



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 mai 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 - Audition – Inscription

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous passons à l'audition si l'ensemble des personnes de MUNDIPHARMA sont là.

(M. le Pr Elie Azoulay, Mme le Dr Sandrine Girardot-Seguin, Mme Helen Walker et M. Christophe Chansou rejoignent la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour, mesdames et messieurs du laboratoire MUNDIPHARMA. Nous vous recevons pour l'audition que vous avez demandée après notre évaluation de votre produit, REZZAYO. Notre chef de projet va rappeler l'évaluation. Ensuite, vous aurez un quart d'heure pour nous présenter votre argumentation, et dix minutes précises également pour pouvoir discuter s'il y a des questions avec la commission. Nous écoutons le chef de projet nous présenter le dossier.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Il s'agit de l'audition du dossier REZZAYO, à base de rezafungine.

La CT a évalué ce dossier le 10 avril pour une demande d'inscription à l'hôpital. Pour rappel, l'indication de l'AMM est le traitement de la candidose invasive chez l'adulte avec une précision dans le RCP, dans les mises en garde, que l'efficacité n'a été évaluée que dans un nombre limité de patients neutropéniques.

Pour rappel, l'AMM aux États-Unis a été octroyée par la FDA le 22 mars 2023 et dans le libellé de l'AMM, il est bien stipulé que cette indication est basée sur des données limitées d'efficacité et de tolérance.

Par ailleurs, ce dossier a été vu par la CT lors d'une demande d'accès précoce pré-AMM pour laquelle il y a eu un refus, suite à une décision du Collège de la Haute Autorité de Santé le 11 mai 2023. Enfin, l'AMM européenne a été octroyée le 22 décembre 2023 selon une procédure centralisée.

La particularité de cette molécule est que l'on peut remarquer une analogie structurale avec l'anidulafungine.

Pour rappel, les conclusions de la CT ont été un SMR important uniquement chez les patients adultes non neutropéniques, et un SMR insuffisant chez les patients adultes neutropéniques. Il n'y a pas eu d'ISP. L'ASMR était de niveau V dans la prise en charge des patients non neutropéniques compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la non-infériorité démontrée par rapport à la caspofungine en termes de tolérance globale et de mortalité toutes causes ;

- d'un profil de tolérance acceptable, mais marqué par des effets indésirables tels que des réactions liées à l'injection, tremblements et phototoxicités ;

mais compte tenu :

- d'une différence ajustée de -1,1 % en termes de tolérance globale par rapport à la caspofungine, acceptant un risque de perte d'efficacité jusqu'à 20 % par rapport au comparateur, qui était le seuil de non-infériorité prévu au protocole ;
- de l'absence de réduction du taux de mortalité par rapport à la caspofungine ;
- d'une transposabilité limitée des résultats dans la population d'intérêt ayant un pronostic plus sévère ;
- de l'absence de données sur les échecs et/ou les résistances des souches sélectionnées dans les essais cliniques.

L'objet de l'audition du laboratoire porte principalement sur l'ASMR puisqu'il revendique une ASMR de niveau IV, et la place dans la stratégie thérapeutique. Je vous laisse la parole.

M. CHANSOU.- Bonjour à tous. Monsieur le Président, mesdames et messieurs les membres de la commission, merci de nous recevoir aujourd'hui. Comme vous l'avez rappelé, nous sommes dans l'évaluation de REZZAYO, médicament indiqué dans le traitement des candidoses invasives chez les patients adultes, dont le dossier a été évalué le 10 avril dernier. Je suis Christophe Chansou, responsable accès au marché chez MUNDIPHARMA.

Pour cette audition, nous avons sollicité le concours du Professeur Elie Azoulay, chef de service médecine intensive-réanimation à l'Hôpital Saint-Louis. Nous avons également Helen Walker, pharmacologue clinique, qui a soutenu le programme de développement de la rezafungine. Helen est anglophone et sera à même de répondre aux questions éventuelles concernant la PK/PD du produit. Enfin, nous avons le Docteur Girardot-Seguin, Directrice médicale chez MUNDIPHARMA.

Comme vous l'avez rappelé, l'ASMR qui a été octroyée lors de l'évaluation du produit a été une ASMR V, et une place dans la stratégie thérapeutique notamment lorsque les alternatives sont jugées inappropriées. Aujourd'hui, nous souhaiterions que la commission reconsidère ces éléments sur la base du besoin médical en France, sur la base des caractéristiques PK/PD du produit qui la différencient des autres échinocandines, et enfin, sur les impacts attendus au niveau du parcours de soins.

Je vais laisser la parole au Docteur Girardot-Seguin, qui va vous présenter le besoin médical en France.

Mme le Dr GIRARDOT -SEGUIN.- Comme vous l'a dit Christophe, nous souhaiterions revenir sur le besoin partiellement couvert des candidoses invasives. Comme vous le savez, il s'agit d'une maladie orpheline sévère qui met en jeu le pronostic vital, avec des données de vraie vie qui malheureusement montrent un taux de mortalité qui reste important, entre 40 % et 75 %.

À cette mortalité importante s'ajoute la résistance, qui est un enjeu de santé publique, avec malheureusement une augmentation croissante des résistances notamment aux azolés, et aussi l'émergence du candida auris, considéré comme critique par l'OMS.

Il y a également, concernant cette pathologie, une complexité des soins en ce qui concerne les patients, puisque ce sont des patients sévères, généralement très comorbides, polymédiqués, immunodéprimés pour un certain nombre, ayant un abord veineux difficile pour d'autres, donc des patients complexes. La prise en charge est complexe aussi, puisqu'elle se fait de façon multidisciplinaire, dans différents départements dont les soins intensifs, mais pas seulement, aussi en hématologie, en infectiologie ou dans d'autres services qui prennent en charge ce type de patients.

Il y a donc vraiment un besoin de réduire la pression hospitalière en maintenant la qualité des soins, équivalente évidemment, dans ces différents services. Le besoin est donc aujourd'hui partiellement atteint et il y a encore des besoins importants à disposer de nouveaux antifongiques pour enrichir cet arsenal thérapeutique, puisqu'il n'y a pas eu de grande nouveauté depuis quinze ans.

La preuve en est, en tout cas au niveau français, que nous avons aujourd'hui 15 demandes de don compassionnel au niveau français, ce qui fait de la France le premier pays demandeur. Au niveau européen, il y a un peu plus de patients pour lesquels a été demandé un don compassionnel, mais aujourd'hui, la France a eu 15 demandes de REZZAYO dans le cadre de dons compassionnels.

Nous voulions aussi revenir brièvement sur le profil de REZZAYO, et comme les choses ont été rappelées. Il s'agit d'un médicament orphelin pour le traitement de la candidose invasive chez l'adulte. C'est la première échinocandine administrée en intraveineux une fois par semaine dans cette indication de candidose invasive, et REZZAYO a un profil, une activité à large spectre notamment sur le candida auris.

Le développement clinique a été robuste et approprié, avec deux études contrôlées randomisées en double aveugle comparatives versus caspofungine dans le contexte des maladies rares avec ce taux de mortalité très élevé, la première étant l'étude STRIVE, une étude de phase 2 de recherche de dose sur 207 patients. L'étude ReSTORE est l'étude pivot de phase 3 de non-infériorité avec 199 patients, versus évidemment caspofungine. Les résultats de ReSTORE démontrent que REZZAYO est non inférieur à la caspofungine, en termes d'efficacité et de tolérance.

Nous voulions également insister sur le profil unique et différenciant de REZZAYO par ses caractéristiques PK/PD. Là, nous aurons peut-être besoin de la participation d'Helen. REZZAYO se différencie des autres échinocandines par une faible clairance, une longue demi-vie (127 à 146 heures). Cette faible clairance entraîne une exposition plasmatique prolongée.

Le schéma posologique avec cette dose de charge suivie d'une administration hebdomadaire a le potentiel — et nous sommes bien conscients que pour l'instant, il s'agit de potentiel — d'optimiser l'efficacité antifongique concentration-dépendante, comme sont concentration-dépendantes les autres échinocandines.

Ce profil particulier différenciant unique aurait un intérêt et permettrait une évolution importante sur la prise en charge à l'hôpital avec une diminution attendue des durées d'hospitalisation évidemment pour les patients éligibles, une possible hospitalisation à domicile, toujours évidemment pour les patients pouvant bénéficier de ce traitement, et une diminution potentielle du risque de réhospitalisation.

REZZAYO permettrait aussi de fluidifier le parcours de soins par sa commodité de produit et, étant donné aussi qu'il s'agit d'une perfusion hebdomadaire, d'optimiser les ressources hospitalières. Il y a également une amélioration potentielle de l'observance en comparaison aux produits qui peuvent être donnés par voie orale.

Je vais passer la parole au Professeur Azoulay pour qu'il vous donne son point de vue d'expert en ce qui concerne l'impact sur l'organisation des soins et l'intérêt clinique spécifique.

M. le Pr AZOULAY.- Merci pour cette audition, bonjour à tous. Pour rappel, je suis réanimateur. C'est une pathologie pour laquelle 50 % à 70 % des patients sont dans des structures de soins critiques, que ce soit la réanimation ou la surveillance continue. Il s'agit en effet, comme rappelé, de patients très hétérogènes, mais qui sont tous extrêmement sévères, qui sont parfois immunodéprimés, souvent polymorbides, que ce soit des malades dans un environnement médical ou en environnement chirurgical.

Il a été noté au cours des dernières années, en particulier par le Professeur Lortholary et le centre de référence à Necker, un profil de patients qui s'aggravent au cours du temps et une mortalité qui s'accroît en dépit de nombreux essais randomisés qui ont tenté d'affiner les stratégies thérapeutiques ou de redéfinir un traitement plus précoce. Ce sont des échecs et aujourd'hui, nous avons donc des patients qui, quand ils ont une candidémie, entrent tout de suite dans une ambiance de malades à très haut risque de mortalité et pour lesquels on cherche à trouver des cibles d'amélioration.

Dans notre expérience, ce n'est pas la candidémie définie par une hémoculture positive. Là, on parle de candidoses disséminées qui, dans 40 % à 60 % des cas, sont sur cathéter, avec parfois des thrombophlébites. Dans 10 %, 12 %, 15 % des cas, on peut aussi trouver une endophtalmie. On se retrouve avec des échecs qui sont cliniques, puisque les patients sont graves, arrivent en réanimation, sont en défaillance multiviscérale, mais aussi des échecs mycologiques avec des hémocultures persistantes, et parfois une candidose disséminée et des sites qui vont s'infecter au cours du temps.

Comme il a été montré par le groupe de Grenoble, Daniel Maubon, mais aussi par le centre de référence et par pas mal de publications récentes, il y a une augmentation du nombre de pathogènes qui sont résistants, ou de sensibilité diminuée aux antifongiques actuels, avec des échecs cliniques qui ont été rapportés par plusieurs équipes.

Pour ma part, je voudrais faire passer surtout trois messages. Le premier vient des recommandations internationales dans lesquelles les Français ont été très actifs, qui ont souligné les besoins auxquels l'arsenal actuel n'a pas répondu. C'est surtout pour réclamer de favoriser des pipelines de molécules antifongiques avec en particulier une orientation sur des qualités de type pharmacocinétique et pharmacodynamique, et puis, de ces bénéfices PK/PD, un usage plus souple sur le plan thérapeutique et drug monitoring.

Très sincèrement, je pense que c'est surtout pour cela que j'insiste aujourd'hui sur ces besoins nouveaux.

La deuxième chose, c'est que l'on pourrait imaginer que l'administration hebdomadaire ne bénéficie qu'à des malades moins graves, qui vont sortir de l'hôpital. Ce n'est pas tout à fait cela. Les candidémies sont, dans 40 % à 60 % des cas, d'origine d'un cathéter. Ces cathéters sont avec des thrombophlébites suppurées et nécessitant non pas 2 semaines après la dernière hémoculture positive d'antifongiques, mais parfois 4 à 6 semaines de traitement surtout s'il y a aussi une énophtalmie et puis d'autres sites secondaires.

Du coup, chaque fois qu'on met un cathéter, on se retrouve dans un risque que le nouveau cathéter s'infecte ou au moins se colonise à candida, et pour cela, le fait d'avoir une période relativement longue de 7 jours – où le malade est à de bonnes concentrations, avec une molécule stable sur le plan de la concentration et avec la possibilité de remettre un cathéter plusieurs jours plus tard, voire de s'en passer quand les malades vont passer de la réanimation à la surveillance continue, au service de maladies infectieuses ou de chirurgie, ou parfois même à l'hospitalisation à domicile, ce bénéfice du cathéter et de l'administration hebdomadaire, est un réel bénéfice.

Le troisième point est de montrer que ces arguments ne sont pas défendables seulement parce que ce sont des malades à très haut risque de décès, pour lesquels parfois on pourrait être encouragé à tenter un peu tout. Là, on est vraiment dans une pathologie pour laquelle il y a 20 ans de recherche et un désir très soutenu de la part des équipes de réanimation, de maladies infectieuses, de mycologie, de voir une mortalité réduite chez ces patients avec des candidémies.

Je vous remercie.

M. CHANSOU.- Merci, Professeur Azoulay. En conclusion et à la lumière de ces éléments, MUNDIPHARMA sollicite une modification de la place dans la stratégie thérapeutique au niveau du libellé. La proposition du laboratoire est la suivante. Compte tenu du schéma d'administration hebdomadaire, REZZAYO présente un intérêt par rapport aux alternatives, entre autres chez les patients adultes pris en charge pour une candidose invasive dont l'abord veineux est difficile ou bien ceux qui pourraient bénéficier d'une sortie d'hospitalisation.

En parallèle, le laboratoire avait émis un commentaire écrit qui ne fait pas l'objet de cette audition sur la taille de la population cible. Le calcul qui a été proposé se base sur les données de PMSI qui ont été estimées par le laboratoire, et l'estimation de la population cible est d'environ 3 900 patients par an.

Enfin, en ce qui concerne l'ASMR, le laboratoire propose une ASMR mineure qui se base sur l'amélioration du parcours patient pour les patients dont l'abord veineux est difficile et ceux qui pourraient bénéficier d'une sortie, mais également sur l'amélioration attendue en termes d'observance en ce qui concerne les risques de réhospitalisation et sur les ressources hospitalières.

Nous vous remercions pour votre attention et restons à votre disposition pour toute question.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de votre présentation. Y a-t-il des questions ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est une question à Elie Azoulay. Quel est le mécanisme de demi-vie longue de cet anti-candidosique ? Est-ce parce que le métabolisme hépatique est ralenti ? Est-ce un problème au niveau rénal ? Qu'est-ce qui explique cette demi-vie longue ?

Deuxièmement, quel est le bénéfice d'une demi-vie longue sur le rapport CMI/CMB ou l'équivalent et la concentration de cet antimycosique ?

M. CHANSOU.- Merci beaucoup des questions. Il y a avec nous Helen Walker, qui est vraiment une spécialiste de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique. Elle est anglophone.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- What is the mechanism of the prolonged half-life? Is it due to hepatic metabolism or renal elimination of this component?

Secondly, what is the advantage of having a large ratio between MIC and blood concentration?

Mme WALKER.— Thank you for your question.

In terms of the first answer, the mechanism of elimination of rezafungine is the elimination of the parent drug directly in the feces and we do not believe that metabolism plays a significant role in the elimination of rezafungine, nor do drug transport proteins, which is why rezafungine does not really have any drug-drug interaction liability.

We believe that the mechanism of elimination is by passive diffusion of rezafungine across cell membranes out into the bile and into the GI tract, across the gastrointestinal membrane. Does that answer the first part of your question?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- My first question is related to the so-called MIC to the dosage of the drug in the blood. What is the most important? Is it a time-dependent antimycotic, or concentration-dependent?

Mme WALKER.— Rezafungine and other echinocandins are concentration-dependent antifungal drugs. This means that the ratio of AUC or Cmax over the MIC is what drives the efficacy of these drugs. For concentration-dependent drugs, giving high doses less frequently maximizes the efficacy of these drugs. Therefore, rezafungine, with its low clearance and long half-life, is dosed in an optimal manner for maximizing the antifungal mechanism of that drug.

So, we are dosing our drug in a way that maximizes the efficacy, the antifungal rate and extent.

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

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'ai une question pour Monsieur Azoulay. En fait, il s'agit d'une échinocandine qui a une longue demi-vie, mais qui n'est pas une molécule « nouvelle », puisque le spectre et l'activité sont similaires aux composés parents, je suppose.

En fait, on est tout à fait intellectuellement favorable à valoriser un médicament qui n'est administré qu'une fois par semaine par rapport à une fois par jour. Néanmoins, dans le

dossier, nous n'avons pas eu de données concernant un avantage de cette administration, que ce soit en durée de séjour en soins intensifs ou d'autres critères.

Je voulais savoir ce que vous en pensiez, Monsieur Azoulay. D'autre part, je me posais la question de savoir si chez un patient grave en soins intensifs, qui à côté de l'antifongique reçoit 40 000 autres médicaments et soins d'administration quotidienne, le fait d'avoir, parmi la flopée d'interventions thérapeutiques, une intervention qui passe de un jour à une semaine, n'était pas un contexte qui expliquait l'absence d'impact.

Encore une fois, si nous avions des données qui nous montraient qu'il y avait une influence sur la morbidité voire la durée du séjour hospitalier, nous serions tout à fait preneurs.

M. le Pr AZOULAY.- Merci pour la question. Les deux points sont vraiment cruciaux dans le regard qu'on a sur la molécule. Mon premier axe de réponse est sur la stabilité des concentrations, à la fois dans les premiers jours, mais aussi au cours du temps de la semaine.

Il y a des données du laboratoire en cours de publication, que j'ai pu voir il y a quelques jours, sur les données de PK/PD, justement, entre les malades de réanimation et les malades qui ne sont pas de réanimation, avec cet élément clé qui est la stabilité des concentrations, chose que l'on ne retrouve pas avec l'échinocandine que nous utilisons aujourd'hui. En particulier, on a bien arrêté il y a longtemps de doser la caspofungine. On n'y en a pas à cause des volumes de dilution, à cause des différentes situations, et on augmente les doses de caspofungine. Les réanimateurs font beaucoup plus que 50 ou 70 milligrammes par jour selon le poids. C'est le premier élément.

Je comprends très bien le regard. Quand on a des tas de médicaments, qu'est-ce qui fait que l'on va passer à une molécule d'administration hebdomadaire ? En fait, la question est autour des défaillances d'organe.

En parlant de la deuxième partie du séjour en réanimation, on se retrouve quand même devant des patients qui ont à chaque fois des hémocultures qui peuvent rester persistantes parce que les nouveaux cathéters vont s'infecter, et à ne pas pouvoir en donner parce que les catécholamines, les médicaments du début, et éventuellement le dispositif intraveineux qui était nécessaire pour un support dialytique, ont pu être résolus.

Dans ce cas, on est quand même extrêmement intéressé que le dispositif intraveineux puisse être changé facilement tous les jours, ne soit pas l'objet de thrombophlébites, par exemple un dispositif périphérique, et surtout, on se fait tout le temps avoir par ces cathéters qui sont le relais de l'hémoculture positive et de la candidémie, et qui sont d'ailleurs responsables de pas mal d'échecs cliniques et mycologiques.

Pour la troisième partie sur les bénéfices, encore une fois, c'est tout à fait vrai. Je pense que dans la population des deux études données avec l'étude pivot, la représentation des populations en réanimation n'est pas suffisante pour qu'elle soit porteuse des différences en termes de consommation de ressources de soins et de morbidité.

Néanmoins, ce qu'on peut dire, c'est que pour ce qui est de la fluidification, en particulier pour le passage dans une structure de soins comme un service de maladies infectieuses voire un

SSR, il n'y a pas de discussion, cela fait partie des éléments de contexte que si on peut sevrer un malade d'un dispositif intraveineux, c'est plus rapide.

L'autre chose qui va aussi beaucoup jouer, quand on s'intéresse à l'association des autres médicaments, c'est le fait que la partie réaction croisée, drug-drug interaction avec une molécule comme celle-ci, est, dans les données disponibles, relativement mineure. C'est peut-être une molécule plus facile à administrer justement quand on a aussi un antibactérien et aussi un inhibiteur de la pompe à protons et finalement relativement peu d'autres médicaments en réanimation. Les supports de défaillance d'organe sont surtout au cours des premiers jours.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres questions dans la salle ? Non ? Je crois que nous avons épuisé les questions. Nous allons vous remercier. Nous vous avons écoutés, nous allons réfléchir à ce que vous nous demandez et nous allons voter.

(M. le Pr Elie Azoulay, Mme le Dr Sandrine Girardot-Seguin, Mme Helen Walker et M. Christophe Chansou rejoignent la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Qui veut commenter ? Je n'ai pas entendu d'éléments nouveaux et j'ai entendu beaucoup de conditionnel par rapport à ce que nous avons évoqué, et personne n'a évoqué les 20 % que nous avons discutés dans les bornes de non-infériorité. Je pense que Sylvie peut ajouter un petit mot là-dessus, peut-être. Non ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, nous en parlions hors micro avec mon voisin pendant leur audition. C'est vrai que c'est énorme. Je n'arrive pas à comprendre que ces protocoles avec des marges aussi larges ne soient pas bloqués avant. Ce qui m'a frappée aussi, c'est qu'ils discutent beaucoup de l'hétérogénéité de la population qui a été incluse dans leur essai en disant qu'il n'y avait pas assez de malades de réanimation. On s'éloigne un peu du sujet, en fait.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense que c'est une argumentation d'expert. J'ai aussi ressenti que tout ce qu'elle nous a présenté, elle nous l'a présenté au conditionnel. Je ne sais pas si vous avez fait attention. « Nous ne démontrons rien, mais probablement que cela va favoriser, vraisemblablement, l'observance », etc., et bien sûr nous entendons, il y a des éléments et des arguments tout à fait pertinents, mais rien dans tout cela n'est démontré.

Par ailleurs, quand même, il y a cette incertitude que nous avons sur les propos que vient de reprendre Sylvie. Il nous semble, dans le Bureau, que nous n'avons pas d'élément ou d'argument pour modifier notre évaluation. Serge, je crois que tu as une question.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Ce n'est pas une question. J'ai deux commentaires. Dans le premier, je vais me faire l'avocat du diable pour les seuils de non-infériorité. Dans les études d'antibiothérapie, en général, je crois que le seuil est à 15 %. Bon, 20 % pour une infection fongique grave, peut-être moins fréquente, cela limite le recrutement. J'arrête mon plaidoyer parce que ce n'est pas ce qui est choquant.

Le deuxième commentaire est que malheureusement, et c'est assez fréquent dans les nouveaux médicaments, les assertions de supériorité anticipée PK/PD n'ont pas trouvé

matière à preuve dans le dossier qui nous est soumis. C'est surtout cela. Je suis tout à fait d'accord pour dire qu'il n'y a absolument rien pour nous faire changer d'avis.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Thierno veut ajouter quelque chose sur les 15 % à 20 %, puisque je crois que nous avons déjà discuté cela au cours de la réunion.

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est effectivement très élevé. Ce n'est pas le premier antifongique de la classe des échinocandines que vous évaluez. Je vous rappelle que le premier de la classe est disponible depuis le début des années 2000. C'est la caspofungine, qui a fait l'objet d'une étude de non-infériorité versus l'amphotéricine B, qui était l'option de référence à l'époque, mais avec une borne de non-infériorité qui n'était pas de 20 %.

Nous avons vu en 2007 l'anidulafungine, qui est l'analogue structural de cette molécule, qui s'est comparé au fluconazole, cette fois-ci avec un seuil de non-infériorité de 20 % qui a été très critiqué à l'époque par la commission. C'était avec une hypothèse de supériorité qui a été démontrée versus le fluconazole, mais la commission a donné une ASMR de niveau V compte tenu du fait que le fluconazole n'était pas le comparateur d'intérêt, puisque les alternatives étaient des échinocandines, et pas le fluconazole. C'est comme si on voulait remplacer aujourd'hui l'amoxicilline par un antibiotique de dernière génération. À l'époque, il n'était pas pertinent de le comparer au fluconazole.

Nous avons vu la micafungine par la suite en 2008 qui a eu l'AMM en 2008, avec un dossier comportant cinq études, avec une non-infériorité cette fois-ci avec une borne de 15 % et non pas 20 %.

C'est vrai qu'aujourd'hui, la quatrième molécule échinocandine qui accepte de perdre jusqu'à 20 % en termes de mortalité juste pour gagner une administration simplifiée, cela paraît quand même excessif, il faut le reconnaître, en sachant que dans les études, quand vous regardez le résultat, si on applique le seuil de non-infériorité de 15 % communément admis en analyse per protocol, on est inférieur aux 15 % parce que — je ressors le RCP américain — en non-infériorité en per protocol, on était aux alentours de 15,9 %. On ne peut donc pas conclure à la non-infériorité en per protocol si on applique un seuil strict de 15 %. En ITT, oui. C'est indiscutable.

Je pense que nous avons été indulgents compte tenu de la commodité d'emploi qui paraît intéressante, mais en termes d'efficacité, il manque beaucoup de données y compris chez les patients sévères, notamment des patients avec candidose disséminée ou profonde, qui sont généralement vus en réanimation, mais qui ne sont pas inclus dans l'essai clinique. D'ailleurs, l'AMM américaine précise clairement qu'il faut utiliser ce médicament lorsque les options thérapeutiques sont limitées compte tenu des données cliniques limitées, ce qui est cohérent avec l'avis que vous avez rendu.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je trouve que c'est un essai de non-infériorité où on accepte une non-infériorité sur quelque chose qui me semble critiquable, et j'irai plus loin parce que je trouve que l'aspect positif attendu pour ce médicament, pour l'instant, me semble assez lointain par rapport au gain en morbidité du patient. Le fait de dire « on va lui donner sans cathéter, il va moins s'infecter », tout cela est putatif.

Cela ne me semble pas être un bénéfice pertinent pour le patient par rapport au fait qu'il perd une chance de survie de 20 %. Je trouve qu'il y a un déséquilibre entre le bénéfice attendu et l'infériorité que l'on peut éventuellement accepter.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Ce qui est troublant aussi, c'est la sortie d'hospitalisation. Comment est-ce défini ? C'est là-dessus qu'est fondée leur demande de modification de stratégie et il n'y a rien de montré, bien sûr, et puis ce n'est pas un critère pertinent chez des malades qui sont de toute façon très graves par ailleurs. On ne fait pas une candidémie par hasard.

M. DIATTA, pour la HAS.- S'il y avait une amélioration de l'observance, cela allait s'observer dans les résultats. N'oubliez pas que récemment, vous avez vu un autre médicament avec une demi-vie longue qui a démontré une supériorité par rapport au comparateur, et on savait tous que cette supériorité était liée aux difficultés d'observance dans le groupe contrôle. Cela a été valorisé par la commission. Je n'ai pas cité le nom du produit parce que vous l'avez vu récemment et nous sommes en phase contradictoire.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai été troublé par ce que vient de dire Thierno concernant la marge de non-infériorité et le fait qu'avec des critères plus courants, elle n'aurait pas été établie. Est-ce que dans l'avis que nous avons rendu — que je n'ai pas relu en détail —, il est bien précisé dans la stratégie thérapeutique que ce médicament doit plutôt arriver après des médicaments mieux validés ? Sinon, cela interroge même quant à modifier le SMR.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Non, nous avons discuté ce point également. On l'a bien précisé dans la transcription. Je crois que c'est également précisé dans la stratégie thérapeutique.

M. DIATTA, pour la HAS.- Effectivement, c'est précisé dans la stratégie thérapeutique.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est un point que le laboratoire souhaite supprimer. Il est bien marqué « ce médicament ne pouvant bénéficier d'une alternative thérapeutique disponible, en particulier d'un relais oral par antifongique azolé ».

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous propose de voter entre le maintien et le non-maintien. Deuxièmement, en ce qui concerne la population cible, quelles sont les demandes de modification ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Concernant la population cible, nous voulions vous proposer de maintenir ce que nous avons proposé dans un premier temps, car les publications du laboratoire ne sont pas publiées. Certes, elles s'appuient sur les données du PMSI, mais elles ne sont pas publiées et nous n'avons pas la possibilité de les vérifier. Nous prenons bien en compte le fait qu'il y a une évolution, puisqu'il y a bien des publications qui disent qu'il y a une augmentation des candidoses invasives, mais nous n'avons pas de chiffre.

Nous voulions vous proposer de maintenir l'estimation qui avait été faite, mais en précisant tout de même qu'on considérerait qu'il y avait une augmentation qui était actuelle.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Nous sommes d'accord avec cela, donc je vous propose de voter entre le maintien et le non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEUFILS, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants pour ce vote. Vous êtes 20 pour le maintien de l'avis.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Est-ce que je peux poser une question Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Vas-y.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- La caspofungine est sur la liste en sus, donc ce médicament aurait dû être sur la liste en sus s'il avait eu une ASMR inférieure à IV. C'est bien cela ? Si le laboratoire est venu, c'est parce qu'en l'état, il ne sera pas sur la liste en sus, donc il ne sera pas accessible. Je sais que ce n'est pas le débat, mais l'absence de réponse vaut réponse. Merci.

Mme MASIA, pour la HAS.- Il fallait éviter ce genre de prérogative parce qu'en plus, les règles peuvent évoluer. Au début c'était les ASMR à III, et en fait, l'année dernière ils ont élargi les critères aux ASMR IV. Essayons de rester objectifs.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- C'est pour cela que je l'ai dit après le vote, Charlotte.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Avons-nous fait le tour du sujet ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui.

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