



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mersacq 9 septembre 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. SIRTURO 100 mg – Extension d'indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour ce dossier, nous n'avons pas de déport.

[REDACTED], pour la HAS.- Le présent dossier concerne la spécialité SIRTURO (bédaquiline).

SIRTURO est indiqué dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante chez les patients adultes et chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg.

À noter que SIRTURO a obtenu une AMM conditionnelle en 2014. Cette AMM conditionnelle est soumise à la réalisation d'une étude de phase III (étude STREAM) qui évaluera l'efficacité et la tolérance de plusieurs schémas thérapeutiques avec ou sans bédaquiline. Les résultats ne sont pas encore disponibles et seront soumis à l'EMA en 2023.

Dans son avis du 22 juillet 2015 relatif à la demande d'inscription initiale évaluant SIRTURO dans la population adulte, la CT a considéré que le SMR de SIRTURO était important et que l'ASMR était modérée (ASMR de niveau III).

Au total dans ces études, il était difficile d'apprécier l'efficacité de la bédaquiline au vu d'études réalisées sur un faible nombre de patients et comportant des limites méthodologiques. Toutefois, les données d'utilisation en France sont rassurantes à ce jour et suggèrent une réponse satisfaisante en association à d'autres antibiotiques. La quantité d'effet de la bédaquiline devra être confirmée dans le cadre d'une étude STREAM de phase III.

Il était également difficile d'apprécier le profil de tolérance de la bédaquiline au vu de ces études.

Cette extension d'indication dans la population pédiatrique s'appuie sur une étude de phase II de pharmacocinétique. L'objectif était de définir les posologies permettant d'obtenir un profil pharmacocinétique comparable à celui des adultes et d'évaluer la tolérance et l'efficacité de SIRTURO à 24 semaines à la dose finale déterminée.

Les premiers résultats issus de l'analyse de la cohorte 1 de l'étude portent sur 15 adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg et recevant la posologie adulte.

L'objectif principal de l'étude était d'établir une dose pour l'adolescent permettant d'obtenir une exposition systémique comparable à celle obtenue chez l'adulte.

La modélisation pharmacocinétique suggère une exposition plasmatique moyenne chez l'adolescent supérieure à celle obtenue chez l'adulte. Cette exposition devrait encore être majorée chez les adolescents de faible poids, pesant entre 30 et 40 kg.

L'efficacité a été évaluée comme critère secondaire de jugement en déterminant les pourcentages de conversion des cultures et de réponse favorable au traitement. Il s'agit de données descriptives. Chez six patients sur huit, nous avons observé une conversion des cultures.

Aucune évaluation de la qualité de vie n'est disponible dans la population étudiée.

Concernant la tolérance, les données de l'étude de pharmacocinétique n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance par rapport au profil déjà observé dans la population adulte.

SIRTURO fait l'objet d'un PGR qui a mis en évidence deux risques importants identifiés : l'allongement de l'intervalle QT et l'augmentation des transaminases.

Au total, les données d'efficacité et de tolérance de la bédaquiline spécifiquement recueillies chez les adolescents sont très limitées. Le profil d'efficacité et de tolérance a principalement été extrapolé de l'adulte à l'adolescent. Cette extrapolation doit tenir compte du risque potentiel de survenue majorée d'effets indésirables chez l'adolescent en raison d'une surexposition médicamenteuse, en particulier chez les adolescents pesant entre 30 et 40 kg, ce qui a été souligné dans le RCP. Il existe aussi un risque d'allongement de l'intervalle QT ou d'hépatotoxicité

■ peut faire un point sur la stratégie thérapeutique. Puis nous pourrions passer la parole au professeur Mercier.

■, pour la HAS.- Nous pouvons lui donner la parole. Il l'a rappelé dans son rapport.

M. Le Pr MERCIER.- Dans le rapport de deux pages, puisqu'il n'est pas besoin de détailler, ce qu'a fait ■ sur l'étude de pharmacocinétique, il faut quand même rappeler deux choses, la tuberculose pulmonaire multirésistante est peut-être la tueuse la plus importante par maladies infectieuses, beaucoup plus que le Covid qui nous préoccupe au quotidien. On estime qu'il y a environ 10 millions de nouveaux cas contractés, 1,2 million de décès chaque année. Nous sommes largement au-dessus des chiffres Covid. C'est principalement en Chine, en Inde, en Afrique, en particulier du Sud, et en Russie et pays de l'Est (Tchéquie, Moldavie, Ukraine), que nous avons cette incidence élevée.

En France, l'épidémiologie de la tuberculose a été revue en 2015, du fait de l'impact potentiel de la modification de l'application vaccinale par le BCG, le vaccin multiponcture étant remplacé par le BCG intradermique qui n'est pas simple à utiliser. On estimait que le nombre de cas de tuberculose maladie déclarés était de 4741 cas, donc 3422 avec une tuberculose pulmonaire, en 2015, soit respectivement 7,1 cas et 5,1 cas pour 100 000 habitants.

Les enfants âgés de moins de cinq ans représentaient 2,5 %, 121 cas ; entre cinq et neuf ans, 1,4 %, 60 cas ; entre 10 et 14, 1,6 %, 65 cas ; entre 15 et 19, 6,1 %.

La demande d'extension d'indication à plus de 12 ans et plus de 30 kg concernerait, si nous faisons le parallèle avec cette évaluation de 2015, environ 300 enfants.

Le deuxième point, c'est que la résistance aux antituberculeux en France est évaluée par un réseau Azay, comme dans l'Indre où il y a un château où les pathologistes se rencontrent régulièrement. Il y a 78 % de multirésistants jamais traités, et 7,2 % déjà traités avec de nombreux traitements.

Cette proportion de résistance à au moins un des trois antituberculeux de première ligne était de 25% pour INH, de 18% à la rifampicine et la proportion de « multi-drug resistance » (MDR) ou « extra drug-resistant » (XDR) était de l'ordre de 20 %. Comme attendu, la fréquence des résistances était bien plus élevée chez les malades nés à l'étranger notamment en Europe de l'Est qu'en France.

Dans le schéma thérapeutique, il y a trois antibiotiques qui commencent à prendre le pas. C'est la bédaquiline, la pretomanide et la linézolide, testées récemment dans un papier du *New England* du 5 mars 2020 qui s'appelle « Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis », avec un commentaire assez triomphant. À la fois, on célèbre la bédaquiline et la pretomanide et un peu moins linézolide, parce que ceux-ci permettent d'augmenter de façon très significative la guérison ou du moins la guérison bactériologique. Nous sommes plus de l'ordre de 99 % alors qu'avec des traitements classiques, c'est 60 %. Avec des traitements non efficaces, la mortalité augmente.

On nous donne une étude de pharmacocinétique seulement chez 15 adolescents. Je vous rappelle ce que nous venons de voir avec l'antibiotique précédent. Les enfants pèsent de 38 à 75 kg. Nous donnons la posologie adulte. Beaucoup d'enfants de plus de 12 ans sont de grands gaillards qui ont la même taille que les petites femmes considérées comme adultes et qui ont le même traitement parce que les adultes utilisent des posologies pas toujours adaptées en termes de milligramme par kilo ou par surface corporelle, sauf pour les médicaments toxiques. Dans les antibiotiques, il n'y a rien de tel.

On nous dit qu'il y a des guérisons microbiologiques sur les six patients sur les huit évaluables, à la semaine 24, ce qui est bien insuffisant pour savoir si cela les guérit. Dans ce qui est publié dans le *New England*, c'est semaine 26, donc c'est quasiment pareil.

J'ai envie de dire que l'on ne peut pas faire autrement que d'aligner le SMR important et l'ASMR de niveau III comme chez l'adulte. Ces adolescents qui pèsent plus de 30 kg et dans l'étude de 38 à 75 kg, c'étaient finalement des adultes. Cet antibiotique doit avoir une extension de SMR et d'ASMR sur la même base que l'adulte.

En principe, en 2022 et 2023, nous attendons une réévaluation complète du dossier, il faut que cette évaluation soit conditionnelle sous réserve de la réévaluation complète du dossier avec les résultats à long terme attendus.

Voilà ma recommandation.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci Jean-Christophe.

Le seul point qui m'a embêté, c'est la surexposition avec, au moins en théorie, une toxicité accrue du fait de donner une posologie adulte à des individus qui peuvent faire un poids de la moitié ou du tiers de la posologie adulte.

As-tu remarqué que dans les plus petits poids, autour de 38 kg, il y avait plus d'effets secondaires ou pas du tout ?

M. Le P^r MERCIER.- Je n'ai pas remarqué. Ce qui est vrai, c'est que dans l'étude du *New England* associant la bédaquiline, le linézolide et la pretomanide, les effets indésirables étaient plus à mettre sur le compte de linézolide, en particulier sur la tolérance hépatique et sur la myélosuppression et sur des neuropathies périphériques.

Maintenant, tous ces traitements viennent après des traitements de première ligne. C'est le principe du traitement antituberculeux d'associer plusieurs antituberculeux. Il est relativement délicat de différencier la toxicité propre de chaque médicament, c'est un package.

M. LE PRÉSIDENT.- La logique, c'est de copier-coller ce qui se fait chez l'adulte. Il faut discuter aussi de l'ISP. A priori, ce serait oui, puisque cela permet quand même – [REDACTED], dites-moi si je me trompe – d'éviter les aminosides, de limiter l'éclosion de BMR dans ce contexte, et surtout de donner priorité de la voie orale

M. Le P^r MERCIER.- Oui, j'insiste sur un point crucial. Cela permet, s'il y a une efficacité du médicament, ce qui a l'air démontré chez l'adulte et dans cet article récent du *New England*, de couper la chaîne de transmission. Il y a vraiment un intérêt de santé publique. C'est de couper la chaîne de transmission.

M. LE PRÉSIDENT.- Autrement, c'était SMR important et ASMR III.

M. Le P^r MERCIER.- Je ne suis pas certain qu'il y ait une demande d'ISP. Cela m'a peut-être échappé.

[REDACTED], pour la HAS.- Si. Nous nous sommes posé la question en bureau. Quand le dossier est examiné en 2014, la Commission n'avait pas attribué d'ISP, puisque les données étaient limitées et incertaines. Avec l'évolution, cet antibiotique est devenu l'option de référence dans une indication qui est un problème de santé publique majeur tel que souligné. Aujourd'hui, c'est pratiquement le traitement de référence de la tuberculose multirésistante en association à dose antibiotique. Il autorise maintenant des schémas courts de 9 mois au lieu de 24 mois avec des traitements lourds comme les aminosides. En plus, c'est par voie orale. La HAS a été référente de l'évaluation européenne soulignée tout à l'heure. Il y a une efficacité extraordinaire avec la bédaquiline en association au linézolide et au pretomanide.

Sur la base de l'évolution des données récentes qui en font des traitements de choix et du fait que c'est une pathologie qui est un problème de santé publique majeur, il est difficile de ne pas

reconnaître un ISP à cet antibiotique sur la base des arguments avancés : qu'il va permettre de réduire la transmission de bactéries multirésistantes, une voie orale qui permet d'éviter l'utilisation des aminosides qui sont des antibiotiques lourds et très toxiques. Sur la base de ces arguments, le bureau a voulu que la discussion sur l'ISP soit portée à la Commission de la transparence.

M. Le P^r MERCIER.- Vincent Jarlier avait fait à la commission un exposé sur les antituberculeux pour le traitement de la tuberculose MDR. Il avait insisté sur l'importance des nouveaux médicaments, notamment de bédaquiline SIRTURO qui était dans le groupe A « prioritaire » en raison de son efficacité, per os, et qui permet d'éviter les aminosides.

M. le P^r GUILLOT.- J'ai la notion que la linézolide doit être utilisée de façon courte, parce qu'elle a une toxicité rénale et neurologique. Dans le cas de la tuberculose, cela permet de diminuer la durée du linézolide ou on doit le prescrire pendant plusieurs semaines au mois.

[REDACTED], pour la HAS.- Actuellement, le linézolide est prescrit au moins pendant les six premiers mois avec cet antibiotique. Cela peut aller plus loin, de 9 à 11 mois, avec la bédaquiline, la moxifloxacine.

M. le P^r GUILLOT.- Il n'y a pas de problème ?

[REDACTED], pour la HAS.- Si, la toxicité doit être surveillée, notamment l'hépatotoxicité.

M. Le P^r MERCIER.- Cependant, dans le traitement de la tuberculose plus simple (en tout cas, non résistante), l'habitude est de commencer par un traitement quadruple et d'aboutir progressivement à une simplification du schéma thérapeutique avec seulement une bithérapie. Nous pouvons imaginer que dans la tuberculose multirésistante, à partir du moment où cela serait validé, sans forme de BK extrêmement résistant, nous évoluons dans un schéma dans lequel les antituberculeux les plus toxiques, tels que le linézolide, sont arrêtés au bout de deux ou trois mois après une stérilisation par exemple du BK dans les crachats.

[REDACTED], pour la HAS.- Tout à fait d'accord. Les études actuellement en cours évaluent ce type de schémas courts permettant de réduire la durée d'utilisation des antibiotiques les plus toxiques, notamment les études STREAM dont les résultats seront disponibles en 2023. Elles ont déjà permis de valider des schémas courts dans les recommandations de l'OMS. L'OMS a déjà validé ces recommandations avec des schémas de 9 à 11 mois pour certains patients.

M^{me} le D^r DEGOS.- Toujours sur la toxicité et les traitements multiples, par quelle chaîne de cytochrome p450 passe ce médicament ? Est-ce que c'est le même que celui de la rifampicine ? Faut-il pas se méfier d'une association prolongée avec des médicaments réducteurs enzymatiques ?

M. Le P^r MERCIER.- Je pense que oui, il faut se méfier. Mais je n'ai pas vu de détail dans le dossier.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut peut-être le mettre quelque part en disant que l'on connaît l'hépatotoxicité des traitements classiques de la tuberculose, notamment sur les petits poids. Il faut vérifier qu'il n'y a pas d'autre médicament inducteur enzymatique, en tout cas par la même chaîne de cytochrome.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a de plus en plus d'études de phénotypage avant de traiter.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tout à fait. Encore faut-il qu'elles soient faites.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela peut faire partie des recommandations associées.

M. Le P^r MERCIER.- Dans cette étude, l'enfant qui pesait le moins avait 38 kg, donc quelque part cela peut être le poids d'un adulte relativement svelte. Nous sommes finalement...

M^{me} le D^r DEGOS.- Je suis d'accord. C'est plus une question de dosage de l'ensemble des médicaments que de dosage individuel.

M. Le P^r MERCIER.- Je suis d'accord.

M. LE PRÉSIDENT.- Je propose de passer au vote d'abord pour l'ISP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Chaque membre peut dire l'ISP, le SMR et l'ASMR. Comme cela, nous votons en une seule fois.

M. LE PRÉSIDENT.- Je propose d'être favorable à l'ISP. Je rappelle que chez l'adulte, c'était SMR important et ASMR III.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour l'ISP : 20 voix

SMR important : 20 voix

ASMR III : 20 voix

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. C'est un dossier que nous pouvons admettre aussi cette fois.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le dossier sera adopté avec un libellé « comme chez l'adulte ».