



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 janvier 2024

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. Examen - Inscription - XERAVA

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous avons un peu d'avance et Jean-Pierre Bru n'est pas encore là.

M. DIATTA, pour la HAS.- Nous essayons de le contacter.

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

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

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons voir ensemble le dossier de XERAVA, qui va nous être présenté par le chef de projet. Ensuite, nous te passerons la parole puis à nos deux expertes internes, Séverine Ansart et Élisabeth Aslangul.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous allez examiner la demande d'inscription sur la liste des collectivités de la spécialité XERAVA, commercialisée par le laboratoire VIATRIS, à base d'eravacycline 100 milligrammes, en poudre pour perfusion. Il s'agit d'une nouvelle tétracycline intraveineuse à large spectre ayant obtenu l'AMM en février 2021, uniquement dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées chez l'adulte.

Selon les données in vitro, elle est active contre les agents pathogènes à Gram positif et la plupart des pathogènes à Gram négatif à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa*. L'eravacycline est plus exactement une minocycline dont la structure moléculaire est proche de la tigecycline, mais présente des effets globalement 2 à 8 fois plus faibles que celles de la tigecycline, mais notre expert reviendra plus en détail sur ce point.

Pour rappel, la tigecycline a été examinée par la CT en 2006 puis en 2011 suite à des alertes de pharmacovigilance portant sur une augmentation de la mortalité qui a conduit à modifier le RCP de la TYGACIL. La CT lui avait octroyé un SMR important dans un périmètre restreint, à savoir dans les seules situations cliniques restreintes dans leurs formes cliniques compliquées, à germes sensibles à la tigecycline et lorsque les alternatives thérapeutiques sont jugées inappropriées. Il a obtenu une ASMR de niveau V, mais pas d'ISP.

Dans le cadre de cette demande, le laboratoire a soumis deux études cliniques de phase 3 de non-infériorité, randomisées, en double aveugle, multicentriques, réalisées chez des patients adultes hospitalisés ayant des infections intraabdominales compliquées, l'une comparant l'eravacycline IV à l'ertapénem IV, dans l'étude IGNITE 1 chez 241 patients, et une autre versus méropénem IV — IGNITE 4 — chez 500 patients. Le critère de jugement principal était la réponse clinique lors de la visite d'évaluation allant de 25 à 31 jours après la première administration du traitement à l'étude dans la population en ITT modifiée et dans la population cliniquement évaluable.

Globalement, la population incluse était en moyenne âgée d'environ 54 ans. La moitié des patients avaient déjà reçu des antibiotiques à l'inclusion. La majorité présentait un score APACHE II compris entre 0 et 10, qui correspond à un faible niveau de gravité, et la majorité

des patients étaient atteints d'infection polymicrobienne. Selon une marge de non-infériorité établie à -12,5 %, la non-infériorité a été démontrée dans les deux études avec, dans la population ITTm de l'étude IGNITE, une différence de -1,8 et un intervalle de confiance à 99 % compris entre -9,2 et 5,6, et une différence de 0,8 avec un intervalle de confiance à 95 % allant de -4,1 à 5,8 dans l'étude IGNITE 4.

Les critères secondaires à la visite de suivi et de fin de traitement ont été similaires, mais purement exploratoires.

En ce qui concerne la tolérance, les effets indésirables les plus fréquents ont été les nausées, les vomissements et les phlébites, en particulier au site d'injection. Des cas de pancréatite ont été rapportés, mais la fréquence reste, à ce jour, indéterminée.

Pour ce dossier, nous avons sollicité le Docteur Bru, du service des maladies infectieuses du centre hospitalier d'Annecy, ainsi que le Professeur Aslangul et le Professeur Ansart en tant que membres rapporteurs de la CT.

M. le Dr BRU.- Bonjour tout le monde. Mes excuses pour la remise tardive du rapport. Merci pour la présentation de la problématique clinique. Puis-je prendre la main pour partager quelques diapositives de microbiologie très rapidement ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Bien sûr.

M. le Dr BRU.- En préambule, l'eravacycline est une cycline quand même très proche, sur le plan structurel et de ses qualités, de la tigecycline. L'expérience clinique qui est rapportée ici, ce sont deux études dans les infections intra-abdominales dites compliquées. La première chose qu'il faut dire dans l'évaluation d'un médicament, c'est que ce n'est pas un bon modèle. C'est-à-dire que dans ces infections intra-abdominales, la part de l'antibiothérapie dans le succès reste quand même limitée. Il vaut mieux choisir d'abord le chirurgien avant l'antibiotique. Autrement dit, le fait que ce soit aussi bien qu'un carbapénème dans le traitement des infections intraabdominales dites compliquées n'assure pas que c'est un bon antibiotique. C'est un mauvais tissu pour l'évaluation de l'antibiothérapie.

La première chose, c'est que le fait que cela marche dans une infection intraabdominale n'assure absolument pas de la qualité de l'antibiotique. Le problème que je voulais vous montrer c'est que les données précliniques, ou les données de microbiologie, ne sont pas non plus très solides. Voilà pour la structure.

Quand on regarde le niveau de CMI, on s'aperçoit effectivement qu'on est très large sur le plan du spectre, en tout cas en ce qui concerne les bacilles à Gram négatif, et qu'on est globalement 2 à 4 fois plus bas en termes de CMI que la tigecycline avec des CMI 90 qui sont aux alentours de 1 pour la majorité des bacilles à Gram négatif, en particulier entérobacterales.

La diapositive suivante, c'est un peu la même chose avec des CMI beaucoup plus basses sur les Cocci +. Cela peut être intéressant, en particulier sur les entérocoques, où on a quand même un certain nombre de choses difficiles.

Le problème est que quand on regarde les modèles, d'abord sur le modèle de la pharmacodynamie, le paramètre le mieux lié au succès est le rapport de forme libre de l'aire sous la courbe fAUC_{24} sur CMI de la bactérie. Dans les modèles in vitro ou d'infection de cuisse de souris, on voit que pour obtenir une bactériostase ou une réduction de 1 log, il faut que ce rapport, en particulier pour la souris neutropénique, soit de l'ordre de 20 ou de 16 à 23, en sachant qu'actuellement on admet que ce modèle d'infection de cuisse de souris neutropénique est probablement le plus transposable à l'utilisation humaine.

Nous avons un rapport de cette nature et quand on regarde ce qu'il se passe avec les CMI, c'est-à-dire quelle est la probabilité d'être dans la cible pharmacodynamique - c'est-à-dire un AUC sur CMI fraction libre aux alentours de 20 - en fonction des CMI, avec ici deux modèles différents sur le plan du type d'interprétation de la fixation protéique qui est de l'ordre de 80% ou 90% pour ce qui est de l'eravacycline, on s'aperçoit que la probabilité d'atteindre la cible, même sur le schéma de droite, montre qu'on n'a aucune chance de l'atteindre avec des CMI à 0,5 et qu'on est à moins de 80 % de chance d'atteindre la cible pour des CMI à 0,25.

Déjà, sur les modèles animaux, on n'est pas très rassuré parce qu'avec ces doses de 1 milligramme par kilogramme toutes les 12 heures, qui est la dose utilisée dans les essais et recommandée pour l'ascension thérapeutique, on voit que l'atteinte de la cible pharmacodynamique n'est obtenue qu'avec des CMI très basses, c'est-à-dire inférieures à 0,12, alors que la majorité des bactéries se trouvent à 0,5 ou 1.

Sur la diapositive suivante, c'est un peu la même chose qui montre qu'avec des CMI à 0,50, on n'a pratiquement aucune chance d'atteindre la cible pharmacodynamique. Ça, ce sont les modèles animaux. Il a été tenté, à l'occasion de deux essais qui ont été présentés, de voir quelle était la corrélation entre le critère AUC sur CMI et la guérison dans les infections intraabdominales compliquées et il n'a pas été trouvé de lien, ce qui n'est pas étonnant tellement il y a peu de liens entre antibiotique et succès.

On est quand même rassuré du fait que l'on peut traiter les infections intraabdominales compliquées avec de l'eravacycline, parce que les données cliniques sont bonnes, mais on pourrait aussi peut-être donner de l'AUGMENTIN. Cela n'autorise absolument pas à penser que l'eravacycline fait aussi bien qu'un carbapénème. On ne peut pas le dire avec un modèle comme cela. L'ensemble des données pharmacodynamiques, microbiologiques, etc., ne permettent pas non plus de dire qu'on pourra utiliser l'eravacycline pour d'autres sites infectieux ou pour des bactéries avec des CMI élevées ou des bactéries particulières qui posent problème comme acinetobacter, stenotrophomonas, etc.

Là, je crois que les choses ne sont pas très compliquées. En plus, comme rappelé au tout début, c'est proche de la tigecycline, donc nous avons quand même eu des déceptions. En particulier au niveau pulmonaire où cependant la tigecycline et l'eravacycline diffusent bien, on a quand même des déceptions avec une efficacité qui paraît insuffisante, donc je crois qu'on ne peut pas considérer que l'eravacycline apporte une plus-value ou améliore considérablement le service médical rendu ou l'antibiothérapie des infections intraabdominales. Cela représente juste une alternative possible.

Ces incertitudes pharmacodynamiques sont telles qu'actuellement, le CA-SFM et l'EUCAST n'ont défini de concentration critique pour les bacilles à Gram négatif que vis-à-vis

d'Escherichia coli avec des concentrations critiques à 0,5. Ils l'ont fait pour Staphylococcus aureus et pour les entérocoques, mais on n'a des données que sur Escherichia coli et on ne dispose pas de données pour traiter d'autres bactéries avec sécurité.

Les données cliniques permettent de l'utiliser, oui. Rien ne dit que l'eravacycline apporte quelque chose dans le spectre de l'antibiothérapie que l'on a actuellement. Merci.

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

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Là, le sujet, c'est que de toute façon le produit a quand même l'AMM dans l'indication, donc on est obligé d'en tenir compte. Tout a été bien détaillé par Jean-Pierre Bru. Les remarques que nous pouvions faire, c'était qu'effectivement il y a une non-infériorité vis-à-vis d'ertapénem et de méropénem qui n'ont, au passage, pas tout à fait le même spectre. La deuxième remarque était que c'est un médicament qui, dans l'indication des infections compliquées intraabdominales, a la même efficacité clinique, dans les études IGNITE 1 et IGNITE 4.

Si on focus sur IGNITE 4 versus méropénem qui a un spectre plus large que l'ertapénem, quand on regarde sur l'analyse dont vous n'avez pas parlé dans la présentation du produit qui était l'ITT pour la microbiologie, on s'aperçoit qu'il y a moins de 10 % des patients qui étaient infectés avec une bactérie multirésistante, et il me semble que ce médicament soit un médicament de xième ligne, en tout cas plutôt utilisé dans les infections nosocomiales avec un risque d'infection par des germes multirésistants.

L'analyse micro-ITT — « micro » pour « microbiologie » — d'IGNITE 4 ne montre pas de différence à notre sens, mais de toute façon, comme la population totale de cette étude était constituée de patients infectés par des germes multisensibles, c'est-à-dire non porteurs de BLSE et non ou très peu porteurs de carbapénèmes et très peu d'acinetobacter également, cet essai compare bien les deux molécules, mais le seul problème, c'est que la population de l'étude n'est pas la population cible du produit, qui effectivement est une alternative à de la résistance des bacilles Gram négatif en particulier.

Après, avec Séverine, nous aurions plutôt aimé une comparaison non pas versus tigecycline, mais plutôt versus ceftazidime-avibactam parce que les spectres sont plus superposables entre eravacycline et ceftazidime-avibactam.

Peut-être que Séverine veut ajouter quelque chose.

Mme le Pr ANSART, membre de la CT.- Non, je vais juste dire que dans l'étude IGNITE 4, on manque de données dans les infections sévères puisque dans les critères d'exclusion il y avait un certain nombre d'éléments. Il y avait les chocs septiques, l'instabilité hémodynamique, les patients insuffisants rénaux, les atteintes hépatiques. J'avais ce point à ajouter.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Nous passons aux questions.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je m'interroge un peu sur la place de ce médicament. Comme cela a été dit, ce n'est clairement pas le traitement de première intention des infections digestives, et même le méropénème n'est pas le traitement de première intention,

donc la comparaison ne me paraît pas complètement adaptée pour les infections non compliquées.

Par ailleurs, c'est un nouveau médicament et je ne sais pas s'il présente des avantages en termes de spectre, et on a plutôt l'impression que non par rapport à ce qui nous a été exposé, mais si c'est le cas, il doit être réservé, et non pas à la première intention, ce qui me paraît être un point important. C'est plus un commentaire qu'une question. Je veux bien que nos experts réagissent.

M. le Dr BRU.- Si je peux répondre, c'est une bonne question d'autant qu'elle n'a pas vraiment de réponse. Oui, théoriquement cela va nous apporter quelque chose sur des bactéries multirésistantes, mais pour l'instant, rien ne permet de dire qu'on va pouvoir l'utiliser dans ces situations, ni la microbiologie — et même si le spectre est large, les données de PK-PD sont inquiétantes - ni l'expérience clinique.

D'abord, comme cela a été dit, il y a peu de bactéries multirésistantes dans les essais cliniques, et d'autre part, ce n'est pas sur un modèle d'infection intraabdominale que l'on va savoir si c'est efficace sur les bactéries multirésistantes. Ce n'est pas un bon modèle, donc dans les deux cas, on ne sait pas très bien ce que l'on va faire de cette molécule, bien qu'on espère avoir des solutions sur des bactéries multirésistantes, mais pour l'instant, rien ne permet de dire que ce sera une bonne solution.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Est-ce actif contre les anaérobies ?

M. le Dr BRU.- Oui, c'est très actif, il a une très bonne activité sur les anaérobies, y compris *Bacteroides fragilis*.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Je suis d'accord avec ce que vous dites, Monsieur Bru, rien ne permet de le dire. Néanmoins, cela ne fait pas moins bien qu'un carbapénème sur le peu d'essais qu'il y avait et clairement, cela pourrait être une alternative. J'ai l'impression que vous le comparez beaucoup à la tigecycline, qui a été mal utilisée et pour laquelle visiblement on aurait dû augmenter les choses, puisque les études PK/PD après mise sur le marché ont montré qu'il aurait fallu augmenter les doses. Je ne suis pas d'accord avec la vision de le ramener toujours à la tigecycline. Ce n'est pas une tigecycline un peu améliorée. Pour la tigecycline, il fallait augmenter les doses, visiblement il y a eu des problèmes de cet ordre-là et de toute façon, cela a été un échec d'utilisation en tout cas en Europe et en France en particulier.

Je ne suis pas sûre que comparer sans cesse l'eravacycline à ce produit qui fut un échec soit pertinent dans la mesure où, je suis d'accord, on n'a pas les réponses en clinique de l'efficacité sur les germes résistants, mais en même temps c'est quand même une alternative qui peut paraître intéressante en tout cas sur les CMI. Je serais un peu plus modérée et je ne pense pas que la tigecycline soit le bon comparateur.

M. le Dr BRU.- Je suis parfaitement d'accord avec vous. C'est-à-dire qu'il y a peut-être bien un problème de dose, mais je ne le compare pas à la tigecycline, je dis « le seul antibiotique de sa même classe nous a beaucoup déçus ». La question de la dose de l'eravacycline est posée, mais rien ne permet de dire qu'on va faire bien. Nous n'avons pas les données. Je suis d'accord

sur cet aspect, il faut sûrement augmenter les doses. Est-ce que cela va suffire pour être efficace ? Ni l'expérience clinique ni les données microbiologiques ne permettent de le dire. Je suis d'accord avec vous.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur les deux essais puisque ce sont des essais de non-infériorité et pourtant, ils ont analysé la population en ITT ou alors la population cliniquement évaluable. En quoi cela se rapproche-t-il d'une population per protocole ? C'est ma question.

Sur l'article IGNITE 1, vous avez présenté des intervalles de confiance à 99 % alors que dans la publication, c'est à 95 %. Je voulais savoir pourquoi. Je n'ai pas trouvé la réponse.

Un chef de projet, pour la HAS.- Les critères FDA et les critères EMA étaient différents. Là, j'ai retenu les critères EMA et ceux de la publication correspondaient aux critères FDA, d'où la différence.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Sur la population per protocole, pourquoi n'y a-t-il pas d'analyse en per protocole sur ces essais d'antibiotiques ? En ITT, cela favorise la démonstration d'une non-infériorité.

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est habituel pour les antibiotiques. Les populations retenues sont souvent la population ITTm et la population cliniquement évaluable ou la population microbiologiquement évaluable selon les guidelines internationales, donc nous avons les dossiers identiques avec les autres antibiotiques en général.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je sais, mais je ne comprends pas très bien pourquoi pour les antibiotiques on a ce positionnement qui favorise la démonstration de la non-infériorité.

M. le Dr BRU.- C'est une question générale intéressante.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Surtout que là encore, vous allez me dire que c'est fixé, mais il y a la marge.

M. DIATTA, pour la HAS.- Nous avons discuté de la question des marges lors de la doctrine antibiorésistance. Les marges sont fixées aussi par les guidelines. C'est de 10 % à 15 %. Maintenant, on descend jusqu'à 10 %, mais avant c'était même 15 % de marge de non-infériorité qui était retenu. Ce sont les guidelines internationales qui les fixent.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je sais bien. Je trouvais cela un peu bizarre.

M. DIATTA, pour la HAS.- Je suis totalement d'accord parce que c'est vrai que perdre 10 % d'effet de guérison pour un antibiotique qui n'apporte aucun autre avantage en compensation, c'est discutable.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est sur une population qui favorise aussi la non-infériorité, donc il y a les deux ensemble. C'était un commentaire, c'est tout.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais poser une question à nos trois experts. Compte tenu des questionnements PK/PD, compte tenu de l'inadéquation du modèle d'infection abdominale où le chirurgien est plus important que l'antibiotique et compte tenu du fait qu'il n'y ait pas de bactéries résistantes dans le dossier, y a-t-il une place pour cet antibiotique ou mériterait-il de revenir avec d'autres data dans quelques années ?

M. le Dr BRU.- En ce qui me concerne, j'ai déjà un peu répondu. Je ne sais pas quelle place on peut lui donner puisque sa place espérée est sur le traitement des infections à bactérie multirésistante ou bactérie à problème de type acinetobacter, stentrophomonas, carbapénèmes, etc., et pour l'instant on ne sait pas. On ne peut pas le préjuger, ni sur l'expérience clinique ni sur les données microbiologiques et PK/PD, sachant que celles-ci peuvent être modifiées par des modifications de dose.

Pour l'instant, je crois qu'on ne sait pas du tout même ce qu'on peut en espérer. Je ne suis pas désespéré, mais je ne vois pas comment on peut dire que cet antibiotique va nous apporter des solutions. Ce n'est sûrement pas en première intention, je crois que c'est bien clair, et surtout pas dans l'indication de l'AMM. Je pense qu'il n'y a aucune place pour lui dans l'indication de l'AMM. On a besoin de plus d'expérience clinique et de plus de données pour arriver à le positionner. Pour le moment, je ne vois pas dans quelle situation je pourrais traiter un malade avec de l'eravacycline.

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

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est pour répondre à la question sur la place dans la stratégie thérapeutique. J'aimerais rappeler l'histoire de la tigecycline qui a été vue par la commission en 2006. Nous nous étions posé exactement les mêmes questions que celles que l'on se pose aujourd'hui pour l'eravacycline.

Par rapport à la remarque d'Élisabeth, je pense qu'on ne peut pas ne pas le comparer à la tigecycline parce que c'est une structure chimique qui est très proche de celle de la tigecycline. C'est vraiment le comparateur le plus pertinent pour cet antibiotique. En termes de dossier à l'époque, en 2006, quand nous avons vu la tigecycline, nous avons des dossiers qui étaient identiques en termes de représentativité des patients, en termes de sévérité des infections, puisqu'il y avait peu d'infections sévères dans les études, très peu d'infections multirésistantes. Il n'y en avait pas non plus.

La question qui se posait à l'époque, c'est de savoir s'il fallait prendre la tigecycline. On se posait la question de savoir s'il fallait la prendre au regard des alternatives disponibles. La décision qui a été prise était plus par rapport au profil microbiologique parce que c'est un antibiotique qui avait un large spectre, incluant des bactéries qui étaient multirésistantes, notamment le SARM qui est inclus dans son spectre. Il y avait aussi les entérobactéries de type NDM, qui sont aussi sensibles à cet antibiotique, donc il ne faut pas le négliger. C'est un intérêt potentiel, et notamment les infections à acinetobacter baumannii ou d'autres types d'infections pouvant sécréter des bactéries multirésistantes.

La commission avait pris la décision de le restreindre en dernier recours lorsque les alternatives étaient jugées inappropriées. Par la suite, il y a des analyses qui ont montré qu'il y avait une surmortalité avec la tigecycline par rapport à ses comparateurs, ce qui a conduit à

restreindre son AMM européenne en dernier recours, tel qu'il a été positionné par la commission, c'est-à-dire lorsque les alternatives sont jugées inappropriées. Ensuite, il y a eu l'épidémie potentielle des entérobactéries de type NDM pour lesquelles la tigecycline est apparue efficace en association avec la colistine, donc c'était pratiquement les seules armes que l'on avait à l'époque pour faire face à cette résistance.

Personnellement, je me demande si aujourd'hui on peut le séparer du positionnement que nous avons eu pour la tigecycline à l'époque. Je pense que compte tenu de l'analogie structurale avec ces molécules et des limites qui sont identiques, je me demande s'il ne faut pas le positionner comme vous l'aviez fait en 2006 pour la tigecycline, ce qui s'est par la suite avéré intéressant en termes de stratégie puisque maintenant la tigecycline est positionnée en dernier recours lorsque les alternatives sont jugées inappropriées. C'est le même laboratoire aussi, donc il y a cette analogie structurale qu'il faut garder, je pense. Cette molécule est vraiment comparable à la tigecycline.

Je ne sais pas si Jean-Pierre Bru partage ce commentaire.

M. le Dr BRU.- Oui, je suis absolument d'accord et d'ailleurs, dans la pratique et les recommandations, la tigecycline arrive aussi comme une des hypothèses proposées quand on n'a plus rien, donc le positionnement réglementaire de la tigecycline correspond très bien à son utilisation pratique et pour l'instant, en l'état actuel de la connaissance, on ne peut pas considérer que l'eravacycline fasse mieux.

Peut-être que les choses arriveront, il ne faut pas s'en priver complètement, mais en l'état actuelle des connaissances, je pense qu'on ne peut pas dire qu'il va nous rendre des services là où il devrait être utilisé ou alors il va falloir des preuves, et cela va être long et difficile à avoir. Je rejoins donc ce positionnement et cet avis.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- En sachant quand même que les CMI in vitro de l'eravacycline sont meilleures de 2 dilutions de celles de la tigecycline. La tigecycline a été un tel flop en France que c'est quand même un peu plomber l'eravacycline que sans arrêt le ramener à la tigecycline. C'était plutôt cette idée. L'eravacycline est plus efficace, en tout cas in vitro, sur les souches résistantes et sur les Gram négatif que la tigecycline. Je suis assez d'accord avec ce que proposait Thierno, à savoir d'appliquer ce qui avait été fait pour la tigecycline, sachant qu'avec l'eravacycline, on est quand même probablement moins mauvais, pour dire les choses comme cela, versus tigecycline.

M. le Dr BRU.- Possiblement, mais avec des CMI à 1, on se retrouve sans pouvoir atteindre la cible pharmacodynamique, même avec des CMI plus basses. Les modèles actuellement ne permettent pas de nous dire qu'on va être efficace, mais je rejoins l'ensemble des discussions.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Il y a l'AMM, mais il y a aussi la documentation microbiologique obligatoire. Il y a des choses que l'on peut border pour le réserver à certaines situations difficiles.

M. DIATTA, pour la HAS.- Pour compléter par rapport à ce que vous avez dit par rapport à ZAVICEFTA, il faut savoir que ZAVICEFTA n'est pas actif sur les infections de type NDM donc il

peut être en comparateur pour les entérobactéries de type KPC ou l'OXA-48, mais pour les entérobactéries de type NDM, ce n'est pas un bon comparateur.

Le seul comparateur parmi les antibiotiques de dernière génération que vous avez, c'est le céfidérol, qui a un spectre très large, couvrant pratiquement toutes les entérobactéries multirésistantes, mais là encore, on a eu une surmortalité dans les essais cliniques, qui a conduit à une ASMR IV et pas une ASMR III comme les autres, et à le réserver après les autres. Il pourrait, en dernier recours, avoir un intérêt potentiel comme la tigécycline, notamment lorsqu'on n'a pas de solution. Cette situation existe, nous l'avons déjà vécue avec les infections de type NDM.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Je suis d'accord avec toi.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Jean-Pierre, merci beaucoup pour ta présentation et tes réponses aux questions difficiles. Attends, il y a une question d'Albert avant que tu partes.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Non, c'est une question qui nous concerne.

M. le Pr COCHAT, Président.- Alors bonne journée.

M. le Dr BRU.- Au revoir.

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

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Compte tenu de toutes les réserves que vous avez faites les uns et les autres, du coup, un SMR important est impossible. C'est au maximum un SMR modéré, voire faible.

M. DIATTA, pour la HAS.- Oui, mais ce que nous avons fait avec la tigécycline c'est qu'on avait donné un SMR important, mais uniquement lorsque les alternatives sont inappropriées.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Sans preuve, Thierno.

M. DIATTA, pour la HAS.- Non. Ça, c'est la problématique des antibiotiques. Dans l'essai clinique, quand on parle des infections simples, on est non inférieur. C'est plus un choix stratégique de ne pas proposer ces antibiotiques dans des infections faciles où on a des alternatives par exemple de première ligne. L'AUGMENTIN marche très bien, pipéracilline-tazobactam marche aussi très bien dans ces populations-là, donc on ne va pas donner cet antibiotique dans ces populations avec une absence de données dans les formes les plus sévères.

Par contre, dans la pratique, cela peut être un antibiotique qui pourrait avoir un intérêt important, comme l'a été la tigécycline, dans les infections où les alternatives ne marchent pas, et ces situations existent.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je suis entièrement d'accord, Thierno, sauf que quand tu dis « pourrait avoir » c'est du conditionnel donc cela ne peut pas être un SMR important si c'est « pourrait avoir », on n'a pas de preuve.

M. DIATTA, pour la HAS.- Je répète que si vous regardez les essais cliniques, dans la population étudiée, la quantité d'effet est importante même s'il y a le geste chirurgical qui pourrait jouer un rôle majeur. Dans l'absolu, la quantité d'effet de l'antibiotique reste importante sur la population étudiée.

En antibiothérapie, souvent, on va réserver les antibiotiques dans les situations qui ne sont pas celles des essais cliniques, et cela va être le cas pour cet antibiotique. En Bureau, nous avons d'ailleurs suggéré de peut-être faire une étude en vie réelle, une étude post-inscription pour pouvoir caractériser la population qui va réellement utiliser cet antibiotique. Ce n'est pas la première fois. Le XYDALBA, que vous avez vu récemment, c'était la même problématique, on avait des populations dans les essais cliniques qui n'étaient pas transposables à la population qui allait le recevoir en vie réelle.

On a demandé une étude post-inscription que vous avez vue il y a moins de deux mois qui a montré qu'en pratique, le produit est plus fréquemment utilisé, notamment dans les infections ostéoarticulaires où son utilisation était pertinente. C'est la difficulté de positionnement des antibiotiques parce qu'on est souvent dans les populations rejointes qui sont loin des populations des essais cliniques.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Il me semble que nous avons vu passer des génériques de la tigecycline. Je voulais savoir quelle était la fréquence d'utilisation et si nous avons des données de la tigecycline en France.

M. DIATTA, pour la HAS.- Je n'ai pas les chiffres exacts.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est une bonne question.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Cela ne doit pas être terrible.

M. DIATTA, pour la HAS.- Cela ne doit pas être beaucoup, ce sont des antibiotiques qui sont vraiment utilisés dans des situations de recours. Là, on a regardé la littérature internationale et les présentations qui ont été faites sur cette molécule la positionnent en dernier recours.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Franchement, ramener sans arrêt l'eravacycline à la tigecycline non pas pour notre avis mais pour son utilisation, cela plombe le produit parce que c'est un produit qui peut avoir une certaine utilité dans les infections intraabdominales parce que l'efficacité est vraiment sur les trois germes habituels, les Gram négatif, y compris certains résistants, les anaérobies et les entérocoques, y compris les résistants.

Même s'il y a une démonstration de non-infériorité avec un écart d'efficacité de 10 %, avec les limites du type d'analyse qu'a soulevées Sylvie et avec la très faible proportion (moins de 10 %) de patients des études infectés avec des germes résistants dans ces infections intraabdominales compliquées, cela peut rester une alternative. En revanche, il faut absolument border son utilisation, à savoir sur documentation microbiologique obligatoire. C'est en ce sens qu'on peut lui mettre un SMR important, parce qu'il faut qu'on puisse l'avoir.

Pour la tigecycline, vous aviez fait cela. Non ? C'était un SMR important, une ASMR V et une absence d'ISP. Je suis d'accord avec l'analyse d'Albert, on se tord un peu les bras dans tous les sens avec ces études qu'on n'a pas ou que l'on a, mais qui sont très moyennes, mais la difficulté, c'est que c'est une cartouche supplémentaire pour ces germes multirésistants et ces infections plurimicrobiennes intraabdominales, même avec les réserves de la PK/PD, etc., et puis les CMI sont quand même franchement meilleures pour l'eravacycline que pour la tigecycline.

Cela a l'air quand même d'être un meilleur produit, en tout cas in vitro. Je rejoins Thierno sur le fait que je serais favorable à prendre, pour l'eravacycline, le même parti que celui qui avait été pris pour la tigecycline.

Mme le Pr ANSART, membre de la CT.- Je suis d'accord. Avons-nous d'autres études disponibles, Thierno ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Il y a eu d'autres études. Cela n'a pas été rapporté. Ce médicament avait aussi été rapporté dans les infections urinaires. Il y a eu deux études, il me semble, versus lévofloxacine, mais c'était de non-infériorité et cela n'a pas été démontré par rapport à lévofloxacine donc cela renforce les limites que nous avons avec cette molécule pour ne pas l'envisager lorsqu'on a des alternatives efficaces. Ils n'ont pas eu l'AMM dans les infections urinaires.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Cela souligne quand même les limites de la puissance de la molécule.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais il y a un problème de pharmacodynamie parce que les cyclines, dans les infections urinaires, quelles qu'elles soient, ce n'est quand même pas l'idéal. Il y a une pénétration tissulaire qui n'est pas bonne.

M. DIATTA, pour la HAS.- Pour la tigecycline, on avait des études dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous, mais avec la même problématique. C'était des populations qui n'étaient pas très sévères et il n'y avait pas de formes multirésistantes. C'est une problématique que nous avons habituellement avec les antibiotiques. Jusqu'en 2020, Serge Kouzan, les seuls antibiotiques que nous avons eus et qui apportaient quand même des réponses dans les populations qui étaient proches des cibles, c'était les dernières générations, les bêta-lactamines avec inhibiteur de bêta-lactamases, tels que ZAVICEFTA et les autres antibiotiques que nous avons vus récemment, mais habituellement, avec les nouveaux antibiotiques, on est souvent loin des cibles sur lesquelles on veut les positionner en pratique.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Tu as raison, mais on les prend tous parce qu'on se dit « ouh là, il y a une pénurie d'antibiotiques » et on prend tout « au cas où ».

M. DIATTA, pour la HAS.- D'où la doctrine que vous aviez faite pour essayer de renforcer quand même la nécessité d'avoir des données dans les populations cibles, même descriptives, comme nous l'avons eu en 2020 avec les dernières générations. Cela renforce le positionnement dans les infections multirésistances, d'où la valorisation en ASMR pour les dernières générations, parce qu'on avait quand même quelques données descriptives dans

les populations cibles en dernier recours. Là, on n'a rien du tout donc en termes d'ASMR ou d'ISP on ne peut pas vraiment le valoriser.

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je voudrais rappeler trois points. Le premier, c'est que dans le traitement des infections digestives compliquées, l'antibiothérapie est probabiliste et souvent elle n'est pas documentée.

Le deuxième point, c'est que le traitement, comme cela avait été rappelé, est soit chirurgical, soit, lorsqu'il y a des collections abcédées, par drainage, ce qui est quand même l'essentiel du traitement et pas l'antibiothérapie. L

La troisième difficulté est que dans les infections digestives compliquées, notamment les collections et les abcès péripancréatiques, péricoliques ou les plaques appendiculaires, se pose aussi le problème de la pénétration des antibiotiques dans le site concerné et je ne sais pas si nous avons des données concernant ce point.

M. le Pr COCHAT, Président.- Les deux premiers points que tu soulèves montrent bien la place extrêmement réduite des antibiotiques. Concernant la pénétration tissulaire, il y a peut-être des données expérimentales sur le sujet, je ne sais pas s'il y a des données chez l'homme.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pas tissulaires, justement, dans les cavités abcédées.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- De toute façon, les antibiotiques ne diffusent pas dans les abcès. C'est bien le problème et c'est bien à cause de cela qu'on sélectionne de façon différente avec telle ou telle famille de molécule. C'est bien pour cela que quand on met une quinolone sur un abcès, 48 heures après, on a sélectionné la résistance, donc le traitement de l'abcès, c'est clairement le drainage qu'il soit chirurgical ou la ponction sous scan ou autre.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- L'immense majorité des infections digestives compliquées, ce sont des infections avec des collections, des abcès.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Oui, mais du coup c'est une prise en charge mixte, médicale et technique, par chirurgie ou ponction.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je pense qu'à aucun moment nous ne nous sommes posé la question de l'alternative. C'est la complémentarité des traitements. Je propose que nous passions au vote si vous êtes d'accord. C'est un dossier difficile, le Bureau avait proposé un ASMR important, une absence d'ISP et une ASMR V avec une restriction en dernier recours comme pour la tigecycline, avec la formulation qui avait été employée, c'est-à-dire dans les formes cliniques compliquées à germe sensible à la tigecycline - donc dans ce cas à l'eravacycline - et lorsque les alternatives thérapeutiques sont jugées inappropriées, donc vraiment de la dernière ligne.

Comme l'a dit Thierno, je pense qu'il est important, dans cette situation, d'envisager une EPI pour caractériser les patients et voir l'évolution des résistances bactériennes qui peuvent survenir, et même peut-être répondre à cette question de la pénétration, non pas sur les

abcès, mais la pénétration tissulaire. Je ne sais pas si ce sera intégrable dans le projet ou non. Je vous propose de voter là-dessus.

Je vois que le chef de projet a mis « SMR miroir en première ligne », mais nous n'avons pas la première ligne.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, mais c'est dans toutes les autres situations cliniques de l'AMM puisque nous avons mis « en dernier recours ».

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord, donc c'est pour tout ce qui n'est pas du dernier recours. Il y a donc effectivement un miroir à voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix pour une absence d'ISP. Il y a 14 voix pour un SMR important, 3 voix pour un SMR modéré, 3 voix pour un SMR faible et 2 voix pour un SMR insuffisant. Concernant le niveau de l'ASMR, il y a 22 voix pour un niveau V. Il y a 22 voix pour un SMR insuffisant en miroir.

M. le Pr COCHAT, Président.- Thierno je me posais la question du SMR insuffisant en miroir. Ne faut-il pas renforcer un peu cela en disant qu'il faut clairement ne pas l'utiliser et ne pas se contenter d'un SMR insuffisant ? Je ne sais pas si cela peut avoir un impact.

M. DIATTA, pour la HAS.- Dans la place dans la stratégie thérapeutique, nous allons renforcer le fait qu'il faut vraiment l'utiliser en dernier recours et sur documentation microbiologique. Nous l'avons fait à l'époque pour la tige ovale.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien.

M. DIATTA, pour la HAS.- On ne va pas l'adopter sur table comme ça nous vous envoyons le projet d'avis.