



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 mars 2021

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. ARIKAYCE LIPOSOMAL 590 mg – Inscription

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Alors, il n'y a pas de déport pour ce dossier et nos deux experts n'ont pas de lien.

(Les experts, Jean-Pierre Bru et Guillaume Martin-Blondel, entrent en séance.)

Françoise Degos, la vice-présidente.- Bonjour à tous les deux. Merci de nous avoir rejoints, mais avec un retard dont nous nous excusons. Je passe tout de suite la parole au chef de projet pour la HAS pour présenter le dossier.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Vous allez examiner ce jour la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité ARIKAYCE LIPOSOMAL dosée à 590 milligrammes en dispersion pour inhalation par le nébuliseur et indiquée dans le traitement des infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) causées par le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez l'adulte, dont les options de traitement sont limitées et qui ne présente pas de mucoviscidose.

La spécialité ARIKAYCE LIPOSOMAL est constituée d'un antibiotique bactéricide de la classe des aminosides, l'amikacine. Sa particularité dans la spécialité ARIKAYCE est d'être sous forme liposomale et inhalée. L'administration par voie inhalée permet la pénétration du principe actif au niveau distal et intracellulaire du site infectieux pour un contrôle efficace des pathogènes et pour limiter l'exposition systémique.

L'ARIKAYCE LIPOSOMAL doit être instauré et surveillé par des médecins expérimentés selon le RCP. Cette spécialité doit être utilisée à la posologie de 590 milligrammes une fois par jour, par voie inhalée, et en association avec d'autres antibactériens actifs contre les infections pulmonaires causées par le complexe *Mycobacterium avium*.

Le dossier repose principalement sur une étude de phase 3, l'étude CONVERT, multicentrique, randomisée, ouverte ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'amikacine liposomale inhalée en association à une multithérapie antibiotique par rapport à une multithérapie antibiotique seule, chez 336 patients atteints d'une infection pulmonaire, à MAC.

Le dossier repose également sur une étude de phase 3 d'extension de tolérance et ayant évalué le profil de sécurité d'ARIKAYCE LIPOSOMAL en association à une multithérapie antibiotique chez les patients inclus dans l'étude CONVERT, traité pendant huit mois, mais n'ayant pas obtenu une conversion des cultures d'expectoration ou ayant subi une rechute ou une récurrence.

Sur la base des données disponibles, le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique et un intérêt de santé publique.

Pour l'examen de ce dossier, nous avons fait appel à deux experts externes, le Docteur Jean-Pierre Bru et le Professeur Guillaume Martin-Blondel, qui vont nous présenter leur rapport écrit. Aucune contribution des associations de patients n'a été reçue pour ce dossier. A présent, je cède la parole aux experts pour la présentation des données cliniques.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Merci. C'était bref et informatif. Nous allons commencer peut-être par Jean-Pierre Bru qui nous fera l'aspect fondamental, puis Guillaume Martin-Blondel pour l'aspect clinique.

Jean-Pierre Bru, expert.- Par aspect fondamental, je ne sais pas ce que vous vouliez dire. C'est M. Martin Blondel qui fera l'essai clinique ?

Les MAC, cela fait partie des mycobactéries non tuberculeuses. Ce sont des bactéries dans l'environnement, peu pathogènes, et qui donnent des pathologies essentiellement sur des terrains particuliers. Soit ce sont des terrains très immunodéprimés et cela fait partie des MAC disséminés que l'on voyait dans le sida, par exemple, dans des immunodépressions, soit ce sont des atteintes pulmonaires qui sont très particulières, qui sont sur des terrains particuliers de locaux, c'est-à-dire surtout des terrains de maladies bronchopulmonaires chroniques et surtout d'ailleurs des bronchopathies chroniques, que ce soit les bronchectasies ou que ce soit les mucoviscidoses ou d'autres pathologies pulmonaires chroniques.

Ce sont des infections qui sont très subaiguës. L'expression clinique, c'est un petit peu compliqué, parce que ce sont des malades qui ont déjà des pathologies chroniques sous-jacentes et l'affaire s'aggrave progressivement. Ils toussent plus, ils ont un petit peu de fièvre. Ils sont fatigués, etc. On trouve des MAC et là, c'est toujours assez difficile de prendre les décisions thérapeutiques.

Sur le plan microbiotique, ce sont des bactéries qui se rapprochent quand même des mycobactéries tuberculeuses en termes de modalités de traitement, c'est-à-dire que ce sont des bactéries qui mutent volontiers, qui deviennent vite résistantes et sur lesquelles il faut effectivement faire des trithérapies pour espérer quelque chose.

Sur le plan des recommandations, ce qui est habituellement fait, c'est la triple association rifamycine, éthambutol plus macrolide (surtout de l'azithromycine). Avec cela, on obtient à peu près deux tiers de négativations microbiologiques.

Il faut bien avoir en tête que ces infections à MAC, ce sont vraiment des éléments très décevants et difficiles à prendre en charge, qui prennent des années. On est très déçus de cela. Les évolutions se font vers des récives. On a des résultats d'expectoration qui sont négatifs, qui redeviennent positifs après. Dès que l'on arrête, cela recommence. Les gens s'aggravent. Il y a des trous dans le poumon. Bref, c'est une pathologie qui est vraiment chronique, au long cours, décevante et qui est associée à une morbidité-mortalité qui est loin d'être négligeable. On estime que l'imputabilité de la mortalité de l'infection à MAC chez ces patients qui ont déjà une pathologie sous-jacente est de l'ordre de 15 %. C'est une mortalité de 15 %.

Voilà à peu près ce que l'on peut dire. Ce qu'il faut avoir en tête, c'est que c'est vraiment difficile à traiter. On traite 12 ou 18 mois, avec des trithérapies lourdes, des tolérances qui ne sont pas bonnes, des échecs qui sont fréquents. Quand on est en échec une fois, après on a très peu de chances de les stériliser. Voilà où on en est. En plus, il y a des résistances par mutation sur la cible ribosomale. Vraiment, c'est très compliqué. C'est ce qu'il faut avoir en tête dans ce type de pathologies. C'est une maladie rare, mais très difficile à traiter. C'est pour

cela que ce traitement paraît quand même de prime abord assez bienvenu. Je vais peut-être laisser la parole à Guillaume Martin-Blondel pour compléter.

Guillaume Martin-Blondel, expert.- Merci. Bonjour à tous. Je partage entièrement ce qu'a dit M. Bru sur la difficulté de prise en charge des pathologies rares, mais complexes lorsqu'elles surviennent. Je n'ai pas eu l'occasion personnellement d'utiliser l'amikacine liposomale inhalée, mais j'ai vu qu'elle était déjà utilisée en ATU nominative depuis 2015 et en ATU de cohorte depuis 2020 dans ces mêmes indications. J'ai pu en discuter avec les collègues pneumologues aussi pour avoir leur retour d'expérience par rapport à cela.

J'insiste sur le caractère difficile à traiter de ces pathologies. J'insiste aussi sur le caractère anatomique particulier, notamment des formes fibro-cavitaires de ces infections à *Mycobacterium avium* et à mycobactéries non tuberculeuses au sens large du terme, avec des antibiotiques pris par voie systémique et des problèmes de diffusion dans des lésions parenchymateuses pulmonaires non vascularisées qui sont probablement un facteur très limitant.

J'insiste aussi sur l'importance d'un antibiotique bactéricide et l'amikacine, pour nous, dans le champ des infections bactériennes est l'un des antibiotiques avec l'isoniazide pour la tuberculose qui est l'un des plus bactéricides.

Cela repose sur l'étude CONVERT qui a été présentée tout à l'heure. La population ici, ce sont des patients adultes qui n'ont ni mucoviscidose ni VIH. Et je ne comprends pas bien pourquoi cela n'a-t-il pas été inclus ? Parce que c'est une population d'intérêt potentiel. La population a une infection à MAC active qui est documentée et qui est en échec, à 6 mois de traitements consécutifs par une multithérapie antibiotique qui est habituellement est rifampicine ou rifabutine, plus clarithromycine, plus éthambutol.

Il y a 224 patients dans le groupe amikacine liposomale inhalée plus MTA et 112 dans le groupe MTA. 13 % sont de forme cavitaire. J'aurais bien aimé savoir s'il y a une différence d'efficacité dans les formes nodulaires et dans les formes cavitaires, mais je n'ai pas à trouver l'information. Il y a des différences entre les deux groupes. Il y a plus de femmes visiblement dans le groupe amikacine liposomale inhalée que dans le groupe MTA seul. Il y a plus de BPCO dans le groupe MTA seul et il y a une durée moyenne de traitement antérieur qui semble être plus longue dans le groupe amikacine liposomale inhalée plus MTA que dans le groupe MTA seul. Ce sont les seules différences que j'ai trouvé pertinentes entre les deux groupes.

Le critère de jugement principal et le principal critère de jugement secondaire sont l'éradication microbiologique chez les patients en échec de 6 mois d'une multithérapie avec, pour le critère EMA – les critères ont changé en cours d'étude et je n'ai pas bien compris pourquoi, mais c'est le critère EMA qui a été retenu –, la négativation des cultures pendant les 12 mois de traitement, plus 3 mois après la fin des traitements. Cette éradication microbiologique qui est pour nous un paramètre d'évaluation « dur » de l'efficacité du traitement, elle était de 36 sur 224 dans le groupe amikacine liposomale inhalée, soit 16 % *versus* 0 sur 112 dans le groupe MTA seul. Lorsque l'on regarde cette éradication en critère de jugement secondaire à 6 mois, elle est là encore significativement plus fréquente dans le groupe amikacine liposomale inhalée, 29 %, *versus* dans le groupe MTA seul, 8,9 %. Donc, c'est

une efficacité microbiologique pertinente pour nous, je crois. M. Bru nous dira ce qu'il en pense, mais qui est un vrai atout dans la prise en charge de pathologies difficiles à traiter.

Dans les critères de jugement secondaire, on en parlera juste après pour l'extension de CONVERT, il y a la tolérance. En termes de tolérance, il y a autant d'effets indésirables sérieux dans les deux groupes, mais il y a beaucoup d'effets indésirables respiratoires dans le groupe amikacine liposomale inhalée. C'est attendu, j'allais dire, sur la procédure évidemment de nébulisation et d'aérosolisation de la molécule par rapport au groupe sans aérosolisation. Ces effets indésirables, ils ont un impact, parce que dans 17 % des cas, ils aboutissent à un arrêt du traitement par amikacine liposomale inhalée, alors qu'il n'y a que 2 % d'arrêt pour effets indésirables dans le groupe MTA seul.

Il y a différents effets indésirables. On en parlera après, mais j'ai repéré qu'il y avait quand même plus de bronchospasmes, dont certains sévères. Il y a plus d'ototoxicité aussi. Cette ototoxicité, on la connaît bien avec l'amikacine parentérale qui est une des limites d'utilisation de l'amikacine prolongée par voie parentérale, notamment dans les tuberculoses multi-résistantes en deuxième ligne. Elle est plus fréquente, 7,6 % dans le groupe amikacine liposomale inhalée *versus* 0,9 % dans le groupe MTA seul, alors que les concentrations sériques d'amikacine inhalée sont relativement faibles et expliquant vraisemblablement qu'il n'y a pas de différence en termes de toxicité rénale, qui est là aussi encore une limite de l'amikacine par voie parentérale.

Clairement, chez les patients non répondeurs microbiologiquement à une MTA, l'adjonction d'amikacine liposomale inhalée apporte un réel bénéfice microbiologique, bénéfice qui est associé à un surcroît d'effets indésirables.

Une partie de ces effets indésirables sont probablement liés à la modalité d'utilisation elle-même et n'importe quel aérosol, potentiellement, pourrait être responsable de ces symptômes chez ces patients précaires sur le plan respiratoire. Maintenant, c'est un effet indésirable relativement fréquent et qui va impacter la suite du traitement.

J'aurais bien voulu savoir s'il y avait une différence d'efficacité entre les formes nodulaires et les formes excavées et connaître les données microbiologiques sur la sensibilité aux autres anti-infectieux utilisés, mais c'est un peu une boîte noire dans le contexte des infections à mycobactéries non tuberculeuses, notamment sur la corrélation entre l'antibiogramme *in vitro* et la réelle sensibilité.

Juste un tout petit mot aussi. Dans un critère d'inclusion, c'étaient des souches qui étaient sensibles à l'amikacine par définition et il y avait un certain nombre de souches clarithromycine résistant, la clarithromycine étant l'un des piliers du traitement. Dans le groupe où les patients n'ont pas de clarithromycine, parce que c'est résistant, l'amikacine liposomale inhalée apportait un réel bénéfice aussi avec plus de conversions que dans le groupe MTA. C'est entendu, mais c'est probablement une alternative qui va nous intéresser chez les patients clarithro-résistants.

Pour l'étude d'extension, cela a été présenté juste avant, mais ce sont les patients qui n'avaient pas converti leurs expectorations sous amikacine liposomale inhalée qui poursuivaient, et les patients du groupe MTA qui n'avaient pas converti, qui recevaient

l'amikacine liposomale inhalée avec finalement que des patients MTA plus amikacine liposomale. Mais dans ces patients, il y avait deux groupes, des « naïfs » qui était le groupe MTA seul de CONVERT, à qui on rajoute l'amikacine liposomale inhalée, et l'autre groupe qui était MTA plus amikacine liposomale qui va continuer dans cette étude dont l'objectif principal était la tolérance et la sécurité d'emploi. 73 patients dans le groupe avaient déjà préalablement reçu de l'amikacine liposomale inhalée et 90 dans le groupe MTA seul qui vont recevoir dans INS-312 de l'amikacine liposomale inhalée pour des durées qui sont longues bien sûr, toujours en association à une multithérapie.

Sur le critère de jugement principal qui est donc la fréquence des effets indésirables, il y a des effets indésirables dans les deux groupes exposés à l'amikacine liposomale. C'est assez fréquent. C'est 46 % dans le groupe amikacine antérieur. C'est 80 % dans le groupe amikacine « naïf » qui vont débiter l'amikacine liposomale inhalée, avec pour les événements indésirables plus fréquents que 10 % des patients, hémoptysie, nasopharyngite, toux, dyspnée, dysphonie, asthénie, nausée, diarrhée. Il y a aussi des hypoacousies, des acouphènes, des vertiges. Il y a eu un effet indésirable grave pour une pneumopathie interstitielle mettant en jeu le pronostic dans le groupe amikacine liposomale inhalée « naïf ». Il y a une fréquence relativement élevée d'interruption définitive du traitement du fait d'effets indésirables.

Dans les critères de jugement secondaires, il y a la conversion microbiologique. On remarquera chez ces patients lourdement traités préalablement, qu'en termes de conversion microbiologique à M6 et M12, poursuivre l'amikacine liposomale inhalée chez les patients préalablement traités ou ajouter l'amikacine liposomale inhalée était associé à 26 à 33 % de conversion microbiologique, ce qui montre une efficacité de l'amikacine liposomale inhalée qui permet de négativer des cultures mycobactériologiques chez des patients préalablement lourdement traités et en échec antérieur. Donc on confirme ici une tolérance médiocre de la procédure, avec à peu près 30 % d'effets indésirables et une proportion certaine de patients qui ont interrompu l'étude du fait d'effets indésirables ou de retrait de consentement. On confirme ici une conversion microbiologique améliorée chez les patients qui reçoivent de l'amikacine liposomale inhalée.

Ainsi, la prise en charge habituelle est une multithérapie antibiotique avec trois antibiotiques, rifampicine ou rifabutine, plus clarithromycine, plus éthambutol. Ces recommandations ont été mises à jour récemment, en 2020, avec des recommandations groupées (ATS, ERS, Société européenne de maladies infectieuses, Société américaine de maladies infectieuses) qui vont recommander cette trithérapie pour une durée de 12 mois après négativation des prélèvements et l'ajout d'un aminoside parentéral envisagé dans les formes cavitaires ou les formes résistantes. Ces recommandations vont proposer, en cas d'échec, c'est-à-dire les patients qui ne négativent pas à 6 mois leur culture mycobactériologique, l'ajout d'amikacine liposomale inhalée en association à la multithérapie antibiotique. Cette stratégie est déjà recommandée en 2020 par des recommandations internationales regroupant plusieurs sociétés de pneumologie ou de maladies infectieuses.

A mon sens, il n'y a pas d'alternative autre sur le plan nébulisation d'une stratégie qui est originale, permettant de dépasser les limites de diffusion des antibiotiques parentéraux dans les lésions parenchymateuses pulmonaires, en utilisant un antibiotique qui sera apporté *in situ* par la nébulisation.

Il y a un avantage en termes d'efficacité microbiologique. C'est un traitement ambulatoire qui ne nécessite pas une hospitalisation ou, pour l'amikacine parentérale, des dosages réguliers ou du monitoring biologique régulier.

Il y a l'inconvénient en termes de mauvaise tolérance respiratoire et oto-cochléaire, raison pour laquelle je pense que ce qui est proposé comme indications, c'est-à-dire des patients en deuxième ligne, en échec d'une multithérapie antibiotique à 6 mois, me semble assez raisonnable d'exposer à une molécule qui y est associée, vraisemblablement, à un bénéfice en termes de conversion microbiologique avec des effets indésirables en lien avec la stratégie.

Je ne comprends pas bien pourquoi cela a été exclu d'emblée. J'ai posé la question à nos pneumologues. Pourquoi est-ce que les patients mucoviscidosiques, alors qu'ils ont ces pathologies chroniques pulmonaires ont été exclus initialement ? Cela m'intéresserait aussi dans le cadre de l'infection par le VIH, même si notre restauration immunitaire permise par les traitements antirétroviraux change la donne évidemment chez ces patients, en apportant un contrôle immunitaire qui, j'imagine, participe beaucoup à un pronostic qui me semble plus favorable chez nos patients vivant avec le VIH. Néanmoins, ce serait une alternative potentielle chez les patients en échec.

Je ne sais pas s'il y a un impact démontré sur la mortalité. En tout cas sur les tests fonctionnels, dans les études, cela n'apparaissait pas très probant, mais la conversion microbiologique est un argument d'efficacité fort pour moi.

Je conclus : alternative thérapeutique intéressante pour une population ayant une infection à MAC réfractaire, avec la limite de la tolérance médiocre de la procédure chez les patients, représentant un traitement de recours pour les patients en échec d'une multithérapie orale. Clairement, si c'est autorisé dans les infections à *Mycobacterium avium* complexes, il faut s'attendre à ce que ce soit utilisé pour d'autres infections à mycobactéries non tuberculeuses, notamment *Mycobacterium abscessus*, qui est une vraie galère à traiter dans les formes pulmonaires, et utilisé sur d'autres terrains, ce qui est déjà le cas en pratique, notamment sur les patients mucoviscidosiques. Je vous rends la parole.

Pierre Cochat, le Président. - Merci beaucoup. Je suis désolé, je n'étais pas là au début. Merci, Françoise, d'avoir pris la main. Il y a des questions.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT. - J'avais deux questions. La première, c'est la fiabilité des cultures d'expectoration lorsque l'on sait qu'en réanimation, les lavages bronchoalvéolaires, certes, c'est mal toléré, et en plus, il faut avoir une fibroscopie ou une sonde d'intubation, mais on voit toutes les limites. Là, tout repose sur une négativation des cultures.

La deuxième question, c'est : est-ce que l'amikacine liposomale est supérieure à l'amikacine nébulisée toute seule ? Et pour cela, nous n'avons pas de réponse.

Guillaume Martin-Blondel, expert. - Par rapport à la sensibilité des examens mycobactériologiques dans les expectorations, clairement, les infections myco-bactériennes sont le parent pauvre en termes de documentation microbiologique. C'est une limite inhérente dans le diagnostic des infections mycobactériologiques, limite qui était valable pour

les deux groupes MTA et MTA plus amikacine liposomale inhalée. Mais il faut bien dire que de manière pragmatique, notamment chez ces patients précaires sur le plan respiratoire, nous n'aurions pas d'autre moyen d'évaluer la réponse microbiologique que les expectorations spontanées ou induites après aérosol de sérum physiologique, parce que leur imposer des fibroscopies bronchiques chez des patients précaires respiratoires ne me paraît pas réalisable. Donc, j'entends votre question sur la limite de la sensibilité des examens mycobactériologiques, mais c'est inhérent effectivement aux infections mycobactériennes et c'était une limite qui était partagée dans les deux groupes.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je suis d'accord, mais finalement, il n'y a aucun impact sur la distance parcourue en 6 minutes.

Guillaume Martin-Blondel, expert.- Chez des patients qui ont une maladie pulmonaire sous-jacente. Je sais bien, mais ils ont leur pathologie pulmonaire sous-jacente qui va les limiter dans tous les cas. Ils ne font cette maladie que parce qu'ils ont une pathologie respiratoire sous-jacente. Cette pathologie respiratoire sous-jacente qui est aggravée par l'infection à mycobactéries atypiques, souvent, le patient part de très loin sur le plan respiratoire. C'est certain que de contrôler l'infection mycobactérienne va arrêter de dégrader leur pronostic respiratoire ou en tout cas, je le pense. Maintenant, on ne les prend pas tout neuf à la fin du traitement. Ça, c'est sûr. Je suis d'accord qu'il n'y a pas d'impact démontré sur la morbi-mortalité dans ces études-là. Ce n'est que sur un critère microbiologique, mais je le pense pertinent. Je ne sais pas ce que M. Bru en pense.

Jean-Pierre Bru, expert.- Si je peux compléter, le critère microbiologique est discutable, parce que c'est sur expectorations, mais ce qui a été montré, c'est que la négativation des expectorations dans les populations, pas dans ce papier-là, mais la négativation de la microbiologie est associée à un meilleur pronostic à 5 ans, c'est-à-dire une mortalité qui passe de 60 % à 23 % chez les gens chez qui on a négativé les cultures sur expectorations. Cela nous paraît acceptable. C'est un marqueur substitué qui nous paraît vraiment acceptable, parce que sa négativation dans ces conditions d'expectoration est associée à un meilleur pronostic à 5 ans sur les cohortes. Dans cette étude, on manque de résultats cliniques, mais cela nous paraît un critère suffisamment dur et pertinent sur la connaissance qu'on a de cette validité et de l'association entre la négativation et le pronostic clinique.

Sur l'amikacine liposomale, on ne sait pas si cela fait mieux. L'objectif espéré, c'est qu'il y ait une diffusion intracellulaire et en particulier dans les macrophages, pour essayer d'atteindre les gîtes mycobactériens qui sont dans les macrophages. Il a été montré une concentration plus importante de l'amikacine dans les macrophages et dans les macrophages alvéolaires quand ils sont liposomés, si je puis dire. Voilà le rationnel, mais effectivement, nous n'avons pas montré que cela faisait mieux par rapport à l'amikacine inhalée.

Pour ce qui est de la mucoviscidose, effectivement, c'est sûrement une cible de ce type de traitement, d'autant qu'ils utilisent l'amikacine en aérosol pour le traitement de leur surinfection à *Pseudomonas*, donc probablement que c'est applicable aussi. Simplement, ce sont des pathologies qui sont très différentes et avec des situations bronchiques particulières, des diffusions dans le mucus qui sont différentes, des pharmacologies et des antibiotiques qui sont différents. Donc, cela me paraît plutôt relever de connaissances plus importantes. Je

trouve que c'est assez bien d'avoir une étude en tout cas spécifique sur des malades qui n'ont pas de mucoviscidose.

Guillaume Martin-Blondel, expert.- Je l'entends. Je suis d'accord.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Pour la mucoviscidose, je pense que c'est plus réglementaire, puisque nous avons le TOBI PODHALER, qui est encore protégé par le brevet. C'est ce qu'ils semblent expliquer. Compte tenu des similitudes avec le TOBI PODHALER, ils n'ont pas pu avoir l'indication mucoviscidose. C'était l'EMA qui a refusé cette indication compte tenu des similitudes avec le TOBI PODHALER qui est aussi en inhalation avec la poudre.

Guillaume Martin-Blondel, expert.- Pardon de cette question bête, mais le TOBI, c'est de la tobramycine.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est de la tobramycine, mais le procédé est le même, parce que c'est de la tobramycine, mais en poudre inhalation. Ils l'ont marqué dans les (*inaudible*). J'ai relu et j'ai trouvé l'explication. Ils expliquent qu'il y a des similitudes entre les deux.

Guillaume Martin-Blondel, expert.- Oui, mais en termes d'efficacité sur les mycobactéries, je ne suis pas sûr que ce soit reproductible entre tobramycine et amikacine.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est l'explication. Je pense que c'est pour cela qu'ils ne l'ont pas donné. Mais c'était la première indication ciblée par le produit. Ils ciblaient d'abord la mucoviscidose. Nous, nous l'avions déjà *via* 2016, ils ciblaient justement la mucoviscidose, mais ils n'ont pas obtenu cette EMA.

Pierre Cochat, le Président.- Je croyais que le liposomal protégeait de la néphrotoxicité. Ce n'est pas le plus pertinent ici, mais c'était aussi dans mes idées.

Guillaume Martin-Blondel, expert.- Pour l'amphotéricine B liposomale, clairement, on a moins de néphrotoxicité que la Fungizone non liposomale. Il y a moins de réactions immunoallergiques aussi. Quoique je n'ai pas l'âge d'avoir utilisé la Fungizone par voie parentérale. J'en ai assez peu d'expérience, mais c'est pour l'amikacine. Là, c'est plutôt une question de diffusion et de pénétration (*inaudible*), de ce que j'ai pu comprendre.

Jean-Pierre Bru, expert.- Pour l'amikacine, nous n'avons pas la réponse si l'on faisait de l'amikacine liposomale systémique, pourquoi pas ? Nous pouvons l'imaginer aussi, mais nous n'avons absolument pas la réponse sur la toxicité à des doses élevées.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je n'ai pas lu le dossier. Je voulais savoir s'il y avait des corrélations bactério-anatomiques. Est-ce qu'il y avait eu une amélioration des lésions scanographiques ? Et sous-question, y a-t-il un différentiel d'efficacité entre les DDB standards et des gens qui auraient des lésions excavées ?

Guillaume Martin-Blondel, expert.- Alors, à ma connaissance – M. Bru le dira –, je n'ai pas d'évaluation iconographique dans le suivi. Je n'en ai pas vu ni dans CONVERT ni dans son extension. Donc je ne peux pas répondre.

Deuxièmement, c'est l'une de mes questions aussi. Il y a 13 % de forme fibro-cavitaire dans les deux groupes, en moyenne. Je crois que c'est une question qui peut être intéressante. Y a-t-il un différentiel d'efficacité entre les formes nodulaires et les formes fibro-cavitaires. La réponse n'est pas donnée dans le papier ou en tout cas, je n'ai pas su la trouver.

Jean-Pierre Bru, expert.- Dans tous les cas de figure, on est inquiet dans les formes fibro-cavitaires, que ce soit par voie systémique ou par voie inhalée. On ne sait pas trop comment cela peut aller dedans.

François Gueyffier, membre de la CT.- Juste un point sémantique pour dire qu'effectivement, les critères microbiologiques, ce ne sont sûrement pas des critères directement pertinents. Ils sont espérés comme bons critères de substitution. Nous n'avons jamais de démonstration tout à fait satisfaisante, mais la corrélation entre l'amélioration du critère intermédiaire ou de substitution et l'amélioration des critères cliniques est le minimum attendu. Et là, vous dites qu'elle y est, mais en même temps, cela ne suffit pas pour démontrer qu'il est un critère de substitution. Heureusement qu'elle est là.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'aurais aimé faire un commentaire sur la quantité d'effets, parce que finalement, l'objectif principal est atteint dans 13 % des cas du groupe expérimental, ce qui paraît quand même très peu, même s'il y a une différence significative par rapport au bras contrôle qui est à 0.

Jean-Pierre Bru, expert.- Est-ce sur l'effet d'efficacité que vous posez la question ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- L'efficacité.

Jean-Pierre Bru, expert.- *In fine*, c'est à dire 3 mois après la fin d'un an de traitement en succès, on se retrouve avec 13 ou 16 %. Cela dépend quelle population on prend, si on prend juste les populations de l'essai ou les populations comprenant tout ce qui a été testé. Cela veut dire que l'on est à un malade sur huit qui en bénéficie.

Effectivement, l'effet n'est pas majeur, mais on a quand même 13 % de malades en plus des 60 % seulement en thérapie seule qui en bénéficient. Voilà pourquoi on pense que c'est quelque chose qui n'est pas négligeable dans la prise en charge de ces maladies, dont on rappelle qu'elles sont à la fois très complexes, chroniques, invalidantes et avec un taux de mortalité élevé. Certes, en termes absolus, 13 ou 16 %, ce n'est pas énorme, mais sur une population comme ça, on passe finalement de 60 à près de 75 ou 80 % de succès à la fin du traitement. Avec ça, cela nous semble à défendre. Cela nous semble intéressant.

Alors, sur les effets secondaires, cela a été abordé. Effectivement, on les avait bien connus lorsque l'on faisait de la pentamidine en aérosol, etc. Ils sont très importants. On est presque dans la situation d'une maladie chronique, pas très loin d'être néoplasique, parce qu'elle est mortelle. On n'est pas à 15 % en plus sur la survie, mais on est à 16 % de négativation dont on espère effectivement avoir un bénéfice sur la survie. C'est quelque chose qui nous paraît pouvoir tolérer, je dirais, les effets indésirables associés à ce médicament, surtout que cela doit être pris en charge par des équipes extrêmement spécialisées sur le sujet.

Guillaume Martin-Blondel, expert.- Sachant que nous n'avons pas d'alternative à proposer.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Très bien. Merci beaucoup, Messieurs. Nous allons maintenant en discuter et voter. Merci de votre participation. A une prochaine fois. Merci.

(Les experts quittent la séance.)

Y a-t-il des compléments de questions ou d'informations ? Le chef de projet veut-il faire des commentaires ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Personnellement, en tant que pneumologue, j'ai un commentaire. C'est vrai que c'est un progrès non pas majeur, mais c'est une pathologie extrêmement difficile à prendre en charge. C'est bon à prendre.

Pierre Cochat, le Président.- C'est ce que disait M. Bru à la fin. C'est vrai que 102,15 % dans ce contexte, c'est tout de même très important chez des gens condamnés.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est vrai que c'est 15 %. L'effet, c'est la valeur ajoutée du produit seul, parce que dans le groupe contrôle, il y avait 0 % et, dans la pratique, il faut l'associer avec au moins deux antibiotiques efficaces. Donc on peut se retrouver avec peut-être une quantité d'effet plus importante.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Dans les CAR-T cells, on avait 30 %. Là, on est à 15 %.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est 29 % en termes de négativation à 6 mois, le critère FDA quand même. Et là, les 16 %, c'est la réponse durable en prenant en compte les rechutes éventuelles qui sont assez fréquentes dans ces pathologies.

Pierre Cochat, le Président.- Nous aurions d'ailleurs très bien pu prendre la mortalité comme critère.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- La mortalité est lente, parce que c'est une maladie qui est lentement évolutive. La mortalité, c'est à 5 ans. Donc, il faut vraiment les suivre. A 5 ans, c'est aux alentours de 50 %. Et polypathologique aussi.

Pierre Cochat, le Président.- Alors, le Bureau proposait un SMR important, une ASMR III ou IV à discuter et un ISP à discuter aussi. Nous pouvons discuter de l'ISP peut-être au vu des critères de la doctrine, mais il me semble que l'on rentre dedans.

Michel Clanet, le vice-président.- Il y a le problème de la morbidité quand même.

Pierre Cochat, le Président.- C'est ça le problème.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Le problème de la morbidité, c'est là où on voulait interroger les experts, mais ils sont quand même d'accord tous les deux, qu'il est attendu un impact sur la mortalité au long cours avec le critère microbiologique. Donc, nous attendions leur réponse sur ce point-là.

Michel Clanet, le vice-président.- Il n'est pas démontré.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, c'est ce que j'ai dit : nous attendions la réponse des experts. Ils estiment que ce n'est pas démontré dans l'essai, mais ils estiment que c'est attendu.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Là, je pense qu'on tire des plans sur la comète. Ce n'est pas parce qu'il y a une négativation de mycobactéries atypiques dans une pathologie où déjà le fait que ce soit positif avant de débiter des traitements, on tergiverse pendant des mois pour savoir si ce n'est pas simplement une colonisation. Moi, je pense que là, on ne peut absolument pas tirer des relations de bijection entre une négativation à trois mois et un gain de survie. Ça, je pense que c'est beaucoup trop spéculatif.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord avec toi. Nous n'avons pas les éléments pour le dire.

Serge Kouzan, membre de la CT.- En plus, en termes de charge de travail, ça a quand même la nébulisation. C'est très moyennement bien toléré. Il n'y a pas de simplification du parcours hospitalier.

Pierre Cochat, le Président.- Les antibiotiques étaient un petit peu à part. Mais là, je crois que peut-être, on ne peut pas les faire rentrer dedans.

Sarah Kone, pour la HAS.- Même le fait que ce soit par inhalation, tu estimes que c'était une amélioration du parcours par rapport à l'amikacine en perfusion.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Non, ce n'est pas du tout mutuellement exclusif. Ce n'est pas une alternative. Il n'y a pas eu une comparaison entre un traitement systémique et un traitement inhalé. C'est un *add-on* par rapport à un régime thérapeutique qui ne comporte pas d'amikacine.

Pierre Cochat, le Président.- Je reprends le tableau de l'ISP.

Sarah Kone, pour la HAS.- En fait, cela ne va pas, parce qu'en fait, dans le cas « besoins non couverts », si les deux experts nous ont clairement dit qu'ils n'avaient pas d'alternative, on se situe dans la dernière colonne. Donc, la gravité est importante. On a deux possibilités. Première possibilité, on a un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et l'absence de dégradation du parcours de santé ou de vie. On a discuté qu'il n'y a pas d'impact démontré sur la morbi-mortalité. Deuxième possibilité, d'où ma question à Serge, c'était l'amélioration importante dans le parcours de santé ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité.

Pierre Cochat, le Président.- Ce qui n'est pas le cas non plus. C'est le « importante » qui ne va pas.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est un traitement qui est relativement mal toléré. Il y a 30 % d'arrêts.

Pierre Cochat, le Président.- Donc pas d'ISP *a priori*. Après, selon comment vous l'avez perçu, pour l'ASMR, nous hésitions entre III et IV. C'est sûr que c'est un traitement qui tout de même rend service. Il n'a pas finalement de comparateur.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Mais il ne démontre pas autre chose qu'une négativation microbiologique.

Bernard Guillot, membre de la CT.- On a tout de même (*inaudible*) pas très robuste. III, cela me paraît compliqué.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis assez d'accord. Le problème, c'est que l'on est un petit peu dans une impasse méthodologique, j'ai envie de dire, parce qu'il nous faudrait beaucoup plus de temps pour parler d'autres critères. A court terme, nous ne pouvons pas avoir d'autres critères. Ce n'est pas possible. Donc nous sommes un petit peu coincés et je ne vois pas bien comment le laboratoire va s'en sortir. Je ne sais pas si François a des commentaires particuliers là-dessus, mais cela me paraît un petit peu insoluble cette histoire.

Hugues Blondon, membre de la CT.- On ne se poserait pas la même question s'il y avait 80 % de négativation et pas 15 %.

Pierre Cochat, le Président.- C'est ça. Je suis d'accord.

Bernard Guillot, membre de la CT.- (*Inaudible*) pour limite sur un critère qui est moyennement pertinent, cela fait beaucoup de handicaps à surmonter. Après, je ne sais pas si c'est le même sur (*inaudible*) Il doit être au maximum.

Pierre Cochat, le Président.- Je pense que le SMR important, c'est justifié.

Sarah Kone, pour la HAS.- C'est la base. Après pour le critère moyennement pertinent, les deux experts nous ont clairement dit que pour eux, la négativation, c'était pertinent. Ils ont dit que c'était une maladie qui était grave, difficile à traiter. Ils ont vraiment des difficultés. Pour eux, c'est un critère pertinent.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- La pertinence clinique des critères est indiscutable. De toute façon, on ne peut pas trouver un critère. L'objectif de l'antibiotique, c'est déjà de négativer les cultures. Maintenant, l'impact clinique, comme l'a dit Pierre, nous n'avons pas assez de recul avec l'essai pour évaluer l'impact clinique de cette négativation des cultures. Dans les hépatites virales, c'est pareil. On va regarder l'impact sur la charge virale et après, on va regarder au long cours l'impact clinique sur la fibrose ou l'évolution de la maladie. Mais la pertinence clinique, on ne peut pas la remettre en cause. Elle est bonne et retenue par la FDA et l'EMA. Même là, ils ont utilisé un critère très dur, qui est la négativation durable, c'est-à-dire après un an et trois mois après arrêt du traitement.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Moi, je ne pense pas que cela suffise pour faire un III. III, quand on a un cancer, c'est quand il y a une amélioration de la survie globale.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord avec toi, Serge.

François Gueyffier, membre de la CT.- J'aimerais vraiment intervenir, s'il vous plaît. Je ne suis pas d'accord avec le chef de projet. C'est important. L'intérêt clinique ou l'importance clinique, d'accord, mais pas la pertinence. La pertinence clinique, c'est vraiment une définition extrêmement précise. Ce sont des critères qui sont directement pertinents, sans aucune discussion possible pour le patient. Certes, la corrélation apparaît tellement qu'on a envie de

dire que c'est pertinent, mais il faut réserver ce terme-là à des critères qui ne sont pas discutables. Ce n'est pas parce qu'il y a des experts qui disent « oui, c'est important » que c'est forcément pertinent. Non, c'est un critère de substitution peut-être. Cela reste une hypothèse. C'est compliqué à démontrer. A mon avis, cela ne l'est pas du tout ici, comme l'a suggéré Serge, mais ce n'est pas un critère cliniquement pertinent. Si l'on dit ça, nous n'avons plus rien comme repère.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, moi, je ne suis pas d'accord. La pertinence clinique en bactériologie...

François Gueyffier, membre de la CT.- Nous en reparlerons une autre fois...

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Nous en reparlerons, mais je pense qu'on peut critiquer l'impact clinique, mais la pertinence clinique du critère bactériologique, nous ne pouvons pas la remettre en cause.

François Gueyffier, membre de la CT.- C'est comme la pression artérielle. On ne remet pas en cause non plus l'intérêt de la pression artérielle, mais cela ne veut pas dire que c'est pertinent. Encore une fois, il faut que l'on fasse un séminaire sur la pertinence clinique et sur les critères de substitution.

Pierre Cochat, le Président.- Nous allons passer au vote.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Il y a un séminaire qui est programmé. Nous allons mettre cela dessus. Là, nous restons sur l'antibiotique.

Pierre Cochat, le Président.- Finalement, la proposition serait pas d'ISP, SMR important et ASMR IV.

François Gueyffier, membre de la CT.- Cela me paraît raisonnable.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Moi aussi.

Pierre Cochat, le Président.- Nous allons passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour une absence d'ISP, 20 voix pour un SMR important et 20 voix pour une ASMR de niveau IV.

Pierre Cochat, le Président.- Nous pouvons l'adopter sur table.