



**HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ**

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Mercredi 6 novembre 2019**

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

## AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

## 1. DELTYBA – Adoption

**M. LE PRÉSIDENT.-** [REDACTED] peut nous rappeler le problème posé par l'évaluation de l'antituberculeux et le resituer dans le cadre de ce que nous avons vu ce matin pour adopter la vie ou le modifier.

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.-** Pour ce dossier, tous les membres peuvent participer aux débats et au vote.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Je rappelle que le DELTYBA, c'est le delamanid. La Commission avait examiné cet antituberculeux en mai suite à la mise à disposition de nouvelles données d'une étude de phase III réalisée dans le cadre de l'AMM conditionnelle de ce médicament. Le DELTYBA est indiqué dans le traitement de la tuberculose multirésistante chez les patients pour lesquels l'utilisation d'un autre schéma efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance. Il est précisé qu'il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée de cet antibiotique.

L'AMM a été obtenue sur la base d'une étude de phase II ayant démontré que l'adjonction du médicament à une trithérapie d'antituberculeux composé d'au moins quatre médicaments permettait d'accélérer la négativation des cultures bactériologiques. Sur la base de ces études, la Commission avait attribué un SMR important et un ASMR de niveau III dans la prise en charge. Cette évaluation était concomitante à celle de la bédaquiline (SIRTURO) qui avait eu une AMM conditionnelle sur la base d'étude de phase II montrant l'activité en termes de négativation des cultures comme l'a souligné l'expert ce matin.

L'étude de phase III faisant l'objet de la réévaluation avait évalué SELINCRO en ajout d'un schéma thérapeutique optimisé composé d'au moins quatre médicaments efficaces. Donc, le delamanid était utilisé pendant les six mois et le traitement optimisé poursuivi pendant la durée totale de la multithérapie, de 18 à 24 mois.

Dans cette étude, la supériorité n'a pas été démontrée versus le placebo, schéma optimal de quatre médicaments + placebo versus quatre médicaments + delamanid. Mais les taux de réponse étaient très élevés dans les deux groupes, de l'ordre de 85 % en termes de réponse bactériologique. De plus, il faut noter que la majorité des patients inclus dans l'essai étaient sensibles aux fluoroquinolones alors que, dans la pratique, le médicament est réservé en dernier recours chez les patients chez lesquels l'utilisation des options de première ligne, comme l'a expliqué l'expert, n'était pas favorable.

L'étude n'était pas du tout transposable à la pratique clinique française, par rapport aux conditions d'utilisation du delamanid qui est plutôt en dernier recours. Dans les recommandations de l'OMS, la place du delamanid dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. Il est toujours dans le groupe C, c'est-à-dire les médicaments à inclure dans le schéma thérapeutique quand on n'arrive pas à concevoir un schéma optimisé avec les aminosides, les fluoroquinolones et la bédaquiline. L'expert l'a bien expliqué ce matin.

Le bureau de la Commission s'était interrogé sur le niveau d'ASMR (niveau IV) que vous aviez voté, sachant que ce niveau IV mettait le delamanid au même niveau que le PAS. L'expert l'a bien expliqué ce matin, le PAS dans le groupe 5, c'est le traitement de dernier dernier recours, que l'on utilise quand on n'a vraiment rien. C'est mettre le delamanid au même niveau, sachant que l'expert a bien souligné que c'était la meilleure option du groupe C.

C'est pour cette raison que le bureau était assez réservé sur le niveau III qui créerait une rupture d'équité dans la classe en termes d'ASMR et conduirait éventuellement à réévaluer toute la classe si on maintenait cet avis.

C'est pourquoi le bureau a sollicité l'intervention du Professeur Jarlier pour éclairer la Commission sur la problématique actuelle de la prise en charge, la place des différents médicaments dans la stratégie thérapeutique afin de mieux apprécier l'intérêt et l'apport thérapeutique de chaque médicament.

Michel avait fait un rapport.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Il y a deux études, comme l'a dit [REDACTED] la première montrait une efficacité. C'est ce qu'a montré Vincent ce matin. Une deuxième étude ne montrait pas de supériorité du delamanid par rapport au placebo.

Quelle est la différence entre ces deux études ? Entre temps, le traitement optimisé était plus optimisé. De nouveaux antituberculeux sont apparus. En tout cas, de vieilles molécules ont été « repêchées » à cette occasion. On peut considérer que dans la dernière étude, le traitement optimisé était plus puissant que dans la dernière étude, ce qui peut expliquer l'absence d'effet démontré du delamanid.

Si, au traitement antituberculeux utilisé aujourd'hui en France pour une tuberculose sensible, on ajoutait un nouvel antituberculeux versus placebo, je suis persuadé qu'on ne serait pas capable de montrer la supériorité de ce nouvel antituberculeux puisque le traitement de base est déjà très efficace. De même, dans l'infection à VIH, si on ajoute un quatrième antirétroviral à la trithérapie actuellement utilisée, on serait incapable de démontrer son efficacité.

Ce que nous a montré Vincent Jarlier également, c'est que, dans le groupe C, le produit à privilégier, c'est le delamanid en raison de sa tolérance comparée aux autres et sa plus grande facilité. C'est un médicament par voie orale contrairement à l'amikacine ou à d'autres associations plus exotiques.

Je rappelle que le produit est destiné à guérir des gens d'une maladie dont le taux de létalité est de 40 %. Cela permet de guérir, au sens strict du terme (retour à l'état antérieur), 60 % des gens qui sont en situation difficile.

Personnellement, si j'avais la décision, je voterais une ASMR II pour ce produit lorsqu'un médicament du groupe C de l'OMS est indiqué. Mais comme je suis raisonnable, je voterai III, avec une majorité, j'espère.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci pour ces réactions qui ont été celles que nous avons eues en bureau. Nous travaillons les dossiers. Les arguments que tu donnes : prouver une supériorité par

rapport à un traitement optimisé, c'est tout simplement impossible. L'efficacité et la tolérance sont démontrées. Ce produit a un intérêt majeur.

Moi aussi, je me prononcerais volontiers pour un ASMR III, contrairement à ce que l'on avait voté la dernière fois.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Moi, je suis réticent à voter un ASMR III dans le cadre des tuberculoses multirésistantes. Bien sûr, on ne le prescrira pas dans les tuberculoses standards, car dans l'essai que l'on a regardé, il ne fait pas mieux que le placebo. Aujourd'hui, toutes les tuberculoses multirésistantes sont gérées normalement en RCP. Donc, on arrive à la conclusion qu'a démontrée ce matin l'expert qui est 67 % de survie à je ne sais combien de temps. Dans le cadre de l'exercice réel de la médecine, c'est-à-dire traitement optimisé, l'adjonction dans l'essai clinique n'a pas montré que c'était mieux. Je trouve que, pour un truc qui ne fait pas mieux que le placebo, IV, c'est déjà bien payé, car c'est un anti-infectieux, un antituberculeux, etc. Ce serait un anticancéreux, on mettrait SMR insuffisant, puisqu'il ne montre pas mieux que placebo.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Dire qu'il ne montre pas mieux que le placebo, c'est violent, car le placebo, c'est un traitement optimisé.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Il ne peut pas faire mieux que le placebo. En plus, la population étudiée, c'était tuberculose multirésistante et non pas ultra-résistante qui est l'indication du produit puisque les médicaments du groupe C sont utilisés dans la tuberculose ultra-résistante.

Enfin, un point de sémantique, dans ces pathologies infectieuses, ce n'est pas de la survie, c'est de la guérison. Ce n'est pas 60 % de survie, c'est 60 % de guérison.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous nous sommes tous exprimés. Il faut passer au vote. L'ASMR avait été estimée à IV. Les deux autres médicaments du groupe C ont un ASMR III. Personnellement, je propose de passer à III, mais vous votez ce que vous voulez compte tenu des réserves qu'émet de Serge.

Qui est pour un ASMR III ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : 15 voix

ASMR IV : 1 voix

