



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 février 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.

Examen - Réévaluation SMR et ASMR - TIXTAR 550 mg (rifaximine) - (CT-21009)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à TIXTAR qui nous sera présenté par notre cheffe de projet avec la contribution de l'association SOS hépatites et maladies du foie et comme rapporteurs Ariane et Sylvie. Stéphanie, tu nous dis pour les liens.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Oui, sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à toutes et tous. Aujourd'hui, vous réévaluez la spécialité TIXTAR qui est la molécule rifaximine en 550 milligrammes, comprimé pelliculé. La rifaximine, pour rappel, c'est un antibiotique de la famille des rifamycines, non absorbable qui va réduire la production de l'ammoniac et de l'ammoniémie et qui rentre dans la pathogenèse de l'encéphalopathie hépatique. Il est indiqué dans la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique chez les adultes.

C'est une spécialité que vous avez déjà vue deux fois, d'abord en 2015 pour son inscription et en 2021 pour sa réévaluation. La commission avait octroyé un SMR important dans un périmètre qui était réduit par rapport à l'AMM. Il avait été précisé notamment qu'il fallait deux antécédents d'encéphalopathie hépatique et l'élimination a priori des facteurs déclenchants. La commission avait également octroyé une ASMR IV en 2015 sur la base d'une étude de phase III pivot qui avait démontré la supériorité de la rifaximine versus placebo, notamment sur le délai jusqu'au premier épisode de l'encéphalopathie hépatique. Ce qu'il faut noter ici, c'est que plus de 90 % des patients dans cette étude recevaient de manière concomitante du lactulose, c'est-à-dire un disaccharide non absorbable.

En 2021, la commission n'avait pas (comme réseau) nous avait fourni des données préliminaires de l'étude post-inscription et nous avait fourni également deux analyses : une analyse d'abord à caractère exploratoire qui avait suggéré une amélioration de la qualité de vie, et une méta-analyse qui avait démontré un impact sur la morbi-mortalité de l'association, rifaximine plus lactulose, mais qui comportait d'importantes réserves méthodologiques qui sont aussi présentées.

La commission n'avait pas modifié le SMR ni l'ASMR. Le laboratoire avait uniquement revendiqué une ASMR IV, mais la commission avait tout de même voulu octroyer un ISP sur la base de ces nouvelles informations. On avait également précisé dans la place, dans la stratégie thérapeutique, le fait que l'ensemble des informations qui étaient à disposition concernaient la rifaximine principalement en association au lactulose.

Le laboratoire revient aujourd'hui pour nous fournir les résultats finaux de l'étude post-inscription. Il nous apporte également de nouvelles informations pour revendiquer une modification du périmètre du SMR ainsi que de la place dans la stratégie thérapeutique. Ce que revendique le laboratoire, c'est finalement de faire apparaître le fait que la rifaximine puisse être utilisée en association au disaccharide non absorbable en cas d'échec du disaccharide seul. Mais également qu'en cas d'intolérance du disaccharide, que la rifaximine puisse être utilisée en monothérapie chez ces patients.

Dans ce cadre, le laboratoire demande une revalorisation de l'ASMR, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique, un intérêt de santé publique et également à ce que le lactulose et le lactitol ne fassent plus partie de la liste des comparateurs cliniquement pertinents, ce qui était le cas jusqu'à maintenant, puisqu'en monothérapie, le besoin médical est a priori non couvert.

Dans le cadre de ce dossier, nous avons sollicité l'expertise des professeurs Ariane Mallat et Sylvie Chevret. Nous avons également reçu une contribution patients.

En ce qui concerne les nouvelles données disponibles, le laboratoire nous a fourni deux méta-analyses. La première méta-analyse n'est pas présentée ici puisqu'elle concernait la qualité de vie et que la conclusion portait uniquement sur le lactulose et pas sur la rifaximine, qui est l'objet de cette réévaluation. Elle a donc été écartée. Une seconde méta-analyse a été fournie, qui est une méta-analyse Cochrane. Je laisserai le professeur Sylvie Chevret en parler.

En ce qui concerne les résultats principaux de cette méta-analyse, l'association rifaximine plus disaccharides donne une amélioration supplémentaire démontrée sur les manifestations cliniques en prévention secondaire, c'est-à-dire dans le cadre de notre AMM. Elle est statistiquement significative, mais avec une hétérogénéité qui est importante de l'ordre de 60 %. En ce qui concerne la mortalité, toujours de l'association rifaximine et disaccharides, on observe un bénéfice qui n'est pas démontré dans la prévention secondaire, qui est le périmètre de notre AMM, puisque c'est non statistiquement significatif.

En monothérapie cette fois-ci, il faut savoir que l'ensemble des études qui ont été incluses de l'analyse de la rifaximine en monothérapie étaient toutes en dehors de l'AMM. Pareil pour la qualité de vie où, malheureusement, on n'avait pas d'études dans le cadre de l'AMM. À titre indicatif seulement, aucune différence de la qualité de vie n'a été mise en évidence dans les analyses.

En parallèle de cette nouvelle méta-analyse, le laboratoire nous a fourni les résultats de l'étude post-inscription. Il s'agissait d'une étude observationnelle qui avait eu lieu dans les centres hospitaliers français métropolitains entre juillet 2020 et janvier 2021, sur les patients cirrhotiques atteints d'encéphalopathie hépatique. Les objectifs premiers de cette étude post-inscription étaient d'abord de caractériser l'utilisation de la rifaximine chez ces patients et également de décrire l'utilisation des autres traitements préventifs de l'encéphalopathie hépatique clinique, des facteurs précipitant la prise en charge de ces facteurs précipitants.

Au niveau des résultats, ce que l'on peut en conclure, c'est que l'utilisation de la rifaximine est majoritairement faite dans le cadre de l'AMM, mais également dans le cadre de la recommandation qui avait été faite par la Commission, à savoir une utilisation majoritairement dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique clinique en prévention secondaire, notamment après un second épisode d'encéphalopathie hépatique, après résolution de l'épisode, une utilisation après élimination des facteurs précipitants et à la posologie de l'AMM.

Ce qui est intéressant de mettre en évidence, c'est que dans cette population d'analyse qui concerne 230 patients inclus, la grande majorité, à savoir 82,6 % des patients, recevaient de manière concomitante la rifaximine avec un disaccharide non absorbable, à savoir le lactulose

ou le lactitol. La différence n'a pas été mise en évidence dans l'EPI. Ce qu'on peut rajouter également, c'est une proportion importante des patients avec des scores élevés de Child-Pugh et de MELD et que la durée d'hospitalisation médiane chez ces patients était de 11 jours.

Au niveau des points de discussion, en conclusion, d'abord au niveau de la rifaximine en association, pour l'instant, le meilleur niveau de preuve que l'on a reste l'étude pivot qui avait été soumise en 2015. Dans cette étude, plus de 90 % des patients recevaient de manière concomitante du lactulose. On peut conclure à une supériorité de la démonstration sur l'association. Un résultat qui a été retrouvé dans la méta-analyse en 2021 sur un impact sur la morbi-mortalité, mais avec d'importantes réserves méthodologiques. Aujourd'hui, les nouvelles données nous indiquent un bénéfice supplémentaire sur les manifestations cliniques de l'association, mais avec un bénéfice qui n'est pas retrouvé sur la mortalité et toujours d'importantes réserves méthodologiques. Enfin, sur les données de l'utilisation en pratique clinique, on voit également une utilisation principalement faite en association.

Sur la monothérapie, ce qui est revendiqué par le laboratoire, je laisserai Ariane Mallat en parler, mais les recommandations notamment de l'AFFE, mentionnent notamment l'utilisation en monothérapie sur avis d'experts. Lorsque l'on regarde finalement l'étude pivot de 2015 et que l'on regarde l'utilisation sans le lactulose de manière concomitante, il n'y a pas de différence statistiquement significative. Cela laisse suggérer finalement une interaction qualitative de l'association. Il n'y a pas de nouvelles données à l'heure actuelle qui démontrent un bénéfice de la monothérapie. Pour finir, dans l'EPI, les données dans les conditions de pratique clinique, nous n'avons pas de données rapportées sur la monothérapie.

Au total, finalement, pas de nouvelles études randomisées comparatives robustes qui appuient les revendications du laboratoire, pas de nouvelles informations sur la qualité de vie, malheureusement, pour lever l'incertitude qui était celle de 2021 et qui avait suggéré une amélioration. Pour information, le RCR a été récemment mis à jour pour faire état de réactions indésirables cutanées sévères qui ont été rapportées, notamment le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, mais dont la fréquence est inconnue.

Nous avons ici tous les éléments qui ont été présentés jusqu'à maintenant avec les éléments de vote. Ce qui est soumis au vote, c'est notamment, et je laisserai le Professeur Ariane Mallat rebondir là-dessus, de modifier la liste des comparateurs cliniquement pertinents pour faire transparent le fait qu'en cas d'échec du disaccharide, ils sont comparateurs cliniquement pertinents, mais en cas d'intolérance, effectivement, le besoin médical n'est pas couvert.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'ai juste une petite question. Il y avait bien eu un ISP sur l'évaluation précédente ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Tout à fait, en 2021, et pas en 2015.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Pour l'association, je ne sais pas qui présente les données de l'association.

M^{me} BARKA, membre de la CT.- Bonjour à tous, c'est moi qui vais la présenter. C'est la Fédération SOS-hépatites et maladies du foie qui est agréée au niveau national, avec plusieurs délégations régionales réparties à l'échelle nationale et 579 bénévoles.

Concernant l'impact de la maladie sur les patients, l'association indique que les patients en stade d'encéphalopathie chronique présentent des troubles cognitifs sévères, invalidants, tels que l'asthénie, les troubles de la vigilance, les troubles du sommeil, les troubles affectifs et troubles de la sexualité. Tout cela est associé le plus souvent à un tableau de dénutrition et d'évolution de la cirrhose sous-jacente. Les patients s'endorment la journée et se réveillent la nuit avec de fausses reconnaissances et des réactions inadaptées.

Concernant l'entourage, ce dernier est particulièrement impacté, devant jouer un rôle d'aidant, car le patient ne peut plus se prendre en charge de manière autonome.

Concernant les traitements actuels utilisés, l'association cite la rifaximine qui est le médicament unique dans la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique récidivante, avec au moins deux antécédents d'encéphalopathie hépatique chez les patients échecs ou intolérants au disaccharide, et après élimination des facteurs déclenchants. La rifaximine intervient en cas d'insuffisance des traitements laxatifs. Ces derniers sont efficaces, mais aggravent parfois les troubles du patient, par exemple la déshydratation.

L'association indique que le médicament évalué améliore l'état de santé du patient de manière je cite « spectaculaire ». L'amélioration des troubles cognitifs permet d'être plus autonome et plus observant, même à un stade grave de la maladie. La principale amélioration constatée est celle de la qualité de vie. L'association rappelle que la rifaximine est seule dans sa classe.

Pour finir, l'association ajoute qu'il n'y a pas d'effets secondaires constatés par les patients, si ce n'est parfois de la déshydratation. Voilà pour cette contribution.

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

M^{me} Le Pr MALLAT, membre de la CT.- Je vais être assez brève parce que je vais laisser, bien sûr, Sylvie présenter les données de la méta-analyse, qui sont les principales données dont on dispose dans ce dossier.

Quelques éléments de contexte pour replacer l'encéphalopathie dans le contexte des maladies du foie et principalement de la cirrhose. Vous avez ici sous les yeux la classification qui est actuellement admise pour grader la sévérité de l'encéphalopathie hépatique. Elle a été considérablement simplifiée ces dernières années. Vous avez l'échelle de West-Haven qui va de grade 0 au grade 4 et qui décrit différents stades de sévérité neurologique allant de simples troubles cognitifs jusqu'au coma. Ces différents stades ont été regroupés à partir du stade 2 jusqu'au stade 4, que l'on appelle l'encéphalopathie hépatique clinique et ce qui nous concerne dans ce dossier. Il y a un stade infraclinique qui regroupe l'encéphalopathie hépatique minime et l'encéphalopathie hépatique de grade 1, qui est un stade qui n'est détectable que par des tests psychométriques. Il est très important parce qu'il est d'une part prédictif de la survenue d'une encéphalopathie hépatique clinique ultérieurement, et d'autre

part responsable de difficultés dans la vie quotidienne. Notamment, il a été montré que les patients qui sont atteints d'encéphalopathie hépatique minime ont plus souvent des accidents de la route que les autres.

En termes de prévalence, l'encéphalopathie hépatique clinique est un événement très fréquent, puisque cela concerne 30 à 40 % des patients cirrhotiques. L'encéphalopathie hépatique minime est beaucoup plus fréquente, bien sûr, et pourrait concerner jusqu'à deux tiers des patients cirrhotiques. L'incidence de l'encéphalopathie hépatique clinique est de 20 % par an, elle est élevée. C'est une complication grave. Il a été montré il y a plus de 15 ans maintenant que l'encéphalopathie hépatique clinique est un facteur prédictif et indépendant de mortalité. Dans une étude française du PMSI-MCO qui a été réalisée dans les centres hospitaliers entre 2014 et 2018, il a été montré que le taux de mortalité à cinq ans des patients après un premier épisode d'encéphalopathie hépatique clinique était de 45 %. Bien évidemment, l'encéphalopathie hépatique clinique est un facteur de réduction importante de la qualité de vie. Cela a déjà été dit, avec des hospitalisations répétées.

Je vais vous resituer la place de la rifaximine dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique clinique, selon les recommandations les plus récentes qui sont celles de l'AFEF publiées en 2019 et de l'Association européenne des maladies du foie qui ont été publiées en 2022 et qui sont très similaires à une exception près.

Dans la prise en charge, le premier élément qui doit être constant, c'est l'élimination des facteurs précipitants, puisqu'on sait que les épisodes d'encéphalopathie hépatique sont déclenchés par un certain nombre de facteurs précipitants. Je ne vous les listerai pas, mais ils sont dans le rapport. La prévention primaire, c'est-à-dire la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique minime pour prévenir la survenue d'un épisode d'encéphalopathie hépatique clinique repose, selon les experts, sur l'administration de disaccharides non absorbables ou de rifaximine. Le traitement curatif d'un épisode d'encéphalopathie hépatique clinique repose sur l'administration de disaccharides non absorbables.

La prévention secondaire de l'encéphalopathie hépatique clinique repose après le premier épisode sur l'administration de disaccharides non absorbables et en cas d'échec des disaccharides, c'est-à-dire s'il y a des antécédents de deux ou plus d'épisodes d'encéphalopathie hépatique, la prévention secondaire repose sur l'administration de disaccharides associée à la rifaximine. C'est l'indication qui a fait l'objet des évaluations antérieures de la CT en 2016 et en 2021.

Enfin, l'AFEF, mais pas l'association européenne, suggère, en cas d'intolérance aux disaccharides, et cela nous ramène à la question qui nous est posée aujourd'hui, d'administrer la rifaximine seule. Il s'agit d'un avis d'experts qui ne repose pas sur des données robustes de la littérature. Cette suggestion est faite parce que la prise au long cours de disaccharides non absorbables est assez souvent mal tolérée sur le plan digestif avec ballonnements et diarrhées. C'est ce qui fait que les patients l'arrêtent souvent d'ailleurs sans prévenir le médecin traitant. En soins courants, on est donc assez souvent dans la prévention secondaire dans une situation où les patients sont sous rifaximine seule, mais il n'y a pas de données quantifiées de cet état de fait dans la littérature.

Enfin, en cas d'encéphalopathie hépatique persistante ou récurrente malgré le traitement, se discute la transplantation hépatique.

En synthèse, ce que l'on peut dire, c'est que le besoin médical est partiellement couvert dans la situation de prévention secondaire en cas d'échec des disaccharides ; que le comparateur cliniquement pertinent, comme la cheffe de projet l'a dit précédemment, ce sont les disaccharides non absorbables ; et que dans la situation d'intolérance aux disaccharides, qui est loin d'être exceptionnelle, le besoin médical n'est pas couvert et il n'y a pas de CCP.

Enfin, mais j'irai très vite parce que la cheffe de projet l'a bien détaillé, simplement pour rappeler que dans les évaluations antérieures, l'avis de la CT avait reposé sur l'essai randomisé et contrôlé de phase III chez près de 300 patients ayant un antécédent de deux ou plus d'épisodes d'encéphalopathie hépatique, vous avez des résultats sous les yeux. Sur le critère de jugement principal qui était la récurrence d'un épisode d'encéphalopathie hépatique à six mois, on voit une différence qui était très largement significative. Simplement pour souligner à nouveau que dans cet essai, 91 % des patients étaient sous disaccharides non absorbables. Il n'y a pas de données montrant une éventuelle différence chez les patients qui auraient reçu une monothérapie par rifaximine seule dans cet essai.

J'en ai fini. Le point important, c'est surtout ce que va dire Sylvie, puisque ce sont les données nouvelles. Je pourrais vous donner mon avis après la présentation de Sylvie.

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

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT. - J'avais aussi fait deux diapositives. Je ne sais pas si vous les projetez ou il faut que je le fasse.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - En attendant, Pierre, on peut poser une question ?

M. Le Pr COCHAT, Président. - Oui, vas-y.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - Il n'y avait pas la mortalité qui sortait aussi ?

M^{me} Le Pr MALLAT, membre de la CT. - Non, il n'y avait pas la mortalité qui sortait dans l'essai randomisé. Non, c'était un suivi à six mois, ensuite l'étude d'extension était à deux ans, il n'y avait pas d'effet sur la mortalité. Il y avait un effet sur le nombre d'hospitalisations, et on était à la limite de l'effet sur la qualité de vie.

Une cheffe de projet pour la HAS. - La qualité de vie n'était plus dans la cascade hiérarchique, elle a donc été considérée exploratoire effectivement.

M^{me} Le Pr MALLAT, membre de la CT. - Absolument.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT. - J'avais préparé des diapositives sur la deuxième, mais on a bien compris que cela ne sert à rien puisqu'effectivement, ce n'est pas centré sur l'effet de la rifaximine, mais sur le lactulose. La première a été faite par la librairie Cochrane. Cela suit tout ce qu'il faut, toutes les recommandations d'une bonne méta-analyse. C'est une méta-analyse standard puisqu'elle est centrée sur l'évaluation d'une question thérapeutique simple

qui est d'évaluer l'effet de la rifaximine par rapport à l'observation, l'observation des disaccharides ou du lactulose, ou au placebo.

La deuxième chose qui est intéressante, c'est que c'est une méta-analyse qui n'a inclus que des essais randomisés, soit en bras parallèle, soit ils n'ont gardé que la première période des essais en cross-over. Ce sont tout de même des études de bonne qualité dans la prévention ou le traitement de l'encéphalopathie hépatique. On voit déjà une première réserve, c'est qu'ils ont mélangé des situations, des indications assez différentes pour des malades qui avaient des cirrhoses, mais qui avaient ou non eu des antécédents d'encéphalopathie hépatique, et avec des encéphalopathies hépatiques qui étaient plus ou moins sévères et des étiologies diverses.

L'intervention qui est étudiée, c'est la rifaximine en monothérapie ou en association, ce qui va conduire à la réalisation non pas d'une méta-analyse, mais de trois, selon que l'on s'intéresse à l'effet de la rifaximine en monothérapie versus placebo ou observation. C'est une première critique : ils ont mélangé les essais qui étaient conduits en double aveugle ou des essais qui étaient simplement en ouvert, mais conduits versus observation ; des essais en monothérapie versus les disaccharides ; et des essais en association versus le lactulose seul.

Les critères de jugement, il y en avait trois : la mortalité, la proportion de malades avec des événements indésirables graves et l'absence d'amélioration des symptômes. Enfin, au niveau des méthodes, on vous a dit tout à l'heure qu'il y avait 41 essais randomisés qui avaient été inclus dans la méta-analyse. Cela va être réduit puisqu'on en a trois qui sont faits de manière distincte et vous voyez que le nombre d'essais par méta-analyse est réduit, puisqu'au mieux, on en a 18 sur les études en association, sinon on plafonne à 14. Ce sont des modèles à effet aléatoire, puisqu'on va voir qu'il y a une grande hétérogénéité d'effets qui va être observée sur ces critères de jugement.

J'ai essayé de résumer les résultats sur le petit tableau en haut en mettant en rouge les résultats non significatifs, en bleu le résultat sur la qualité de vie que le laboratoire met en avant comme significatif. Vous voyez bien que l'intervalle de confiance comprend une valeur qui est supérieure à zéro, certes pas loin, mais elle est supérieure à zéro, donc ce n'est pas strictement significatif. Vous voyez que la comparaison en monothérapie versus les disaccharides ne conduit à aucun bénéfice, quand bien même on s'assoit sur les limites que l'on va voir après. Enfin, la seule indication où l'on trouve un bénéfice de l'ajout de la rifaximine est en add-on du lactulose, avec deux effets retrouvés sur la mortalité et la proportion diminuée d'événements indésirables, mais aucune évaluation en revanche de l'effet sur la qualité de vie.

Pour résumer : les points positifs, c'est le fait qu'on croit avoir beaucoup d'études, même si après on a vu que l'effectif est réduit par méta-analyse ; que le risque de biais a été évalué, mais de manière négative, il n'y en a qu'un peu moins d'un tiers qui est de bonne qualité, il y en a 10 % qui sont de risque de biais incertain et près d'un tiers qui sont tout de même à risque élevé. La critique qu'on peut formuler, c'est que rien n'est fait pour pondérer les résultats de ces études en fonction de leurs risques de biais justement. J'ai regardé les 41 essais, c'est dans le rapport, beaucoup d'essais étaient en ouvert, qui sont même monocentriques, 24 sur les 41, c'est énorme. Les effectifs médians sont très variables, ils varient de 21 à plus de 300

sujets. Dans l'ensemble, la médiane de l'effectif total de l'essai, c'est de 90 sujets, donc des petites études. Cela limite un peu la qualité des essais, et agit aussi sur l'imprécision des résultats des méta-analyses.

L'évaluation de biais de publication a été faite. Il y a tout de même quelques rares *outliers*, même si, si vous regardez le *funnel plot*, peu de points sont tracés, mais ça suggère tout de même que l'effet qu'on trouve sur l'encéphalopathie est peut-être remis en question du fait d'un biais de publication potentiel.

Enfin, il y a une forte hétérogénéité qui est à la fois qualitative, puisqu'on voit que les années de publication sont variables, puisque ça couvre pratiquement 30 ans, entre 1993 et 2022. La moitié sont tout de même des essais anciens, qui remontent avant 2010. Huit études seulement sont en prévention secondaire, et j'ai dit tout à l'heure qu'ils ont mélangé des situations assez différentes. Il y a des mélanges d'essais, je l'ai déjà dit, où le comparateur est à la fois un placebo ou une observation, et un mélange aussi des encéphalopathies aiguës, chroniques, modérées ou sévères, ça je l'ai déjà dit.

Ils ont quantifié de manière quantitative à travers le I^2 de Higgins, qui montre une hétérogénéité modérée et parfois considérable, sauf sur la mortalité en add-on. Les études qui ont conduit à montrer ce bénéfice étaient des petits essais de faible taille, avec un niveau de preuve qui semblait moindre, même si c'est l'intérêt d'une méta-analyse que d'augmenter la puissance en ajoutant des petites études pour avoir une information résumée.

Je crois que j'ai résumé par rapport à la demande du laboratoire. Effectivement, on voit qu'en monothérapie, le résultat de ces méta-analyses n'apporte, à mon sens, pas grand-chose.

Je vais m'arrêter, puisque la deuxième était toute petite : il n'y a eu que trois essais qui sont méta-analysés et qui concernent l'effet du lactulose et non pas de la rifaximine. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci, Sylvie. Ariane, tu voulais peut-être revenir dessus pour faire un commentaire ?

M^{me} Le Pr MALLAT, membre de la CT. - Bien sûr, je suis tout à fait d'accord avec l'analyse de Sylvie. Simplement, pour conclure, par rapport aux revendications du laboratoire, vous avez vu qu'il n'y a aucune donnée robuste loin de là permettant d'isoler une indication de la rifaximine en monothérapie, même si aujourd'hui, c'est une recommandation faible sous la forme d'un avis d'expert de l'AFEF.

Le deuxième point, le laboratoire sollicitait de relever le niveau de l'ASMR dans l'indication actuelle qui est la rifaximine en association au disaccharide en prévention secondaire. Il n'y a là encore pas de données robustes pour pouvoir répondre favorablement à mon sens à cette demande.

Je suggerais de maintenir le niveau du SMR et de l'ASMR tels qu'ils ont été votés par la CT dans les précédentes évaluations, de maintenir l'ISP, sachant en plus que les données de la méta-analyse, comme l'a dit Sylvie, sont en faveur d'un effet sur la mortalité. Il faut garder à

l'esprit les réserves des essais de petits effectifs dans l'indication d'une bithérapie en prévention secondaire.

Concernant la revendication du laboratoire sur l'absence de comparateur cliniquement pertinent dans la situation d'intolérance au disaccharide qui est fréquente, je suis bien sûr favorable à cette revendication qui est tout à fait logique, le besoin médical n'étant pas couvert.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup pour vos excellents rapports. Je voulais vous interroger sur l'esprit de la méta-analyse quant à l'imputation causale qui est basée sur une démarche hypothético-déductive en thérapeutique depuis les années 1920. C'est basé notamment sur une hypothèse de recherche qui est formalisée, et en théorie qui devrait être unique, sauf exception, et le contrôle du risque de fausse découverte avec le nombre de tests statistiques réalisés. J'étais très agréablement surpris initialement par la réduction de la mortalité toute cause par la molécule.

Je voulais voir les essais qui supportaient cette hypothèse qui montraient à eux seuls une réduction de la mortalité. C'est Charvat 2013, la mortalité était un critère de jugement secondaire, sans contrôle du risque de fausse découverte. Puis l'autre, c'était Gilles 2014, qui est un essai qui est non publié, ce qui est assez étonnant tout de même pour un essai qui montre une réduction de mortalité et pour lequel on n'a que l'abstract.

Donc, premier élément, on n'a pas de démarche hypothético-déductive puisque la mortalité était systématiquement soit négative sur des critères de jugement secondaires dans l'ensemble des essais. Le deuxième, c'est passer le contrôle du risque de fausse découverte. Ça dépend comment on compte, mais je me suis arrêté à 30 pour le calcul d'intervalle de confiance de 95 %. Si on prend les sous-groupes, il faut au moins monter à plus de 70. Je pense aussi que cela questionne l'intégrité des résultats de la méta-analyse pour notre commission. Je ne sais pas quels sont vos commentaires.

M^{me} Le Pr MAILLAT, membre de la CT.- Sylvie peut-être.

M^{me} Le Pr DIEVRET, membre de la CT.- Je n'ai jamais vu de méta-analyse où ils contrôlent la multiplicité des analyses, jamais. Mais tu as raison, le fait que les critères de jugement soient multiples et que cela ne soit jamais pris en compte, il y a donc une inflation du risque d'erreur de type 1, c'est sûr. Ce que tu dis sur les études, cela rejoint ce que j'ai dit, mais de manière résumée sur la qualité des études et le fait que les études soient de mauvaise qualité. Ce que je trouve dommage, mais ce n'est pas spécifique à celles-ci, c'est qu'on voit rarement, même si elles sont évaluées, il n'y a pas de prise de décision secondaire à ce constat. On se demande à quoi ça sert de faire une évaluation, que ce soit de l'hétérogénéité, c'est pareil. On nous donne un I2 à 90 %, et on dit qu'il y a une hétérogénéité. Il y a un modèle à effet aléatoire, mais cela ne capture pas tout. D'autant plus que des sources qualitatives de ces hétérogénéités auraient pu être prises en compte par une méta-régression ou que sais-je.

Je suis la première à dire que le niveau de preuve des méta-analyses, je trouve, c'est vraiment une vision pour moi très pragmatique qui devrait être intéressante, peut-être dans la pratique, mais l'objectif, c'est de résumer de l'information. Mais c'est vrai que les données dont on dispose, on le voit sur tous ces essais qui sont tout de même pour la plupart des études en plus monocentriques, qui limitent tout de même aussi la qualité de ces études.

Après, ce qui est un peu dommage, c'est que dans les évaluations du risque de biais, même si en plus, ça ne porte pas conséquence, puisque de façon à part nous le lister, c'est rarement pondéré sur la qualité de ces études, ce qui est très dommage, mais c'est le fait qu'il y a des éléments, comme celui que tu viens de citer, que l'étude n'ait été publiée que sous forme de poster ou n'ait pas été publiée, qui ne sont pas pris en compte du tout. Le Cochrane fait plutôt la démarche inverse qui est de se dire qu'on cherche à utiliser des études qui n'ont pas été publiées pour limiter le biais de publication, sans réaliser que parfois, elles n'ont pas été publiées, c'est peut-être aussi parce qu'elles étaient de mauvaise qualité. C'est un débat intéressant, puisque ça n'est pas capturé autrement qu'en allant regarder, effectivement, chaque étude. Tu as bien raison de le souligner et je te remercie de cet ajout important.

Pour moi, c'était déjà le fait qu'elles soient monocentriques, en ouvert, effectives, ce qui conduisait tout de même à des informations parcellaires. On voit bien que c'est aussi pour ça que c'est à l'origine d'une hétérogénéité statistique sur l'effet. Ces études ont un niveau de preuve chacune qui est modeste, voire bas, et qui peuvent conduire à des résultats biaisés. C'est peut-être pour ça aussi qu'on observe une telle hétérogénéité entre leurs résultats. Pour moi, c'est comme ça que c'est détecté.

Je ne sais pas si j'ai répondu vraiment à ta question.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT. - Si, merci beaucoup.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. On va faire encore une seule question. Je suis désolé pour Albert et Muriel mais on va donner la parole à Patricia, ensuite, on sera obligé de s'arrêter.

M^{me} Le Dr ETIENNE, membre de la CT. - Merci de votre présentation. J'aimerais poser la question parce que l'on doit penser à l'écologie de la prise en compte de la possible émergence de BMR par exposition à une antibiothérapie chronique, quand bien même elle serait non absorbée. Un travail a été publié dans *Nature* en novembre 2024 qui suggère (inductible 1.12.29) par l'utilisation de la rifaximine et l'émergence de résistances croisées à la *PA-Flow* pour *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine. Je ne sais pas si c'est notre rôle de demander si une surveillance doit être faite, si l'on doit en tenir compte.

M^{me} Le Pr MALLAT, membre de la CT. - C'est une question qui a déjà été soulevée dans les évaluations antérieures et qui a fait l'objet d'un commentaire dans les avis de la CT. Je serai favorable à maintenir ce commentaire. Cependant, jusqu'à présent, il n'y a pas de données suggérant l'émergence en situation clinique d'infections à bactéries résistantes chez les patients sous rifaximine.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci. Thierno, un commentaire là-dessus ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Non, pas spécialement. Je confirme ce que dit Madame Mallat, d'autant que les résistances à la vancomycine sont tout de même assez limitées et très rares.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Je suis désolé pour l'arrêt de la discussion. Le bureau propose de suivre complètement ce que propose Ariane, c'est-à-dire de maintenir l'avis précédent, à savoir : SMR important, ASMR IV, ISP, sans modification de la place dans la stratégie qui inclut la monothérapie. Je vous propose de démarrer le vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Stéphanie, j'ai manqué de vigilance sur l'ISP. Pourtant, j'avais bien reposé la question de l'ISP à la cheffe de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Je me permets d'intervenir non pas sur vos votes, mais juste un commentaire. On s'était posé la question effectivement de l'ISP. C'est vrai que la commission a réévalué l'ISP en 2021 en l'octroyant et on n'avait finalement pas de données nouvelles pour revenir sur ça, même si les résultats ne sont pas enthousiasmants. C'est juste un commentaire, parce qu'on risque d'avoir après un contentieux qu'il faudra tenir.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ah oui, vis-à-vis du contentieux.

Un chef de projet pour la HAS.- Il faudra bien argumenter, on peut essayer de faire des propositions. Mais, les données nouvelles, somme toute, n'apportent pas d'éléments convaincants pour une réévaluation de l'ASMR, mais permettent-elles de revenir en arrière ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi et avec le raisonnement et avec le côté juridique, mais c'est vrai que je me demande pourquoi on avait attribué un ISP quand on l'avait vu la première fois. Comme l'a dit Albert, si on met un ISP ici, on devrait en mettre beaucoup d'autres. C'est discutable, ce n'est pas majeur, je suis d'accord avec vous.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- La cheffe de projet a un complément à apporter.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, peut-être une information supplémentaire à vous apporter. En 2021, on avait reçu une étude PMSI-MCO qui nous avait permis déjà de caractériser la population cible, mais également nous avait apporté d'importantes informations sur le taux de réhospitalisation très important des patients encéphalopathie hépatique et le fait que la rifaximine agisse sur la diminution.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'était ça qu'on avait argumenté.

Un chef de projet pour la HAS.- Cela a été établi dans l'étude pivot, cette réduction des hospitalisations. C'est un résultat solide que l'on retrouve dans toutes les méta-analyses pour le coup. C'est indirectement un marqueur de qualité de vie tout de même.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Finalement, c'est au global inchangé. Très bien.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Le vote n'est pas fini.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pardon, je suis désolé, je voulais revenir sur mon vote en fin de vote et, j'ai fait une erreur.

(Il est procédé à la suite du vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. J'ai 16 voix pour le maintien de l'avis et 5 voix contre.

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

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

Charmat 201311
DAFlow12

Gilles 2014 11

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