

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SIRTURO (bédaquiline), antituberculeux

Progrès thérapeutique modéré en association avec d'autres antituberculeux, dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante par rapport à la prise en charge habituelle.

L'essentiel

- ▶ SIRTURO a l'AMM dans la tuberculose pulmonaire multirésistante en association à d'autres antituberculeux.
- ▶ Les preuves de son efficacité sont fondées sur des données très limitées (études de phase II) qui montrent que l'association de la bédaquiline à une pluri-antibiothérapie appropriée permet d'obtenir une négativation bactériologique plus rapide de l'expectoration.
- ▶ Un surcroît de mortalité observé dans les études, inexpliqué à ce jour, restreint son indication aux adultes, lorsqu'un autre schéma thérapeutique efficace ne peut être proposé pour des raisons de résistance ou d'intolérance. L'AMM de SIRTURO est conditionnée à la réalisation d'une étude de phase III, qui permettra de statuer avec un meilleur niveau de preuve sur son intérêt thérapeutique au regard de son profil de sécurité.
- ▶ L'OMS et le HCSP l'ont intégré dans la stratégie de prise en charge de la tuberculose multirésistante en association à plusieurs médicaments antituberculeux choisis en fonction des résistances *in vitro*, des contre-indications et des risques d'intolérance.
- ▶ La Commission préconise la restriction de la prescription de SIRTURO aux médecins expérimentés dans la prise en charge des tuberculoses multirésistantes et après avis auprès d'un groupe d'experts pour le choix du schéma thérapeutique (ex : CNR-MyRMA).

Stratégie thérapeutique

- La tuberculose multi-résistante (MDR) est une infection à mycobactéries résistantes à l'isoniazide et la rifampicine, les 2 médicaments de première intention du traitement de la tuberculose. Elle est dite ultrarésistante (XDR), lorsque les mycobactéries sont également résistantes à un médicament de la classe des fluoroquinolones et à un antituberculeux injectable de deuxième ligne. La résistance, secondaire ou acquise, a pour origine une mauvaise utilisation des médicaments. Les deux principaux facteurs de risque de la résistance aux antituberculeux sont les antécédents de traitement et le pays d'origine. La tuberculose multirésistante est particulièrement fréquente en Afrique, Europe de l'est, Russie, Chine et Inde.
- La résistance aux antituberculeux aggrave le pronostic de la maladie. Les patients concernés doivent être pris en charge spécifiquement par des équipes spécialisées de manière à s'adapter à la fois aux données bactériologiques et aux caractéristiques cliniques du patient.
- Le traitement de la tuberculose multirésistante associe au moins 4 médicaments, actifs ou présumés actifs sur la souche résistante, pour une durée prolongée de plus de 18 mois, en général 2 ans. Le choix des antituberculeux associés est effectué en fonction des résistances. Il est recommandé d'associer la pyrazinamide, une fluoroquinolone de préférence de dernière génération, un antituberculeux injectable, l'éthionamide ou le prothionamide et, soit la cyclosérine, soit l'acide para-aminosalicylique (PAS) quand la cyclosérine ne peut pas être utilisée.
- Pour éviter l'impasse thérapeutique dans certains cas de tuberculose multirésistante, il est utile de disposer de suffisamment d'antituberculeux de deuxième ligne à utiliser en association pour pouvoir adapter le traitement en cas de contre-indication ou d'intolérance.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

SIRTURO est préconisé en association avec une pluri-antibiothérapie dans :

- les tuberculoses MDR (résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine) lorsque le schéma thérapeutique recommandé n'est pas applicable en raison d'intolérance ou de résistance ;
- les tuberculoses pré-XDR (résistantes à l'isoniazide, à la rifampicine, aux fluoroquinolones ou à un aminoside injectable) pour maintenir un minimum de 4 médicaments efficaces.
- les tuberculoses XDR (résistantes à l'isoniazide, à la rifampicine, aux fluoroquinolones et à un aminoside injectable) pour diminuer le recours aux médicaments du groupe V dont l'efficacité est souvent mal évaluée et la toxicité souvent importante. Dans ce cas la bédaquiline pourrait être utilisée avec ou à la place d'un médicament du groupe V.

Données cliniques

- L'efficacité et la tolérance de SIRTURO ont été principalement évaluées dans une étude clinique de phase II ayant inclus 160 patients qui ont reçu SIRTURO (n = 79) ou un placebo (n = 81) pendant 24 semaines, en association à un traitement de fond qui lui a été poursuivi pendant 12 à 18 mois supplémentaires :
 - La supériorité du SIRTURO a été démontrée versus placebo sur le critère principal de jugement : le délai de négativation des cultures d'expectorations a été de 83 jours dans le groupe SIRTURO versus 125 jours dans le groupe placebo ; HR = 2,44 IC 95% : [1,57 ; 3,80]. Il a également démontré un avantage clinique en termes de pourcentage de négativation des cultures d'expectoration par rapport au placebo à la semaine 24 (79 % versus 58 %).
 - Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été céphalées, sensations vertigineuses, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, nausées, vomissements, diarrhée, augmentation des transaminases, arthralgies et myalgies.
 - Une surmortalité inexplicée à ce jour a été observée dans le groupe SIRTURO par rapport au groupe placebo.
- Un total de 122 patients français ont reçu SIRTURO dans le cadre d'une ATU entre le 06/12/2011 et le 14/09/2013. Sur les patients évaluables (n=76), 63 % (n=48) avaient des cultures d'expectorations négatives à 24 semaines.

Conditions de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par SIRTURO est important.
- SIRTURO apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de la tuberculose multirésistante.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 22 juillet 2015 (CT-13617) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »