



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 avril 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.

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

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à l'audition de TIXTAR. Ils sont là. Je pense à Alphasigma. On va les faire entrer.

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

(Le Professeur Dominique Thabut, Marie Guérin, Alban Édouard et Jean-Christophe Lemuste rejoignent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs, dames de Alphasigma France. Merci de vous joindre à nous pour la révision de TIXTAR qui va nous être présentée par notre cheffe de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises de présentation. Ensuite 15 minutes précises de discussion avec la CT.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s'agit ici de l'audition de la spécialité TIXTAR rifaximine. Je vous rappelle que la rifaximine est un antibiotique de la famille des rifamycines dont l'AMM est la suivante : L'indication de la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique chez les adultes de plus de 18 ans. La commission a réévalué le produit fin février dernier et a octroyé un avis favorable au remboursement sur la liste des spécialités remboursables uniquement dans la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique récidivantes après au moins deux antécédents d'EHC et après l'élimination des facteurs déclenchants.

Pour rappel, la place dans la stratégie thérapeutique retenue pour la spécialité TIXTAR est la suivante : En se fondant sur les données cliniques disponibles, la rifaximine est recommandée dans la prévention des rechutes d'EHC après au moins deux antécédents, et après avoir éliminé les facteurs déclenchants, où elle est principalement utilisée en association avec un disaccharide non absorbable, lactulose notamment. Dans d'autres situations à ce jour, la rifaximine n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Le SMR qui a été retenu par la commission est important dans cette indication. L'encéphalopathie hépatique est une complication grave de la cirrhose. La rifaximine est un traitement à visée préventive où elle a démontré une efficacité principalement en utilisation en association avec le lactulose dans la prévention des rechutes d'EHC. Son rapport bénéfice/risque est jugé important en association aux disaccharides, toujours dans cette indication. Son rapport bénéfice/risque n'a pas été établi en monothérapie. Il a été jugé qu'il existait des alternatives thérapeutiques représentées par le lactulose et le lactitol, néanmoins en cas d'intolérance aux disaccharides, il n'existe pas d'alternative.

TIXTAR reste un traitement de première intention dans la prévention des rechutes d'EHC après au moins deux antécédents et après avoir éliminé les facteurs déclenchants, dont l'utilisation est majoritairement faite en association aux disaccharides non absorbables. Il a été jugé qu'un intérêt de santé publique était présent pour la spécialité TIXTAR.

Au niveau de l'ASMR, ce qui a été retenu par la Commission : étant donné les données des études pivotales déjà évaluées en 2015 ayant démontré l'efficacité de la **rifaximine** en association au lactulose, versus placebo en termes de risque d'apparition d'une encéphalopathie hépatique clinique, qui correspond au meilleur niveau de preuve disponible à ce jour ; les données issues d'une méta-analyse qui ont été précédemment évaluées et qui suggéraient un impact supplémentaire de la **rifaximine** en association à la lactulose sur la morbi-mortalité, mais comportant plusieurs réserves méthodologiques ; les nouvelles données disponibles dans le cadre de cette réévaluation qui suggèrent une amélioration des manifestations cliniques de la **rifaximine** en association aux disaccharides non absorbables, mais qui ne permettent pas de confirmer un impact supplémentaire sur la mortalité, et toujours avec des réserves méthodologiques ; enfin un besoin médical important compte tenu du risque de récurrence élevé chez ces populations. Malgré l'absence de données robustes disponibles de l'effet de la **rifaximine** en monothérapie dans cette indication et l'absence de données robustes disponibles sur l'effet de la qualité de vie chez les patients adultes en association ou en monothérapie, la commission a octroyé à la spécialité TIXTAR une ASMR IV comme précédemment. Enfin, la commission a recommandé que la prescription soit limitée aux médecins internistes hépato-gastro-entérologues.

Je vous redonne la parole.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci, c'est à vous.

M^{me} GUERIN. - Merci pour la présentation et merci de nous recevoir. Je suis directrice de l'accès au marché pour Alphasigma France, je suis accompagnée d'Alban Édouard et de Jean-Christophe Le Maistre, respectivement directeur médical et directeur général chez Alphasigma France. Nous sommes venus accompagnés du Professeur Thabut, hépato-gastro-entérologue PU-PH pour le groupe hospitalier Sorbonne Université et pour le CHU de la Pitié-Salpêtrière.

L'objet de la présentation d'aujourd'hui est de revenir sur le besoin médical et sur les comparateurs cliniquement pertinents de la rifaximine lorsqu'elle est utilisée en association aux disaccharides pour prévenir le risque de rechute chez les patients ayant déjà eu deux antécédents d'encéphalopathie hépatique. Le laboratoire sollicite que les disaccharides ne soient pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents et qu'il soit mentionné dans l'avis qu'il n'y a pas d'alternative à la rifaximine lorsqu'elle est utilisée en association aux disaccharides. Le laboratoire sollicite également que le besoin médical soit reconnu comme non couvert.

Pour ce faire, Alphasigma et le Professeur Thabut vont discuter deux points. D'abord, l'intérêt clinique de la rifaximine au regard du besoin médical et de sa place dans la stratégie thérapeutique et la définition d'un comparateur cliniquement pertinent au regard de notre compréhension de la doctrine de la Commission.

Je laisse la parole au Professeur Thabut.

M^{me} THABUT.- Bonjour à tous. Je travaille à la Pitié-Salpêtrière, je suis hépato-gastro-entérologue, mais mon domaine d'expertise, c'est l'hépatologie, et plutôt les complications, la décompensation de la cirrhose, avec un focus depuis 15 ans sur l'encéphalopathie hépatique. À ce titre et en bénéficiant du terreau de neurosciences de l'hôpital Pitié-Salpêtrière, nous avons monté un groupe de travail sur l'encéphalopathie hépatique. Nous avons beaucoup travaillé, publié et, avec cela, obtenu une reconnaissance nationale et internationale. À cet effet, j'ai pu coordonner les dernières recommandations françaises de notre société savante, l'AFEF, sur l'encéphalopathie hépatique. J'ai également participé à toutes les recommandations récentes internationales sur l'encéphalopathie hépatique. Dernière chose, je vais prendre à partir de septembre prochain la présidence de la Société internationale de l'encéphalopathie hépatique, qui est l'ISHEN. C'est vraiment un domaine dans lequel je me suis spécialisée.

Je voudrais vous raconter un peu ce qu'est l'encéphalopathie hépatique. C'est une complication très sévère de la cirrhose, qui est probablement la plus sévère, dont la définition est une atteinte neurologique, qui est causée par une atteinte du foie, une maladie du foie, ou un *shunt* porto-systémique, le fait que le foie soit *shunté*. L'encéphalopathie hépatique se manifeste par un très large spectre de symptômes neurologiques et/ou neurocognitifs et psychiatriques, qui peuvent aller d'altérations qui sont infracliniques jusqu'à la confusion et au coma. Enfin, elle touche des sujets qui sont tout de même relativement jeunes, puisque la moyenne d'âge dans toutes les séries, c'est 55 ans, et qui sont en âge de travailler.

Sur le plan clinique, qu'est-ce que l'encéphalopathie hépatique ? Finalement, le clinicien utilise une classification qui s'appelle la classification de West-Haven pour décrire l'encéphalopathie hépatique. Cette classification a cinq stades, du stade minime, grade 1, grade 2, grade 3, grade 4, mais on l'utilise de façon binaire, à savoir un malade qui a une encéphalopathie de grade 2, 3 ou 4 qui s'appelle l'encéphalopathie clinique, qui va nous intéresser aujourd'hui. On peut avoir des malades qui ont un tableau clinique qui peut aller de la confusion jusqu'à une confusion plus profonde et un coma, ou des malades qui ont des anomalies un peu plus légères, des troubles neurocognitifs, et là, on parle d'encéphalopathie minime ou de grade 1, et c'est au-dessus de la ligne rouge.

Quelles sont les conséquences ? Pour l'encéphalopathie clinique, quand on regarde le bas de la diapositive, il y a plusieurs choses à savoir. D'abord, c'est des malades qui sont hospitalisés pour confusion ou coma et pour une durée qui va entre cinq et sept jours. Une fois qu'on a eu un premier épisode d'encéphalopathie clinique, et qu'il est résolu, le risque élevé, c'est un risque de récurrence. Les malades récidivent de deux à trois fois par an au moins, avec à chaque fois des hospitalisations répétées, d'une semaine à chaque fois. On a vraiment l'habitude de ça dans les services d'hépatogastro-entérologie.

Autre chose importante que je voulais vous faire passer sur l'encéphalopathie clinique, c'est qu'elle est indépendamment associée à la mortalité. Cela veut dire qu'à un niveau égal de sévérité de la cirrhose, le fait d'avoir une encéphalopathie clinique entraîne une surmortalité, c'est vraiment un facteur, une analyse multivariée qui ressort dans toutes les séries.

Autre chose importante sur laquelle je voudrais insister, c'est le risque de séquelles cognitives une fois qu'on a fait un épisode d'encéphalopathie clinique. Une fois qu'on a fait un épisode, finalement, on rentre à la maison, mais on garde des séquelles neurocognitives. Ce n'est pas très bien évalué, mais à chaque fois que c'est évalué, c'est entre 80 et 100 % des cas, et on a ce qu'on appelle une encéphalopathie minime ou de grade 1. L'encéphalopathie minime ou de grade 1, ce sont des gens qui sont à la maison, mais qui ont une grosse altération de la qualité de vie, d'eux-mêmes et de leurs aidants, parce qu'il faut s'occuper de ces malades, avec des risques de la vie quotidienne, des accidents de voiture, de la voie publique, des chutes, une incapacité à travailler et à mener des tâches usuelles qui sont reprises par les aidants. C'est vraiment un poids qui est très fort. À chaque fois qu'il y a des récidives, on a des anomalies cognitives.

Voilà un peu ce que c'est l'encéphalopathie hépatique. Maintenant, on va parler plutôt de l'encéphalopathie clinique. Quelle est la place de la rifaximine dans la stratégie thérapeutique de l'encéphalopathie hépatique sur cirrhose ? Un malade fait une crise, un premier épisode d'encéphalopathie hépatique clinique, donc confusion, coma. Il est hospitalisé et on va traiter la crise. La première chose qu'on va faire et que tous les hépato-gastro-entérologues font, c'est d'enlever les facteurs précipitants, puisqu'on sait qu'il y a une hémorragie digestive, l'infection, favorise les épisodes d'encéphalopathie clinique. On ne fait tous et on essaye d'éviter les facteurs précipitants ou de les traiter. Le traitement de la crise, ce sont les disaccharides non absorbables, par exemple le lactulose. C'est le traitement de la crise, toujours, qu'on va donner à tous les malades.

Une fois que l'épisode est résolu et que le malade peut sortir, on va mettre en place toujours une prophylaxie secondaire de première ligne, puisque c'est le premier épisode, par disaccharides non absorbables aussi, le même traitement de la crise, le lactulose, par exemple. Les malades ressortent avec une prophylaxie secondaire de première ligne, par lactulose, disaccharides non absorbables, pour éviter les récidives dont je vous parlais, juste avant.

Après, il y a des malades pour qui ça marche, mais il y a des malades pour qui c'est un échec. Malgré ce traitement, ils vont faire un deuxième épisode d'encéphalopathie clinique, on se trouve dans le cadre d'une récidive. Dans ces cas, à nouveau, on va traiter la crise, comme je vous l'ai expliqué, éviction des facteurs précipitants, disaccharides non absorbables, c'est toujours la même chose. Ensuite, puisqu'on est en échec du traitement de la prophylaxie secondaire de première ligne par les disaccharides non absorbables, on va démarrer une prophylaxie secondaire de deuxième ligne, et c'est là seulement qu'intervient la rifaximine en association aux disaccharides non absorbables. Il s'agit d'une prophylaxie secondaire de deuxième ligne, après échec de la première ligne. Cela représente environ 10 000 patients par an en France.

Avec ça, on estime qu'on va diminuer de moitié le nombre de récidives dans ces encéphalopathies hépatiques cliniques. Qu'y a-t-il quand on n'a plus ce traitement, qui est notre seule option thérapeutique sur la prophylaxie secondaire de deuxième ligne ? Quand on a une encéphalopathie qui est persistante ou récidivante malgré le traitement, on va discuter de la transplantation hépatique, donc on est vraiment assez démuné. Cette place de la rifaximine, c'est conforme aux recommandations françaises qu'on a éditées à toutes les

recommandations européennes et internationales, je répète, en association aux disaccharides non absorbables en prophylaxie secondaire, mais en deuxième ligne de la prophylaxie secondaire.

Si on veut résumer un peu l'intérêt thérapeutique de la rifaximine, en cas d'échec de la prévention secondaire de première ligne par disaccharide, il faut recourir à un traitement de deuxième ligne en association aux disaccharides. Dans ces cas, le seul traitement disponible, c'est la rifaximine, pour la prévention secondaire de deuxième ligne. Comme je vous l'ai dit, l'association rifaximine et disaccharides diminue de moitié la survenue de nouveaux épisodes d'encéphalopathie clinique. Une autre façon de dire les choses serait de se dire qu'en l'absence de rifaximine, le nombre d'encéphalopathies hépatiques serait multiplié par deux, avec un effet sur le nombre d'hospitalisations, puisque ce sont des malades qui sont hospitalisés, et probablement sur la mortalité, puisque je vous ai dit que c'était un facteur indépendamment associé chaque épisode d'encéphalopathie clinique à une surmortalité.

Les disaccharides ne permettent pas de remplacer la rifaximine, ils n'ont pas la même place dans la stratégie thérapeutique, ils arrivent en première ligne de la prophylaxie secondaire, tandis que la rifaximine arrive en deuxième ligne. Chez les patients en échec aux disaccharides, la rifaximine est le seul traitement disponible qui puisse être utilisé en association aux disaccharides. On n'a pas d'alternative thérapeutique.

Je vais repasser la parole au laboratoire.

M^{me} GUERIN. - Merci, Professeur. La doctrine de la Commission prévoit qu'un comparateur cliniquement pertinent se situe au même niveau de la stratégie thérapeutique du nouveau médicament et soit destiné aux mêmes patients. Les disaccharides répondent-ils à cette définition ? Étant donné les recommandations et étant donné la pratique clinique que vient de décrire le Professeur Trabut, il nous semble que la réponse à cette question est non. Ceci pour deux raisons.

Tout d'abord première raison, parce que les disaccharides ne se situent pas au même niveau de la stratégie thérapeutique que la rifaximine. Ils interviennent en première ligne de traitement dans la prévention secondaire, alors que la rifaximine intervient dans une ligne ultérieure. Les recommandations des sociétés françaises et européennes précisent en effet qu'après un premier épisode d'encéphalopathie hépatique, la prévention secondaire repose en première intention sur les disaccharides et que c'est en cas d'échec, c'est-à-dire en deuxième intention, que l'on ajoute de la rifaximine aux disaccharides.

Ensuite, la deuxième raison, c'est que les disaccharides ne sont pas destinés aux mêmes patients que la rifaximine. Les patients qui sont traités par la rifaximine ne sont pas au même stade de la maladie. Ils ne peuvent pas ou ils ne peuvent plus être traités par les disaccharides seuls. Là aussi, c'est bien ce que précisent les recommandations en vigueur qui indiquent que la rifaximine traite en association les patients pour lesquels les disaccharides ont été inefficaces. Ainsi, bien qu'ils soient utilisés en association avec la rifaximine, les disaccharides ne sont pas des comparateurs cliniquement pertinents. D'ailleurs, la définition doctrinale d'un

comparateur cliniquement pertinent ne s'appuie pas sur le fait que les produits puissent être utilisés en association. La rifaximine étant utilisée en cas d'échec des disaccharides, ceux-ci ne peuvent pas constituer des comparateurs cliniquement pertinents.

Cette situation a déjà été reconnue comme telle par la Commission, y compris dans ses avis les plus récents. Nous avons d'ailleurs transmis à la HAS les exemples les plus récents illustrant ce point.

En conclusion, en prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique chez les patients adultes avec au moins deux antécédents d'encéphalopathie hépatique, les disaccharides ne peuvent pas remplacer la rifaximine, et il n'y a pas d'alternative à la rifaximine, et le besoin médical est considéré comme non couvert.

Au terme de cette présentation, et étant donné les discussions abordées, Alphasigma sollicite que le besoin médical soit considéré comme non couvert, et que les disaccharides ne soient pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de la rifaximine chez les patients traités par l'association rifaximine-disaccharide. Cette revendication est conforme à la place de la rifaximine dans la stratégie thérapeutique telle qu'elle est définie dans les recommandations en vigueur, d'une part, et telle qu'elle a été décrite dans la pratique clinique courante par le Professeur Thabut.

Nous vous remercions de votre attention, et nous sommes à disposition pour répondre à vos questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci beaucoup, et notamment pour le respect du temps. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Dominique Trégourès.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT. Je voulais une précision parce que la rifaximine présente elle-même une toxicité hépatique. Ma question est : qu'est-ce que vous en faites ?

M^{me} THABUT.- Je vais prendre la question. Je l'utilise régulièrement, on l'utilise tous, et il y a des études de cohorte qui sont publiées. La toxicité hépatique est totalement mineure, ce n'est vraiment jamais un sujet, on n'a jamais observé d'insuffisance hépatique avec la rifaximine en pratique courante. Ce n'est pas tellement quelque chose qui nous préoccupe. Mais vous avez raison d'insister sur les risques potentiels de la rifaximine.

Notamment, je pense que vous avez vu le papier de *Nature* qui nous a tous interpellés récemment. C'est un papier expérimental, qui montre que le fait que des patients puissent être sous rifaximine pourrait favoriser l'émergence d'entérocoques vanco-résistants, résistants également à la daptomycine, qui est le médicament qui reste quand les entérocoques sont résistants à la vancomycine. Vous avez raison de soulever le point de la toxicité, c'est un sujet que nous ne retrouvons pas du tout en pratique clinique non plus. Je vais peut-être répondre sur cette question aussi, parce que c'est vrai que les malades cirrhotiques font souvent des infections, mais elles ne sont pas très souvent à un entérocoque, c'est plutôt des anaérobies et des BGN. Là non plus, nous n'avons vu aucun signal de malades qui présentaient des entérocoques vanco-résistants qui étaient résistants à la daptomycine

sous rifaximine en France. Je vous donne ma pratique clinique, mais évidemment, elle ne représente pas toute la pratique clinique française, mais j'ai interrogé Vincent Cattoir, qui est le responsable du CNR des bactéries multirésistantes à Rennes, et qui m'a confirmé cela. Il n'y a aucun cas décrit en France. Pour les deux cas, on est très tranquille sur la toxicité de la rifaximine, qui est toujours une question qu'on se pose naturellement, bien sûr.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Non, a priori on vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée.

(Le Professeur Dominique Thabut, Marie Guérin, Alban Édouard et Jean-Christophe Lemaistre quittent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Vous avez des questions ou des commentaires après cette présentation ? Ariane ?

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Je voulais simplement dire que ce qu'a dit Dominique Thabut est précisément ce qu'on a discuté, il n'y a pas d'éléments nouveaux. Après, c'est la question de la définition du CCP et les disaccharides qui sont donnés en association au TIXTAR en prévention d'une récurrence d'épisode d'encéphalopathie hépatique dans les six mois suivants un premier épisode sont situés au même niveau dans la stratégie. C'est ce qu'on avait considéré. Je ne pense pas que le laboratoire ait apporté des éléments nouveaux au regard de leurs revendications.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je trouve tout de même que le positionnement qu'il donne est tout de même un peu plus nuancé, c'est-à-dire qu'il discute notre évaluation lorsque la rifaximine est associée aux disaccharides. Dans ces cas, c'est vrai qu'il est logique de se dire que les disaccharides ne sont pas un comparateur cliniquement pertinent puisqu'ils sont déjà associés aux disaccharides.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Tu as dit que les disaccharides sont déjà associés aux disaccharides ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, les disaccharides sont déjà associés. Quand ils se positionnent en association aux disaccharides, c'est logique de considérer que le disaccharide n'est pas un comparateur cliniquement pertinent puisqu'il vient pour remplacer le complément du disaccharide. Le tableau était assez clair.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- N'est-on pas dans le problème de la différence entre le traitement approprié et le comparateur cliniquement pertinent ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui. C'est ça.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est un CCP.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, pour moi, ce n'est pas un CCP dans la ligne où ils le positionnent.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Ces patients, aujourd'hui, sont traités par les disaccharides. Il y a un nouveau traitement, mais la pratique actuelle, c'est bien les disaccharides seuls.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais ils se positionnent en add-on aux disaccharides.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- À ce moment-là, toute association annule la monothérapie dans les comparateurs.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, ce n'est pas ce que je veux dire. C'est que dans la mesure où ils s'ajoutent à un traitement par disaccharide, le disaccharide ne peut pas être le comparateur cliniquement pertinent.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si, tant qu'il n'y a pas la démonstration qu'ils sont extrêmement efficaces par rapport à ça, ça reste un comparateur. Sinon, justement, ils ne compareraient pas celui-ci.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Les études sont contre placebo.

M. le Dr BONNET, membre de la CT.- Le seul cas, c'est quand il y a une contre-indication au disaccharide.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Les données des méta-analyses étaient de mauvaise qualité, avec des niveaux de preuve très faibles.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Elle n'est pas revenue, Dominique Thabut, aux données de méta-analyse.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Oui, même si l'association démontrait un effet incommensurable par rapport aux disaccharides, les disaccharides feraient tout de même des CCP.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ils seraient dans la même stratégie thérapeutique au même stade.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Vous apprécieriez l'apport par rapport à la stratégie actuelle, aux alternatives de la stratégie. Et dans les alternatives, il y a bien aujourd'hui les disaccharides.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'entends bien ce que dit Ariane. C'est versus placebo, OK, mais cela veut dire que l'on considère vraiment que tout l'argumentaire versus placebo ne tient pas la route. C'est ça.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Je n'ai pas compris.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La comparaison est versus placebo, je suis d'accord. Pour que je sois plus clair, le chef de projet a-t-il accès à la première diapositive qu'ils ont montrée ? Celle où il y a les deux lignes en rouge.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, je vais la projeter.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Les disaccharides sont un CCP de ce produit depuis combien de temps ?

Un chef de projet pour la HAS.- Depuis 2015. Cela fait dix ans que l'on voit ce produit. C'est la deuxième fois qu'on le réévalue.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT. On est sur la même étude.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est même la seule étude dont on dispose et toutes les limites de cette étude n'ont jamais été levées, y compris dix ans plus tard en 2025, en particulier en monothérapie. C'est-à-dire qu'en monothérapie, quand on ne peut pas donner autre chose que la rifaximine, la recommandation s'appuie sur avis d'experts. Il y a une divergence dans la recommandation. Les Européens ne recommandent pas étant donné le niveau de preuve. Les Français recommandent en soulignant le faible niveau de preuve.

Par ailleurs, on a une étude post-inscription qui a motivé cette demande de réévaluation au départ. Cette étude post-inscription confirme que le médicament est prescrit dans la très grande majorité des cas en association avec un disaccharide, dans 86 % des cas selon cette étude. Les disaccharides sont bien au même niveau dans la stratégie thérapeutique. On ne voyait pas sur quel argument on pouvait changer, notamment le paragraphe relatif au comparateur, qui a été confirmé en 2021 et sans donner de nouvelles depuis.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT. Sauf à penser que la doctrine de la CT a été modifiée depuis, et la définition du CCP.

Un chef de projet pour la HAS.- A priori, ce n'est pas le cas non plus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, d'accord.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je vais juste revenir pour préciser, pour que ce soit plus clair. Ici, en 2015 et en 2021, dans le cadre de cette réévaluation également, on a considéré que déjà dans les données cliniques disponibles, dont l'étude pivot est le seul niveau de preuve correcte qu'on ait depuis, l'efficacité a été démontrée en association au disaccharide. Inversement, dans la méta-analyse qui nous a été fournie lors de cette réévaluation, toute la partie méta-analyse en monothérapie n'a pas démontré d'efficacité, encore moins versus le disaccharide. La seconde partie du rationnel qui a été repris dans ces différents avis, c'étaient les recommandations, où on avait la notion d'add-on et la recommandation de la rifaximine était toujours faite, que ce soit européennes ou françaises, en association avec la rifaximine. Comme l'a dit le chef de projet, l'avis d'expert mentionne la monothérapie, mais précise bien que le niveau de preuve est actuellement très bas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, ce n'est que des avis d'expert qu'on a.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Exactement. Étant donné que c'est donné dans la même stratégie thérapeutique, au même stade et donc pour les mêmes patients, il avait été vu en

2015 ou en 2021 et toujours à l'heure actuelle, qu'on ne peut pas les écarter de la liste des CCP. Par contre, ce que l'on a fait, et comme l'a dit Monsieur Bonnet, c'est de mentionner l'intolérance. Quand il y a une intolérance au disaccharide, à ce moment-là, on est rationnel, on va les enlever des CCP, ce qui a été fait dans l'avis de 2025.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. D'accord.

Un chef de projet pour la HAS.- Autrement dit, on a été assez surpris de leurs demandes puisque finalement, il n'y avait aucun changement par rapport aux avis précédents et on avait quelque part mieux indiqué plus clairement dans l'avis au niveau de la rubrique des comparateurs cliniques pertinents. Lorsque les disaccharides n'étaient pas tolérés, ce qui peut survenir malheureusement, dans ce cas, la rifaximine, si elle est recommandée avec un niveau de preuve faible, est effectivement seule, il n'y a pas de comparateur, là c'est indiscutable.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- J'ajoute, et on en avait discuté lors de la première réunion, que le cas d'intolérance aux disaccharides est relativement fréquent, puisqu'il y a assez souvent des arrêts de traitement en raison des troubles du transit que génère ce traitement et que c'était important de reconnaître que le besoin médical n'était pas couvert dans cette situation, qui n'est pas très rare.

Un chef de projet pour la HAS.- Sachant que depuis le premier avis rendu par la Commission en 2015, la Commission n'a jamais écarté la possibilité de le prescrire en monothérapie. Simplement, à l'occasion de cette réévaluation, comme vient de le dire Ariane, on a essayé de clarifier les choses.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'avais mal lu le tableau que j'avais fait remonter.

Un chef de projet pour la HAS.- Après le souci pour l'industriel, c'est probablement de ne plus avoir de comparateur, je comprends. Mais, sur les données, cela me paraît compliqué.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- L'un des éléments, peut-être pour mieux comprendre ce problème de comparateur, c'est que l'inefficacité des disaccharides n'est pas quelque chose d'univoque à établir. L'encéphalopathie hépatique est quelque chose de fluctuant dans le temps. C'est quelque chose qui a de multiples facteurs précipitants qu'on n'identifie pas toujours. Comme on l'a vu, chez les gens qui ont des épisodes d'encéphalopathie hépatique récurrents, on poursuit tout de même les disaccharides, et c'est peut-être un fort argument pour penser que cela reste un comparateur, même s'ils ont une efficacité incomplète. L'adjonction de la rifaximine diminue effectivement les récides, mais ne les annule pas. C'est un effet de diminution d'environ 50 %, mais ce n'est pas un effet totalement spectaculaire. La poursuite des disaccharides chez les patients qui gardent des épisodes d'encéphalopathie hépatique est concevable. En ce sens, il me semble qu'on peut considérer qu'il reste un comparateur, puisque de toute façon, on ne les arrête pas, même si les patients continuent à faire des épisodes d'encéphalopathie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Patrick.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- L'expert a parlé de l'indication de la rifaximine chez les patients qui récidivaient leurs épisodes alors qu'ils sont sous disaccharides, donc elle ajoute la rifaximine au disaccharide. Or, dans la synthèse de l'avis, à aucun moment, il est noté que ce sont des épisodes qui sont survenus alors que les patients recevaient des disaccharides, c'est peut-être là qu'il y a une ambiguïté.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Je ne crois pas, Patrick, parce que c'est bien expliqué dans tout le document que la situation à laquelle on se réfère, ce sont des patients qui sont sous disaccharides et qui ont récidivé sous disaccharides.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je veux bien, mais dans la synthèse de l'avis, tel qu'il apparaît, sur la place dans la stratégie thérapeutique, il n'est pas indiqué du moins deux antécédents d'encéphalopathie hépatique après avoir éliminé les facteurs déclenchants, ou elle est principalement utilisée en association avec un disaccharide non absorbable. Oui, c'est possible.

C'est vrai que si cela survient alors qu'ils sont sous disaccharides, le disaccharide ne peut pas être comparé. C'est ce que disait Pierre tout à l'heure.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais il n'y a pas de démonstration d'efficacité de l'adjonction de la rifaximine.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- On n'a que des études contre placebo.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui, c'est l'avis d'expert. C'est ce qu'elle nous dit, mais il n'y a pas de preuve, il n'y a pas de démonstration.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Aucun élément

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- L'étude pivotale, c'est la rifaximine plus disaccharide versus disaccharide.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Non.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est versus placebo.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est le placebo de la rifaximine, mais il y a le maintien des disaccharides dans l'étude.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, les populations, 91 % d'entre elles continuent de recevoir du lactulose dans les deux bras.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bien sûr.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- C'est bien que c'est un comparateur clinique en pertinence si le laboratoire l'a choisi comme comparateur.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il ne peut pas arrêter le disaccharide dans le bras placebo.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est ce que je disais tout à l'heure.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Dans les deux bras en add-on.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bien sûr, ils reçoivent des disaccharides dans l'étude pivotale.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, dans les deux bras. Tout à fait.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui. Même si les patients font des épisodes d'encéphalopathies sous traitement, on n'attend pas forcément un effet total du traitement, il faut être conscient de cela. On maintient les disaccharides.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ils se positionnent en add-on pour lesquels il n'y a pas de démonstration d'efficacité.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Mais si, justement.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Il y a une démonstration, mais cela ne disqualifie pas pour autant les disaccharides. Ils font bien partie de la stratégie thérapeutique.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, mais ils les donnent en plus.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, ils les donnent en plus.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, c'est en add-on.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Si c'est en add-on, ce n'est pas l'un ou l'autre, donc on ne peut pas dire que c'est dans une ligne supérieure.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a deux situations différentes. Effectivement, le patient se présente à l'hôpital avec un épisode d'encéphalopathie hépatique clinique. Il reçoit en prévention un disaccharide. Il y a un deuxième épisode. C'est là où la commission a décidé de prendre en charge ce médicament. À partir de là, il y a deux situations pour la prévention. Soit on continue avec le disaccharide. Il est toujours d'actualité, et on ajoute la rifaximine. On a bien une démonstration que l'association fait mieux que la poursuite du disaccharide seul, avec des résultats qui ne sont pas extraordinaires, mais qui sont là. Il y a une deuxième situation où on ne peut pas poursuivre le disaccharide parce que le patient ne le supporte pas. Dans ce cas, on poursuit le traitement avec une monothérapie, avec la rifaximine, dans ce cas, il n'y a plus de comparateur. Il y a donc bien deux situations.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Mais il n'y a aucun niveau de preuve dans cette seconde version.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, c'est ce que j'ai dit. On a introduit cela au départ. C'est-à-dire que tout l'enjeu est là. Si on efface tous les comparateurs, on donne l'impression, on donne le sentiment que ce médicament est le traitement une fois qu'il y a eu un premier échec

au disaccharide. Alors qu'en réalité, dans 86 % des cas, selon la pratique française, il est prescrit en association au disaccharide, qui reste donc d'actualité. Il reste un traitement en deuxième ligne, en première ligne, comme on veut, selon le libellé qu'on retient. Il reste bien d'actualité.

Initialement, dans les avis de 2015 et de 2021, vous aviez considéré les disaccharides comme comparateurs cliniquement pertinents. Puis, il y avait une petite phrase qui indiquait que dans la majorité des cas, le produit est utilisé en association avec les disaccharides. Nous pour clarifier les choses, dans l'avis de 2025 nous avons prévu deux parties : une partie en association et on est restés sur les comparateurs qui ont été validés à deux reprises par la commission. Il y a une nouvelle situation que nous avons peut-être mieux identifiée, qui est la situation de la monothérapie, où là il n'y a plus de comparateur cliniquement pertinent.

Une cheffe de projet pour la HAS. - Je vais rebondir sur cela. Le laboratoire avait initialement déposé un dossier dans lequel la revendication était vraiment la monothérapie. C'est-à-dire que le laboratoire avait voulu faire apparaître la monothérapie dans la place d'une stratégie thérapeutique pour pouvoir parler d'un besoin thérapeutique non couvert, et à ce moment-là, s'affranchir complètement des disaccharides comme CCP. Or, dans les données qui nous ont été déposées, nous n'avons aucune efficacité qui a été démontrée de la rifaximine en monothérapie. La seule efficacité qui est démontrée est en association. Dans ce cas, nous ne pouvions pas parler de la rifaximine en monothérapie, même si elle est mentionnée dans la recommandation française sur avis d'experts seulement. Nous avons vraiment disqualifié totalement les disaccharides puisque l'efficacité est démontrée sur l'association seulement.

Une petite parenthèse, le périmètre qui est retenu dans l'AMM de TIXTAR, c'est la prévention des rechutes après au moins deux épisodes d'EHC et après élimination des facteurs déclenchants. Les CCP sont donnés dans le périmètre de remboursement qui est retenu par la commission et dans ce périmètre, les disaccharides sont présents comme CCP.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Je ne comprends toujours pas très bien certains points. Désolé pour ceux qui attendent pour les questions. Oublions la rifaximine en monothérapie, ça, j'ai bien compris. Mais quand on est en add-on par rapport aux disaccharides, la ligne correspondante à l'add-on, ce n'est pas les disaccharides.

M^{me} MASIA, pour la HAS. - Mais il ne faut pas qu'on crée des lignes de traitement qui n'existent pas. On est toujours dans la même stratégie thérapeutique.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Je comprends bien, mais de là à dire que le CCP à mettre en face est un disaccharide, c'est comme si finalement on changeait la dose de disaccharides, qu'on mette les disaccharides en première intention, mais aussi en deuxième intention à une dose plus forte, ou avec un autre disaccharide.

M^{me} MASIA, pour la HAS. - C'est un très bon exemple parce que ça voudrait dire qu'un disaccharide à dose faible qui ne suffirait pas, on augmenterait la dose chez ces patients, le disaccharide à dose faible ne serait plus un bon CCP de **(inaudible 1.16.20 audio PM)** de disaccharides à dose élevée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais on part de doses qui sont les doses annoncées par l'industriel, par l'AMM.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Les doses ne sont pas des doses fixes, ce sont des doses qui sont adaptées au transit. On ne peut pas les augmenter. Je précise juste sur *l'account* des doses pour les disaccharides. On ne peut pas les augmenter puisqu'a priori, la bonne posologie, c'est la posologie qui donne deux à trois selles molles par jour. On ne peut évidemment pas aller plus loin.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'était juste un exemple que Charlotte voulait utiliser pour nous faire comprendre ce que c'est qu'un comparateur pertinent.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je comprends, mais je reste sur le même exemple, en tenant compte de ce que vient de dire Ariane. On a une dose X de disaccharides qui a été fixée par le nombre de selles par jour, on ne la dépasse pas. L'add-on qu'on va rajouter ne pourra avoir, comme comparateur cliniquement pertinent, qu'autre chose qu'un disaccharide, puisqu'on est aux doses maximum de disaccharides. C'est ça que je ne comprends pas.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Notre avis perdrait tout son sens, si on a une étude bithérapie versus monothérapie, on aurait un ASMR qui s'exprimerait dans une stratégie qui n'inclurait pas le traitement du bras-contrôle. C'est complètement incohérent.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est pour ça qu'on l'utilise pour définir l'ASMR. Je suis d'accord avec Charlotte.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais là, on est coincé. Vous êtes d'accord qu'une fois qu'on a dépassé les doses.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, on n'était pas coincé pendant 15 ans.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Tu as trop écouté l'expert.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, mais j'adhère à ça.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Elle était très convaincante.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Cela veut dire aussi que je ne comprends pas quelle est la ligne thérapeutique suivante. Je ne comprends pas. Le traitement qu'on propose ici en add-on, pour moi, n'a pas de CCP. Je ne comprends pas pourquoi vous voulez absolument mettre en CCP un produit que, par définition, on ne peut plus utiliser, alors que la définition du CCP, c'est chez le même patient, dans la ligne de traitement pour lequel est indiqué le médicament qu'on analyse.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Quand il y a une intolérance, on ne peut plus l'utiliser, d'accord, le raisonnement est bon. Mais quand on est en add-on, ça veut dire qu'avant, il n'y avait pas le médicament. Je faisais avec un médicament qui marchait plus ou moins. Je rajoute

un autre médicament. Je suis bien obligé de savoir si ça fait mieux que le polysaccharide tout seul.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, c'est en add-on. Ce n'est pas que le polysaccharide tout seul. Enfin, si, tu as raison.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- La preuve, l'article pivot a été conçu comme ça.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- L'ASMR c'est par rapport à un comparateur actif. C'est bien la différence qu'on a faite quand on a parlé des comparateurs actifs et des traitements appropriés. C'était bien cette différence qu'on a introduite dans le cadre de l'évaluation de l'accès précoce, mais c'est les comparateurs qui sont cliniquement pertinents.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Dans toute stratégie thérapeutique qui inclut un nouveau traitement en add-on, par exemple, le myélome multiple est un bon exemple, dans les comparateurs, il y a toujours les traitements qui sont utilisés. **(inaudible 1.20.06 audio PM)**. Avant, on a pris la combo-thérapie qui compte trois traitements qui est le comparateur de la nouvelle combo-thérapie qui compte quatre traitements. C'est un exemple.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- La preuve scientifique est en add-on, c'est l'association des deux qui est comparée au médicament tout seul.

Un chef de projet pour la HAS.- Et qui justifie une ASMR IV, effectivement.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, je suis d'accord avec ça.

Un chef de projet pour la HAS.- L'association a obtenu une ASMR IV par rapport à la poursuite du disaccharide seul. L'ASMR IV est justifiée parce qu'il y a un repère, c'est la poursuite du disaccharide. En revanche, quand on ne peut pas poursuivre le disaccharide parce que les patients ne le supportent pas, là, effectivement, il n'y a plus de traitement alternatif, donc il n'y a plus de comparateur ni de traitement approprié.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- On est d'accord.

M^{me} le Dr ASLANGUL, membre de la CT. Elle nous a embrouillés avec la façon dont elle présente la maladie maintenant, et la prise en charge de la maladie. Avant, c'était les disaccharides pour tout le monde, ensuite, on a fait l'add-on, et quand on ne peut plus maintenir le disaccharide, on se retrouve en monothérapie, mais il n'y a aucune preuve pour l'efficacité de cette monothérapie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Thierry.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- J'ai trouvé que sa présentation a été astucieuse, en tout cas pour un non-spécialiste. J'avais une question bête, mais après tout, je vais la poser tout de même. Ça s'éloigne des discussions compliquées des comparateurs cliniquement pertinents. Finalement, la compagnie pharmaceutique ne demande pas une modification d'ASMR. Quelqu'un peut-il m'expliquer de façon simple quel est leur intérêt ? Que recherchent-ils en

allant à l'audition sur ça ? De se débarrasser complètement ? Je me trompe en disant qu'ils recherchent le fait de donner plus de leur médicament en monothérapie ? Que vont-ils gagner en pratique à la modification qu'ils nous demandent ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- On ne pourra pas trop s'étendre là-dessus, parce que cela dépasse nos attributions, mais cela modifie leur négociation avec le CEPS.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est mieux de ne pas avoir de concurrent.

M^{me} MASIA, pour la HAS. Les comparateurs font partie des critères de la négociation.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Absolument.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- C'est pour cela que l'ASMR est toujours exprimée relativement à l'alternative, à un comparateur ou à une stratégie.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Comme il a été dit, l'ASMR IV reflète l'idée qu'on a valorisé le fait que dans une comparaison disaccharide seule contre les deux médicaments, les deux médicaments font mieux.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ça, oui.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- À partir de là, on ne voit pas trop de raisons de changer. Après, il y a un point sémantique qui est celui par lequel Pierre a commencé.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On ne peut pas dire que l'un est supérieur à l'autre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bien. Albert.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est l'association qui est supérieure.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je ne vais pas revenir sur le CCP, même si je partage l'avis de Pierre. L'ISP, je n'ai pas compris pourquoi on avait mis un ISP. La deuxième chose, pouvez-vous me dire si on avait fait un équivalent de miroir sur les patients qui étaient intolérants au disaccharide. Il n'y a pas de données. Sur ce que j'appelle le miroir, mais qui n'est pas un vrai miroir, l'avait-on valorisé différemment en mettant par exemple SMR modéré et ASMR V ? On n'a pas de données là-dessus, l'a-t-on valorisé de la même façon pour ceux qui sont intolérants au disaccharide ?

Un chef de projet pour la HAS. Je reviens sur les discussions que vous avez eues aujourd'hui pour les réévaluations. L'avis date de 2015. En 2015, on a une étude pivot, on vient largement de comprendre son *design*. À l'époque, la commission rend un avis en prévention secondaire après un deuxième épisode et avoir éliminé les facteurs déclenchants. Il ne précise pas, n'exclut pas l'utilisation possible en monothérapie. On part de cela.

Dix ans plus tard, les dernières recommandations préconisent d'utiliser ce médicament en association. Il y a un consensus pour les recommandations françaises et européennes.

En ce qui concerne l'utilisation en monothérapie, il n'y a pas de consensus. Les recommandations européennes ne préconisent pas l'utilisation de la monothérapie faute de données. Le consensus français est aussi très prudent sur l'utilisation de la monothérapie. Les experts sont conscients de la faiblesse des données, mais ils indiquent que c'est une pratique qui se justifie, notamment prenant en compte la mauvaise tolérance chez certains patients des disaccharides.

Nous, avec les données qu'on nous a présentées, à savoir zéro data nouvelle en monothérapie, des données nouvelles de mauvaise qualité, analysées d'ailleurs aussi par Sylvie en association, on a pensé que le statu quo était raisonnable. C'est ce qui nous avait été présenté lors de l'examen et c'est ce que vous aviez voté. On n'avait pas non plus de raison de revenir sur une décision antérieure puisqu'on n'a pas de données nouvelles pour indiquer qu'il ne faudrait pas prescrire en monothérapie. On n'a pas plus de données qu'en 2015 ou en 2021 pour l'interdire, pour le dégrader.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Dans l'intitulé, on précisait bien qu'il doit toujours être associé au disaccharide, ce qui n'est pas dans l'indication de l'AMM.

Un chef de projet pour la HAS.- Il peut être utilisé en monothérapie. Effectivement, il est majoritairement utilisé en association. L'étude post-inscription que la commission avait demandée le montre clairement. 86 % des patients reçoivent l'association, mais la commission n'a pas exclu la possibilité de le prescrire en monothérapie. On a considéré que le SMR et l'ASMR étaient applicables dans les deux situations, ce qui avait été validé en 2015, puis en 2021. On ne voyait pas trop pourquoi on reviendrait là-dessus.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- D'accord. Par rapport à l'ISP, qu'est-ce qui le justifie ? On marque faible robustesse, haut degré d'incertitude, et on met un ISP tout de même. Pourquoi ?

Un chef de projet pour la HAS.- Il y avait des espoirs quand on a vu ce produit en 2015. On espérait qu'il y ait un impact sur la mortalité. On espérait qu'il y ait un impact sur la qualité de vie. On avait tout de même une prévention de récurrences d'événements qui sont graves. L'expert l'a clairement rapporté. On n'a pas donné de nouvelles. On l'a regretté dans l'avis. Là encore, on n'avait pas non plus de raison de revenir sur cet ISP. Encore une fois, c'est une cote mal taillée. C'est un statu quo qui vous a été proposé. Je ne sais pas si Ariane veut préciser.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Je vais redire la même chose que vous. En 2015, c'était tout de même un médicament qui avait un potentiel intéressant. La diminution de moitié des hospitalisations pour récurrences dans l'encéphalopathie hépatique, ce n'est pas négligeable. Effectivement, on ne l'a pas réévaluée aujourd'hui, mais on reste sur les mêmes données que celles que l'on avait en 2015.

Un chef de projet pour la HAS.- Même intérêt et même limite.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Si on imaginait le mieux pour ce médicament et qu'on ne le voit pas arriver, ce ne serait pas choquant de dire que finalement ce n'est pas confirmé. L'intérêt de santé publique ne se justifie plus.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Mais il faut des données pour ça.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Justement, Catherine, on ne les a pas, les données.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais ils n'ont pas demandé de rediscuter l'ISP.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- J'ai bien compris, mais il faut bien tout de même que quand les laboratoires demandent une audition, ce n'est pas parce qu'ils n'ont pas demandé quelque chose, si on voit autre chose et qu'on ne valide pas, il n'y a pas de raison qu'on ne le remette pas en cause aussi. Sinon, c'est trop facile et c'est toujours un pari gagnant pour eux.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Mais ce n'est pas parce qu'il n'y a pas de nouvelles données qu'elles sont mauvaises.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Oui. Enfin, c'est pas grave.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Si on réduit de moitié les hospitalisations, c'est tout de même un ISP.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Mais ce n'est pas montré.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Mais si, c'était montré dans l'étude en 2015. C'était un critère secondaire hiérarchisé.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- D'accord.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est vrai que cela me trouble, comme le faisait remarquer Patrick Naudet a posteriori, que l'association systématique au disaccharide ne figure pas dans l'indication. Ça me trouble, parce que finalement, la monothérapie sans data, ça peut être une pratique, ça peut être une recommandation de niveau faible de certains experts, mais nous devons faire une évaluation scientifique, c'est tout de même le fondement de la CT, et on n'a rien pour le faire. C'est vrai que ça me trouble que l'utilisation validée doit être en association. Cela devrait figurer dans le périmètre.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On l'a précisé dans la classe, dans le statut thérapeutique, dans l'ASMR également, environ partout, qu'effectivement, les données que l'on a sont majoritairement utilisées en association.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Non, ce n'est pas majoritairement utilisé. On doit faire une évaluation scientifique sur des données. On ne doit pas faire de l'observationnel sur les pratiques ou sur les recommandations de tel ou tel niveau.

Un chef de projet pour la HAS.- Ce qu'essaye de dire la cheffe de projet, c'est que, on a essayé d'éviter le contentieux au maximum en actant d'abord le fait que ce produit avait une place dans la stratégie thérapeutique tout de même définie et établie avec des limites, l'ASMR IV, c'est mineur.

Deuxièmement, que, partout dans l'avis, les stratégies thérapeutiques, on a indiqué qu'il était prescrit, utilisé et recommandé en association.

Par contre, pour les décisions SMR/ASMR, on a fait comme vous aviez fait en 2015, comme ça avait été confirmé en 2021, on n'a pas traité la question d'association/pas association. On a laissé la porte ouverte, peut-être à tort, à la possibilité de le prescrire en monothérapie. Encore une fois, parce que les experts préconisent d'utiliser cette monothérapie quand on ne peut pas poursuivre avec un disaccharide. On n'avait pas d'éléments nouveaux pour revenir en arrière.

Maintenant, je vous entends, on peut très bien écrire plus clairement dans le SMR, dans l'ASMR et dans la place dans la stratégie thérapeutique qu'il faut l'utiliser en association. Nous avons simplement dit qu'il était préférentiellement à utiliser en association. Il est majoritairement utilisé en association. On ne voulait pas exclure la monothérapie, mais ça, c'est votre décision.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ça me choque un peu, parce que c'est vrai que ce n'est pas habituel de faire nous-mêmes des recommandations sans data, alors qu'habituellement, on essaye d'avoir une certaine rigueur scientifique vis-à-vis des données de la littérature.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y avait des données de méta-analyse.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Non, en monothérapie, il n'y en a pas, je suis désolé.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si, il y a des méta-analyses en monothérapie versus placebo-observation versus disaccharide. Ce qu'on a dit tout à l'heure, c'est que, bien sûr, ces méta-analyses sont de faible niveau de preuve, parce qu'elles reposent le plus souvent sur des études monocentriques de petite taille, et qu'il y avait une hétérogénéité très forte entre les études. C'est une limite importante à la conclusion de ces méta-analyses, mais la plupart ne montraient aucune différence entre le TIXTAR et son comparateur. Il y a des données, ne dis pas qu'il n'y en a pas du tout, ce n'est pas vrai non plus. Je ne sais pas ce que vous appelez des données, mais là, ce n'est pas un jugement d'experts, ce sont des publications.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je parlais des phases III.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je voudrais revenir sur le comparateur, je suis désolé. Si je reprends la définition de la doctrine, c'est : il se situe au même niveau de la stratégie thérapeutique que le nouveau médicament et est destiné aux mêmes patients. Si on applique cela à un traitement en add-on, quels sont les comparateurs qui sont situés au même niveau de la stratégie thérapeutique en add-on des disaccharides ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- La poursuite du disaccharide.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- C'est la raison pour laquelle ils ont choisi ce bras-contrôle de l'étude.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est la poursuite du disaccharide à plus forte dose.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, pas forcément, puisque c'est pour de la prévention, Pierre. C'est un traitement préventif des rechutes, c'est la prévention secondaire en plus. On n'est pas en train de dire que les disaccharides seuls chez ces malades ont tous échoué.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- D'ailleurs, Dominique a bien précisé que le traitement de la crise, que ce soit la première, la deuxième, la troisième ou la dixième, c'est les disaccharides que l'on peut employer à plus forte dose, parce que c'est en aigu, en courte durée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bon, écoutez, je propose qu'on passe au vote.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ariane, je vais le dire différemment de ce que dit Pierre, mais si tu rajoutes TIXTAR, c'est bien parce que ces patients, ils continuent à faire des récurrences, tu lui rajoutes quelque chose à un médicament qui est déjà en place. Je suis comme Pierre, je ne comprends pas l'histoire. Il n'est comparé à rien du tout, puisqu'on le rajoute à un médicament qui est déjà présent.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, mais c'est une amélioration.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je ne le compare pas au lactulose.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est pour essayer de faire mieux, ça ne veut pas dire que le premier ne fait rien.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Le premier ne fait pas rien, mais pas suffisamment, puisqu'on va rajouter TIXTAR par rapport à ça.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ça ne veut rien dire ça.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- On est dans une discussion de sémantique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est un peu sémantique, mais on a mis un IV, donc on a considéré que ça faisait mieux.

Une intervenante.- Mieux que quoi ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Mieux que le disaccharide seul.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Mieux que le placebo.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mieux que le disaccharide seul, donc cela veut dire que quand on est en add-on, on a quelque chose à mettre en face, et pour moi, quelque chose à mettre en face de l'add-on, ce n'est pas un disaccharide.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas parce que tu rajoutes quelque chose que ça fait mieux que le traitement tout seul. Sinon, on n'aurait pas besoin d'essai.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est le problème de toutes les combinaisons thérapeutiques.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il suffirait de dire que je rajoute quelque chose donc forcément ça annule la monothérapie. Ce serait trop facile. Il suffirait d'aller à la surenchère, Pierre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais parce que la monothérapie est limitée par la dose. On est obligé d'aller au-delà de la monothérapie dans cette situation.

Un chef de projet pour la HAS.- Pierre, si je peux me permettre, j'entends ce raisonnement, mais il y a une difficulté tout de même. Il y a une situation où il n'y a pas de comparateur : c'est quand on ne peut pas poursuivre par le disaccharide. Il faut tout de même bien que l'on distingue la situation où l'on peut soit poursuivre le disaccharide seul, soit associer la rifaximine, sachant que la commission a indiqué qu'elle considérerait qu'il y avait une valeur ajoutée thérapeutique à ajouter la rifaximine. Ça, c'est la situation majoritaire, en pratique. Puis, il y a une autre situation, effectivement, où d'après mon avis, là, il n'y a pas de comparateur puisqu'on ne peut pas poursuivre avec le disaccharide. Là, le comparateur attendu dans une étude qui chercherait à démontrer que le médicament a une utilité, est une étude contre le placebo. Cela aurait été bien, depuis dix ans, qu'on ait ces données.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, mais ça, j'ai compris. C'est la première partie que je ne comprends pas. C'est en add-on, c'est là où je ne comprends pas. Mais bon, on va voter. Il y avait deux revendications. Il y avait le CCP disaccharide accepté ou pas. Puis, il y avait le besoin médical non couvert.

Un chef de projet pour la HAS.- Pardon, mais on a été assez surpris de leur intervention. La gravité est tout à fait reconnue. Il n'y a vraiment pas de sujet là-dessus. Le sujet, c'est les CCP.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. C'est ce que j'allais dire.

Un chef de projet pour la HAS.- On relira attentivement l'avis, mais on n'a vraiment pas du tout donné l'impression que ce n'était pas grave. Il n'y a pas de sujet, là.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ce que j'allais dire. J'allais proposer qu'on ne vote que sur le CCP. On peut voter sur le fait d'accepter ou pas les disaccharides en CCP. Les accepter, cela veut dire qu'on en reste à l'avis initial.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est maintien ou pas maintien.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais ne portant que sur le CCP.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Oui, bien sûr.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. J'ai 17 voix pour le maintien, 3 voix contre et 1 abstention.

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

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 du terme suivant :

l'account16

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