



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 mars 2025

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. EXBLIFEP - Examen – Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- On passe à EXBLIFEP, qui va nous être présentée par notre chef de projet et nous avons comme experts Elisabeth, Benoît et Sylvie pour la méthodologie.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous, vous allez examiner l'inscription d'EXBLIFEP, une association de céfépime et d'enmétazobactam, 2,5 grammes et 0,5 gramme, qui est une poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Il s'agit d'une association d'une C4G avec un inhibiteur de bêta-lactamase qui se administre par perfusion intraveineuse, dans un cadre hospitalier. EXBLIFEP est indiqué dans le traitement des infections des voies urinaires compliquées, y compris les pyélonéphrites et les pneumonies nosocomiales, y compris celles acquises par ventilation mécanique, les PAVM. Il faut savoir que ce traitement doit tenir compte des recommandations officielles. Il a obtenu une AMM décentralisée le 21 mars 2024, soit il y a presque un an. Le laboratoire revendique un service médical rendu important. Sachant que c'est une primoinscription, vous voyez l'étoile ici, elle vous signale qu'ils demandent une restriction, mais il va falloir prendre en compte l'entièreté de l'AMM.

S'agissant des ASMR, le laboratoire revendique une ASMR III pour les infections des voies urinaires compliquées et une ASMR V pour les pneumonies nosocomiales et les pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Il est revendiqué un ISP pour ce médicament.

Pour un peu de contexte, il faut voir que l'association céfépime-enmétazobactam est une nouvelle association ayant une activité à large spectre contre les entérobactéries multirésistantes, qui sont donc des Gram-. Cela allie d'une part la céfépime, qui est une C4G antipyocyanique bactéricide avec une activité qui est stable, l'hydrolyse par les enzymes AmpC et OXA-48, qui sont des carbapénémases de classe C et D.

L'enmétazobactam est un inhibiteur de bêta-lactamase à base d'acide pénicillanique sulfone qui est proche de la pénicilline et plus précisément du tazobactam. Il inhibe les bêta-lactamases à spectre étendu, donc les BLSE de classe A. L'enmétazobactam n'inhibe pas de manière fiable les carbapénémases de classe A de type KPC et il n'inhibe pas les bêta-lactamases de classe B, C ou D.

Comme les producteurs d'OXA-48 n'hydrolysent pas céfépime, la résistance est causée par les BLSE ou les céphalosporinases et l'enmétazobactam est un inhibiteur de BLSE et de céphalosporinases et donc son association avec le céfépime garde un intérêt pour tout ce qui est traitement des entérobactéries producteurs de carbapénémases de type OXA-48 qui co-produisent des BLSE et une céphalosporinase.

Pour que vous ayez une idée, voici la distribution des entérobactéries productrices de carbapénémases données par le centre national du Kremlin-Bicêtre. Vous voyez qu'en France, globalement, 60 % des résistances, c'est de l'OXA-48. Ensuite, on a les autres qui sont les NDM, puis les VIM, puis les KPC et le reste est assez rare.

Le laboratoire présente à l'appui de ce dossier quatre études cliniques. Si les deux premières sont de phase 1 et de phase 2, elles ne seront pas détaillées ici.

En revanche, vous allez voir successivement présentées par nos experts une étude de phase 3, ALLIUM, qui est une étude de non-infériorité randomisée en double aveugle, où vous allez voir l'évaluation de l'EXBLIFEP contre pipéracilline-tazobactam durant 7 à 14 jours chez les patients pour des infections des voies urinaires compliquées ou des pyélonéphrites par des Gram négatifs — présentée par Madame Aslangul et Monsieur Pilmis — et une méta-analyse en réseau qui sera présentée par Madame Sylvie Chevet qui va évaluer l'efficacité et la tolérance relatives des interventions pharmacologiques d'EXBLIFEP par rapport au carbapénème, toujours dans les infections des voies urinaires compliquées et de la pyélonéphrite aiguë, en termes de guérison, d'éradication microbiologique et de réponse globale aux visites de test.

Je laisse la parole aux experts par rapport aux deux études.

M. le Dr PILMIS, membre de la CT.- Pour ce qui est de l'étude sur les infections urinaires, c'est une étude qui compare le céfépime-enmétazobactam à la posologie de 2 grammes toutes les 8 heures en perfusion de 2 heures et la tazocilline à la posologie de 4 grammes toutes les 8 heures en perfusion de 2 heures. Les durées de traitement sont de 7 jours, mais peuvent être augmentées à 14 jours en cas de bactériémie associée à la discrétion du clinicien, avec une exclusion des patients insuffisants rénaux.

Au final, cette étude a screené 1 100 patients, en a randomisé 1 040 et en a inclus 995, dont 45 % d'hommes, et ils ont objectivé un succès clinique dans le bras céfépime-enmétazobactam de 79 % versus 59 % dans le bras de tazocilline, donc avec une différence significative.

À mon sens, cette étude présente différentes limites qui sont non négligeables, qui sont le choix du comparateur, qui est la tazocilline et qui n'est pas un antibiotique classiquement recommandé dans les infections urinaires, notamment dans les infections urinaires masculines, parce que ce n'est recommandé qu'en troisième intention dans les infections urinaires masculines.

Deuxièmement, il y a le choix de la posologie des modalités d'administration de la tazocilline, qui est classiquement plutôt utilisée en perfusion prolongée voire continue et qui, là, est utilisée en perfusion de deux heures.

Le troisième problème, à mon sens, c'est qu'ils ont des souches qui sont résistantes à la tazocilline. Quand on regarde la répartition des CMI dans leur étude, c'est le tableau 57, on voit qu'on a 13,6 % des souches incluses qui sont résistantes à la tazocilline de par des CMI supérieures à 8 milligrammes par litre, qui est le cut-off de sensibilité. On a donc des souches résistantes dans un des bras et pas dans l'autre. Ils ont inclus des patients avec des infections à entérobactéries productrices de BLSE qui représentent 18 % des patients inclus, alors même que la tazocilline n'est pas recommandée dans le traitement des infections urinaires à entérobactéries productrices de BLSE, où elle avait montré dans l'étude MERINO un échec plus important que les patients traités par carbapénèmes.

Enfin, comme je vous disais, la tazocilline n'est pas recommandée dans les infections urinaires masculines du fait d'une diffusion dans la prostate du tazobactam qui est limitée. Quand on regarde les sous-groupes de cette étude, on se rend compte qu'il y a une différence qui est significative, notamment pour les patients traités avec une infection à entérobactéries productrices de BLSE ou pour une entérobactérie productrice de céphalosporinases déréprimées qui, par définition, sont résistantes à la tazocilline. Quand on regarde les souches qui ne sont ni BLSE ni productrices de céphalosporinases, la différence n'apparaît plus entre les deux bras.

Pour ce qui est de cette étude sur les infections urinaires, à mon sens, elle n'apporte pas beaucoup d'informations qui me paraissent cliniquement pertinentes.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT. - Sur les urines, Benoît a tout résumé. Pour ce qui est de l'indication dans les pneumopathies, on n'a pas d'études cliniques chez l'homme. On a des études in vivo dans des modèles animaux essentiellement de souris neutropéniques qui sont de bons modèles animaux, mais ce ne sont que des modèles animaux.

En particulier, il y en a une que l'on a citée dans notre rapport, qui est l'étude d'Albac et collaborateurs, qui porte donc sur un modèle de pneumopathie à souris neutropéniques et sur trois souches de Klebsiella, qui étaient toutes résistantes et OXA-48. Il a été montré une bonne efficacité de l'association du céfépime-enmétazobactam versus méropénem, cette fois-ci, en sachant que les souches n'étaient pas forcément toutes très sensibles au méropénem qui est un carbapénème.

En tout cas, l'association céfépime-enmétazobactam sur ce modèle est efficace sur des souches résistantes, mais la comparaison avec un carbapénème, dont les conclusions des auteurs étaient en faveur de l'association que nous évaluons aujourd'hui versus ce carbapénème, n'est pas forcément valide du fait d'une sensibilité amoindrie vis-à-vis du carbapénème des souches qui avaient été testées.

On peut en tout cas dire que l'association céfépime-enmétazobactam diffuse bien dans le parenchyme pulmonaire, sur cela on a des notions de pharmacocinétiques, et on n'a aucune donnée d'évaluation chez l'homme pour cette association, mais on peut imaginer que cela fonctionne.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je voulais juste ajouter sur l'essai, comme c'était un critère composite, quand on regarde les tailles d'effet sur la composante clinique et microbiologique, que l'effet était porté par la microbiologie. Cela entérine ce que tu viens de dire sur le fait que s'il y a une différence, c'est parce que dans le bras contrôle, c'était mauvais sur le plan microbiologique.

La méta-analyse est une méta-analyse qui a été faite en réseau uniquement sur les infections urinaires. Là encore, il n'y a rien sur les pneumopathies nosocomiales. Ils ont sélectionné 40 essais randomisés dans les infections urinaires, en incluant avec ou sans pyélonéphrite, compliquée ou pas compliquée.

Ils ont donc utilisé un modèle à effet fixe, malgré l'hétérogénéité qui est assez importante qualitativement entre ces études, puisqu'il y avait des différences sur l'âge médian qui varie

quasiment du simple au double, de 38 à 75 ans. Le pourcentage d'hommes aussi varie, de 4 % à 77 %, alors que l'infection urinaire chez l'homme a l'air spécifiquement différente. La pyélonéphrite aussi, selon les études, représentait 2 % à 100 % des malades inclus dans les essais, puis les germes, etc.

Les critères de jugement, les périodes, les sites, etc., sont différents comme c'est habituel dans les méta-analyses. Il est rare de trouver des essais qui, sur un plan de méthode, ont utilisé les mêmes critères, les mêmes périodes et les mêmes sites.

C'est étayé par une mesure du I^2 de Higgins qui retrouve une hétérogénéité et est relativement modérée avec un I^2 proche de 30 % sur les critères.

Enfin, ces méta-analyses en réseau supposent une transitivity, c'est-à-dire que n'importe quel malade aurait pu être inclus dans n'importe quel essai, et compte tenu des différences qualitatives que l'on vient de décrire, cela me semble impossible à supposer.

Si l'on fait quand même abstraction de tout cela, on peut regarder les résultats rapidement. Tous les carbapénèmes ont été considérés comme équivalents et regroupés. C'est le gros point central sur lequel vont être médiées la plupart des comparaisons. J'ai mis en rouge la molécule d'intérêt aujourd'hui.

Vous voyez que les résultats sont essentiellement donnés sur plein de critères, mais j'ai repris l'éradication microbiologique pour montrer que selon le moment où on le regarde, que ce soit le test de guérison ou la fin du traitement, l'ordre des molécules, en termes d'effets, n'est pas du tout le même. On lit que les carbapénèmes sont moins bonnes au moment du test de guérison, mais elles sont meilleures en fin de traitement, et donc la place de l'EXBLIFEP me semble difficilement étayable à partir de ces données qui me semblent assez ininterprétables.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Benoît et Elisabeth, il aurait été bien que vous ayez un petit support PowerPoint, c'est toujours beaucoup plus confortable pour vous suivre, parce qu'il y a parfois des données chiffrées qui sont un peu difficiles à suivre. Cela nous oblige à reprendre votre rapport, c'est vrai, mais bon. Il y a une question de Jean-Christophe.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci aux experts pour leur contribution. J'avais une question sur la proportion de résistance à l'association pipéracilline-tazobactam, qui était de l'ordre de 23 %. Qu'est-ce qu'il se passe ? Il faut avoir le temps d'avoir ces résultats quand on traite les patients. Il faut cinq jours ? Est-ce des patients qui ont été retraités derrière ? Est-ce qu'il y a une guérison clinique par leur bonne santé et peut-être une efficacité tout de même résiduelle de l'antibiotique ? Comment interprétez-vous cela ? C'est un gros problème ? C'est une situation clinique courante ?

M. le Dr PILMIS, membre de la CT.- La résistance à la tazocilline, oui, c'est une situation clinique courante, parce qu'on sait qu'on a actuellement en France entre 5 % et 7 % des infections urinaires qui sont liées à des entérobactéries productrices de BLSE pour lesquelles la tazocilline est souvent résistante avec des CMI supérieures à 8, et qu'on a de l'ordre de 3 % à 5 % des infections qui sont liées à des entérobactéries productrices de céphalosporinases, donc on retombe à peu près sur ces chiffres de 10 % à 15 % des infections urinaires chez des

patients hospitalisés pour qui on a des souches qui sont résistantes à l'association pipéracilline-tazobactam.

Si l'antibiogramme pour un ECBU est fait en semaine, on a les résultats en 48 à 72 heures, mais on peut maintenant avoir des tests rapides qui nous permettent d'identifier l'existence d'une entérobactérie productrice de BLSE en ayant la réponse dans la journée. Maintenant, dans les hôpitaux tout le monde fait ça.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Il aurait donc fallu exclure ces patients ? Ils ont été retraités derrière ? Que pensez-vous de la thérapeutique globale ?

M. le Dr PILMIS, membre de la CT.- Les patients qui étaient en échec étaient retraités derrière. Est-ce qu'ils auraient dû être exclus ? À mon sens, oui, mais ils auraient dû être exclus sur le fait que leur infection soit liée à des entérobactéries sensibles aux deux molécules comparées, sachant qu'il n'y a pas de résistance actuellement au céfépime-enmétazobactam au sein des entérobactéries, hormis quelques entérobactéries carbapénèmases, le type OXA-48, pour lesquelles on sait qu'on a 3 % des souches de céfépime-enmétazobactam qui sont résistantes, mais on a 97 % de sensibilité sur ces souches d'OXA-48, en dehors bien sûr des résistances naturelles qui sont les métallo-bêta-lactamases notamment.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Cela pose donc la question du traitement probabiliste ou sur infection documentée, parce que finalement, quand on voit la population d'analyse principale, c'est une population qu'ils appellent MMITT, donc qui est réduite par rapport à la population randomisée. L'étude ne me paraît donc pas complètement coller avec ce qui est revendiqué derrière, en fait. Je voulais avoir ton avis là-dessus. Cela rejoint un peu la question de Jean-Christophe.

M. le Dr PILMIS, membre de la CT.- Non, on est complètement d'accord que ce qui est recommandé ne correspond pas du tout à ce qui est observé dans l'étude.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En même temps, c'est habituel dans les essais sur les infections d'inclure de façon probabiliste une population et après de faire l'analyse uniquement chez ceux qui ont un germe.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- C'est habituel pour ne pas randomiser en urgence. Cela permet d'avoir un peu ce délai supplémentaire, mais c'est quand même moins propre que d'avoir une analyse ITT complète qui correspond finalement à la situation de traitement probabiliste clinique.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je suis d'accord, mais je dis juste que l'analyse qui a été présentée était faite chez les sujets qui étaient sensibles. Après, c'est l'extrapolation à l'ensemble qui pose problème. Nous sommes d'accord.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Au-delà de l'analyse statistique, il y a une chose que je ne comprends pas. Ces patients ont été traités 7 jours alors qu'on savait qu'ils étaient résistants ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, parce qu'au troisième jour, il y avait un switch. En fait, on évaluait la sensibilité. Il est marqué dans le dossier qu'ils étaient switchés s'ils

voyaient que le germe n'était pas sensible. C'est pour cela que l'analyse de l'efficacité ne porte pas sur tout le monde, elle ne porte que sur ceux qui avaient un germe qui était sensible, parce qu'à ce moment-là, ils étaient traités autrement bien sûr.

M. le Dr PILMIS, membre de la CT.- Le dernier point que je n'ai pas souligné, c'est qu'ils traitaient les patients 7 jours, alors qu'on sait que dans les infections urinaires masculines, les recommandations, en tout cas françaises, ce sont des traitements de 10 à 14 jours et non pas de 7 jours.

M. DIATTA, pour la HAS.- Je suis d'accord avec ce qui est dit. Je pense que le principal problème du dossier, c'est le choix du comparateur. La pipéracilline n'aurait pas dû être le comparateur dans cette étude-là, puisqu'au regard du profil du céfépime et de l'association avec l'inhibiteur de bêta-lactamase, son intérêt résiderait sur les infections de type *Pseudomonas* associées à une BLSE, ce qui n'est pas le cas de cette étude-là. En fait, la population étudiée ici, versus pipéracilline, en pratique, ne relève pas d'un traitement par un antibiotique de ce type. Le choix du comparateur disqualifie donc déjà l'étude dans le cas du positionnement de cet antibiotique.

En revanche, ce qu'il faut retenir de la céfépime, c'est qu'on ne part pas de rien. C'est quand même un antibiotique majeur. Avec la ceftazidime, ils représentent les deux céphalosporines de troisième génération les plus actives sur le *Pseudomonas* et la résistance à ces deux céphalosporines est plus liée au BLSE. L'ajout ici de l'inhibiteur de bêta-lactamase permet de renforcer l'activité de ces deux céphalosporines.

On l'a déjà eu avec la ceftazidime, avec l'association avec l'avibactam qui est un inhibiteur de bêta-lactamase à large spectre, ce qui en fait aujourd'hui un antibiotique de choix dans la stratégie de traitement des infections multirésistantes. C'est pratiquement la dernière molécule qu'on a qui arrive maintenant avec un inhibiteur qui va permettre aussi de le positionner notamment dans les infections avec facteurs de risque de BLSE, notamment en cas d'infection avec OXA-48 associé.

Aujourd'hui, du point de vue de l'efficacité de la molécule elle-même, on ne part pas de rien. C'est une molécule qui est vraiment indispensable parce que quand vous regardez la stratégie thérapeutique, et là vous renvoie au tableau numéro trois, cela fait partie des options de référence dans le traitement des pneumonies nosocomiales avec facteur de risque de *Pseudomonas aeruginosa*, mais sans colonisation BLSE, parce que les BLSE vont hydrolyser ces deux molécules.

Maintenant, le fait d'associer l'inhibiteur de bêta-lactamase va permettre de le stabiliser dans les situations-là. C'est vraiment ce qu'il faut prendre comme positionnement pour ce produit, comme l'ont souligné les experts. C'est-à-dire qu'il faudrait, dans les indications actuelles, le positionner dans les infections avec des souches qui sont productrices d'OXA-48, parce que l'OXA-48 n'hydrolyse pas. C'est-à-dire que la céfépime reste très stable, même sans inhibiteur. Elle reste très stable pour les OXA-48 qui restent les carbapénèmases les plus fréquentes aujourd'hui en France.

Pour cette indication-là, la céfépime garde donc son efficacité actuelle, mais l'ajout de l'inhibiteur permet peut-être de l'envisager lorsqu'on a un risque de BLSE associé. C'est le positionnement qu'il faut avoir, mais que malheureusement, ce dossier ne permet pas.

En termes d'efficacité clinique, on n'a aucune donnée exploitable, mais on ne part pas de rien. On est avec un antibiotique dont l'efficacité est aujourd'hui bien connue et l'intérêt est vraiment d'avoir un inhibiteur de bêta-lactamase qui permet de le stabiliser et de récupérer certaines choses qui pourraient hydrolyser la molécule de base.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Pardon, Thierno, c'est bien connu sur le plan microbiologique ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Oui, et même de l'efficacité clinique. La céfépime reste aujourd'hui, avec la ceftazidime, la C3G la plus active sur le Pseudomonas. Leur limite, c'est plutôt le BLSE qui les fragilise, comme d'ailleurs toutes les bêta-lactamines. Aujourd'hui, toutes les bêta-lactamines sont fragilisées par les BLSE qui hydrolysent pratiquement tous les antibiotiques de la classe des bêta-lactamines à l'exception des carbapénèmes.

L'important aujourd'hui, c'est d'avoir des molécules avec des inhibiteurs de bêta-lactamase qui permettent d'une part de réduire l'utilisation des carbapénèmes qui sont aujourd'hui une des principales menaces parce que ce sont nos derniers recours jusqu'à là. En cas de résistance aux carbapénèmes, on avait jusque-là très peu d'options thérapeutiques jusqu'à l'arrivée des nouveaux antibiotiques avec inhibiteur de bêta-lactamase qui permettent aujourd'hui de traiter des patients résistants aux carbapénèmes.

On ne pourra pas positionner celui-ci à ce stade-là parce qu'on n'a pas de données en cas de résistance aux carbapénèmes. En revanche, il peut être une option intéressante dans le cadre des stratégies d'épargne de carbapénèmes lorsqu'on a une BLSE associée, par exemple.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai qu'il y a beaucoup de « peut-être » sur ce dossier. J'ai une petite question. Je ne sais pas si c'est dans les éléments de ma réponse, mais est-ce qu'en prenant cet antibiotique, on ajouterait des risques écologiques ou pas ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Au contraire, c'est l'inverse. C'est-à-dire qu'en le prenant, on va réduire la résistance à la céfépime seul parce que la céfépime est hydrolysée par les BLSE. C'est un élément important à prendre en compte.

Aujourd'hui, la ceftazidime seule, et je parle sous le contrôle des experts, on l'a pratiquement perdue parce qu'en fait, les BLSE hydrolysent complètement la ceftazidime. On a la chance que la céfépime garde encore une certaine activité parce qu'elle est relativement stable pour les OXA-48 et le Pseudomonas aeruginosa. Le fait d'avoir cet inhibiteur permet de protéger la molécule.

Mme le Dr ÉTIENNE, membre de la CT.- J'ai une question sur le libellé de l'AMM. Il y a écrit « infections des voies urinaires compliquées, y compris les pyélonéphrites ». Est-ce qu'il faut entendre toutes les pyélonéphrites, c'est-à-dire même celles qui ne sont pas à risque de complication, qui ne sont pas les pyélonéphrites nosocomiales ? À ce moment-là, c'est quand

même étonnant de mettre ce traitement en probabiliste dans toutes les pyélonéphrites, y compris communautaires.

Faut-il préciser cela ou est-ce que j'ai mal compris ? « Y compris les pyélonéphrites », cela voudrait dire « compliquées ». J'ai regardé sur le site du laboratoire et dans la population de leur étude, ils ont pris toutes les pyélonéphrites. Ils ont pris des pyélonéphrites qui, dans leur définition, pouvaient être communautaires. Je ne sais pas si le libellé de l'AMM est très clair.

M. le Pr COCHAT, Président.- Patricia a raison, les pyélonéphrites, les infections urinaires compliquées, cela répond à des critères précis. C'est sur malformations, sur immunodépressions, etc. Ce n'est pas la pyélonéphrite lambda, c'est vrai.

M. DIATTA, pour la HAS.- Bien sûr. Comme je le disais tout à l'heure, quand vous regardez dans la stratégie thérapeutique, c'est le positionnement actuel des carbapénèmes, c'est-à-dire vraiment en dernier recours lorsqu'on a une infection urinaire avec un facteur de risque de bactérie multirésistante.

Mme le Dr ÉTIENNE, membre de la CT.- Le libellé laisse le doute.

M. DIATTA, pour la HAS.- Le positionnement de la CT pour tous les antibiotiques de dernier recours est plus encadré et plus restreint que le positionnement de l'AMM.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai que le périmètre qui est précisé répond à cela parce qu'ils mettent « uniquement le dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries, infections des voies urinaires compliquées ».

M. DIATTA, pour la HAS.- Voilà. On ne les met jamais en première intention.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis quand même d'accord avec le commentaire de Patricia, la parenthèse « infections des voies urinaires compliquées, y compris les pyélonéphrites » ne colle pas. Les pyélonéphrites ne sont pas toutes des voies des infections urinaires compliquées. Ce n'est justement pas « y compris », parce que les pyélonéphrites, ce ne sont pas des infections des voies urinaires compliquées. Il n'est pas marqué « compliquées ».

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Dans la formulation, c'est sous-entendu, pour moi.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas très clair, mais peu importe.

A priori, il n'y a pas d'autres questions ou commentaire. C'est vrai que cette démonstration d'efficacité est un peu décevante. Le laboratoire demandait une ASMR III pour les infections urinaires et une ASMR V pour les pneumopathies nosocomiales. Le Bureau propose une ASMR V dans la globalité, un SMR important, un ISP, parce que c'est vrai que pour le coup, c'est important de mettre un ISP, et une ASMR V dans l'ensemble des indications.

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est la proposition des experts aussi, Benoît et Élisabeth.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous pouvons voter.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Nous ne différencions pas les deux indications ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Non. Le laboratoire demandait de les différencier, mais cela ne change pas grand-chose.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Il n'y a aucune donnée chez l'homme.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pour les antibiotiques, y compris dans la doctrine, on a la possibilité d'utiliser des données in vitro.

M. DIATTA, pour la HAS.- J'ajoute une précision pour rappeler qu'on a plus besoin de cette association dans le poumon que dans l'urinaire. Dans le poumon, aujourd'hui, la céfépime reste une des céphalosporines de référence dans le traitement des infections pulmonaires, même sans l'inhibiteur et l'ajout de l'inhibiteur ne fait que renforcer la céfépime. C'est donc là que l'on a plus besoin de cette molécule que dans les infections urinaires.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous avons introduit cette notion dans la partie spécifique antibiotique de la doctrine, parce que c'est vraiment propre aux antibiotiques.

Nous allons lancer un vote global, mais si quelqu'un veut différencier, il peut tout à fait.

Du coup, Stéphanie, il faut que tu fasses deux catégories ou alors on vote tous deux fois, dans ce cas-là.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Par rapport à l'ISP, tu as l'air très affirmatif. Compte tenu du dossier, je ne comprends pas l'ISP.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est du fait que c'est un antibiotique qui est en dernière ligne. Pour moi, c'est un argument suffisant pour lui attribuer un ISP, mais c'est vrai que je vois très bien ce que veut dire Patricia. On peut dire qu'on met un SMR important sur les pneumopathies du fait des données qu'on a. Dans ce cas-là, il n'y a pas d'ISP.

Ce n'est peut-être pas ce que tu voulais dire, mais c'est ce que j'ai pensé et ça pourrait se discuter. Je rejoins l'avis de Thierno sur ce plan, au sens où on a un antibiotique et même si on n'a pas de démonstration clinique, ce sont des situations de telle impasse thérapeutique que le fait d'avoir un outil comme cela apporte forcément un plus du fait qu'il comporte déjà du carbapénème, ce paraît quand même un point important.

M. DIATTA, pour la HAS.- En fait, pour l'ISP, concernant ces antibiotiques de dernier recours, nous avons voté systématiquement un ISP du fait de la réduction de bactéries multirésistantes. Pour le Céfépime, aujourd'hui, s'il n'y a pas d'inhibiteur de bêta-lactamase, c'est le seul pratiquement qui n'a pas d'inhibiteur, on va le perdre dans les années à venir. C'est évident.

C'est-à-dire aujourd'hui, les BLSE hydrolysent cette molécule et le fait de lui donner un inhibiteur, je pense que c'est le seul intérêt de cette association, permet de préserver cette molécule qui reste un antibiotique majeur.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- En théorie, j'entends la problématique, mais au niveau des preuves sur la pneumopathie, aujourd'hui, c'est difficile de mettre un SMR important sur ce dossier-là après le rapport d'Elisabeth.

M. le Pr COCHAT, Président.- Chacun verra. Excusez-moi tout à l'heure j'ai parlé de carbapénème, c'était céfépime. J'ai fait un lapsus. Excusez-moi.

Je propose effectivement que nous votions sur les deux lignes, les infections urinaires et les pneumopathies.

M. le Dr PILMIS, membre de la CT.- Sur les OXA-48, actuellement, en France, on a le ceftazidime-avibactam, le céfidérol et on voit que le niveau de résistance au céfidérol ne cesse de monter, et c'est tout. Si le ceftazidime-avibactam n'est pas utilisable pour une raison X ou Y, que la souche est résistante au céfidérol, on n'a actuellement pas d'alternative thérapeutique dans le poumon.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je vous rappelle qu'on est dans une situation d'antibiorésistance majeure, croissante au niveau mondial, et qu'on ne peut pas ne pas tenir compte de ces possibilités, même si on a une démonstration qu'in vitro.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Cela ne veut pas dire SMR important, mais on ne peut pas le valoriser comme l'autre. Je parle de la valorisation, je ne dis pas qu'il faut mettre SMR insuffisant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne dis pas, mais si tu veux, on ne peut pas regarder un antibiotique comme on regardera un antiasthmatique. Ce n'est pas possible. Nous pouvons voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants.

Concernant les infections urinaires, nous avons 22 voix pour une ISP, 22 voix pour un SMR important, 21 voix pour l'ASMR V et 1 voix pour le niveau IV.

Concernant les pneumonies nosocomiales, nous avons 22 voix pour une ISP, 16 voix pour un SMR important et 6 voix pour un SMR modéré, et 22 voix pour une ASMR de niveau V.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est donc un ISP, un SMR important et une ASMR V pour les deux.