



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 31 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 – Modification des conditions d’inscription (CT) - DIFICLIR

M. le Pr COCHAT, Président.- J’aimerais que nous passions à DIFICLIR mais Jean-Pierre Bru n’est pas encore là. Nous ne pouvons rien faire en attendant ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Nous pouvons commencer la présentation.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, je n’aime pas bien. Je tiens à ce que l’expert entende les mêmes choses que nous. Nous attendons que Jean-Pierre Bru se connecte.

Mme LUZIO, pour la HAS.- L’expert est dans la salle. Je peux le faire entrer ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

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

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.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Jean-Pierre. Nous sommes réunis pour discuter du dossier DIFICLIR, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous te passerons la parole, ainsi qu’à Hugues Blondon comme expert interne.

Un chef de projet, pour la HAS.- Aujourd’hui, nous voyons la spécialité DIFICLIR, la fidaxomicine, qui a une indication dans le traitement des infections à Clostridium, difficile, également appelées diarrhées associées à Clostridium difficile, chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques, quoique la population pédiatrique ne sera pas à l’ordre du jour parce que cela ne concerne pas le sujet du jour.

Ce médicament a obtenu une AMM en 2011. En 2022, l’EMA a introduit un nouveau schéma posologique, un schéma dit prolongé-pulsé. C’est l’objet des discussions de ce jour puisque suite à cette modification d’AMM, le laboratoire demande le maintien des conclusions précédentes de l’avis de la commission du 17 octobre 2012, à savoir un SMR important, un ISP et une ASMR III dans la stratégie.

Le nouveau schéma posologique qui coexiste avec le schéma initial est le suivant. Il s’agit d’un schéma prolongé-pulsé de 200 milligrammes deux fois par jour pendant 5 jours, puis 200 milligrammes tous les 2 jours entre J7 et J25.

Il est à noter que la dose totale d’antibiotique délivrée sur ce schéma est identique à la dose totale délivrée lors d’un schéma standard, à savoir 4 grammes.

Je vais passer sur les stratégies thérapeutiques et les recommandations européennes, françaises et américaines qui vous seront détaillées avec soin par notre rapporteur, Hugues, et notre expert externe, Jean-Pierre.

Je vais en venir tout de suite au fait sur les données disponibles dans ce dossier. Il s’agit de l’étude EXTEND, une étude qui visait à démontrer l’intérêt de ce schéma prolongé-pulsé. C’est

une étude ouverte qui a comparé la fidaxomicine administrée en schéma prolongé-pulsé par rapport à la vancomycine administrée selon un schéma posologique standard, puisqu'en effet, la vancomycine peut aussi être utilisée en schéma prolongé-pulsé, mais ce n'est pas le cas dans cette étude.

Dans cette étude, ont été inclus environ 360 patients âgés de 60 ans et plus, avec un ratio d'allocation de 1 pour 1.

Le critère de jugement principal a été atteint dans cette étude. C'était la guérison clinique persistante de l'infection à *Clostridium difficile* 30 jours après la fin du traitement. Il est à noter qu'il y avait 70 % de répondeurs à ce critère dans le groupe expérimental, donc la fidaxomicine en schéma prolongé-pulsé, et environ 60 % dans le groupe vancomycine, soit une différence d'à peu près 11 %.

Les critères de jugement secondaires étaient également la guérison clinique persistante à J40, J55 et J90 après la fin du traitement. Tous ces résultats étaient statistiquement significatifs bien que la différence soit peut-être un peu moindre à mesure que le temps passe.

Il y avait un autre critère qui était la réponse clinique de l'infection à *Clostridium difficile* à la visite à J12. Là, le critère ne sortait pas d'un point de vue statistique.

Au niveau de la tolérance, il y a eu une exposition médiane de 25 jours dans le groupe fidaxomicine et de 11 jours dans le groupe vancomycine. Il y avait à peu près 67 % d'événements indésirables rapportés dans le groupe fidaxomicine, et de 70 % pour la vancomycine. La majorité des événements indésirables étaient d'intensité légère. On note, pour les plus fréquents, la constipation et la diarrhée qui sont survenues chez les patients inclus dans l'étude.

Les événements indésirables ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement étaient de l'ordre de 7 % dans le groupe fidaxomicine et de 3 % dans le groupe vancomycine, les arrêts les plus fréquents étant l'arrêt cardiaque et l'insuffisance cardiaque, dont le nombre était de 3 cas (2 cas dans le groupe fidaxomicine et 1 cas dans le groupe vancomycine). Les événements indésirables graves étaient de l'ordre de 40 % dans le groupe fidaxomicine et un peu plus de 40 % dans le groupe vancomycine. Il y a eu en tout 69 décès dans l'étude, et 1 seul décès a été considéré comme lié au traitement. C'était un cas dans le groupe vancomycine des suites d'un sepsis et d'une insuffisance cardiaque.

Pierre a déjà présenté les experts. Il n'y a pas eu de contribution d'association de patients pour le dossier. Maintenant, je laisse la parole aux experts.

M. le Pr COCHAT, Président. - Juste avant, Jean-Pierre, je te présente mes excuses parce que je devrai partir un peu avant 15 heures. C'est Michel Clanet qui prendra le relais au cas où nous n'aurions pas terminé d'ici là, ce que je pense. Jean-Pierre, je te passe la parole.

M. le Dr BRU. - Il n'y a pas de problème, Pierre. Merci de la présentation du chef de projet.

Je vais juste indiquer ce que nous avons comme données. La fidaxomicine, pour l'instant, est toujours le traitement de référence des infections à *Clostridium difficile* sur l'argument qu'il fait aussi bien sur le traitement des épisodes et que la fréquence des récurrences est inférieure.

C'est confirmé par une méta-analyse qui a été publiée il y a quelques semaines, en janvier, dans *Clinical Microbiology and Infection*. La fidaxomicine est le traitement de référence.

La récurrence est le vrai problème des infections à *Clostridium difficile*. C'est-à-dire qu'il y a des formes graves qui existent, mais c'est une plaie vraiment majeure des infections à *Clostridium difficile*, puisque globalement on a 30 % de récurrence, ce qui pour nous, sur le plan infectiologique, est un truc énorme. On n'a pas de pathologie qui récidive à 30 % après un traitement. C'est énorme, donc c'est le vrai problème.

Là-dessus, la méta-analyse toute récente a pris en compte toutes les modalités d'administration, qu'elle soit classique ou pulsée, puisqu'il s'agissait d'une méta-analyse portant uniquement sur des essais contrôlés randomisés, avec six études qui comparent la fidaxomicine versus la vancomycine.

C'est le premier point.

Le deuxième est le suivant. Est-ce que l'administration pulsée apporte un bénéfice, en particulier avec la vancomycine ? La réponse, c'est qu'on ne sait pas trop. C'est-à-dire que le bénéfice attribué à la fidaxomicine sur la plus faible fréquence de récurrence est attribuée à son moindre impact sur le microbiote. C'est pour cela que l'idée d'une administration prolongée-pulsée avait été développée avec la vancomycine en disant « on va essayer de faire en sorte d'avoir le moins d'impact possible sur le microbiote en mettant une dose tous les deux ou trois jours » — il y a des schémas compliqués sur les tables de vancomycine -, et en se disant « on essaie d'agir sur *Clostridium difficile* tout en étant le moins délétère possible sur le microbiote. C'est pour cela que ces schémas ont été proposés.

La fidaxomicine s'avance, en termes de bénéfice, avec un bénéfice avec des conséquences sur le microbiote qui sont moindres que la vancomycine. C'est assez bien documenté.

Par contre, est-ce que la forme prolongée-pulsée a un intérêt ? On n'a pas de données claires. Sur la vancomycine, on n'en a pas. Je l'ai citée dans mon rapport, il y a une petite étude qui dit qu'il y en a un peu moins. C'est une toute petite étude. Sur la fidaxomicine, il y a un papier récent, qui date d'il y a quelques mois, qui a été publié par une équipe espagnole, qui a comparé réellement mais en rétrospectif, la fidaxomicine prolongée-pulsée et la fidaxomicine classique. Là-dessus, il y a une tendance en termes absolus d'un bénéfice, c'est-à-dire 20 % versus 10 % de récurrence, mais ce n'est pas significatif et ajusté sur un score de propension, cela ne montre pas de bénéfice dans cette étude rétrospective, avec toutes les limites que l'on connaît sur des données rétrospectives. De façon fondamentale, voilà ce qu'on sait.

Après, que dit l'essai EXTEND qui a été présenté par le chef de projet ? Il dit que cela fait mieux que la vancomycine classique. On regrette de ne pas avoir une comparaison réelle en essai randomisé prospectif de la fidaxomicine pulsée versus la fidaxomicine classique, mais à l'époque où l'essai a été construit, la référence était la vancomycine. C'est pour cela que ce comparateur a été choisi.

Nous n'avons pas la donnée de fidaxomicine pulsée ou même vancomycine pulsée versus standard. On ne sait pas, mais cet essai clinique EXTEND montre qu'il y a un bénéfice par rapport à la vancomycine pulsée, donc cela confirme qu'on a toujours un bénéfice à la

fidaxomicine, sans pouvoir dire vraiment si on a un bénéfice qui est supérieur à la fidaxomicine classique.

Les recommandations internationales, c'est-à-dire américaines, nord-américaines, européennes et françaises, recommandent des administrations pulsées sur des récidives multiples en particulier si on ne peut pas faire toute la déclinaison avec la fidaxomicine puis les transplantations de microbiote fécal.

Il y a donc une petite place dans laquelle on se dit « on ne sait pas trop, mais on peut espérer que », en sachant que cet essai EXTEND montre sur ses données générales qu'on a un bénéfice par rapport à la vancomycine standard qui est à peu près superposable à celui qu'on espérait ou que l'on image de la fidaxomicine standard, donc avec la fidaxomicine pulsée et standard, on a un bénéfice par rapport à la vancomycine.

De mon point de vue, nous disposons finalement de deux modalités d'administration qui sont une fidaxomicine classique sur 10 jours et une fidaxomicine pulsée sur 15 jours, soit 5 jours avec deux administrations par jour puis un jour sur deux, et probablement, même si cela n'a pas été comparé, que les bénéfices sont identiques. On peut espérer qu'ils soient meilleurs, on n'en est pas sûr, mais dans l'utilisation de la fidaxomicine, on dispose de deux modalités d'administration dont une, la fidaxomicine pulsée, correspond aux recommandations internationales.

Voilà comment je vois les choses.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci, Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT. - Je vais donner le point de vue du clinicien. Il va y avoir beaucoup de redites par rapport à ce qui a été dit, donc je vais essayer d'être synthétique. La demande du laboratoire est de faire entrer un nouveau schéma posologique comme référence avec le même niveau de validation que le schéma classique qui date de 2011. Je ne reviens pas sur la pathologie et sur les modalités thérapeutiques qui ont déjà été données par Jean-Pierre Bru. Pour cela, le laboratoire se fonde sur une étude qui a été publiée en 2018 et qui n'est pas complètement entrée dans les mœurs, malgré sa publication qui est maintenant ancienne, ni dans la pratique clinique.

Cette étude, pour valoriser ce nouveau schéma par rapport à l'ancien, n'est pas conçue pour répondre à la question que l'on se pose, en ce sens qu'elle ne compare pas deux schémas posologiques différents de fidaxomicine. Elle ne compare pas le schéma pulsé par rapport au schéma standard, mais elle compare le schéma pulsé à un schéma standard de vancomycine, dont on savait déjà qu'il faisait moins bien que la fidaxomicine en termes de récurrence, et selon un schéma qui lui-même n'est pas pulsé alors qu'on sait qu'on aurait pu proposer également la vancomycine pulsée, même s'il n'y a pas de démonstration probante de sa supériorité par rapport à la vancomycine non pulsée.

Cela étant dit, quand on regarde l'étude elle-même, on s'aperçoit que c'est la première étude à ma connaissance qui montre qu'il y a un bénéfice en traitement d'attaque du traitement par fidaxomicine par rapport à la vancomycine. On savait déjà qu'il y avait moins de récurrences avec la fidaxomicine, mais en traitement de première intention, on n'avait pas cette notion. On

pourrait donc se dire sur cette donnée — c'est 70 % versus 55 % de mémoire, c'est significatif — qu'il y a effectivement un bénéfice au moins immédiat à utiliser ce nouveau schéma par rapport au schéma standard.

Toutefois, je suis très réservé quand je regarde les données de l'étude pour plusieurs raisons. La première est que cette étude s'intéresse à une population quand même très particulière qui est, j'allais dire, centrée sur les gens âgés, mais je fais une nuance puisqu'elle est centrée sur les plus de 60 ans, mais surtout, manifestement une population très multipathologique puisque sur les 350 patients qui ont été inclus, trois mois après, il y en avait déjà 69 qui étaient décédés. Cela correspond donc à une population qui certainement ne correspond pas du tout à la population habituelle qu'on traite pour des colites à Clostridium. C'est la première chose.

La deuxième chose, c'est que finalement la population est très majoritairement naïve, puisqu'il n'y a que 15 % de patients qui ont déjà été traités qui sont en récidive et finalement, on aurait eu envie d'appliquer ce schéma plutôt aux patients récidivants qu'aux patients en première intention. Il y a donc une réserve sur la population et la transposabilité des résultats.

La deuxième réserve que je fais, c'est que c'est une étude qui a été réalisée en ouvert avec finalement des critères d'évaluation qui ne sont pas du tout précisés. Ce dossier n'est pas facile à lire, il y a des éléments dans tous les sens, il est difficile de retrouver les informations et il y a des informations parfois contradictoires notamment sur la présence ou non de la toxine au moment du diagnostic. Je n'ai pas réussi à être sûr que tous les patients avaient effectivement la démonstration de la présence de la toxine du Clostridium quand ils sont entrés dans l'étude, mais bon. Tout cela pour dire que c'est une étude en ouvert avec des critères d'évaluation qui semblent être laissés à l'appréciation du clinicien, sans critère très défini, en sachant que ces critères d'évaluation du bénéfice clinique ont parfois été évalués par téléphone et non pas au cours d'une consultation où le patient a été vu et analysé.

Le critère d'évaluation me paraît assez faible, personnellement, dans une étude ouverte, et c'est pour cela que je pense que les résultats sont très discutables.

Par ailleurs, le dernier point que je relève est qu'il y a eu un arrêt du traitement dans 22 % des cas dans le groupe fidaxomicine, ce qui est beaucoup plus important que dans le groupe vancomycine. Je n'ai plus le chiffre en tête dans le groupe vancomycine, mais c'est vraiment beaucoup moins. C'est 8 % dans le groupe vancomycine contre 22 % dans le groupe fidaxomicine. C'est probablement la complexité et la durée du schéma qui expliquent ces arrêts de traitement intempestifs.

Pour conclure, à mon avis, il n'y a pas de certitude d'un bénéfice supplémentaire apporté par les éléments du dossier en faveur du schéma nouveau dit pulsé par rapport au schéma classique. En revanche, il y a une complexification de la prise qui entraîne une moins bonne adhérence. J'ai du mal à valoriser ce schéma. Je ne vois pas d'élément très objectif, définitif, qui permette de le valoriser. J'avais plutôt tendance à recommander un SMR insuffisant. Probablement qu'il peut être utilisé en recours dans une population particulière récidivante, mais en première intention, cela ne me paraît pas fondé.

M. le Pr COCHAT, Président. - Ok. C'est sûr que l'argumentaire donné par Jean-Pierre semble tout à fait cohérent, mais que les résultats ne sont pas là. Il va être difficile de valoriser.

M. le Dr BRU.- Je suis totalement d'accord avec ce qui a été dit. C'est-à-dire que ce travail ne permet pas de dire du tout que l'administration prolongée pulsée fait mieux que l'administration classique. Je suis totalement d'accord avec cela et totalement d'accord pour dire que ce n'est pas du tout un schéma à utiliser en première intention dans le traitement des infections à *Clostridium difficile*. Je suis totalement d'accord avec tout cela.

Sur la population qui a été traitée, justement, elle a été choisie pour être celle qui représente le mieux les populations avec un haut risque de récurrence, c'est-à-dire les sujets âgés avec comorbidités multiples. C'est un choix de design de l'étude de ne pas choisir l'infection à *Clostridium difficile* chez le sujet jeune, donc oui, cet essai a été désigné pour s'intéresser à une population à fort risque de récurrence et c'est probablement sur celle-là que l'on a le plus de récurrences. On ne sait pas trop comment les traiter. C'est un fléau, la récurrence.

Je suis d'accord avec ce qu'a dit Hugues parce que non, cet essai ne permet pas de dire que la forme prolongée-pulsée permet de faire mieux, mais en l'occurrence, probablement qu'elle ne fait pas moins bien. On a des résultats qui sont dans le range attendu avec la fidaxomicine versus la vancomycine.

Ce qu'on peut dire, c'est qu'on ne prend pas de risque à faire un schéma prolongé pulsé par rapport à un schéma standard et que lui doit être positionné. Quand on ne sait plus trop quoi faire parce qu'on en est à deux ou trois récurrences et qu'on n'en peut plus, est-ce qu'on va faire une transplantation de microbiote ou est-ce qu'on tente un schéma prolongé pulsé dont, je suis totalement d'accord, on ne sait pas dire ?

Est-ce qu'on veut dire que le schéma prolongé pulsé fait mieux ou apporte quelque chose par rapport au schéma standard ? La réponse, c'est qu'on ne sait pas, mais est-ce que le schéma prolongé-pulsé comparé aux autres schémas — c'est-à-dire la vancomycine — fait mieux ? La réponse, je crois, est clairement oui. Je ne vois pas de travers majeur à l'essai clinique, la population a été sélectionnée sur des objectifs de risque de récurrence.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ton message est que ce schéma a réellement une place complémentaire par rapport aux autres.

M. le Dr BRU.- Oui, c'est cela, et en accord avec les recommandations actuelles, en l'état actuel de la connaissance. En tout cas, on ne fait pas prendre de risque aux malades en faisant ce schéma là. Voilà ce qu'on peut retenir des données à la fois de l'essai EXTEND et du papier espagnol récent, qui est un beau papier, certes rétrospectif, etc., mais qui montre une différence non significative, et en tout cas pas en défaveur du schéma pulsé dans le traitement des infections à *Clostridium difficile*. Voilà comment je vois les choses. On ne fait pas prendre de risque au malade.

M. le Pr COCHAT, Président.- Message reçu, et tout à fait understandable dans le cadre d'une antibiothérapie.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Si on est dans le cadre de la demande de remboursement, ce schéma risque de s'imposer dans la population tout-venant et avec un risque potentiel au contraire, vu l'adhérence qui est quand même sensiblement diminuée, de moins bon contrôle de l'infection dans la population tout-venant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais ce sont des décisions de stratégie antibiotique qui passeront toujours par un comité d'experts.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Non, les traitements du *Clostridium difficile*, c'est vraiment de la pratique courante et malheureusement on en voit beaucoup, y compris, ce qu'on ne sait pas forcément, des *Clostridium* communautaires. Non, c'est de la pathologie courante traitée de façon tout à fait habituelle par tout médecin, donc il n'y a pas de réflexion. J'ai peur qu'un schéma complexe, s'il devient le schéma de référence pour cette molécule soit vecteur de risque de traitement insuffisant sur l'ensemble de la population.

Après, concernant le fait que ces schémas un peu expérimentaux — puisque nous n'avons pas de data — puissent être donnés en cas de récurrence où on est tout le temps enquiquiné et avant d'arriver à la transplantation fécale qui marche mais qui est quand même un saut de chemin, on bricole et on essaie une, deux ou trois lignes de traitement classique avec souvent des modalités un peu artisanales, et le schéma pulsé, par exemple pour la vancomycine, se fait en pratique clinique, c'est vrai, et il n'y a pas de démonstration non plus d'un bénéfice.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ni d'une moins bonne efficacité.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ni d'une moins bonne efficacité, mais il y a des incertitudes.

M. DIATTA, pour la HAS.- Hugues, je pense que ce que tu dis va à l'encontre de la stratégie d'antibiothérapie puisque les recommandations actuelles sont de privilégier les schémas courts. Aujourd'hui, dans toutes les stratégies d'antibiothérapie, le schéma court est toujours privilégié. La HAS a émis des recommandations en ce sens récemment, d'ailleurs. Le schéma validé pour la fidaxomicine, qui d'ailleurs lui a valu un SMR important et une ASMR de niveau III ainsi qu'une ISP, reposait effectivement sur une étude qui a démontré la supériorité de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine, mais pas en termes de guérison clinique, parce qu'en termes de guérison clinique, c'était équivalent sur l'infection à J10 après le traitement.

En fait, la problématique de la vancomycine, comme l'a soulevé Jean-Pierre Bru, ce sont les récurrences qui sont très fréquentes, de l'ordre de 25 % à 30 % dans les essais cliniques. Là, l'essai clinique a montré, dans une analyse secondaire de supériorité, lorsque la non-infériorité est démontrée, une supériorité de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine.

Aujourd'hui, le schéma standard validé est le schéma de 10 jours qui a démontré sa supériorité par rapport à la vancomycine, mais l'intérêt de ce nouveau schéma qui nous est proposé, c'est que c'est la première fois qu'on a un dossier avec une validation AMM avec ce schéma pulsé qui cohabite actuellement avec le schéma court de 10 jours pour la vancomycine. La vancomycine, on l'utilise avec ce schéma, mais on n'a pas d'essai clinique ni d'AMM avec ce nouveau schéma.

Là, nous avons un dossier qui nous permet quand même de dire que la fidaxomicine fait mieux que la vancomycine en schéma court et que le nouveau schéma pulsé fait mieux aussi que la vancomycine en schéma court. En fait, les deux schémas qui sont proposés ont au moins démontré leur supériorité par rapport à la stratégie de référence qui était utilisée jusque-là.

C'est le seul élément, mais effectivement, dans la stratégie, il faut absolument restreindre ce schéma lorsqu'on ne peut pas utiliser le schéma court de 10 jours.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, cela me paraît cohérent. Cela fait une option supplémentaire, avec des précautions qui sont dans les recommandations qu'on a déjà données.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Sans démonstration puisque dans l'essai, avec toutes les réserves que j'ai mentionnées, il n'y a que 15 % des patients qui étaient en récurrence, donc qui correspondent à la population pour laquelle on voudrait le restreindre, donc on est encore dans l'incertitude, même si probablement que c'est effectivement là sa place. Je rejoins tout à fait Jean-Pierre Bru, c'est tout à fait la place de ce type de schéma, mais sans démonstration.

M. DIATTA, pour la HAS.- Oui, mais nous sommes d'accord. Ce que nous regrettons dans ce schéma d'étude, et d'ailleurs nous en avons discuté, c'est qu'avoir un schéma fidaxomicine 10 jours nous permettrait au moins de montrer la supériorité de ce schéma pulsé chez les patients qui ont vraiment un risque élevé de récurrence. C'est vraiment la principale limite de cette étude.

Après, pour la valeur thérapeutique du médicament, je pense que cet essai ne remet pas en cause l'évaluation précédente qui a été faite par la commission, puisqu'il apporte une information supplémentaire sur l'efficacité de la molécule dans le même sens que ce qui a été observé précédemment, mais je suis d'accord qu'il n'y a pas beaucoup de récurrences dans l'essai.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Cela ne remet pas en cause l'efficacité de la fidaxomicine.

M. DIATTA, pour la HAS.- Cela ne la remet pas en cause.

M. le Pr COCHAT, Président.- Notre idée était de le valider, de mettre la même évaluation qu'à la fidaxomicine « classique » et de préciser dans la stratégie thérapeutique que c'est un traitement qui vient après le traitement court chez les sujets à risque.

M. DIATTA, pour la HAS.- En réalité, ce dossier n'est pas un dossier de SMR et d'ASMR. C'est plutôt un dossier de stratégie thérapeutique. Il faut effectivement, dans la stratégie thérapeutique, préciser comme le disent les recommandations que ce schéma doit être utilisé en dernier recours chez les sujets à risque de récurrence selon les recommandations.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est embêtant, et j'insiste parce qu'il faut que nous ayons tous les éléments en main pour en décider, mais nous n'avons aucune démonstration de l'efficacité de ce nouveau schéma chez des gens qui auraient été prétraités par la fidaxomicine selon le schéma classique. Finalement, c'est un peu la place qu'on s'appête à lui réserver.

M. DIATTA, pour la HAS.- Non, ce ne sont pas des patients prétraités par la fidaxomicine, Hugues. Ce sont vraiment des patients à risque. Ce ne sont pas des prétraités par la fidaxomicine ni la vancomycine, l'AMM. C'est plutôt un schéma qui va être réservé aux sujets à risque de récurrence. Cela peut être par exemple des sujets âgés.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est ce que tu proposais dans la stratégie thérapeutique de le réserver aux patients prétraités, ou est-ce que je me trompe ? C'est ce que tu as dit. Non ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Non, regarde les recommandations, c'est chez des patients à risque de récurrence. Ils peuvent ne pas être prétraités par la vancomycine ou par la fidaxomicine.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'avais cru que tu disais qu'on le réservait à cette population.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'avais compris aussi, Thierno, que c'était chez des patients qui avaient déjà antérieurement reçu un traitement « court », mais qui, du fait qu'ils étaient à risque, pouvaient justifier en deuxième intention un traitement comme cela.

M. DIATTA, pour la HAS.- Non, ils peuvent être dedans. Je parle sous le contrôle de Jean-Pierre Bru, mais pour moi, ce sont les facteurs de risque.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faut définir ce qu'est le haut risque.

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est défini. Regardez la slide.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le risque est défini.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce sont les recommandations européennes qui définissent un haut risque de récurrence. Ce sont notamment les sujets âgés de 65 ans ou plus, ceux qui ont eu une hospitalisation dans les trois mois précédents l'épisode d'infection, l'utilisation d'antibiotique non spécifique à *Clostridium* en continu, ou encore l'utilisation d'IPP pendant ou après le diagnostic d'infection à *Clostridium*.

Ceux-là sont considérés comme des patients à risque de récidiver, et donc en première intention, on positionne le schéma fidaxomicine prolongée-pulsée, et en seconde intention l'ajout du bezlotoxumab, un anticorps, en plus de la prise en charge standard. Il y a également la possibilité de l'utiliser selon les recommandations, lors d'une récurrence de l'infection à *Clostridium difficile*, bien que ce soit un second choix. Effectivement, le traitement standard pour un premier épisode à *Clostridium* chez les patients non à risque reste la fidaxomicine en schéma court ou la vancomycine à schéma court, en sachant que la vancomycine est un peu plus toxique et que la fidaxomicine a l'intérêt de cibler spécifiquement le germe *Clostridium difficile*, avec donc un impact écologique beaucoup plus contrôlé.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ajoute que les recommandations nord-américaines ne recommandent pas le schéma pulsé, en tout cas celles des gastroentérologues.

M. le Dr BRU.- Je suis d'accord avec tout ce qui est dit. C'est-à-dire qu'on ne sait pas trop ce qu'on fait. Ce qu'il y a, c'est que ce schéma ne mérite pas. Voilà ce que l'on peut dire. Dans les situations de récurrence, personne ne va se lancer sur un schéma comme cela en première intention. Je n'y crois pas du tout. Les cliniciens ne vont pas se dire « on va faire un truc un jour sur deux pendant 25 jours ». Personne ne va faire cela en première intention.

C'est quand on est désespéré comme cela qu'on fait du pulsé, que ce soit la vancomycine ou éventuellement la fidaxomicine. Je crois qu'il n'y a pas de risque de sur-usage de la fidaxomicine pulsée. Personnellement, je n'y crois pas du tout. On ne va pas se hasarder à faire des trucs comme cela. Les cliniciens ne vont pas se hasarder à faire des trucs comme cela.

Pour l'instant, la fidaxomicine telle que dans le schéma qui est là va probablement faire l'objet d'un positionnement des recommandations, ce qui n'est pas actuellement vraiment le cas dans les recommandations européennes. On sait que ce schéma amène un bénéfice par rapport à la vancomycine, qui est probablement identique à la fidaxomicine 10 jours avec des restrictions d'observance thérapeutique qui ont été dites par Hugues, mais je pense que personne ne va se hasarder à faire cela s'il n'est pas désespéré. Je dirais cela ainsi. Voilà comment je vois les choses.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai une question, Jean-Pierre. Peut-on anticiper des complications bactériologiques spécifiques avec ces traitements ou pas ? Peut-on anticiper un déséquilibre plus marqué ?

M. le Dr BRU.- Pour l'instant, c'est plutôt ce qu'on espère. C'est-à-dire que l'idée sur la vancomycine ou la fidaxomicine pulsée, c'est de dire qu'on casse moins le microbiote. Pour ce qui est de la fidaxomicine, on a en plus un spectre encore plus étroit.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, j'ai entendu, c'était ton argumentaire initial et je l'ai trouvé très bon, mais est-ce qu'on a des données de suivi bactériologique en ce sens ?

M. le Dr BRU.- Non. Il y a un essai in vitro sur un modèle d'intestin humanisé. C'est un modèle, mais ils avaient testé plusieurs schémas et il montre que c'est ce schéma de fidaxomicine pulsée qui correspondait le mieux à l'éradication du *Clostridium difficile* et à un moindre impact sur le microbiote. Non, nous n'avons pas plus. Nous ne pouvons plus nous reposer sur des données solides, Pierre.

Je ne défends pas le pulsé pour le pulsé. Cela reste un truc qui n'est pas démontré, je suis totalement d'accord.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est une stratégie alternative qui n'est pas démontrée meilleure mais qui n'est pas démontrée moins bonne non plus, donc elle semble avoir sa place.

M. le Dr BRU.- Voilà, elle semble avoir sa place dans des situations complexes. Nous verrons après, si nous avons plus de données, si cela le montre ou pas et nous verrons ce qu'on en fait, mais pour l'instant, cela peut rester à disposition. Voilà mon avis.

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est plus pour Hugues mais par rapport à la vancomycine pulsée, nous n'avons pas de données et je pense que l'usage de la vancomycine pulsée est plus délétère, puisqu'il y a le risque de l'impact sur le microbiote avec notamment les entérocoques. Ça, c'est connu. Jean-Pierre Bru peut le dire.

M. le Pr COCHAT, Président.- La vancomycine pulsée ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Non, la vancomycine de manière générale, son usage dans les infections.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ma question, c'est sur la vancomycine pulsée.

M. DIATTA, pour la HAS.- On n'a pas de données. On n'a pas d'AMM, d'ailleurs. On n'a même pas d'AMM de la vancomycine en pulsé. Là, nous avons au moins une AMM. Pour la vancomycine, on ne l'a pas, et son usage est plus délétère sur le microbiote intestinal, sur les entérocoques notamment, par rapport à la fidaxomicine qui a un spectre très étroit. C'est pour cette raison que la commission avait valorisé cet antibiotique lorsque nous l'avions vu en 2013, je pense.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que nous votions. La proposition est de maintenir l'évaluation. Nous votons sur le maintien ou non de l'évaluation qui avait été faite pour la forme non pulsée, c'est-à-dire un SMR important, une ASMR III et un ~~60~~, et ensuite de préciser la stratégie thérapeutique en fonction de ce que nous venons de dire. Je n'aurais pas dû dire cela en présence de Jean-Pierre.

M. le Dr BRU.- Je me retire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. C'est ton passé dans la CT qui m'a induit en erreur. Merci pour ta présentation et tes réponses à nos questions.

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

M. le Pr COCHAT, Président.- Désolé pour cette erreur.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'ai une question pour le maintien, qui me semble logique. L'ASMR était de niveau III en 2012. Est-ce que ce serait une ASMR III versus l'historicité ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, c'est dans la stratégie.

M. DIATTA, pour la HAS.- Le comparateur était le bon. C'était la vancomycine à l'époque.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- On ne peut pas mettre une ASMR V compte tenu de la stratégie existante ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Ce qui est compliqué pour ce dossier, c'est que c'est le même médicament. On évalue deux schémas du même antibiotique, ce qui n'est pas classique. On évalue que la stratégie, le schéma 10 jours versus un schéma pulsé.

Un chef de projet, pour la HAS.- Avec une quantité similaire administrée dans les deux schémas.

M. DIATTA, pour la HAS.- Et le même comparateur dans les deux schémas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce que tu dis n'est pas une mauvaise idée, Serge, mais ce n'est pas choquant non plus.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pour que je comprenne bien les enjeux du vote, sur quoi votons-nous exactement ? Nous ne réévaluons pas la précédente évaluation qui est acquise. Là, nous votons un nouveau schéma posologique. Pouvez-vous repréciser cela ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous ne votons que la stratégie.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Et donc, quelle est la stratégie ?

M. le Pr COCHAT, Président.- La stratégie, c'est de laisser une place aussi au traitement pulsé mais dans des indications précises qui sont les sujets considérés comme à risque, et pas en première intention. On peut ajouter « sur avis d'expert », mais cela va un peu contre ce que dit Hugues, puisque beaucoup de gens sont amenés à traiter. Non, si nous mettons déjà que ce sont les sujets à risque et que ce n'est pas en première intention, c'est déjà pas mal.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Cela me gêne parce que c'est logique, mais ce n'est pas démontré.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Pourquoi pas en première intention ? Je ne comprends pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas de logique à le faire en première intention.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Si, il y a une logique à le faire en première intention chez les sujets à risque. C'est que cela diminue les récurrences de façon beaucoup plus importante que la vancomycine.

(M. le Pr Pierre Cochat quitte la séance. La présidence est assurée par M. le Pr Michel Clanet.)

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ça, c'est le schéma classique, c'est clair, c'est validé depuis dix ans.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Non, ce n'est pas le schéma classique.

M. DIATTA, pour la HAS.- Le schéma classique diminue déjà les récurrences. Cela a été prouvé avec la même quantité d'effet. Le bénéfice du schéma classique versus vancomycine, c'est la réduction de la récurrence. Ce n'est pas la guérison de l'infection. Le bénéfice de ce schéma pulsé, c'est aussi la réduction de la récurrence, mais pas la réduction de la guérison. D'ailleurs, c'est pour cela que vous avez « non significatif à J12 », parce que quand vous regardez la guérison à J12, c'est équivalent. Par contre, le problème de la vancomycine, ce sont les récurrences très fréquentes, de l'ordre de 25 % à 30 %.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- C'est pour cela que la fidaxomicine, quel que soit son schéma, fait mieux que la vancomycine, et que dans les recommandations ce sera la fidaxomicine en première intention et que le schéma pulsé chez les sujets à risque peut être en première intention.

Dans notre avis, en l'état actuel de ce dont nous disposons, nous ne pouvons donc pas ne le restreindre qu'aux récurrences. Nous n'avons pas de données pour le dire. Nous avons plutôt des

données inverses puisque cela fait mieux que la vancomycine, qui est recommandée en première intention.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faut prendre la définition que vous avez donnée tout à l'heure.

M. DIATTA, pour la HAS.- Exactement. Nous avons une définition des recommandations. C'est vrai que quand on est en schéma court et en schéma long, si le schéma long ne fait pas mieux que le schéma court, on privilégie le schéma court et on réserve le schéma long aux situations où le schéma court n'est pas approprié. C'est cela, la recommandation.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, mais ce n'est pas démontré.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- C'est la recommandation, mais dans le cas des sujets très à risque, et je pense en particulier aux sujets âgés institutionnalisés qui malheureusement sont souvent atteints par ce problème, je ne suis pas sûre que dans ce cas-là on ne puisse pas utiliser le schéma pulsé en institution en première intention. C'est juste cela que je dis.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- C'est ce que disent les recommandations.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Il y a même « high risk of recurrence » avec fidaxomicine en premier.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Oui mais là ce n'est pas le schéma pulsé. On est d'accord ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ils disent « considérer le schéma pulsé ».

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Moi, je ne vois pas le schéma pulsé dans ce qui est recommandé.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Il y a deux petites étoiles, pour lesquelles il est marqué « consider extended », donc c'est soit le schéma classique, soit le schéma extended en première intention pour le haut risque de récurrence.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- D'accord, donc nous ne pouvons pas dire dans notre avis que nous ne le mettons pas en première intention.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, on est bien d'accord.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Pierre a dit le contraire. C'est pour cela que je ne comprenais plus.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il est parti, donc je ne veux pas parler pour lui. Je pense qu'il faut prendre cette définition des recommandations, qui permet effectivement de cibler une population particulière même si, comme je l'entends de la part de Hugues, nous n'avons pas toutes les données pour le dire. Nous avons quand même des recommandations sur lesquelles nous pouvons nous appuyer.

Nous votons l'alignement avec une réduction du périmètre dans le périmètre que l'on vient d'envisager, c'est-à-dire les patients à haut risque tels qu'ils sont définis là, si cela vous convient.

M. DIATTA, pour la HAS.- J'ai juste une précision, Michel. Vous pouvez voter le maintien ou non des conclusions précédentes. Est-ce que ce nouveau schéma change cette évaluation précédente, oui ou non ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, c'est bien ce que je pensais, c'est-à-dire de voter pour ou contre le maintien, mais dans le contexte où en même temps on est dans une stratégie de restriction du périmètre. Nous sommes d'accord ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Exactement et nous préciserons dans la stratégie la restriction du périmètre pour ce nouveau schéma conformément aux recommandations.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous le ferons relire à Hugues, bien entendu, pour avoir son avis. Es-tu d'accord, Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'avoue que je suis très partagé parce qu'il y a ces recommandations qui ont incontestablement une logique, mais qui ne reposent sur aucune donnée probante, et c'est un peu gênant pour notre rôle qui n'est pas seulement de faire des recommandations de bonne pratique clinique, mais qui est d'une évaluation du médicament et du bien-fondé de ces demandes. J'avoue que je suis gêné. Clairement, en tant que clinicien, moi aussi il m'arrive de bricoler, mais faut-il valider des bricolages ? Je me pose la question, vraiment.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous votons et chacun donne son avis sur le sujet.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Nous votons pour ou contre le maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Il y a 15 voix favorables et 4 défavorables.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous partons donc sur le maintien avec la stratégie et la définition des patients à haut risque, donc merci, et nous n'adoptons pas sur table.