



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 mai 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. DELTIBA – Examen – Extension d’indication

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n’y a pas de dépôt.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez ce jour la demande d’inscription sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités de la spécialité DELTIBA 50 milligrammes en comprimés pelliculés dans l’extension d’indication pédiatrique obtenue le 27 octobre 2020, dans l’indication suivante, en association appropriée avec d’autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante chez les adultes, les adolescents et les enfants ayant un poids corporel supérieur ou égal à 30 kilogrammes lorsque l’utilisation d’un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d’intolérance.

Le delamanide est un antibiotique, premier représentant de la classe des nitro-dihydro-imidazooxazoles, ayant une activité bactéricide contre le mycobactérium tuberculosis. Pour rappel, dans son avis d’inscription chez l’adulte du 20 janvier 2015, la commission avait attribué à DELTIBA, en association avec une pluriantibiothérapie appropriée, un SMR important et une ASMR III au même titre que SIRTURO, en dépit d’un profil d’efficacité et de tolérance mal établi dans les études cliniques, mais compte tenu du besoin thérapeutique important et des données préliminaires rassurantes à ce jour.

En 2019, sur la base des données de l’étude de phase 3, la commission a réévalué la spécialité DELTIBA et a maintenu un SMR important et une ASMR modérée en association avec une pluriantibiothérapie appropriée dans la stratégie de prise en charge de la tuberculose multirésistante sensible au delamanide lorsque l’utilisation d’un antituberculeux du groupe C de l’OMS est indiquée et après avis du Centre de référence des mycobactéries.

Le présent dossier s’appuie sur une étude de recherche de dose et une étude de phase 2 évaluant la pharmacocinétique, la tolérance et l’efficacité du delamanide en association à un traitement de fond optimisé dans la population pédiatrique. Les premiers résultats chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans et pesant au moins 30 kilogrammes sont disponibles. Il est à noter que selon les recommandations de l’OMS, le delamanide fait partie des options de référence dans le traitement de la tuberculose multirésistante chez l’enfant à partir de 3 ans.

Sur la base des données disponibles, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III comme chez l’adulte, ainsi qu’un intérêt de santé publique.

Les rapporteurs pour ce dossier sont Monsieur Mercier, Monsieur Kouzan et Monsieur Bru. Aucune contribution des associations de patients n’a été reçue pour ce dossier. À présent, je cède la parole aux experts pour la présentation des données cliniques.

Pierre Cochat, le Président.- Jean-Pierre ?

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Il me semblait que c’était Serge qui parlait parce qu’il a suivi toute l’évaluation. Moi, j’arrive sur la pédiatrie.

Pierre Cochat, le Président.- Serge, vas-y.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Le traitement de la tuberculose standard a été établi vers 1984. Il n'a pas changé depuis, Dieu merci. Il repose sur 4 antibiotiques qui sont administrés pendant 2 mois, puis 2 antibiotiques sont administrés pendant 6 mois. Avec cela, l'incidence des tuberculoses résistantes pose problème, surtout dans des pays où le suivi thérapeutique est médiocre, et en particulier il y a eu une flambée de tuberculoses résistantes quand il y a eu l'effondrement du système de santé soviétique. Toujours est-il que c'est un problème qui existe à un taux assez modeste en France, où les cas de tuberculoses multirésistantes sont aux alentours de 70 à 80 par an. Bien sûr, au niveau mondial c'est un vrai problème de santé publique. L'OMS a mis en place des guidelines. En gros, quand il y a une tuberculose résistante, il faut mettre au moins 4 médicaments actifs, avec un groupe de priorisation entre A, B et C. Il faut que le traitement soit de longue durée. Voilà, sans entrer dans les détails.

En pratique, en France, je pense qu'il serait inconcevable de traiter une tuberculose résistante sans en référence au centre national de référence des mycobactéries, qui est d'excellent conseil et qui permet aussi de centraliser tous les cas. En fait, nous parlons du delamanide. C'est un médicament qui, comme cela a été rappelé, a eu une première évaluation de janvier 2016 qui faisait suite à une AMM conditionnelle. Le SMR était important et l'ASMR était de niveau III, mais c'est en parallèle avec le fait qu'il y a une surcotation préférentielle, a priori, pour tous les antibiotiques dans les situations de résistance, et a fortiori pour la tuberculose.

Cette surcotation a persisté, puisque nous avons revu ce médicament en novembre à la suite d'un essai de phase 3 qui avait été très bien réalisé et qui avait montré que le delamanide n'ajoutait rien au taux de négativation du bras où il y avait un placebo en add-on. C'était un traitement approprié de la tuberculose résistante versus traitement approprié + delamanide. Il y a beaucoup à dire sur cet essai. En particulier, les patients avaient déjà été traités avant que le delamanide ne soit donné, mais toujours est-il que nous avons maintenu l'évaluation de niveau 3.

À l'époque, il y a deux ans, des données étaient en attente. Il y a en particulier un modèle in vitro-in vivo qui en anglais s'appelle hollow fiber. C'est quelque chose qui est développé aussi dans les antiviraux. J'ai connu cela quand j'étais dans l'industrie pour les antiviraux. Il serait extrêmement intéressant de demander à l'industriel les résultats de ce modèle.

Toujours est-il qu'actuellement, nous parlons d'une demande d'extension pédiatrique à une partie du chaland des patients. En l'occurrence, les données présentées sont issues d'une étude qui était d'abord une étude de phase 1, dans laquelle il y avait 4 cohortes en fonction de l'âge : de 12 à 17 ans, de 6 à 11 ans, puis les cohortes 3 et 4 en dessous de 11 ans. En fait, les résultats dont nous parlons sont dans les cohortes 1 et 2, c'est-à-dire de 12 à 17 ans et de 6 à 11 ans, mais pour des gens qui ont un poids de plus de 30 kilogrammes, donc une partie de ces deux cohortes.

En gros, l'étude de pharmacocinétique montrait que le taux d'exposition aux posologies choisies était correct. À la suite de cette étude de PK, il y a eu une étude phase 2 qui a consisté à administrer du delamanide dans un traitement de 24 mois chez les mêmes types de groupes d'enfants, mais à des moments très variables de traitement. Ce n'était pas comme si l'on administrait le delamanide d'emblée pendant 24 mois. Cela a été un genre de touchdown, où l'on met du delamanide à un moment donné dans l'histoire thérapeutique du patient pendant X mois et où on l'enlève après.

En fait, il y a de la PK de population qui a été développée, qui montre que les taux plasmatiques sont tout à fait corrects avec les posologies qui ont été sélectionnées. Par contre, en ce qui concerne l'efficacité, on ne peut absolument rien dire. Je voudrais donc souligner que l'on ne peut absolument rien dire du document présenté par l'industriel où il parle de données d'efficacité, puisque le médicament dont nous parlons a été une séquence intercalée de 6 mois sur un régime de 2 ans, avec des moments d'intercalation totalement variables. Il y avait seulement 8 % des enfants qui avaient un bacille acido-alcool résistant positif au début de l'essai. La bactériologie de base pouvait avoir été réalisée jusqu'à 12 mois auparavant. En plus, sur les symptômes, les radiologies, les courbes de poids, il n'y a aucune tendance cohérente. En plus, l'évaluation de l'efficacité n'était pas requise dans le protocole. Je pense que nous pouvons mettre de côté les données d'efficacité, puisque nous ne pouvons absolument rien en dire.

En ce qui concerne la tolérance, il n'y a pas grand-chose. Il y a un petit allongement de QT. Il y a deux effets survenus chez les enfants de 2 à 5 mois. C'est marqué « pneumonie ». Est-ce l'évolution de la maladie ? Est-ce une pneumopathie intercurrente survenue dans des pays où le réseau de soins est en pointillés ? Nul ne le sait.

Toujours est-il que pour résumer ce que j'en pense, ce sont des données de pharmacocinétique qui montrent que les posologies sont correctes pour un médicament qui de toute façon est en troisième ou quatrième ligne dans la stratégie OMS. Je pense qu'il est logique d'aligner son évaluation sur l'évaluation adulte, en sachant que c'est une évaluation surévaluée, mais bon, nous sommes dans la tuberculose et dans les antibiotiques résistants. Je pense qu'il serait important de demander les données de pharmacodynamie, de fibres creuses, ainsi que de suivre l'essai de Médecins sans frontières qui est en cours avec des schémas plus courts. Voilà ce que je voulais dire.

Pierre Cochat, le Président. - Jean-Pierre ?

Jean-Pierre Bru, membre de la CT. - Je suis bien d'accord avec ce qui a été dit. Je suis content de ne pas avoir eu à refaire tout l'historique et les discussions que vous avez eues à propos de la place chez l'adulte. Dans l'essai clinique en question ce n'était pas la place du delamanide, donc il n'apportait rien dans le traitement des malades de l'essai. Globalement, dans la prise en charge de la tuberculose, on a 4 médicaments en alternative, la clofazimine, les fluoroquinolones, le linézolide, le delamanide et la bedaquiline. Tout cela a changé complètement le pronostic des tuberculoses extrêmement résistantes. Maintenant, les tuberculoses ultrarésistantes ont un pronostic quasiment identique à la tuberculose sensible grâce à tous ces médicaments.

Est toujours un peu compliqué, ils sont en association, etc. En tout cas, le delamanide participe à ce bénéfice sans que l'on puisse exactement préciser de façon spécifique la part du delamanide dans le bénéfice global de la prise en charge. Il y a deux cohortes de 800 et 600 malades qui sont sorties, en particulier une cohorte kazakhe qui a été publiée en février et qui montre des taux de succès de l'ordre de 85 %, 90 %, chez des malades sur lesquels il y avait entre 30 % et 40 % de survie. Vraiment, cela a tout changé. S'agissant de la part vraie du delamanide là-dedans, c'est difficile à dire. Il est de toute façon positionné très loin dans la cascade de solutions proposées par l'OMS et de toute façon, comme cela a été dit aussi, la prise en charge en France sera extrêmement personnalisée, individualisée et expertisée.

Le dossier qui est là est un dossier purement PK, et il est rassurant. Je pense donc que nous n'allons pas revenir sur l'efficacité du delamanide dans l'arsenal thérapeutique. Voilà comment je vois les choses, et les données PK me paraissent suffisantes pour dire que cela devrait faire aussi bien que chez l'enfant, surtout que nous sommes au-dessus de 30 kilogrammes. Il y a quand même des petits problèmes de concentration chez les tout petits, mais ce n'est pas notre problème là puisque nous sommes au-dessus de 30 kilogrammes. Voilà ce que je pouvais dire.

Pierre Cochat, le Président.- Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Vous allez me remercier de vous faire gagner du temps. J'ai découvert hier soir que j'étais en charge de faire un rapport. Par conséquent, je ne l'ai pas fait. Je me suis reporté à l'e-mail de notre chef de projet que j'ai reçu le 9 mars, tu me pardonneras, et je n'ai pas eu de nouvelles depuis. Comme vous le savez, depuis le 9 mars il y a eu un certain nombre d'événements, ce qui fait que je ne me suis pas rendu au dossier, mais j'aurais été tout à fait dans le sens de Serge. En général, lorsque nous faisons des rapports nous allons dans le même sens. Je remercie Jean-Pierre Bru d'avoir apporté un élément supplémentaire qui compensait mon insuffisance. Pardonnez-moi.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Y a-t-il des questions ? Ce qu'écrit Raphaël n'est pas vraiment une question. Si vous n'avez pas de questions particulières, c'est vrai que nous nous trouvons de nouveau dans le cas particulier de l'antibiothérapie dans des situations un peu de niche. Le Bureau proposait un alignement sur l'adulte, ce qui paraît assez logique, et pour mémoire c'était un SMR important, une ASMR et l'attribution d'un ISP du fait de la doctrine. Je ne sais pas si les experts ont un commentaire à faire sur cette proposition.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Cela paraît tout à fait logique.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Le vote va être rapide, nous allons rattraper du temps.

Pierre Cochat, le Président.- Nous votons et nous pourrions même l'adopter sur table.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous votons pour ou contre l'alignement ?

Pierre Cochat, le Président.- Pouvons-nous faire un alignement, Mathilde ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, au regard de vos discussions, sauf si des membres d'y opposent.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il faut juste voter pour l'ISP. Vous n'aviez pas donné d'ISP chez l'adulte parce que c'était l'ancienne doctrine. Avec la nouvelle doctrine, vous êtes obligés de voter.

Pierre Cochat, le Président.- Alors nous votons tout. Je crois que c'est plus vite fait.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons donc 21 voix pour la reconnaissance d'un ISP et 1 abstention. Nous avons 21 voix pour un SMR important et 1 abstention. Nous avons 21 voix pour une ASMR III et 1 abstention.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien, merci. Nous pouvons l'adopter sur table ? Tu es d'accord ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Tout à fait.

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