



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 juillet 2024

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

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - EMBLAVEO
(aztreonam/avibactam) (CT_AP-357)
Examen - Inscription - EMBLAVEO 1,5 g/0,5 g
(aztréonam + avibactam) (CT-20846)

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.

Examen - Post-AMM - Première demande - EMBLAVEO (aztreonam/avibactam) (CT AP-357)

Examen - Inscription - EMBLAVEO 1,5 g/0,5 g (aztréonam + avibactam) (CT-20846)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va faire entrer l'expert.

M^{me} 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 des docteurs Bru et Pilmis en situation d'un conflit d'intérêts.

(Le Dr Jean-Pierre Bru et le Dr Benoît Pilmis rejoignent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Pilmis. Monsieur Bru a de gros problèmes techniques. On va commencer. Pour l'instant, il va nous suivre par téléphone, qu'on a placé à côté du haut-parleur de la salle et on va voir s'il peut s'arranger. Merci de vous être libérés, Monsieur Pilmis et Jean-Pierre. On va voir ensemble le dossier de EMBLAVEO pour deux aspects, le droit commun et un AP. Le dossier va être présenté par notre cheffe de projet, ensuite, on aura les deux rapporteurs, Messieurs Pilmis et Bru, ensuite, nos deux rapporteurs internes, Séverine et Élisabeth.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour. Il s'agit de la demande d'inscription et d'accès précoce post-AMM de la spécialité EMBLAVEO et de l'association fixe de aztréonam et avibactam, en poudre pour solution à diluer pour perfusion. Cette spécialité est administrée par dose de charge unique suivie de dose d'entretien. L'indication de l'AMM est le traitement des infections chez les patients adultes, les infections intra-abdominales compliquées, les pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, les infections des voies urinaires compliquées, dont les pyélonéphrites. EMBLAVEO est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez les patients adultes, pour qui les options thérapeutiques sont limitées.

La date de cette AMM date du 22 avril 2024. Dans le contexte de l'AP, le laboratoire revendique un AP dans les indications que je viens de citer et en précisant également que la bactérie doit être une entérobactérie produisant une enzyme de type métallo- β -lactamase (MBL) ou *Stenotrophomonas maltophilia* et lorsque les antibiotiques disponibles auprès des professionnels de santé ne sont pas appropriées.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important uniquement en dernier recours dans les infections que je viens de citer, et une ASMR de niveau III dans la prise en charge en dernier recours également et ils revendiquent un ISP. Dans le cadre de l'AP post-AMM, le laboratoire revendique qu'il s'agit d'une maladie rare, grave et invalidante, qu'il n'y a pas de traitement approprié, que la mise en œuvre ne peut pas différer et que le médicament est présumé innovant.

La stratégie thérapeutique vous sera détaillée par les experts externes, mais nous sommes bien dans le cas d'une émergence de résistance. On vous rappelle que depuis ces dernières années, la CT a vu de nouveaux antibiotiques qui associent des bêta-lactamase qui étaient positionnés en dernier recours, ainsi que FETCROJA, qui est à base de céfiderocol et qui a une action ciblée sur les métallo- β -lactamases : NDM, VIM, IMP.

Pour rappel, l'avibactam est disponible dans la spécialité ZAVICEFTA, qui est une association fixe de ceftazidime et avibactam, qui a été vue par la CT dernièrement en 2020 et dont l'action est sur les carbapénèmases de type KPC. Nous voulions vous préciser que l'aztréonam a été signalée par l'ANSM comme une rupture de stock.

À l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé deux études. Il s'agit de deux études de phase III, comparatives, randomisées en ouvert, multicentriques, et elles sont descriptives. En effet, il n'y a eu aucun test d'hypothèse formelle et aucun calcul de puissance prévu au protocole. Tous les résultats qui vous sont donnés ici sont vraiment à titre indicatif.

A savoir que dans la première étude, le comparateur était méropénème et plus ou moins colistine, et dans la deuxième étude, le comparateur était le groupe de meilleure thérapie disponible, plus ou moins métronidazole.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant une guérison clinique à J28. Dans la première étude, le nombre de patients inclus était à la hauteur de 461, et dans la population ITT, dans le groupe testé, le résultat était à la hauteur de 68,4 %, alors que dans le groupe contrôle, il était de 65,2 %, ce qui peut donner une différence d'environ 2 %.

Ensuite, dans la deuxième étude, les patients inclus étaient seulement de 15 patients, dont 12 patients dans le groupe testé. On a pu observer que dans la population micro-ITT, le taux de guérison était de 5 sur 12 patients, alors que dans le groupe contrôle, il n'y avait pas eu de guérison. A noter cependant, il n'y avait que trois patients inclus.

Concernant la tolérance, le profil de tolérance semble similaire à celui qui est connu par l'aztréonam et l'avibactam, à savoir que ce sont des produits qui ont déjà été utilisés en pratique, avec notamment des effets indésirables au niveau hépatique. A noter que les insuffisants hépatiques n'avaient pas été inclus dans ces études. Il y a aussi une surveillance étroite chez les insuffisants rénaux au vu de la tolérance qui était connue. À noter qu'il y a eu 19 décès dans le groupe traité par rapport à 11 décès dans le groupe contrôle et 3 décès dans la deuxième étude, où il y avait eu 15 patients inclus.

Concernant le plan de développement et le PUT-RD, les seules études qui sont en cours sont en vue d'une extension d'indication pédiatrique parce qu'elles ne concernent que l'enfant, et du fait qu'on est dans le cadre d'un AP2, le PUT-RD est acceptable. Comme cela vous a été précisé, nous avons sollicité le Docteur Bru et le Docteur Pilmis, qui sont infectiologues au groupe hospitalier d'Annecy et au Groupe hospitalier de Paris-Saint-Joseph pour Dr Pilmis, ainsi que nos membres référents en infectiologie. Je laisse la parole à Monsieur Pilmis.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Pour les experts, on va discuter en même temps des aspects droits communs et accès précoce, puis de notre côté, on votera séparément, mais après. Je vous laisse parler de ces deux aspects et on vous passe la parole, Monsieur Pilmis.

M. PILMIS.- Bonjour à tous. Je vais vous présenter l'épidémiologie des infections qui pourraient être traitées par cette association, les recommandations actuelles et les limites potentielles. Pour ce qui est des entérobactéries productrices de carbapénèmase, c'est une problématique en augmentation dans l'ensemble du monde. C'est ce qui est représenté sur la carte du dessus, qui était une étude issue du *Lancet*, qui évaluait le taux d'infection à *Klebsiella pneumoniae* résistante au C3G, majoritairement dans plus de 85 % des cas par la production de carbapénèmase. La problématique au niveau mondial existe.

Si l'on regarde plus précisément, ce que l'on a en France, ce sont les données issues du Centre national de référence de l'antibiorésistance du Kremlin-Bicêtre. On voit sur les histogrammes de gauche une augmentation du nombre de souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmase adressées au CNR entre 2012 et 2020, avec la petite baisse en 2020 qui était liée à la diminution du nombre de patients voyageurs pendant la pandémie Covid. Si l'on regarde spécifiquement sur les métallo- β -lactamase, il faut bien savoir que les carbapénèmases et la répartition carbapénèmase sont liées à différentes enzymes, et que la répartition au niveau mondial est différente d'un pays à l'autre. Si l'on regarde ce que l'on a en France, on a environ 30 % des carbapénèmases sur nos entérobactéries françaises qui sont liées à des enzymes de type métallo- β -lactamase, enzymes pour lesquelles l'aztréonam-avibactam a une place.

Quand on regarde les recommandations dans le tableau du dessus, j'ai *poolé*, parce qu'elles sont quasi identiques, les recommandations nord-américaines et les recommandations européennes pour le traitement des infections à entérobactéries productrices de carbapénèmase. Vous voyez trois types d'enzymes prédominantes, les KPC, et comme vous voyez dans les recommandations, l'association de l'avibactam et de l'aztréonam n'est positionnée par aucune des sociétés savantes, qu'elles soient européennes ou nord-américaines. Cela représente moins de 2 % des carbapénèmases que l'on a en France.

Pour ce qui est des métallo- β -lactamase, là par contre deux stratégies antibiotiques de première intention recommandées par les sociétés nord-américaines et les sociétés européennes qui sont soit l'association de ceftazidime, avibactam et d'aztréonam, dans le but d'avoir cette association d'aztréonam et d'avibactam. Pour ce qui est du traitement des métallo- β -lactamase, la ceftazidime n'a, pour le traitement de ces infections, aucun intérêt microbiologique. Il n'y a aucune efficacité de la ceftazidime sur une métallo- β -lactamase. L'utilisation de cette association est uniquement pour pouvoir avoir l'aztréonam et l'avibactam.

L'autre alternative, c'est le céfiderocol, le FETCROJA, et les alternatives thérapeutiques de deuxième intention sont basées sur l'utilisation de tétracycline tigé ou éravacycline, mais éravacycline qui n'est pas commercialisée en France. Le céfiderocol est disponible, le

ceftazidime, avibactam et l'aztréonam sont disponibles en France, avec des tensions dans l'obtention de l'aztréonam actuellement. La tigécycline est disponible également en France.

Pour ce qui est de la troisième, qui est la plus fréquente en France, qui est l'OXA-48, comme vous le voyez également, il n'y a pas de place pour l'association aztréonam-avibactam quand on regarde les données des sociétés savantes.

Le comparateur, quand on regarde les études, dans la plupart des cas, notamment celle qui était la deuxième étude sur peu de patients, 15 patients, qui est une étude dans laquelle on inclut des patients avec des bactéries résistantes de type métallo- β -lactamase, le comparateur n'est jamais l'autre molécule de premier choix, à savoir le céfiderocol. On est toujours sur des comparateurs historiques, notamment les colimycines et la fosfomycine ou les cyclines, mais il n'y a jamais eu de comparaison directe entre les deux stratégies recommandées en premier choix.

Je voulais juste vous montrer qu'en effet, quand on regarde sur ces souches d'entérobactéries productrices de métallo- β -lactamase, ce sont des souches au niveau mondial, il y a pas mal de souches incluses dans cette étude, on voit qu'en effet, les possibilités thérapeutiques sont un peu limitées. Les chiffres qui apparaissent dans le tableau, c'est le pourcentage de souches qui sont sensibles à tel ou tel antibiotique. Les NDM qui sont les plus prévalentes en France, EUCAST c'est selon l'interprétation microbiologique des recommandations européennes et CLSI, c'est l'interprétation microbiologique des recommandations américaines, sachant que l'interprétation microbiologique peut être différente entre les Européens et les Américains.

On voit que sur les NDM, on a en Europe à peu près une souche sur deux qui est sensible au céfiderocol, aucune sensible au ceftazidime-avibactam, aucune sensible au ceftolozane-tazobactam, aucune sensible au mero-yabor, aucune sensible à l'association imipénème-relebactam-cilastatine, par contre, en effet, cette association aztréonam-avibactam, dans cette étude, retrouvait 100 % des souches sensibles.

Pour les VIM, un autre type de métallo- β -lactamase, on avait des résultats meilleurs pour le céfiderocol et toujours aussi bons pour l'association aztréonam-avibactam.

Pour le *Stenotrophomonas*, il n'y a pas de recommandation européenne officielle. Par contre, il y a des recommandations nord-américaines qui recommandent en premier choix une association de deux molécules parmi le Bactrim, la minocycline ou la tigécycline, le céfiderocol ou la levofloxacine, et une alternative est potentiellement l'utilisation de ceftazidime-avibactam plus aztréonam. Pareil, il n'y a pas d'étude comparative entre ces différentes stratégies.

Un point que je voulais me permettre de soulever, parce que c'est à mon sens assez peu connu et à mon avis très important, c'est qu'autant pour les métallo- β -lactamase, je disais bien que dans l'association ceftazidime-avibactam et aztréonam, le ceftazidime n'avait aucun intérêt microbiologique, autant sur le *Stenotrophomonas*, ce n'est pas vrai. Un *Stenotrophomonas*

maltophilia peut être sensible à la ceftazidime et l'ajout d'avibactam et d'aztréonam peut augmenter la sensibilité de la souche.

Dans cette étude qui a été publiée très récemment, on voit bien que ceftazidime-avibactam plus aztréonam, en termes de sensibilité, de valeur de CMI, est plus efficace que l'association aztréonam-avibactam. La ceftazidime ajoute donc un bénéfice pour le traitement des infections à *Stenotrophomonas* si on voit bien une augmentation des CMI, des concentrations minimales inhibitrices, lorsqu'on enlève la ceftazidime à l'association.

Au final, la plupart des études ou des cas rapportés d'utilisation d'aztréonam et d'avibactam pour le traitement des infections à *Stenotrophomonas* sont des études de cohortes ou des *case reports*. En général, pour ne pas dire la totalité, c'est l'utilisation de ceftazidime-avibactam plus d'aztréonam qui est réalisée dans ces études. Je ne suis pas sûr que le raccourci aztréonam-avibactam et ceftazidime-avibactam-aztréonam est équivalent sur le *Stenotrophomonas*, est vrai. Il n'y a jamais eu d'étude qui comparait ces deux stratégies.

Ce que je vous disais, c'est que la plupart des études sont des études de cohortes, assez peu d'études randomisées sur des effectifs importants. Les comparateurs sont classiquement des comparateurs historiques. Il n'y a pas eu d'étude comparative entre les différentes stratégies de première intention. Par contre, quand on regarde par rapport aux comparateurs historiques, il y a moins d'échecs cliniques, moins d'échecs microbiologiques lorsque l'on utilise l'association aztréonam-avibactam sur les entérobactéries productrices de carbapénémase. Il n'y a pas de données à ma connaissance publiée sur le *Stenotrophomonas maltophilia*. La tolérance est bonne, avec juste une nécessité de surveiller les enzymes hépatiques, ce qui est bien rappelé par les deux sociétés savantes, lors de l'utilisation de cette association, aussi bien pour le traitement des entérobactéries productrices de carbapénémases que pour le traitement des *Steno*.

Par contre, ce que je voulais mettre comme remarque, c'était attention sur le *Stenotrophomonas maltophilia*, l'équivalence ceftazidime-avibactam-aztréonam et aztréonam-avibactam est loin d'être certaine.

L'impact sur les entérobactéries productrices de carbapénémases, notamment sur les métallo- β -lactamase, pour lequel le nombre d'antibiotiques disponibles est très limité. Vous voyez c'est céfiderocol en première attention ou aztréonam-avibactam avec un nombre de souches résistantes au céfiderocol qui est loin d'être négligeable, notamment lorsqu'on parle de métallo- β -lactamase de type New Delhi métallo-protéase. L'impact pour le traitement des infections *Stenotrophomonas maltophilia*, je ne peux pas l'évaluer.

Par contre, sur l'organisation des soins par rapport à l'association ceftazidime-avibactam plus aztréonam pour le traitement des métallo- β -lactamase, c'est une simplification de traitement parce qu'actuellement, on est obligé de demander au personnel paramédical de préparer les deux molécules séparément : l'aztréonam et ceftazidime-avibactam, avec parfois des modalités d'administration qui peuvent être centre dépendant, et avec à ce moment-là des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui sont beaucoup moins maîtrisés

que dans une association fixe. La population cible, ce sont les infections entérobactéries productrices de métallo- β -lactamase, clairement, les *Steno*, j'aurais plus de mal à me positionner là-dessus, j'avoue.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Jean-Pierre.

M. BRU.- Je suis tout à fait d'accord avec ce qu'a dit Benoît Pilmis, en particulier sur les *Stenotrophomonas*. Je vais faire vite. En complément les données d'épidémiologie que j'ai mises dans la petite note que je vous ai adressée et qui concerne le Centre national de référence sur la sensibilité des MBL, est identique à ce qui a été dit par Benoît Pilmis au niveau international, c'est-à-dire que l'on a moins de 50 % des souches sensibles au meropénème et surtout au céfiderocol. On a très peu d'options.

Je voulais juste reparler sur d'autres options thérapeutiques éventuelles sur des non- β -lactamines, sur lesquelles ce n'est pas non plus parfait. La colistine est très toxique et son efficacité est très discutée. Les fluoroquinolones sont fragiles. Le Bactrim, on a très peu d'expériences dessus ; au sein des β -lactamines, il n'y a pratiquement qu'aztréonam-avibactam, toutes les autres sont disqualifiées ; en dehors des β -lactamines, les solutions sont tout de même toxiques ou spéculatives.

Point complémentaire aussi, les données cliniques sur l'efficacité de l'association aztréonam-avibactam, fournies par la firme sur la question des MBL, il n'y a pratiquement rien. Il y a quelques malades qui ont récupéré des métallo- β -lactamases et qui ont été traités par l'association aztréonam-avibactam. Sur le dossier firme, on n'a pas grand-chose, mais ce dossier confirme tout de même que l'association aztréonam-avibactam en traitement des pneumonies ou d'autres infections viscérales fait aussi bien que les comparateurs. C'était un peu ce qu'on a besoin aussi et ce qu'on avait comme base de dossier, ou de ce que l'on souhaitait au niveau de la réflexion au niveau de la HAS.

Pour se conforter ou pour savoir quelle est l'efficacité clinique de l'association aztréonam-avibactam, on dispose essentiellement d'expériences des traitements par ceftazidime-avibactam plus aztréonam, sachant que sur les MBL, comme cela a été parfaitement dit, la ceftazidime ne sert à rien. On peut donc imaginer que les résultats ceftazidime-avibactam plus aztréonam sur le cas des MBL, sont extrapolables à l'association aztréonam-avibactam. Là, on dispose essentiellement de deux cohortes.

Est surtout la plus récente, publiée en mai, qui est italienne, c'est Marco Falcone, qui a recensé 340 malades avec des entérobactéries productrices de MBL, très principalement, ce qui est notre épidémiologie. Ce qui ressort, c'est qu'en analyse sur ces malades, il y en avait deux tiers qui ont été traités par l'association ceftazidime-avibactam-aztréonam, et en analyse, ceftazidime-avibactam-aztréonam, comparé à la colistine, était indépendamment associé à une réduction du taux de mortalité à 30 jours avec un HR à 0,39 tout même, ce qui est intéressant.

Ça, c'est ce qu'on a de plus solide sur l'efficacité en dehors de cas cliniques, et d'une première cohorte prospective qui avait été publiée sur une petite centaine de malades. Voilà ce qu'on a de plus solide pour conforter les recommandations. C'est-à-dire que l'association aztréonam-avibactam est considérée comme la meilleure option thérapeutique pour le traitement des infections d'entérobactériales productrices de MBL, comme ça a été dit.

Sur quoi on se base ? Sur des données microbiologiques, sur des données cliniques qui sont celles d'une cohorte prospective de 340 malades, et des données microbiologiques avec une pharmacodynamie qui doit être considérée comme favorable. Le niveau de preuve est modéré, mais en regular, les alternatives sont plutôt spéculatives ou décevantes.

Dernier point, et cela a été dit aussi, il y a une rupture de stock d'aztréonam, actuellement, qui a été signalée par l'ANSM, qui a demandé à la SPILF de fournir des propositions alternatives à l'aztréonam, en particulier sur le traitement des MBL. On va se trouver devant l'absence d'aztréonam et donc de possibilités de faire ceftazidime-avibactam-aztréonam pratiquement d'ici la fin d'été. C'est pour situer un peu le niveau d'urgence. À ce moment-là, on ne sera que sur les alternatives thérapeutiques dont j'ai dit les limites sous le contrôle de mes collègues infectiologues. Voilà ce que je voulais dire sur le dossier.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci Jean-Pierre. Elisabeth et Séverine ?

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT. - J'ai une question à poser aux deux experts extérieurs, puisque l'avis que nous nous apprêtons à rendre concerne sur le même plan les Gram moins producteurs de métallobactémase et le *Stenotrophomonas*. Étant donné ce qui a été montré sur la synergie sur *Steno* entre ceftazidime-avibactam et aztréonam, pensez-vous qu'on peut donner le même avis pour les deux types de molécules qui sont certes ?

M. Le Pr COCHAT, Président. Dans les deux types d'indications.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT. - Exactement, mais qui sont indifférenciées dans l'AMM, mais étant donné les résultats des sensibilités du *Stenotrophomonas* in vitro à l'association triple versus avibactam-aztréonam, pensez-vous que l'on doit donner le même avis pour le *Stenotrophomonas* ?

M. PILMIS. - Honnêtement, cela me paraît compliqué sur les données actuelles de prescrire aztréonam-avibactam sur les traitements des infections à *Stenotrophomonas maltophilia*.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Vous êtes tous les deux favorables à séparer les indications ?

M. PILMIS. - J'aurais plutôt dit oui.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT. - Sinon les deux experts ont parfaitement résumé la situation. C'est vrai qu'on nous demande un exercice difficile, c'est-à-dire de juger d'une efficacité clinique, alors que ces paramètres cliniques, nous ne les avons pas vraiment. En même temps, il n'y a pas d'alternative pour Gram moins, sécréteur de métallobactémase. Dans ces situations qui ne sont finalement pas très fréquentes et avec des patients atteints

d'affections graves, je ne vois pas comment on va pouvoir se passer d'un médicament efficace in vitro, qui semble efficace in vivo, sans études comparatives. C'est toujours le problème de ces antibiotiques utilisés pour les germes multirésistants.

Je n'ai rien d'autre à rajouter. Si ce n'est tout de même que pour ce qui est des données cliniques, on n'en a pas beaucoup, pour ce qui est des données de PK dans des modèles murins, il y a tout de même une diffusion de l'avibactam qui est nettement moins bonne dans le poumon que ne peut l'être l'aztréonam. Je ne sais pas du tout si ça a un impact thérapeutique à la fin.

J'avais trouvé une étude de 16 et plus 18 patients qui recevaient des régimes d'administration différents d'avibactam-aztréonam. Pour 90 % de ces patients, les paramètres PK étaient tout à fait compatibles avec ce qui était attendu. En revanche, et ce n'est pas comparatif avec un autre régime thérapeutique, mais il y avait un peu moins de 60 %, en analyse dans l'intention de traiter, de patients qui avaient été guéris. Ça vaut ce que ça vaut, 16 plus 18 patients, non comparatifs, et sans randomisation. C'est ce qu'a dit Monsieur Bru, je crois d'ailleurs, qu'on avait des données qui montraient que c'était tout de même un peu efficace, mais pas tant que ça. Je n'ai rien d'autre à dire sur ce dossier.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Séverine ?

M^{me} le Pr ANSART, membre de la CT.- Pas d'éléments à ajouter, si ce n'est que la première étude qui est fournie au dossier donne des éléments sur la tolérance et, comme ça a été rappelé, sur la nécessité de surveiller l'élévation éventuelle des enzymes hépatiques. Les autres effets secondaires qui sont rapportés, c'est l'anémie et les troubles digestifs et types de diarrhées.

L'autre remarque, mais c'est aussi une question pour les experts extérieurs, Elisabeth a souligné l'éventuelle différence en fonction du site de l'infection et notamment sur le site pulmonaire. Dans la première étude qui est versée au dossier, il y a un taux de guérison clinique qui est plus faible dans le groupe des pneumonies nosocomiales ou acquises sous ventilation mécanique que dans les infections intra-abdominales compliquées, qui certes nécessitent une prise en charge chirurgicale. Je voulais savoir si vous aviez davantage d'éléments à nous apporter sur ces différences en fonction du site de l'infection.

Je n'ai pas d'autres remarques par ailleurs.

M. BRU.- Pas pour ma part.

M. PILMIS.- On a, au final, tellement peu d'options thérapeutiques qu'on sait que quand c'est une infection... La seule chose qui a été démontrée clairement à ma connaissance c'est que quand c'est une infection, avec un foyer qui est drainable, infection liée au cathéter, infection intra-abdominale, on a des taux de guérison plus élevés que ce qu'on observe chez les patients, notamment avec des pneumopathies qui sont en général en plus des patients plus graves. Sinon je n'ai pas d'autres données en plus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. On a plusieurs questions. Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup à nos experts. J'avais des questions sur le plan de développement, enfin plutôt la méthode des essais. Le premier a été rapporté dans le document à notre disposition. Il n'y a pas d'hypothèse a priori. J'avais plutôt l'habitude de voir des dossiers avec des études de non-infériorité. Quel est votre commentaire ? Est-ce quelque chose que l'on va voir de plus en plus dans le domaine des antibiotiques ?

Le deuxième point, c'est dans le deuxième essai sur les populations qui relèvent d'infections avec des germes résistants. On a un gros déséquilibre entre les deux bras. Il y avait un ratio 2 pour 1 dans la randomisation, mais on est largement au-delà. Est-ce des fluctuations liées à la randomisation sur des faibles effectifs ou est-ce lié à une population dite micro-ITT ? Je ne suis pas arrivée à trouver la définition dans le très gros document fourni par le laboratoire, 658 pages. Y a-t-il des patients qui ont été exclus de l'analyse et qui expliqueraient le fait qu'on ait 12 patients dans un bras et 3 dans l'autre ?

M. BRU.- Sur le dernier point, je crois que cet essai, on ne peut absolument rien en faire. En plus, on ne peut rien en faire parce que sur 15 malades, je ne m'arc-bouterai pas sur quoi que ce soit de la méthode. Je le mets de côté, ça n'apporte rien. C'est impossible d'avoir quelconques conclusions.

La disparité entre les bras est peut-être bien compliquée, mais je crois aussi que les modalités, à la fois la faiblesse du nombre d'inclusions et le déséquilibre du bras, je crois que c'est tout de même pour les cliniciens finalement très difficile d'imaginer que sur des infections absolument documentées à MBL et on ne va pas les traiter par l'association aztréonam-avibactam.

Les recommandations qui datent maintenant de 2022 pour ce qui est de l'Europe, ça a été publié une première fois aussi en 2021 déjà par l'IDSA, les Américains, et republié en 2024. Toutes nous disent qu'il faut traiter par ceftazidime, avibactam plus aztréonam. Quand on a une MBL, j'ai peur que ce soit très difficile de les inclure. Beaucoup de choses nous l'indiquent. Le papier des 340 malades de Falcon qui est récent est tout de même assez convaincant, même si ce n'est qu'une cohorte observationnelle. Il y a 340 malades traités et avec ceftazidime, avibactam, aztréonam qui sort par rapport à la colistine.

Je crois que pour un clinicien, et c'est pour cela qu'ils n'arrivent pas à inclure, en l'état actuel des choses, dire qu'on va l'exposer à un traitement qui n'est pas celui recommandé, c'est difficile. Sur ce terrain, je crois que le deuxième essai clinique est inexploitable et il est expliqué par ce que j'ai dit.

Pour ce qui est du premier essai, je suis d'accord avec ce qui a été dit, c'est-à-dire que sur le plan méthode, mais je ne suis pas allé jusqu'à détailler loin la méthode, je ne sais pas si Benoît Pilmis l'a fait, mais effectivement, ça manque un peu de solidité, il me semble.

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

Commission de Transparence

Examen - Inscription - EMBLAVEO 1,5 g/0,5 g (aztréonam + avibactam)
(CT-20846)

Examen - Inscription - EMBLAVEO 1,5 g/0,5 g
(aztréonam + avibactam) (CT-20846)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Serge Kouzan.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour, j'ai une remarque et deux questions. La remarque, je n'ai pas de réponse, mais j'aimerais bien tout de même la faire. Tous ces antibiotiques qui gèrent des situations, pour le moment d'exception, mais qui sont potentiellement en expansion, on a un peu les yeux de Chimène pour eux. On ne va pas appliquer la même rigueur méthodologique que pour d'autres médicaments. Ma remarque, c'est que je ne sais pas jusqu'à quel point, à un moment donné, on va avoir les yeux de Chimène, c'est-à-dire qu'on va fermer les yeux sur une absence de résultat. Mais je n'ai pas la réponse. Je veux juste faire cette remarque « pour l'avenir ».

Mes deux questions sont les suivantes. La première, dans les essais qui ont été mis dans le dossier, quelle est la part du geste chirurgical dans la guérison, en particulier pour les infections abdominales et les infections urinaires ?

La deuxième question est sur le petit essai C3601009, où il y a 15 patients, quand on regarde le résultat, il y a quasiment zéro guérison. Je voulais savoir ce qu'en pensaient les experts.

M. PILMIS.- Pour ma part, pour ce qui est des infections intra-abdominales dites compliquées, avec toujours la limite de la définition du compliqué dans ce genre d'études où une appendicite peut être considérée comme une infection intra-abdominale compliquée, en effet, la plupart de la guérison est liée à une prise en charge chirurgicale optimale, bien plus qu'à notre antibiothérapie. D'ailleurs, cela nous permet de raccourcir de plus en plus nos durées d'antibiothérapie dans ce type d'indication.

Pour ce qui est des urines, potentiellement un peu moins parce qu'on les opère moins, mais avec toujours la limite également de ce que l'on a inclus dans les études comme étant une infection urinaire compliquée.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- A-t-on dans ces dossiers une idée du poids relatif du geste versus le médicament ?

M. BRU.- Je suis absolument d'accord avec ce qu'a dit Benoît Pilmis. On pense, pour avoir participé au groupe de réflexion au sein de la HAS sur l'évaluation des anti-infectieux, le modèle soit d'infection de la peau et des tissus mous, soit d'infection intra-abdominale est un mauvais modèle pour évaluer l'antibiothérapie. C'est pour cela qu'on recommande, dans le dossier d'enregistrement des anti-infectieux, un essai général sur la pathologie en recommandant qu'il s'agisse surtout d'infections respiratoires. Parce que l'infection urinaire, c'est tout de même un truc un peu particulier, l'infection intra-abdominale, je l'ai dit, la part de la chirurgie, est prépondérante complètement, puisqu'on est à 3 jours d'antibiothérapie post-opératoire maintenant dans les recommandations. Et c'est un mauvais modèle d'évaluation des antibiotiques, et l'infection de la peau et des tissus mous aussi.

Je rejoins le questionnement de Serge Kouzan, oui, dans ce dossier, ce mélange un peu de pathologie est préjudiciable à la solidité des résultats.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Francis Bonnet.

M. Le Pr BONNET, membre de la CT.- Bonjour. Je reviens sur les comparateurs. Je comprends bien l'intérêt par rapport à des antibiotiques historiques, comme la colicine. Vous avez mentionné tout de même le céfiderocol comme comparateur, avec un niveau d'efficacité qui pourrait être comparable. Considérez-vous que c'est actuellement une alternative ?

M. PILMIS.- En effet, c'est placé en première intention. C'est vrai qu'actuellement, quand on regarde la société savante nord-américaine dans les recommandations qu'ils ont remis à jour cette année, ils ont tendance à placer en première intention l'association ceftazidime, avibactam plus aztréonam via aztréonam-avibactam par rapport au céfiderocol, sur les métallo- β -lactamases, bien sûr, plutôt du fait de ce que je vous montrais d'une sensibilité qui est plus fréquemment associée à l'utilisation de cette molécule.

On voit qu'on avait 100 % des souches de NDM et de VIM qui y étaient sensibles, et avec également l'arrière-pensée qui est que le céfiderocol a un spectre beaucoup plus large. Ça nous offre également des options thérapeutiques sur des germes, pour l'instant, qui sont potentiellement plus compliqués à traiter, l'*Acinetobacter baumannii*, certains *Pseudomonas aeruginosa*.

Donc c'est vrai que aztréonam-avibactam, du fait de cette efficacité microbiologique meilleure et potentiellement auprès d'un nombre d'indications qui sera également plus étroit, ce sera vraiment la molécule, à mon sens, du traitement des métallo- β -lactamases, alors que céfiderocol est plutôt la molécule de dernière intention des bactéries, notamment non fermentant. Par contre, il n'y a aucune donnée qui, dans les métallo- β -lactamases, a comparé directement ces deux molécules entre elles, même lorsque les deux sont microbiologiquement efficaces.

M. BRU.- Oui. En complément de ce qui vient d'être dit, rappeler que dans le dossier d'enregistrement du céfiderocol, qui, je le rappelle, est une nouvelle modalité puisque c'est un antibiotique β -lactamine, mais avec une pénétration de l'antibiotique par les sidérophores, ce qui est original. Dans le dossier d'enregistrement, les essais cliniques avaient été décevants, avec plus de morts dans le bras céfiderocol que dans le bras comparateur. On avait attribué cela à l'*Acinetobacter*, peut-être, mais il n'empêche qu'on n'a pas de données totalement rassurantes ou solides pour dire que le céfiderocol est une référence, y compris sur les MDL.

Deuxièmement, rappelez aussi que moins de 50 % des souches restent actuellement sensibles au céfiderocol pour ce qui est des données françaises, ce qui montre aussi un peu la fragilité du céfiderocol en termes de résistance parce qu'on a à peine utilisé cette molécule, qu'on a déjà une souche sur deux qui est résistante. Ce n'est probablement pas là qu'il faut principalement l'utiliser, mais le réserver pour d'autres situations un peu plus compliquées. C'est mon avis sur le céfiderocol dans ce dossier.

M. PILMIS.- Je suis totalement d'accord. D'autant plus que la plupart des patients qui ont une infection métallo- β -lactamase ont un traitement qui va être débuté avant qu'on ait

l'intégralité de l'antibiogramme. Parce que maintenant, on a tout de même beaucoup de tests rapides qui nous permettent de détecter la présence de ces bactéries. En effet, si on doit choisir un pari antibiotique probabiliste sur les données microbiologiques, très clairement, ce pari va aller vers l'association aztréonam-avibactam comparativement au céfiderocol.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Thierno.

M. DIATTA, pour la HAS.- Merci à nos deux experts. J'aimerais revenir sur le point concernant la demande d'exclusion de *Stenotrophomonas maltophilia*. Vous dites bien que dans l'approche thérapeutique, on utilise actuellement le zavicefta plus aztréonam, c'est-à-dire la combinaison de la ceftazidime, avibactam plus aztréonam. Finalement, la question que je me pose, pourquoi l'inverse n'est pas vrai, puisque EMBLAVEO plus ceftazidime en monothérapie, ça revient à faire le zavicefta plus aztréonam.

D'autant que la ceftazidime-avibactam n'a pas l'AMM pour le *Stenotrophomonas maltophilia* et n'a pas été aussi étudiée dans les essais cliniques. Là, on a une combinaison qui a l'AMM pour le *Stenotrophomonas maltophilia* qui pourrait aussi être utilisée en association avec la ceftazidime-avibactam, comme vous le faites actuellement. J'aimerais vraiment avoir vos précisions sur ce point, puisque je n'arrive pas à voir la différence entre les deux stratégies.

M. PILMIS.- Je suis d'accord avec vous, mais dans ce cas, ce que je voulais dire c'est que dans ce cas, c'est aztréonam et avibactam pour le *Stenotrophomonas*, mais en association avec la ceftazidime et pas en tant que molécule seule.

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est ce que vous faites actuellement.

M. PILMIS.- Oui, bien sûr. J'ai peut-être mal compris dans le dossier, mais c'était : si on a l'AMM seule aztréonam et avibactam pour le *Steno*, ça veut dire qu'un clinicien, si je ne m'abuse, pourrait le prescrire sans forcément y ajouter la ceftazidime.

M. DIATTA, pour la HAS.- Oui, mais ça, c'est de la stratégie thérapeutique. C'est ce que vous faites actuellement. Aujourd'hui, le zavicefta n'a pas l'AMM pour le *Stenotrophomonas maltophilia*, mais étant donné son activité, vous l'associez à l'aztréonam comme une sorte de trithérapie. Bon, ce n'est pas une vraie trithérapie, c'est une trithérapie plus l'inhibiteur β -lactamase. Les trois, finalement, se retrouvent. Avec EMBLAVEO, on se retrouve avec la même stratégie. D'ailleurs, en infectiologie de manière générale, pour certains types d'infections, on a recours à des trithérapies ou des bithérapies selon effectivement la puissance des différents antibiotiques.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Ce sera utilisé en monothérapie.

M. PILMIS.- Je suis d'accord avec vous, juste ma crainte de si (*inaudible 0.58.13*) avibactam et qu'on est sur un clinicien qui n'est pas féru d'antibiothérapie, il n'aura pas forcément la connaissance suffisante pour savoir qu'il faut y adjoindre la ceftazidime.

M. DIATTA, pour la HAS.- Ne faut-il pas l'écrire tout ça ? Parce que dans la stratégie aujourd'hui, telle qu'elle est recommandée, c'est la même chose pour le zavicefta, c'est-à-dire que celui qui utilise le zavicefta en bithérapie, ça n'aura pas la même efficacité que le *Stenotrophomonas maltophilia*, c'est la même problématique. Il faut peut-être, comme le précisent les recommandations, dire qu'il faut une trithérapie, pas une vraie trithérapie, mais une combinaison avec la ceftazidime pour le *Stenotrophomonas maltophilia*, et voir pour l'*Acinetobacter baumannii*, si on n'est pas certain que la monothérapie par le céfiderocol est suffisante, par exemple.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord, il faut le mentionner.

M. PILMIS.- Les données me paraissent insuffisantes pour se permettre de dire aztréonam-avibactam seul et une molécule pour le *Steno*.

M. BRU.- Les recommandations nord-américaines, qui sont les seules qu'on ait, disent que le traitement en référence, c'est cotrimoxazole.

M. PILMIS.- Tout à fait.

M. BRU.- Il y a le cotrimoxazole, l'aldéo, il y a tige céfiderocol, et en toute fin, ceftazidime-avibactam et aztréonam.

M. PILMIS.- Ils le mettent bien en alternatif, je l'avais mis dans le tableau. C'est bien en alternative chez le patient instable, chez qui on n'a pas d'alternative thérapeutique ou qui est intolérant à toutes les molécules que le patient a déjà reçues préalablement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Peut-on comparer nos profils de résistance français avec les profils américains ?

M. BRU.- Sur le *Stenotrophomonas*, oui. La recommandation nord-américaine dit bien qu'effectivement, comme ça a été dit, ceftazidime et aztréonam-avibactam sont suggérées en cas d'inefficacité des autres antibiotiques.

M. DIATTA, pour la HAS.- De toute façon, il faut le mettre en dernier recours, comme on l'a dit, dans toutes les infections (*inaudible 1.00.22*). À ce stade, toutes ces combinaisons sont en dernier recours, sauf pour la tigécycline et la colistine, où il faut rester prudent, parce que la tigécycline n'est pas non plus un bon choix. Il y a eu de la surmortalité observée dans les essais cliniques avec cette molécule par rapport aux autres alternatives. D'où la recommandation de l'AMM de le mettre en dernier recours lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique.

M. BRU.- L'aztréonam-avibactam est considéré comme le traitement de référence actuellement des MBL. On peut faire la différence comme ça. C'est-à-dire que aztréonam-avibactam n'est pas le traitement de dernier recours, c'est le traitement de référence des infections documentées à métallo- β -lactamase et en particulier des NDM qui sont notre épidémiologie. Alors que *Stenotrophomonas* est un dernier recours quand les autres options thérapeutiques sont inefficaces.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? La cheffe de projet n'a rien à rajouter ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voudrais juste repréciser, pour pas qu'il y ait de confusion. L'indication d'EMBLAVEO est assez large au même titre que zavicefta. Juste pour indiquer que le *Stenotrophomonas* n'est indiqué dans aucune des AMM proprement dites.

M. DIATTA, pour la HAS.- Non, il est indiqué dans l'AMM du céfiderocol. Le céfiderocol a l'*Acinetobacter baumannii* et *Stenotrophomonas maltophilia*. C'est la seule molécule qui a l'indication spécifique, plus EMBLAVEO qui a l'indication. C'est pour cela que je vous dis que si EMBLAVEO ce n'est pas optimal, on peut l'associer à la ceftazidime. A partir des données microbiologiques que vous soulevez, si on fait la trithérapie, cela rejoint les recommandations internationales d'utiliser un dernier recours la trithérapie ceftazidime avibactam plus aztréonam. On peut faire la même combinaison. Il a l'AMM.

M. BRU.- On ne peut pas s'avancer sur des recommandations comme ça. Je suis d'accord avec vous.

M. DIATTA, pour la HAS.- En dernier recours éventuellement. C'est le seul qui a l'AMM finalement avec le céfiderocol. Les autres n'ont pas l'AMM.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Messieurs Bru et Pilmis, merci beaucoup pour votre expertise et vos réponses à nos questions. Merci et bonne journée.

(Le Dr Jean-Pierre Bru et le Dr Benoît Pilmis quittent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je me trompe quand je dis que ce produit, il faut le retenir parce qu'on est en tension, voir en rupture pour les deux produits séparés ? C'est-à-dire zavicefta plus aztréonam, les deux produits séparés ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ce n'est pas un argument à retenir, mais on a eu cette information qu'aztréonam est en rupture de stock.

M. DIATTA, pour la HAS.- Albert, je vais rajouter que cette trithérapie, mais bithérapie, parce que c'est l'avibactam qui est dedans, qui est faite aujourd'hui, c'est un peu un mésusage. Parce que comme l'ont dit les experts, la ceftazidime, on n'en a pas besoin en cas d'infection de type NDM. Ça ne marche pas la ceftazidime. Cette combinaison est faite pour bénéficier de l'inhibiteur de β -lactamase dans l'attente de la mise à disposition d'EMBLAVEO qui, lui, combine l'aztréonam plus l'avibactam. Aujourd'hui, on utilise le ZAVICEFTA que vous avez évalué il y a quelques années, puisqu'on a l'inhibiteur. C'est comme si on faisait de l'AUGMENTIN en utilisant juste l'acide clavulanique pour le combiner, pour protéger notre β -lactamine, tout simplement.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Mais on ne perd pas en efficacité tout de même. Le fait qu'il y ait la ceftazidime ne fait pas perdre en efficacité.

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est ce qu'ont dit les experts. Non, on ne perd pas de l'efficacité sauf pour le *Stenotrophomonas maltophilia* où la ceftazidime semble jouer un rôle, d'où l'intérêt peut-être de faire une trithérapie, c'est-à-dire de faire ceftazidime-avibactam plus aztréonam. Mais pour les NDM, la ceftazidime a zéro activité, il n'y a même pas de synergie d'action entre la ceftazidime et l'aztréonam. C'est juste l'inhibiteur de β -lactamase qui vient jouer un rôle dans cette infection, avec l'aztréonam qui garde une stabilité sur ce germe.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Dans le cadre de l'accès précoce dans la doctrine, est-il écrit qu'en cas de tension, cela peut être un critère d'acceptation de l'accès précoce uniquement parce qu'on risque d'être en tension, puisque là, on voit bien que c'est le comparateur ?

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- La seule chose qui est mentionnée, c'est pour le traitement approprié. On peut qualifier un médicament de traitement approprié que s'il est disponible et pris en charge, etc.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, mais aujourd'hui, 9 ou 10 juillet, c'est le cas.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Non, tu ne peux pas dire que c'est un traitement approprié à partir du moment où tu prescribes une molécule antibiotique associée à l'inhibiteur qui est inutile en termes de thérapeutique et qui en plus fait prendre des risques en termes d'écologie et d'acquisition de la résistance. Si tu veux utiliser ceftazidime-avibactam quand tu veux uniquement l'avibactam, de mon point de vue, cela ne peut pas être retenu comme un traitement approprié, puisque tu mets deux molécules antibiotiques dont l'une ne sert à rien. Eventuellement, elle peut servir à faire du délétère, c'est-à-dire de la sélection de la résistance. Pour moi, il n'y a pas de traitement approprié.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- C'est une affirmation sur laquelle tu n'as pas de preuve de l'effet délétère.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Bien sûr que si, j'ai des preuves. On sait que la ceftazidime n'a aucune efficacité sur ce type de bactéries. Quand on prescrit sur ce type de bactéries, des carbapénèmes, la ceftazidime plus l'avibactam, on sait pertinemment que la ceftazidime n'a pas d'efficacité *in vitro* sur ces souches. De toute façon, on n'a que du *in vitro* pour tout. On prescrit l'association parce qu'on veut récupérer l'avibactam associé à l'aztréonam qui redonne l'efficacité à l'aztréonam. Si on le sait, Albert. *In vitro*, quand on fait ceftazidime-avibactam-aztréonam ou aztréonam-avibactam, il n'y a pas de différence d'efficacité. En revanche, sur *Stenotrophomonas*, ce n'est pas vrai.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- On est d'accord.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Oui, on est d'accord, donc il n'y a pas d'alternative.

M. DIATTA, pour la HAS.- Albert, regardez l'avis que vous avez rendu pour le ZAVICEFTA. Ce sont les carbapénèmases de type KPC ou OXA-48. Cette combinaison n'a aucune activité sur les carbapénèmases de type NDM. Même dans vos avis, vous n'avez pas inclus les NDM, pour le ZAVICEFTA. Aujourd'hui, ce qui est fait, c'est un mésusage pour juste bénéficier de l'avibactam, qui est là, qui est l'inhibiteur de β -lactamase, qui est aujourd'hui développé avec l'aztréonam pour les NDM. Ce tableau précise bien les types de carbapénèmases pour chaque antibiotique que vous avez vu récemment, c'est-à-dire le ZERBAXA, c'était plus pour les *Pseudomonas* résistantes aux autres β -lactamines. Le RECARBRIO, c'est pour les carbapénèmases de type KPC. Le VABOREM c'est pour les KPC, donc pas d'activité sur les autres. Le FETCROJA inclut les différents types de carbapénémase, mais pour les MDM, comme l'ont souligné les experts, on a une activité inconstante sur les différents types de métallobactamase.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Thierno tu ne peux pas dire ça, puisqu'il manque l'aztréonam. C'est normal qu'il n'y soit pas, puisque c'est l'association des deux qui est efficace et pas ZAVICEFTA tout seul. Il faut qu'il soit associé avec l'aztréonam, on l'a bien dit tout à l'heure. C'est normal que dans ce tableau, on ne le retrouve pas. J'arrête.

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- C'est vrai que le fait que l'association soit utilisée hors AMM ne suffit pas à écarter le fait que ce ne soit pas un traitement approprié. Je ne parle pas pour cette situation particulière, mais de manière générale.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Merci Charlotte.

M. DIATTA, pour la HAS.- Vous dites la même chose, c'est-à-dire que l'association ceftazidime-avibactam plus aztréonam, c'est la combinaison que vous évaluez actuellement qui inclut les deux molécules utiles pour cette stratégie, c'est-à-dire avibactam plus aztréonam.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- C'est donc un comparateur.

M. DIATTA, pour la HAS.- Vous allez voter si vous voulez le prendre comme traitement approprié.

M. Le Pr COSCHAT, Président.- Je pense déjà qu'il faut que l'on se sépare, si vous êtes d'accord, les entérobactéries et le *Stenotrophomonas* et que l'on vote d'abord le droit commun ensuite l'accès précoce. C'est vrai qu'il y a des nuances que chacun pourra importer. Le bureau n'avait pas envisagé de séparer les deux indications. Dans la globalité, qui perd un peu de son intérêt, on était favorable à l'AP et on proposait un SMR important, un ISP et une ASMR III ou IV en fonction des discussions en CT. J'avoue que je pencherai plutôt pour un SMR un peu moins bon que ce que l'on avait envisagé suite à la discussion et au niveau de preuve. Je vais vous laisser voter. Je propose qu'on vote le droit commun d'abord en commençant par les entérobactéries, ensuite, le *Stenotrophomonas*. La cheffe de projet a autre chose à rajouter ? Es-tu d'accord avec cette proposition de vote ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- L'indication de l'AMM est large. Il n'y a pas de restriction. Ce sont les revendications du laboratoire qui retiennent l'indication, mais c'est ce qui est fait

Commission de Transparence

Examen - Inscription - EMBLAVEO 1,5 g/0,5 g (aztréonam + avibactam)
(CT-20846)

Examen - Inscription - EMBLAVEO 1,5 g/0,5 g
(aztréonam + avibactam) (CT-20846)

habituellement pour les antibiotiques, parce qu'on cible les résistances sur lesquelles ils peuvent être pertinents. Dans ce cas, il s'agit des métallo- β -lactamases. La particularité pour celui-là, c'est qu'il faut distinguer le *Stenotrophomonas*, pour EMBLAVEO. On peut proposer uniquement en dernier recours dans les résistances de type métallo- β -lactamase dans un premier temps. Après, uniquement un dernier recours dans la *Stenotrophomonas*.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, dans les deux cas, c'était le cas.

Un chef de projet pour la HAS.- On peut le préciser dans la stratégie que dans la *Stenotrophomonas maltophilia*, il faut une utilisation avec la ceftazidime.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, il faut absolument le mettre. C'est impératif.

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- L'option, c'est de ne pas distinguer là. On voit que le SMR, après, on détaille dans la strate.

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est ce que vous avez fait pour les comparateurs. C'est-à-dire que vous avez voté en dernier recours, tel que précisé. Le laboratoire n'a fait que reprendre le libellé, tel que vous l'avez fait avec les comparateurs que vous avez vus, tous les β -lactamines avec inhibiteur de β -lactamases. Vous pouvez faire la même chose dans le périmètre. Si vous voulez distinguer le *Stenotrophomonas*, vous faites un deuxième vote en dernier recours. En dernier recours pour les β -lactamases de type NDM et pour le *Stenotrophomonas*, vous pouvez le voter en miroir. Effectivement, on a fait des miroirs pour tout. Il faut un miroir pour les autres situations, ce sont les antibiotiques de dernier recours.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pour répondre à Séverine, il faut être bien clair. Ne ferait-on pas deux votes séparés, avec peut-être le droit commun, ou par germe, plutôt ? Faire droit commun et AP par germe ?

M^{me} le Pr ANSART, membre de la CT.- On fait deux votes différents, ou on fait un vote global et on apporte la nuance, justement, sur l'association pour le *Stenotrophomonas* ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- il faut faire les deux. C'est-à-dire qu'il faut apporter la nuance et voter séparément.

M. DIATTA, pour la HAS.- On va faire séparer. On n'a pas fait cela pour le FETCROJA. Pour le FETCROJA, et Serge est témoin, on avait cette problématique du céfiderocol pour *Acinetobacter baumannii*. D'ailleurs, je me souviens, on avait discuté de cela parce que Serge avait suggéré de différencier les deux votes pour l'*Acinetobacter baumannii* pour laquelle on observait une surmortalité. Mais vous avez voté globalement en mettant en dernier recours en soulignant cette problématique d'*Acinetobacter baumannii*. C'est peut-être mieux de faire pareil, de voter en dernier recours et de souligner cette problématique pour le *Stenotrophomonas* ou peut-être une autre trithérapie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- En même temps, il y a des problèmes méthodologiques entre les deux. La quantité d'effets est mieux démontrée sur les entérobactéries que sur le

Stenotrophomonas. Ça me paraît vraiment différent. Je ne sais pas si au niveau du vote, ce sera différent, mais ça pourrait l'être.

Un chef de projet pour la HAS.- À l'écran, je vous projette l'avis qui a été rendu sur le FETCROJA où il y a eu un vote au niveau du SMR sur les entérobactéries, en particulier *pseudomonas* et les KPC, oxacillinase et métallo- β -lactamase. Il y avait un vote miroir qui a exclu notamment l'*Acinetobacter baumannii* et le *Stenotrophomonas maltophilia*. C'est l'avis que vous avez rendu en 2021.

M. DIATTA, pour la HAS.- On pourrait faire la même chose.

M^{me} le Pr ANSART, membre de la CT.- C'est ce qui était proposé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais du coup, cela empêche de s'exprimer sur le niveau de démonstration des deux groupes.

M. DIATTA, pour la HAS.- On peut séparer les deux, mais c'était...

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai qu'on ne le fait pas d'habitude.

M. DIATTA, pour la HAS.- Serge pourrait intervenir. C'était la discussion qu'on a eue pour le FETCROJA.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'avais deux remarques. La première, c'est que je ne suis pas sûr qu'on ait une différence de qualité de démonstration pour les *Stenotrophomonas* versus les entérobactéries. D'autre part, ce n'est pas comme le céfiderocol où il y en avait un qu'on avait catégorisé d'inférieur parce que c'était très clairement une situation binaire. Là, il ne me semble pas que la valorisation sera différente. Finalement, je me demandais quelle était la pertinence de faire deux votes différents. Par contre, bien sûr, absolument mentionner que pour *Stenotrophomonas*, il faut absolument la ceftazidime en plus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi, Serge. Je ne suis pas convaincu non plus que les votes soient *in fine* différents. Mais au cas où ils soient différents, je trouvais plus logique intellectuellement de les voter séparément, mais cela ne me gêne pas si on les vote ensemble. D'ailleurs, en bureau, on ne s'est pas posé la question. On a discuté les deux situations de manière distincte, mais on n'avait pas envisagé de vote distinct.

Un chef de projet pour la HAS.- De toute façon, ces antibiotiques seront toujours utilisés sur documentation et jamais en probabilisé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, il faudra qu'on rajoute cet avis sur la ceftazidime.

M. DIATTA, pour la HAS.- Bien sûr, en dernier recours.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Juste si vous pouvez repréciser les arguments pour différencier, *Stenotrophomonas maltophilia*, et l'utilisation en ceftazidime, peu de patients avec ce germe. J'ai tout compris ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce sont deux critères déjà.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Pourquoi différencier *Stenotrophomonas maltophilia* des autres germes ?

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Parce que l'association qu'on évalue est moins efficace sur *Stenotrophomonas* quand elle est utilisée en toute seule versus quand elle est utilisée avec la ceftazidime. C'est juste ça. Si tu recommandes une association antibiotique sur *Stenotrophomonas* alors que l'association doit être triple avec la ceftazidime, on a pu le voir grâce à l'existence de ZAVICEFTA. Mais on peut aussi juste faire une remarque. On peut aussi peut-être ne pas voter différemment puisqu'on a tout de même l'AMM qui dit les germes sensibles, mais bien rajouter que cet EMBLAVEO sur *Stenotrophomonas* sera associée à ceftazidime. Peut-être que cela peut suffire effectivement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est exactement ce que j'allais dire.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est ce qui s'appelle voter dans la stratégie. La stratégie, c'est d'ajouter la ceftazidime pour le *Stenotrophomonas*.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- On peut faire ça.

M^{me} le Pr ANSART, membre de la CT.- C'est important de le préciser tout de même.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est une condition *sine qua non* dans l'avis. On peut les voter ensemble dans ce cas. Je suis d'accord.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Et on change de libellé en ajoutant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. On va les voter ensemble. Cela répond à ta question, Séverine. On va voter le droit commun, puis l'accès précoce et le miroir de toute façon, partant du principe que le miroir, c'est pour ceux qui n'ont pas tous les inhibiteurs. On ne va pas tous les mentionner. On peut y aller, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Vous avez voté à l'unanimité favorable pour un ISP, un SMR important à 22 voix. Pour le niveau d'ASMR, il y a 16 voix pour le niveau IV, 4 voix pour le niveau V, 2 voix pour le niveau III, et SMRI en miroir, 22 voix.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Donc ISP, important, IV, insuffisant miroir. Très bien.

On va voter l'AP maintenant, comme d'habitude, dans sa globalité, et on reviendra sur les quatre items.

Commission de Transparence

Examen - Inscription - EMBLAVEO 1,5 g/0,5 g (aztréonam + avibactam)
(CT-20846)

Examen - Inscription - EMBLAVEO 1,5 g/0,5 g
(aztréonam + avibactam) (CT-20846)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Peut-on avoir, de la part des experts, la discussion du traitement approprié ou pas, c'est céfiderocol. Peut-on réentendre un peu, Elisabeth, par exemple, pour nous dire si c'est un traitement approprié ou pas ?

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Il faudra que Séverine prenne la parole aussi, parce qu'elle connaît ça. Dans la mesure où il n'a pas été comparé, j'ai du mal à dire qu'il est approprié. En même temps, *in vitro*, c'est l'alternative. J'aurais plutôt tendance à dire étant donné qu'on n'a pas de données et que rien n'a été produit en comparaison au céfiderocol, qu'on n'a pas de traitement approprié.

M^{me} le Pr ANSART, membre de la CT.- Je suis d'accord aussi avec ça.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- En théorie, c'est le céfiderocol, mais on n'a pas d'éléments.

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- Je me permets d'intervenir, mais c'est normalement un argument qui invalide le critère présumé innovant. Parce que si on n'a pas de données qui comparent au traitement approprié, en général, les avis sont défavorables.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Sauf qu'il n'y a pas de traitement approprié à ce jour démontré. Il est là le problème.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je ne comprends pas. C'est bien l'association ceftazidime, avibactam, aztréonam, ça existe et c'est bien accessible. Je ne vois pas pourquoi ce n'est pas ça le traitement approprié.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Ce n'est pas approprié parce qu'il n'a jamais été recommandé dans les bonnes pratiques de prescrire un antibiotique dont on sait qu'il est strictement inutile pour traiter l'infection qu'on souhaite traiter.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Sauf que c'est dans les recommandations, Elisabeth.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Mais c'est dans les recommandations parce qu'on n'a pas l'avibactam seul. C'est dans les recommandations parce qu'il faut bien récupérer une activité sur ces bactéries contre lesquelles nous n'avons rien qu'aztréonam-avibactam. Comme l'avibactam n'est pas disponible en monothérapie, on est obligé de le prescrire dans le cadre de l'association à la ceftazidime qui est disponible.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- J'ai entendu de la part des experts qu'il n'y avait pas de différence au niveau de l'association des trois avec ces deux-là.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- On est tout à fait d'accord qu'il n'y a aucune différence ni d'efficacité ni sur une synergie possible. Il n'y en a pas puisque la ceftazidime ne marche pas ni en termes d'effets négatifs. En revanche, il n'est carrément pas recommandé, quand on a le choix, de traiter avec un antibiotique dont on sait qu'il ne sera pas utile en thérapeutique, mais dont on peut imaginer qu'il faut l'épargner, dont on peut imaginer qu'il

peut avoir des conséquences sur la sélection de la résistance des flores. Si tu avais ceftazidime-avibactam et avibactam tout seul, on n'aurait jamais utilisé l'association ceftazidime-avibactam. On le faisait parce qu'on voulait récupérer l'activité de l'avibactam et la seule façon d'avoir de l'avibactam disponible, c'est en association à la ceftazidime. Ça s'appelle s'adapter à la pharmacopée, mais intellectuellement, ça n'a pas de sens.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Il y a deux choses. Effectivement, utiliser un antibiotique parce qu'il a un produit et utiliser un antibiotique à mauvais escient, ça fait des résistances. Au niveau santé publique, on lutte contre l'antibiorésistance. Ensuite, d'entendre dire qu'un AP pour avoir un traitement approprié devrait avoir une phase III, alors il n'y a plus d'AP parce que c'est la présomption d'innovation, et on n'a jamais de phase III quand on valide un AP.

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- Si.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Il y en a certaines, mais pas beaucoup. À ce moment-là, on n'en valide plus. Il me semble tout de même qu'il faudrait revenir à la définition du traitement approprié. C'est quelque chose qui est donné pour avoir juste une partie du médicament et pas l'autre. Avec des effets possibles négatifs sur l'utilisation et l'antibiorésistance qui va en découler, il me semble qu'il n'y a pas de traitement approprié. C'est mon avis.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Par ailleurs, sur cette diapositive...

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ce n'est pas vrai pour les *Sténo*, puisque tout à l'heure, vous avez voulu qu'il y ait la ceftazidime qui soit associée. Je ne vous comprends pas.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Par ailleurs, sur cette diapositive, tu vois bien que la sensibilité des souches, qui sont sécrétrices de métallo- β -lactamase, sont sensibles à l'association qu'on évalue, aztréonam-avibactam, et seulement la moitié d'entre elles en EUCAST pour les NDM au céfiderocol. Cela veut dire que tu vas traiter avec le comparateur qu'on n'a jamais comparé d'ailleurs, et que tu vas réussir à traiter que la moitié des patients. Le comparateur serait le céfiderocol, mais pas dans tous les cas. Le comparateur ne peut pas être la trithérapie, ce n'est pas possible.

Un chef de projet pour la HAS.- Si je peux me permettre, vous venez de voter dans le droit commun un SMR suffisant pour un traitement en dernier recours. Par définition, un traitement en dernier recours ne peut pas avoir de traitement approprié.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas de comparateur. Je suis assez d'accord. Je salue ce qu'a dit aussi Catherine. Ilhem.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- On vient de voter le traitement, mais dans la stratégie thérapeutique, cela veut dire en association. Je m'interroge sur le caractère innovant par rapport à l'association qui existe déjà. Même si j'entends que cela permettrait d'épargner, pour autant,

est-ce une évolution substantielle dans la stratégie thérapeutique et au regard du traitement en association qui est disponible aujourd'hui ?

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est la question qui vient d'être discutée.

Pour résumer, ce qu'il faut retenir dans cette combinaison, ce qui est nouveau, c'est l'inhibiteur de β -lactamase, l'avibactam, qui est le troisième inhibiteur de β -lactamase dont nous disposons. On a l'acide clavulanique, vous avez le tazobactam et maintenant l'avibactam, plus les autres inhibiteurs qui ont été développés avec les carbapénèmes. C'est ce qui est vraiment innovant. L'aztréonam est une molécule qui est connue depuis très longtemps, qui a été bien développée dans ses indications AMM. Il ne faut pas l'oublier. Il a une AMM qui est large, incluant les pneumonies sévères, les septicémies, des infections aigües sévères. Le rôle de l'inhibiteur, ici, c'est de restaurer l'activité de aztréonam vis-à-vis des souches qui ont acquis des mécanismes de résistance par inhibition enzymatique. C'est cela l'innovation thérapeutique sinon, on perd ces molécules comme les carbapénèmes qu'on est en train de perdre aujourd'hui si on n'a pas ces inhibiteurs de β -lactamase. C'est ça l'innovation avec ces combinaisons que vous avez évaluées récemment.

Vos évaluations sont cohérentes avec les évaluations internationales. On est en train de travailler sur un article avec Sylvie Chevret et les membres d'un groupe de travail anti-infectieux pour montrer la cohérence de vos évaluations avec les évaluations internationales, notamment les Allemands et les Anglais. Tous ces médicaments que vous voyez sont inclus dans un statut de médicament dit de réserve, étant donné le fait que ce sont les seules armes dont nous disposons actuellement en dernier recours pour ce type de carbapénémase. Cela veut dire que la résistance aux carbapénèmes qui sont nos antibiotiques de dernier recours. L'innovation est là parce qu'on a des inhibiteurs de β -lactamase qui nous permettent de rattraper les résistances aux carbapénèmes qui sont des résistances dites critiques par l'Organisation mondiale de la santé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Merci, Thierno, mais on avait bien compris tout ça. En revanche, pour *Stenotrophomonas maltophilia*, clairement, la trithérapie recommandée est déjà disponible. La seule chose, c'est avec quel autre antibiotique et inhibiteur, mais la trithérapie existe déjà, donc il y a un comparateur pertinent.

M. DIATTA, pour la HAS.- Pour répondre, oui, c'est ça. Vous avez décidé de ne pas différencier par germe, donc si vous voulez revenir en arrière, vous pouvez exclure l'accès précoce, sauf si vous voulez exclure le *Stenotrophomonas*. Mais il faut savoir, comme l'a dit le chef de projet, on est dans le dernier recours, c'est lorsqu'on n'a pas d'autres solutions.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Et quand on a rupture d'aztréonam, comment fais-tu la trithérapie ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Oui, c'est ça.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- C'est toujours pareil.

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'élément du chef de projet aussi, je suis désolé de le rappeler, mais il est tout de même fondamental. On vient de voter qu'on l'acceptait en dernière ligne, si c'est en dernière ligne, par définition, il n'y a pas de comparateur.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Sinon, c'est exactement la même chose qui est déjà disponible, la même composition des trois médicaments qu'on administrera.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Sauf que l'aztréonam n'est pas disponible actuellement, par exemple.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il est plus disponible dans l'association qu'en monothérapie.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Non, actuellement, on a une rupture sur l'aztréonam.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai bien compris, mais les fabricants, ça va être une rupture aussi pour l'association, non ?

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Je n'en fais rien. Je ne sais pas répondre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bon, on va voter. On a déjà pris pas mal de repas. On va voter sur l'accès précoce, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants, j'ai 21 voix pour l'autorisation d'accès précoce et 1 voix contre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Adoption sur table ? Très bien.

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

l'aldéo15

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