception. Cela va continuer à devoir être surveillé.

Vous avez compris que c'est un médicament qui est extrêmement intéressant et utile dans un certain nombre de situations, d'une facilité d'utilisation très importante, puisqu'avec une injection on traite 15 jours, et avec une toxicité presque nulle. En tout cas cela se passe très bien et on a très peu d'ennuis.

La tentation va donc être très grande de l'utiliser. C'est un peu cela la préoccupation. Vous avez bien compris que je milite pour dire que ce médicament nous rend des services, mais qu'il va falloir effectivement veiller vraiment à la poursuite d'un bon usage qui doit rester limité à des indications précises, en particulier si le besoin de durée d'antibiothérapie restante, puisque c'est toujours en relais, est suffisant.

Voilà ce que je peux dire sur l'analyse du dossier dalbavancine à l'heure actuelle.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Séverine et Elisabeth ?

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT. - Nous faisons un rapport oral puisque de toute façon nous n'avions pas tellement de données à commenter et Jean-Pierre Bru l'a fait de façon détaillée. Ce que l'on pourrait ajouter à cela, c'est qu'il est vrai que c'est un traitement qui est intéressant pour les infections dont la durée de traitement est longue.

Néanmoins, dans cette étude post-inscription, la durée médiane de traitement est de 11 jours. C'est-à-dire qu'on a quand même le sentiment que le produit a été utilisé en relais pour accélérer une sortie ou quelque chose comme ça. Mais qu'autrement, avec des extrêmes qui vont de 1 jour de traitement — une fois que c'est injecté, on sait que c'est plus — à 148 jours. Finalement, on a vraiment l'impression que c'est un produit de relais qui permet de raccourcir la durée des hospitalisations dans certaines indications.

Par ailleurs, ce médicament n'a été utilisé que dans 30 % des cas en monothérapie dans cette étude. Jean-Pierre Bru a rappelé les différentes pathologies qui constituaient cet échantillon de patients, ce qui signifie que de toute façon, on l'utilise avec d'autres traitements y compris dans les infections purement à Gram positif de type staphylocoque, que ce soit doré ou épidermidis.

Concernant les effets de la tolérance, il est vrai que comme c'est un traitement qui reste très longtemps dans l'organisme, on pouvait imaginer éventuellement des effets indésirables graves, en particulier immunoallergiques, qui ne se sont pas produits. Il y a eu deux cas de prurit et un purpura, tous non fatals, bien sûr. Néanmoins, quand on se gratte pour un mois ou six semaines, cela ne doit pas être hyper agréable, mais si cela permet de guérir d'une infection grave, je pense que la balance bénéfice/risque est en faveur du traitement. C'était les remarques sur cette étude.

Il faut remarquer qu'effectivement, le taux de succès des patients traités dans cette étude est de 92 % dans les indications qui ne sont pas celles de l'AMM. Il est moindre dans l'indication de l'AMM. C'est toujours le problème de ces infections de la peau et des tissus mous pour lesquelles on finit par avoir une inscription, mais pour lesquelles le produit n'est pas le plus utile. Cela a été dit aussi par Jean-Pierre Bru.

Quand on regarde les échecs dans cette étude, il y en a 8, et finalement il n'y en a plus que 6 et ces échecs sont essentiellement pour les infections ostéoarticulaires, en sachant que c'est dans ce type d'infection que ce type de produit à demi-vie très longue sera le plus utile. Là encore, nous n'avons pas plus de données que cela, c'est très utile, très certainement, mais en tout cas, dans cette étude des 151 patients en post-inscription, les échecs, ce sont les infections ostéoarticulaires, qu'elles soient encore une fois à staphylocoque doré ou epidermidis.

Concernant la résistance, nous n'avons pas beaucoup de données. Je rejoins parfaitement Jean-Pierre Bru. Pour ce qui est des doses, mais c'est souvent le cas avec ce type de produit et cela avait été le cas avec les glycopeptides basiques, et en particulier avec la teicoplanine, on s'est rendu compte à l'usage que les doses recommandées initialement étaient inférieures aux doses utiles. La médiane était de 3 000 milligrammes par traitement pour les patients et finalement, il y a même un patient qui a reçu 12 000 milligrammes. C'est assez habituel avec cette classe d'antibiotiques, les glycopeptides.

La difficulté que j'éprouve, c'est de me dire qu'on a une vision très réaliste et attendue de l'utilisation de ce produit en vie réelle qui ne correspond pas à l'indication de l'AMM et donc je ne sais pas comment la CT va pouvoir juger des critères habituels de SMR et d'ASMR pour ce produit puisque cela ne suit pas l'AMM. Je ne sais pas comment on peut arriver à valoriser quand même ce produit dans certaines indications avec un encadrement strict pour qu'il n'y ait pas de mésusage. C'est cela ma difficulté aujourd'hui.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Jean-Christophe ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- J'ai deux questions. L'élimination de ce produit est probablement urinaire, comme la vancomycine, et peu par la voie digestive. Par conséquent, la sélection au niveau du microbiote de germes multirésistants paraît plutôt faible a priori, sur le plan théorique.

Ma deuxième question est que la toxicité, plus des aminoglycosides mais aussi de la vancomycine, est une toxicité auditive avec une accumulation dans la cochlée et dans l'endolymph. Des audiogrammes ont-ils été faits pour vérifier ce problème de toxicité bien particulier ?

M. le Dr BRU.- C'est un point faible, tu as tout à fait raison. Il n'y a pas d'ototoxicité clinique rapportée dans la totalité des utilisations. Voilà ce qu'on peut dire. Il n'y a pas une surveillance particulière. Il n'y a pas de surveillance très spécifique sur l'ototoxicité. Nous n'avons pas de données très particulières.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Il est dit dans la littérature qu'il n'y a pas d'accumulation avec ce produit, mais je n'ai pas la référence sous les yeux. Je suis en train de la chercher. Normalement, il n'y a pas d'accumulation avec ce produit, contrairement à la vancomycine. La toxicité de la vancomycine, c'est quand même la toxicité de la vancomycine associée à un aminoside. C'est essentiellement cela.

En soi c'est toxique, pour le rein en tout cas un peu, mais c'était essentiellement lorsque c'était en association avec un aminoside, souvent mal manipulé il y a une vingtaine d'années

puisqu'on n'avait pas des recommandations aussi claires qu'actuellement sur l'intérêt du pic, l'intérêt de la dose unitaire, le fait de ne pas répéter les doses, etc. Il faut aussi tempérer un peu les effets indésirables liés à vancomycine parce que pour le rein, en tout cas, c'est clairement plus en association avec les aminosides qu'en monothérapie.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- J'entends bien, mais un produit qui a une demi-vie si longue devrait s'équilibrer avec le tissu interstitiel et dans les tissus, et en particulier un organe cible peut-être dans l'endolymph.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Ce n'est pas rapporté.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Merci.

M. le Dr BRU.- Cela n'apparaît pas dans les séries qui sont publiées, mais elles n'ont pas été dessinées spécifiquement là-dessus. Je rejoins tout ce qui a été dit. Il faudra probablement demander au laboratoire de surveiller cela, mais dans les traitements, cela a été dit aussi, il y a les traitements de très longue durée, il y en a qui ont reçu des doses pendant très longtemps et cela ne sort pas. C'est tout ce que l'on peut dire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela ne changera pas grand-chose à l'évaluation, mais avons-nous une idée du processus qui a permis d'obtenir une telle demi-vie ? Si je ne me trompe pas, il n'y a pas d'antibiotique qui ait une demi-vie aussi prolongée, toutes classes confondues. Si ?

M. le Dr BRU.- Non, pas à ma connaissance non plus.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- L'azithromycine a une demi-vie très longue.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas aussi long. Si ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Non, ce n'est pas aussi long, mais c'est une demi-vie longue.

M. le Dr BRU.- C'est une demi-vie de quelques jours tandis que là, c'est quelque chose de très spectaculaire. Je n'ai pas l'explication moléculaire. En tout cas, ce n'est pas tout à fait associé à la liaison aux protéines. C'est-à-dire que la liaison aux protéines est de l'ordre de 85 %, 86 % ou 90 %, pas plus. Ce n'est donc pas plus, par exemple, que la ceftriaxone. Sur le plan moléculaire, je ne sais pas mais la question est effectivement intéressante.

Est-ce que je peux ajouter une chose qui concerne l'utilisation de la dalbavancine pour les bactéries, les cocci+ et en particulier les staphylocoques sensibles ou les entérocoques ? Il faut bien avoir en tête que le traitement d'une infection à staphylocoque sensible, mettons une infection osseuse à staphylocoque sensible, de toute façon, ce sera la même durée d'antibiothérapie que la dalbavancine, on est parti sur 6 semaines, et les médicaments utilisés ne sont pas si bien tolérés que cela.

On parle des fluoroquinolones, on parle du cotrimoxazole, on parle de la rifampicine. Quand on regarde la campagne actuelle sur la tolérance des fluoroquinolones, on se dit qu'on n'aimerait pas trop en avoir pendant trop longtemps, que la rifampicine, ce n'est pas si bon

que cela pour le foie. C'est une alternative qui est raisonnable, pas seulement sur les bactéries résistantes. C'est ce que je voulais défendre et ne pas la cantonner aux staphylocoques résistants. C'est l'utilisation qui en est faite, mais l'argument, c'est que les alternatives ne sont pas si simples que cela.

Quand on prend les entérocoques, qui paraissent être des bactéries pas trop compliquées, en fait les CMI sont élevées, on est obligé d'utiliser de grosses doses d'amoxicilline. En gros, c'est 2 grammes toutes les 8 heures ou 3 grammes toutes les 8 ou 6 heures. L'observance va être difficile, la tolérance compliquée. En face de cela, deux injections de dalbavancine, simplement sur le plan de la tolérance, du confort des malades et même du résultat probablement pour l'observance thérapeutique, ce sont des arguments qui se tiennent.

M. le Pr COCHAT, Président. - Ok. Étienne ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président. - J'avais juste une question pour revenir sur l'émergence de résistances. Si jamais l'utilisation de ce produit s'accompagne d'une augmentation de l'incidence par exemple d'entérocoques résistants aux glycopeptides, aura-t-on les moyens de le détecter ? Les programmes de surveillance auront-ils la capacité de détecter qu'il y a l'émergence de ce risque-là ?

M. le Dr BRU. - À ma connaissance, il n'y a pas de programme vraiment de surveillance. Il faut juste faire confiance à la sagacité des cliniciens qui, dans les échecs en particulier, s'ils retrouvent un staphylocoque, devraient s'intéresser à la résistance et se tourner vers les centres de référence, mais pour l'instant, pour ce qui est de la surveillance de la résistance aux antibiotiques, il n'y a pas de programme très particulier.

Il y avait eu le programme sur le pneumocoque, mais sur les autres bactéries, il y a des centres de référence, il y a des centres de vigilance mais qui fonctionnent un peu comme les centres de pharmacovigilance. C'est-à-dire que c'est un peu à la discrétion des gens qui envoient des souches et qui détectent des situations anormales. Pour l'instant, cela en reste là, en tout cas pour ce qui est de la France.

M. le Pr COCHAT, Président. - Dominique ?

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT. - C'était juste pour apporter une précision. On parlait tout à l'heure du temps de demi-vie et je lis qu'il y a une chaîne lipidique qui aurait été fixée sur sa structure de manière à ralentir l'élimination du médicament, ce qui répondrait à ta question de tout à l'heure.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT. - C'est un lipoglycopeptide.

M. le Dr BRU. - C'est vrai, je n'ai pas réagi à ce qui avait été dit il y a un petit moment, mais l'élimination rénale est extrêmement faible. C'est-à-dire que cela tourne. C'est ce qui fait la demi-vie longue. L'élimination rénale est très faible. On ne traitera pas les infections urinaires avec la dalbavancine. La remarque sur le microbiote digestif est pertinente parce qu'il n'y a pas non plus de métabolisme hépatique, donc pas d'élimination biliaire. En plus, cela ne concerne pas les staphylocoques parce que ce n'est pas l'environnement des staphylocoques

dans le tube digestif, mais on est sur la peau, on est sur les infections, etc., donc c'est là que cela peut se faire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Jean-Pierre, pour ton topo et tes réponses à nos questions. Bonne fin de journée.

(M. le Dr Jean-Pierre Bru quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ou des commentaires ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Pour répondre à la question d'Elizabeth, il est vrai que la commission ne pourra pas se prononcer dans les indications hors AMM, mais on peut saluer quand même la réalisation de cette étude qui apporte quand même une clarification sur les conditions d'utilisation de ce produit qui sont cohérentes avec les attentes de la commission. Nous avons attendu dès le début du dossier cette utilisation dans ces situations plus difficiles du fait de la longue demi-vie du produit.

Pour rester dans le cadre de l'AMM, nous vous proposons d'ajouter quand même une recommandation particulière. C'est à dire que compte tenu de l'indication de l'AMM de cet antibiotique, notamment pour le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous, et d'un usage hors AMM prévisible au vu de la longue demi-vie du produit, la commission recommande les révisions de l'AMM de la dalbavancine afin de mieux cibler les populations susceptibles de bénéficier de cet antibiotique et de clarifier la durée et la posologie du fait que le patient reste exposé au produit pendant une longue période après l'administration. La commission envisagera la révision de son avis selon les conclusions émises.

C'est la seule possibilité que nous avons, c'est-à-dire sans exclure cette utilisation de toute façon hors AMM qui est pertinente, mais vous ne pouvez pas remettre en cause l'intérêt du produit dans l'indication AMM, sachant qu'il y a aussi des situations d'infection de la peau et des tissus mous difficiles qui pourraient peut-être bénéficier, même si c'est une faible proportion, mais qui restent quand même pertinentes sur ce produit.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Nous proposons le maintien des conclusions précédentes avec l'explication que vient de donner Thierno. Si vous êtes d'accord, je vous propose de passer au vote sur le maintien ou le non-maintien.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Je fais juste une petite précision, Perre. Je viens de retrouver la PK. 19 % à 33 % des doses administrées sont excrétées dans les urines et 20 % dans les fèces. Maintenant, ils disent qu'on ne sait pas très bien comment c'est éliminé, en réalité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ma question était aussi de savoir par quelle manipulation chimique ils sont arrivés à cela. Je pense qu'il y a un radical.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- C'est la chaîne lipidique qui doit empêcher, mais je ne sais pas comment. Ils ne savent pas le mécanisme fin d'élimination. Ils ne le connaissent pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Nous pouvons passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix pour le maintien de l'avis.

(La séance se poursuit.)

M. DIATTA, pour la HAS.- Michel, nous vous proposons aussi d'adopter sur table le XYDALBA l'antibiotique.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- D'accord.

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