



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 avril 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. REZZAYO - Examen – Inscription

(M. le Dr Olivier Paccoud rejoint la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Monsieur Paccoud, d'accepter d'évaluer avec nous le dossier de REZZAYO. Notre chef de projet présentera le dossier, puis nous vous donnerons la parole. Vous êtes notre expert externe. Ensuite, nous avons deux rapporteurs internes qui sont Élisabeth Aslangul et Séverine Ansart.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la spécialité REZZAYO. Il s'agit d'un antifongique qui a une indication dans le traitement de la candidose invasive chez l'adulte. Il s'administre par voie IV avec une dose de charge à 400 milligrammes J1, puis à 200 milligrammes à J8 en dose de maintien, puis éventuellement des doses supplémentaires de maintien toutes les semaines jusqu'à ce que la culture se négative.

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des collectivités. Le produit a eu une AMM en décembre 2023. Pour rappel, vous avez refusé l'accès précoce pré-AMM en 2023. Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie, et un intérêt de santé publique pour cet examen.

Je fais un bref rappel sur l'accès précoce. Il s'agissait d'une demande dans le traitement des patients adultes atteints de candidose invasive ou de candidémie dont l'abord veineux est difficile. Vous avez considéré que la maladie était grave, rare et invalidante, mais qu'il existait des traitements appropriés, notamment les échinocandines, le voriconazole et l'amphotéricine B et donc que la mise en œuvre du traitement pouvait être différée. Vous avez considéré que ce médicament n'était pas présumé innovant, puisqu'il s'agissait d'un dérivé de l'anidulafungine (ECALTA) et que les données cliniques ne permettaient pas de conclure sur l'intérêt du traitement dans la population la plus susceptible de recevoir ce traitement, à savoir les patients avec une infection sévère, avec une atteinte endocardique ou autre.

Concernant la stratégie, dès qu'il y a suspicion d'une candidose invasive, il y a une mise sous traitement, même en l'absence de résultat sur les cultures, et une adaptation sera faite par la suite. Quatre approches existent dans la prise en charge de la candidose : une approche prophylactique, préemptive, empirique ou curative. Le choix du traitement dépend de la combinaison des facteurs de risque et des données cliniques et paracliniques qui permettent d'identifier les patients à haut risque de candidose invasive.

Le dossier repose principalement sur une étude pivotale de phase 3, l'étude ReSTORE. Le laboratoire a déposé également l'étude STRIVE, qui est une étude de recherche de dose avec un objectif de tolérance et de pharmacocinétique. Dans ce dossier, en plus des données qui avaient été déposées lors de la demande d'accès précoce, le laboratoire a déposé une analyse groupée des deux études ReSTORE et STRIVE, puisque les méthodologies des deux études étaient semblables.

Je reviens rapidement sur l'étude ReSTORE, qui sera davantage détaillée par notre expert. ReSTORE est une étude de phase 3 de non-infériorité qui se comparait à la caspofungine chez des patients avec un diagnostic mycologique confirmé de moins de 96 heures précédant la randomisation, et avec au moins un signe clinique systémique compatible avec une candidémie ou une candidose invasive.

L'étude a analysé deux critères principaux qui répondaient aux exigences des autorités réglementaires américaine et européenne, la réponse globale à J14 pour l'EMA et la mortalité toutes causes confondues à J30 pour la FDA. Dans ces deux critères, la rezafungine a démontré sa non-infériorité par rapport à la caspofungine.

Les autres critères secondaires étaient de nature exploratoire. La qualité de vie n'a pas été explorée dans cette étude. La tolérance montre, comme événements indésirables parmi les plus fréquents, la fièvre, la diarrhée et l'hypokaliémie, ainsi qu'une atteinte hépatique avec une élévation des enzymes hépatiques.

Voici quelques points de discussion, mais nous pourrions revenir davantage là-dessus. Selon le protocole, il était prévu un seuil de non-infériorité à 20 %. C'est-à-dire qu'on accepte un risque de perte d'efficacité jusqu'à 20 % sur le critère de réponse globale à J14. La supériorité n'a pas été démontrée par rapport à la caspofungine. Il n'a pas non plus été démontré une réduction plus rapide de la charge fongique sous rezafungine. Les données étaient limitées quant à la transposabilité des résultats dans la population d'intérêt et susceptible de recevoir la rezafungine, puisque l'étude a exclu les patients insuffisants hépatiques ou avec infection complexe. Les candidoses invasives représentent 30 % des patients inclus dans l'étude. Il y avait peu de patients neutropéniques ou sévères. Parmi les espèces isolées, l'espèce *Candida albicans* était la plus fréquemment isolée. Il n'y avait pas de données sur les échecs et résistances.

J'en termine là sur ma présentation et je passe la parole au Docteur Paccoud.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Docteur Paccoud, c'est à vous.

M. le Dr PACCOD.- Je vais revenir très rapidement sur les candidémies et candidoses invasives. On a quand même des données du CNR à Pasteur. La candidémie est la première cause d'infection fongique invasive. C'est environ 50 % de toutes les infections fongiques invasives. La candidémie, c'est vraiment la mise en évidence de levure dans les hémocultures, alors que les candidoses invasives englobent toutes les localisations profondes de *Candida* qui peuvent soit apparaître de façon isolée ou soit compliquant une candidémie. Cela survient surtout sur terrain de comorbidités, avec les hémopathies malignes, les cancers solides ou en post-chirurgie.

La mortalité globale dans les données françaises, c'est quand même 36 % de décès à 1 mois et 48 % à 3 mois. Dans la prise en charge thérapeutique usuelle, pour résumer un peu ce qui a été dit, on fait toujours une échinocandine en traitement intraveineux initial, en probabiliste, et après on va le garder pendant au moins 5 à 7 jours, avec un relais per os possible le plus souvent par fluconazole si la sensibilité le permet, à condition que le patient soit stable, que toutes les hémocultures de contrôle soit négatives. Après, la sensibilité des espèces de *Candida* va surtout dépendre de l'espèce. On peut prédire que si c'est par exemple *Candida*

glabrata, on va avoir un profil de sensibilité réduite au fluconazole, auquel cas on sera obligé de trouver une alternative.

Pour les durées, dans la candidémie non compliquée, ce sera au minimum 14 jours après la première hémoculture négative, et c'est dans toutes les localisations profondes, donc les candidoses invasives, qu'on va avoir des traitements prolongés de plusieurs semaines, de 4 à 6 semaines pour chorioretinite et plutôt de 6 à 12 semaines pour l'endocardite. Après, pour les infections osseuses ou ostéoarticulaires, cela peut aller jusqu'à 12 mois, avec des prises en charge médicales, mais qui peuvent être aussi chirurgicales, et qui comprennent au minimum une ablation de matériel infecté, comme un cathéter. C'est dans la situation où on a une résistance ou la situation où on ne peut pas donner une alternative, comme par exemple le fluconazole, qu'on va maintenir un traitement par échinocandine pendant toute la durée du traitement.

La rezafungine est effectivement un analogue de l'anidulafungine, qui a une modification qui lui permet d'avoir une demi-vie prolongée. C'est la seule échinocandine qui a une administration possible hebdomadaire.

Sur les grands essais dont on a parlé, les ratios de candidémie et de candidose invasive, c'est à peu près ce que l'on retrouve en France aussi. C'est beaucoup plus difficile d'avoir une estimation de l'incidence des candidoses invasives, mais on pense que c'est à peu près 25 % à 30 % de toutes les infections à Candida. Pour les répartitions d'espèces, en tout cas sur les données françaises, c'est pareil, c'est 40 % à 50 % de Candida albicans et 25 % à 30 % de Candida glabrata. De la même façon, dans ces essais, on a 80 % des patients qui avaient, au moment de la fongémie, eu un cathéter périphérique ou central, et cela correspond à peu près à ce que l'on voit en vraie vie.

Sur les critères d'exclusion, il y a l'insuffisance hépatique sévère, qui nécessite quand même plus de 10 fois la normale de transaminases. Évidemment, pour ces formes de candidose invasive qui étaient exclues, c'est pour différentes raisons, je pense. En tout cas pour ce qui est du système nerveux central, de l'œil et des urines, c'est surtout parce que les échinocandines quelles qu'elles soient diffusent très mal dans ces sites-là, donc cela n'aurait jamais été un traitement de première intention. Après, il y avait les endocardites et les infections ostéoarticulaires sur matériel. Toute la difficulté dans l'évaluation, je pense, c'est qu'il n'y a pas de critère d'efficacité, en tout cas dans les 2-3 premières semaines, qui soient faciles à mettre en évidence. Ce sont donc des prises en charge complexes et ce sont des infections très rares.

En termes d'efficacité, les critères choisis par l'EMA et la FDA sont adaptés, parce qu'ils reflètent vraiment la gravité de ces infections et une mortalité précoce. Après, sur le seuil de non-infériorité de 20 %, j'ai revu un peu tous les grands essais sur Candida, et c'était des comparaisons entre les différentes échinocandines, donc caspofungine versus micafungine, ou échinocandine versus amphotéricine B liposomale, et il y a toujours des seuils de 15 % ou 20 %, pour les différentes infections fongiques. Pour l'aspergillose, on utilise plutôt 10 %.

Sur les effets indésirables, c'est ce qui a été dit sur les taux similaires dans les deux groupes.

En termes d'apport du traitement, ce qui ressort de ces deux grands essais, qui sont surtout ReSTORE et l'essai poolé avec les données de STRIVE, c'est qu'on a effectivement cette efficacité et cette tolérance similaires, et ce qui est mis en avant, c'est vraiment la simplification du schéma thérapeutique. Cela concerne évidemment les patients qui vont avoir un problème d'abord veineux, surtout que comme on le sait, pour tout ce qui est fongémies, elles surviennent souvent sur du matériel endovasculaire, donc des cathéters, qui peuvent être déjà mis en place parce qu'on a des problèmes d'abord veineux. Là où cela pourrait être potentiellement intéressant, c'est sur les traitements des formes qui nécessitent un traitement prolongé.

Sur toutes les analyses exploratoires, et cela ressort surtout dans les données poolées de STRIVE et de ReSTORE, on a, à J5, une clairance fongique plus rapide dans le groupe rezafungine par rapport à la caspofungine. C'est vrai qu'il y a le petit bémol que les doses de caspofungine utilisées sont celles qui sont utilisées habituellement en France dans tous les contextes, mais il y a peut-être un sous-dosage du comparateur. En tout cas, ce sont les doses qui répondent à l'AMM.

Ce qui pourrait expliquer cette différence, c'est que du fait de la dose de charge initiale, on a les taux maximaux de rezafungine qui sont atteints en 1 heure donc il pourrait peut-être y avoir un bénéfice en termes de clairance initiale. L'autre chose qui a été mise en avant par les auteurs de ReSTORE, c'est que sur les souches qui pourraient avoir une sensibilité diminuée aux échinocandines, le fait d'avoir cette dose de charge et des taux d'antifongique plus importants initialement, pourrait peut-être traiter certaines de ces infections. Dans l'étude ReSTORE, cela ne concernait que deux patients qui, en tout cas in vitro, avaient, sur les données de sensibilité aux antifongiques, un profil de sensibilité réduite. Après, bien sûr, ce ne sont pas du tout des données suffisantes.

Sur la population cible, ce serait principalement des sujets qui ont un problème d'abord veineux ou qui pourraient bénéficier d'une sortie d'hospitalisation plus précoce. C'est la deuxième chose qui a été évaluée dans les données post hoc de ReSTORE. Dans la sous-catégorie de patients qui étaient hospitalisés en soins intensifs, ils ont montré qu'il y aurait peut-être une différence en termes de réduction de la durée de séjour en soins intensifs, évidemment sur des données post hoc et pas du tout un essai dédié.

À mon sens, la population cible principale, ce serait vraiment les patients qui ne pourraient pas bénéficier d'un relais per os. Ce serait toutes les souches de Candida résistantes aux azolés, donc en premier lieu Candida glabrata, donc 20 % à 30 % des infections à Candida, ou alors les problèmes de contre-indication ou d'interaction médicamenteuse avec certains traitements antirejet d'une greffe d'organe solide, par exemple, où il y a des adaptations à faire sur les dosages des anticalcineurines, ou par exemple quelqu'un qui aurait un problème d'absorption. Au sein de ces personnes-là, ce serait surtout les personnes qui auraient une candidose invasive nécessitant un traitement prolongé.

Dans la stratégie thérapeutique globale, il y a les recommandations 2024 de la Société européenne de mycologie qui ont placé quand même la rezafungine en alternative de première intention de même niveau de preuve que les autres échinocandines. Le seul bénéfice certain, à mon sens, ce serait vraiment le problème d'abord veineux. Après, il n'y a qu'un bénéfice potentiel qui mériterait d'être exploré davantage sur la durée d'hospitalisation,

surtout sur les Candida de sensibilité aux échinocandines. De même, sur une analyse exploratoire de ReSTORE, il y avait, dans le sous-groupe de patients de plus de 65 ans, peut-être pour des raisons de problème d'abord veineux, un bénéfice sur la mortalité dans le critère de la FDA.

Évidemment, ces bénéfices potentiels seraient plus importants dans tout ce qui concerne les infections invasives plus que dans la candidémie.

Mme le Pr ANSART, membre de la CT.- Beaucoup de choses ont déjà été dites. Pour faire la synthèse de notre rapport, c'est en effet un dossier qui repose sur deux études de non-infériorité par rapport à la caspofungine. Il y a une étude de phase 3, ReSTORE, dont les résultats ont été largement présentés, et une phase 2, STRIVE, dont on a un peu discuté tout à l'heure, avec une recherche de dose en tout cas pour la rezafungine.

Dans l'étude de phase 3, il y a une non-infériorité de la rezafungine par rapport à la caspofungine sur les deux critères que sont la guérison globale à J14 et la mortalité toutes causes à J30. L'avantage de la molécule a été souligné en raison de sa longue demi-vie et donc de la réduction du nombre d'injections, et donc de son intérêt potentiel en cas de problème d'abord veineux, avec une tolérance qui a été présentée par le chef de projet. Dans le PUT, il a été souligné une augmentation de la phototoxicité avec la nécessité d'une protection adéquate qui était donc requise.

Les éléments que nous voulions mettre en avant ont aussi été mis en avant par le chef de projet, à savoir que parmi les souches de Candida, on a principalement du Candida albicans, et dans une moindre mesure du Candida glabrata. Les données d'efficacité clinique, on les a sur de l'albicans et dans une moindre mesure sur le glabrata, et pas sur les autres souches de Candida.

Comme cela a été rappelé, on n'a pas de données sur les endocardites infectieuses, sur l'atteinte du système nerveux central et les infections ostéoarticulaires.

Ce que nous voulions souligner aussi, c'est que dans ReSTORE, il y a moins de 10 % des patients qui étaient neutropéniques. C'était un critère d'exclusion dans STRIVE. Dans ReSTORE, ce n'était pas un critère d'exclusion, mais il y avait moins de 10 % de patients neutropéniques inclus. On n'a pas de données au-delà de 4 semaines dans cette étude.

Il y a la discussion par rapport au délai de négativité des hémocultures dans le groupe rezafungine. C'est vrai que dans l'étude ReSTORE, en tout cas, la différence n'est pas significative sur la clairance de négativité des hémocultures entre les deux groupes de traitement.

Je ne sais pas si tu voulais ajouter des choses, Élisabeth.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Non, c'est assez complet. La seule chose qu'on peut ajouter, mais je ne sais pas ce qu'on peut en faire, c'est ce que tu as trouvé dans un papier de mars 2024, où il semblerait qu'il y avait peut-être une toxicité neurologique, mais c'était chez l'animal. C'est la seule chose qui manque. Je pense que tout a été dit.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien, merci. Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci à nos experts. J'ai deux questions. Il y en a une qu'on va probablement pouvoir balayer rapidement parce que cela ne va pas impacter sur l'estimation de l'effet. C'est la marge de non-infériorité. Vous l'avez peut-être dit, c'est 20 %, mais c'est 20 % en absolu, donc si on prend 60 % d'événements dans le traitement comparateur moins 20 %, une perte potentielle de 30 % d'efficacité. C'est quand même important, je trouve. Je suis étonné qu'on accepte une marge de non-infériorité aussi importante.

L'estimation est plus étroite évidemment notamment sur les études poolées. Même si c'est du sous-groupe, c'est rapporté aussi dans la publication princeps, caspofungine marche mieux dans les populations jeunes et normorénales. Il y a probablement une colinéarité entre ces deux sous-populations. Quelles sont vos analyses ? Merci.

M. le Dr PACCOUD.- Oui, effectivement. Je ne sais pas si c'est un problème d'abord veineux pour le bénéfice chez les sujets âgés. Ce n'est pas décrit du tout, en termes d'explication physiopathologique, dans les papiers. Très honnêtement, je n'ai pas franchement d'explication quant à savoir pourquoi il y a ces différences dans ces sous-catégories d'âge, parce que dans la répartition des différentes espèces ce sont globalement les mêmes et il n'y avait pas d'autres caractéristiques différentes. Je n'ai pas d'explication.

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

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Moi aussi, le seuil de non-infériorité de 20 % m'avait perturbé. Sinon, il y a deux points dans les rapports que je ne comprenais pas bien. En ce qui concerne les événements indésirables, il y avait 10 % de pneumonies et 10 % de chocs septiques. Je suppose que c'était plus des événements cliniques que liés à la pathologie, mais je voudrais en être sûr. D'autre part, il y avait apparemment une analyse post hoc qui montrait qu'il y avait une diminution des séjours de soins intensifs de 5 jours. Je voulais savoir si c'était interprétable ou si c'était anecdotique.

M. le Dr PACCOUD.- Pour les effets indésirables, j'ai fait un peu la liste de tous les effets indésirables sévères et il y avait beaucoup de défaillances multiviscérales, de pneumopathies. Ce sont des sujets hospitalisés en réanimation qui font des complications autres. Sur les effets indésirables sévères liés au traitement, il y en avait en tout 5 dans les deux groupes. C'était des réactions aux perfusions de placebo pour le groupe rezafungine, et après, sinon, il y avait des hépatotoxicités pour la caspofungine. Après, je pense que les autres sont liés aux séjours en réanimation, par exemple.

Pour la diminution, c'est encore très préliminaire. C'est une étude qui n'est pas encore publiée. C'était une communication en congrès. Je pense qu'il faudrait des données sur les durées d'hospitalisation classiques, qui pourraient être plus bénéfiques. Je pense qu'il y a quand même pas mal de facteurs confondants. Je ne dirais pas que c'est assez solide pour le considérer.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Hugues Blondon ?

M. le Pr BLONDON, membre de la CT.- Y a-t-il un plan de développement prévu notamment pour les infections les plus sévères, les endocardites ?

M. le Dr PACCOUD.- Je ne l'ai pas vu passer. Il y a d'autres études en cours, mais plutôt sur l'utilisation de la rezafungine en prophylaxie des allogreffes. Après, c'est un peu ce que j'essayais de dire, c'est compliqué pour les endocardites. Ce sont quand même des infections qui sont très rares et où il y a forcément une discussion de prise en charge chirurgicale adjuvante. La négativation des hémocultures ne suffit pas du tout comme critère clinique. Même la mortalité peut être un peu liée aux embolies et à différentes localisations. C'est très difficile à évaluer.

Après, ce qu'on a, ce sont des cas isolés, des case reports d'efficacité de traitements suspensifs, et c'est un peu l'utilisation qu'on en a eue à Necker sur des demandes compassionnelles. C'est sur des traitements très prolongés où on essaie de faire du suspensif, finalement. Je n'ai pas la notion d'essai en cours spécifiquement dans les endocardites. Après, sur tout ce qui est neuroméningé, il n'y aura probablement pas d'évaluation, et pour les urines, pareil, parce que ce sont des produits qui ne diffusent pas, en tout cas pas bien, dans ces sites-là.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne vois pas d'autre question. Monsieur Paccoud, nous allons vous remercier et réfléchir à tous les arguments qui ont été soulevés pour évaluer ce médicament. Merci de votre participation. Bonne soirée.

(M. le Dr Olivier Paccoud quitte la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Élisabeth, vous voulez commenter ou ajouter quelque chose ?

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Je pense que tout a été dit. Le principal problème soulevé, c'est effectivement le pourcentage admis pour définir cette non-infériorité, qui est un pourcentage extrêmement élevé. Il y a aussi le fait que clairement, cela marche bien sur albicans, et on a moins de recul sur les autres types de souches, et puis cela a été utilisé dans des infections qui n'étaient pas des infections graves, d'organes, pour les raisons rappelées par l'expert, le Docteur Paccoud. C'est-à-dire que cela ne diffuse pas dans le système nerveux, donc sur tout ce qui est encéphalites et méningites, cela ne peut pas être utilisé, mais c'est une question de pharmacocinétique.

Il n'y a pas grand-chose de plus à dire. Je pense que le seul intérêt de ce produit, c'est effectivement le fait qu'on l'injecte à J1 et à J8 et qu'on arrivera, dans les indications retenues, à traiter les patients en évitant des perfusions quotidiennes. Pour moi, c'est cela. Je ne sais pas si ce résumé te convient, Séverine.

Mme le Pr ANSART, membre de la CT.- Oui, cela me convient. C'est d'ailleurs ce qui a été mis en avant par l'expert externe.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe, puis Serge ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- J'ai une question de retardataire. Pouvez-vous nous rappeler, peut-être plus tard, à la fin des discussions, notre vote ? Qu'allons-nous voter exactement ? C'est juste l'accès précoce ?

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Non, nous avons refusé l'accès précoce.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est un droit commun, mais nous allons y revenir, Jean-Christophe. C'est une bonne question. Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'ai une question pour les méthodologistes en général. Là, le seuil de non-infériorité de 20 %, je suppose que pour l'industriel, c'est pour limiter les effectifs. Alors quid de l'assertion suivante ? Je vais peut-être faire hurler. Si on dit écoutez, ce n'est pas si important que cela puisque sur le critère principal, on a trouvé 59 % versus 61 %, c'est-à-dire 2 % de différence, donc finalement ce n'est pas si important d'avoir choisi un seuil préalable à 20 % », est-ce une hérésie complète ou pas ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- En fait, il faut prendre la borne inférieure. Il faut prendre l'incertitude maximum et se dire qu'on est prêt à perdre, je crois, 10 % à 14 % d'efficacité, en préjugant d'une maniabilité supérieure.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est parce que l'intervalle de confiance te donne toutes les valeurs plausibles pour la différence eu égard à tes données. Si tu te limites à l'estimation ponctuelle, tu oublies l'incertitude qu'il y a autour de cette estimation. C'est pour cela qu'on se place à la borne de l'intervalle de confiance, puisqu'en fait, c'est la valeur qui suffit. Si cela marche pour la borne inférieure, cela va marcher pour tout l'intervalle de confiance, donc c'est cela qu'on veut. C'est une façon de tenir compte de l'incertitude que l'on a sur la démonstration. C'est tout.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Peut-on manipuler a posteriori et rétrécir l'intervalle de confiance ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- L'intervalle de confiance dépend de la variabilité de ton critère — ça, tu ne peux pas vraiment y toucher — ou du risque que tu as mis, de la probabilité de recouvrement. Là, il est à 95 %. Je ne vois pas trop ce qu'ils peuvent faire de plus pour le manipuler. Non, on ne peut rien faire. La seule chose qu'ils font, généralement, c'est de changer la borne. Là, non. Ce qui me frappe, c'est que vous n'avez pas dit comment ils l'ont choisi parce que normalement, c'est défini par rapport à l'effet versus placebo, et on prend une fraction de l'effet à démontrer par rapport au placebo. C'est cela qui me semble très élevé, avec 20 % dans cette situation.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- J'ai l'impression que ce n'est pas justifié. Dans le protocole de l'étude, je n'ai pas trouvé que cela avait été justifié.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Moi non plus. C'est plus l'absence de justification qui me pose question, indépendamment du fait que je trouve que plus ça va, plus c'est grand. On a vu ce matin 10 % et c'est souvent 10 %. Je trouve cela énorme, pour les patients, de perdre 20 % d'efficacité possiblement.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Thierno ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Nous avons discuté de la borne d'infériorité lors de l'examen du dossier dans le cadre de l'accès précoce. Effectivement, elle est élevée, parce que la borne communément utilisée pour les antifongiques est de 15 %. Pour les autres comparateurs, c'était 15 %. Cela a été discuté aussi parallèlement dans l'EPAR. Pourquoi ont-ils choisi 20 % ? Ils ont finalement accepté parce que s'ils appliquent la borne de 15 % qu'on utilise habituellement, on tombe avec la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 15, mais effectivement, ils ont souligné le fait que 20 %, cela reste une borne élevée.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Le chef de projet veut-il ajouter quelque chose et nous donner les éléments du vote ?

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ajoute quelques points complémentaires en allant très vite quand même. Sur la borne de l'intervalle de confiance, comme l'a dit Thiernot, cela a été discuté au niveau de l'AMM européenne, donc cela figure dans le rapport d'évaluation de l'EMA. Une des justifications avancées par le laboratoire est qu'ils avaient du mal à recruter des patients, puisque souvent, les patients ont une prophylaxie antifongique avant. C'est l'une des raisons qu'ils ont avancées, à prendre ou pas. Je vous rappelle aussi un point qui me semble important. La rezafungine est un dérivé de l'anidulafungine, donc ECALTA, et comme vous le voyez à l'écran, c'est juste une modification d'une chaîne moléculaire, ce qui permet d'augmenter le temps de demi-vie, et donc l'administration hebdomadaire et non quotidienne, comme pour l'ECALTA.

Il faut savoir aussi que vous avez évalué ECALTA à plusieurs reprises, chez l'adulte et chez l'enfant. Pour rappel, vous avez donné à ECALTA une ASMR V dans la prise en charge des patients non neutropéniques chez l'adulte et l'enfant, sans ISP, mais vous avez donné un SMR insuffisant chez les patients neutropéniques.

Il y a eu plusieurs demandes, d'abord chez les patients non neutropéniques puis chez les patients neutropéniques, et il est à noter que dans le dossier des patients neutropéniques, le laboratoire avait déposé une étude qui portait sur 21 patients neutropéniques. Vous avez octroyé un SMR insuffisant dans cette population alors que là, c'est une question qui s'est posée au Bureau de considérer la population neutropéniques, qui est une population à risque, puisque dans cette étude il y a environ 10 patients dans chaque groupe. C'est un point que nous voulions vous réexposer.

En complément de ce que je viens de dire, dans l'AMM qui est centralisée et européenne, il y a une mention spéciale dans « 4.4 : mises en garde spéciales et précautions d'emploi », que vous voyez à l'écran. Ils ont mis dans le libellé que l'efficacité de la rezafungine n'a été évaluée que chez un nombre limité de patients neutropéniques, donc l'AMM européenne souhaite des données complémentaires chez des patients neutropéniques pour confirmer l'AMM.

C'est tout ce que je voulais ajouter.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Le Bureau proposait un SMR important, une absence d'ISP et une ASMR V, mais la question que nous avons discutée également en Bureau était de savoir si non seulement il fallait exclure les patients neutropéniques, mais s'il fallait également exclure les patients sévères. J'avoue que j'ai une certaine difficulté à définir les patients

sévères, parce que ce ne sont pas tous les patients qui ont une candidose invasive. Peut-on définir clairement ce que sont les patients sévères ou pas ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Les patients sévères, ce sont les patients avec une infection complexe, d'atteinte du système nerveux central, d'endocardite, ostéoarticulaire.

M. le Pr BLONDON, membre de la CT.- Si on veut être rigoureux, ce sont les critères d'exclusion de l'étude. Non ?

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Oui, exactement.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pensez-vous qu'il faut faire un SMR insuffisant pour cette catégorie de patients ?

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Nous n'avons aucune réponse pour ces patients-là.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Nous n'avons pas de données chez eux.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous n'avons pas de données chez eux.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Non, et nous n'avons pas de données non plus chez les neutropéniques. C'est vrai que si on se calque sur ECALTA et que l'on considère la population non neutropénique et la population neutropénique, il faut deux votes. Cette molécule n'est pas efficace non pas sur les patients sévères, mais sur les infections d'organes, les infections graves, du système nerveux, ostéoarticulaires, et endocardiques. Il faut les exclure, mais est-ce que ce n'est pas dans l'AMM ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Non.

Un chef de projet, pour la HAS.- L'AMM a été donnée large pour la candidose invasive ou la candidémie. Ils ont souhaité avoir des données complémentaires pour consolider. En fait, ils se basent sur le fait que rezafungine est une molécule à peu près similaire à celle d'ECALTA, et donc qu'il n'y a pas de raison qu'elle ne fasse pas moins bien. C'est pour cela qu'ils ont donné une AMM large tout en souhaitant des données supplémentaires.

M. DIATTA, pour la HAS.- Michel, pour revenir sur la discussion en Bureau, je me demande si finalement c'est plutôt l'analogie avec l'anidulafungine qu'il faut faire, en sachant que l'anidulafungine n'a pas de preuves non plus dans ces infections graves. On avait des dossiers qui étaient aussi limités que celui-là.

Habituellement, pour les dossiers des antifongiques, on n'a pratiquement jamais de données dans les populations les plus graves, notamment les endocardites et les infections ostéoarticulaires. Par contre, sur la question de la neutropénie, nous avons toujours eu des indications spécifiques aux patients non neutropéniques et patients neutropéniques. Il faut peut-être discuter de donner un SMR suffisant ou non dans la neutropénie, par analogie avec ECALTA, pour lequel vous avez donné un SMR insuffisant récemment.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Si j'entends bien, Thierno, nous faisons un SMR insuffisant pour les patients neutropéniques. Parfait. Nous votons donc dans le cadre de l'AMM, sauf

pour les patients neutropéniques où nous faisons un SMR en miroir. Je rappelle que le Bureau proposait une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR V.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Pour l'indication de l'AMM, nous avons 22 voix pour l'absence d'ISP, 21 voix pour un SMR important et 1 voix pour un SMR modéré. Il y a 22 voix pour l'ASMR V. Pour les neutropéniques, il y a 22 voix pour un SMR insuffisant.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Voulez-vous que nous l'adoptions sur table ?

Un chef de projet, pour la HAS.- On peut.

Mme MASIA, pour la HAS.- Oui, si c'est possible.

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