



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 avril 2022

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 – Examen – Extension d'indication

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à DELTYBA.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il n'y a pas de dépôt sur ce dossier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous examinez ce jour, dans le cadre de la demande d'inscription sur la liste des collectivités, l'extension d'indication pédiatrique de DELTYBA, le délamamide 50 milligrammes en comprimé pelliculé, indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante chez les enfants et les nourrissons ayant un poids corporel compris entre 10 kilogrammes et 30 kilogrammes, ainsi que la mise à disposition d'une forme nouvelle galénique adaptée à la tranche de poids corporel entre 10 kilogrammes et 30 kilogrammes, le DELTYBA 25 milligrammes en comprimé dispersible.

Le délamamide est un antibiotique premier représentant de la classe des nitro-dihydro-imidazooxazoles ayant une activité bactéricide contre le mycobacterium tuberculosis.

Pour rappel, dans son avis d'inscription chez l'adulte du 30 janvier 2016, la commission a attribué à DELTYBA, en association avec une pluriantibiothérapie appropriée, un SMR important et une ASMR III au même titre que SIRTUO, en dépit d'un profil d'efficacité et de tolérance mal établi dans les études cliniques mais compte tenu d'un besoin thérapeutique important et des données préliminaires disponibles à ce jour.

En 2019, sur la base des données de l'étude de phase 3, la commission a réévalué la spécialité DELTYBA et a maintenu ses précédentes conclusions, soit un SMR important et une ASMR III. En 2021, sur la base des données des études de phase 2, la commission a octroyé à la spécialité DELTYBA un SMR important et une ASMR modérée en association avec une pluriantibiothérapie appropriée chez les enfants et les adolescents d'un poids corporel d'au moins 30 kilogrammes atteints d'une tuberculose multirésistante sensible à la délamamide lorsque l'utilisation d'un antituberculeux du groupe C de l'OMS est indiqué 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 délamamide en association à un traitement optimisé dans la population pédiatrique. Les résultats de l'analyse finale chez les enfants et les nourrissons pesant au moins 10 kilogrammes sont disponibles dans ce dossier.

Il est à noter que l'OMS a publié le 21 mars 2022 des recommandations concernant la prise en charge de la tuberculose multirésistante chez les enfants et les adolescents. Celles-ci indiquent que le délamamide peut être utilisé dans le cadre de schémas thérapeutiques longs pour les enfants de tout âge.

Sur la base des données disponibles, le laboratoire revendique un SMR important, un ISP et une ASMR III comme chez l'adulte, mais aussi l'adolescent et l'enfant ayant un poids corporel d'au moins 30 kilogrammes.

Les rapporteurs internes de ce dossier sont Messieurs Kouzan et Mercier. Aucune contribution d'association de patients n'a été reçue pour ce dossier. À présent, je cède la parole aux experts pour la présentation des données cliniques.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je vais commencer. Nous allons essayer d'être relativement brefs et synthétiques parce que c'est un dossier d'extension pédiatrique à une autre tranche par rapport à une extension qui avait été déjà donnée il n'y a pas très longtemps. Je vais faire un très bref rappel sur la tuberculose. L'incidence actuelle est de 130 pour 100 000 au niveau mondial. Il y a 10 millions de nouveaux cas par an. Il y a 5 % de ces 10 millions de cas qui sont dus à une tuberculose résistante dont la plupart sont des tuberculoses multirésistantes, c'est-à-dire impliquant entre autres la résistance à la rifampicine, qui est le médicament reine de la tuberculose depuis 1965.

La France est un pays de faible incidence. D'ailleurs, le BCG a été rendu optionnel depuis plusieurs décennies. Le taux est stable ces dix dernières années. Il y a une répartition très inégale en fonction de la géographie humaine puisque les régions à plus forte incidence sont la région parisienne, dont la Seine-Saint-Denis, Mayotte et la Guyane. Il y a également des groupes plus fortement frappés : les gens qui sont sans domicile fixe, les étrangers qui sont nés hors de France et qui sont donc le reflet de l'épidémiologie de leur pays natal, et les détenus du fait des circonstances de transmission du BK.

Le traitement standard est codifié depuis que j'étais jeune chef de clinique, c'est-à-dire 1982. C'est six mois de traitement, en commençant par une quadrithérapie puis une bithérapie dont les deux colonnes vertébrales sont la rifampicine et le RIMIFON. La problématique est que le traitement doit être quotidien et que s'il y a rupture thérapeutique, c'est comme cela que les résistances apparaissent. Les résistances sont favorisées par les pays où le système de santé n'est pas capable de surveiller ou de compléter un traitement quotidien pendant six mois.

Nous allons remettre la diapositive précédente pour parler des tuberculoses multirésistantes. En France, le nombre est faible. Il est de l'ordre de 70 à 80 par an. Les formes graves de l'enfant sont de l'ordre de 9 à 10 par an.

Sur la diapositive suivante, vous voyez les recommandations de l'OMS pour les antituberculeux. Il y a trois groupes de médicaments. Là, je ne parle pas du traitement standard mais des formes multirésistantes. Il faut associer au moins quatre médicaments des groupes A et B et on n'utilise les médicaments du groupe C que si on ne peut pas faire autrement. Le délamanide fait partie du groupe C. Ce n'est donc de toute façon pas un traitement de première ligne des tuberculoses multirésistantes.

De toute façon, en France, on ne concevrait pas, en tout cas personnellement je ne concevrais pas que ces traitements ne soient pas dirigés et supervisés par le centre national de référence compte tenu de la faible fréquence et malheureusement de l'extrême facilité de ne pas administrer un traitement adéquat. En gros, chaque fois que l'on a une tuberculose multirésistante, on appelle le centre national de référence et le traitement est déterminé en conjonction avec le centre.

Le délamanide est un antituberculeux du groupe C. Il a eu une AMM conditionnelle en 2016 sur une petite étude qui était une adjonction à un traitement déjà optimisé. Les données à

6 mois étaient correctes. À 18 mois, elles n'étaient pas si époustouflantes que cela. Il y a eu une grande étude complémentaire en 2019. C'était une étude randomisée en double aveugle sur 511 patients qui est parue dans le Lancet. C'était un traitement déjà optimisé sur lequel on rajoutait ce traitement, le délamanide, et le taux de négativation microbiologique à 6 mois n'était pas différent de celui du placebo. C'est-à-dire que dans le cadre de cet essai, le délamanide n'a rien fait de plus.

Ceci étant, nous sommes dans un cadre de maladie où toutes les armes thérapeutiques sont bonnes à garder dans son carquois. Il a donc été accepté, aussi bien au niveau des agences de santé qu'au niveau de la commission de transparence. En ce qui concerne la pédiatrie, nous l'avons vu en mai 2021 avec deux cohortes. En fait, c'est un essai où il y a 4 cohortes. Nous avons vu les deux premières cohortes en mai 2021. La pharmacocinétique était cohérente avec celle de l'adulte, donc de toute façon, dans tous les cas, la valorisation de la CT est un peu « hors normes » par rapport aux médicaments habituels. Il s'agit d'antibiotiques dans des pathologies résistantes et donc le SMR était important et l'ASMR de niveau III, aussi bien pour les adultes que pour la première actualisation pédiatrique en mai 2021.

Sur la diapositive suivante, dans l'encadré rouge, nous avons l'actualisation des données concernant les cohortes 3 et 4 de cet essai que nous avons déjà vu en mai 2021 pour les deux premières cohortes. De quoi s'agit-il ? C'est également un nouveau traitement que l'on adjoint sur un traitement déjà « bien prescrit ». Il y a eu une partie pharmacocinétique avec des dosages pendant 10 jours. Le résultat, c'est que pour la cohorte 3, l'exposition est comparable à l'adulte. Pour la cohorte 4, c'est-à-dire les petits enfants de petit poids, il y a une augmentation de dose qui est nécessaire pour les plus de 10 kilogrammes, et cela met la pharmacocinétique à égalité avec l'adulte. Par contre, pour les enfants de moins de 10 kilogrammes, il n'y a pas de données suffisantes. C'est pour cela que l'AMM exclut les moins de 10 kilogrammes.

Il y a également eu dans ce dossier une étude de bioéquivalence avec les dispersibles de 25 milligrammes, qui sont une excellente initiative de l'industriel pour avoir quelque chose de plus facilement administrable. Je parle tout de suite du résultat de cette bioéquivalence. En fait, ce n'est pas bioéquivalent.

Il y a eu cette étude de pharmacocinétique de 10 jours, plus une étude de continuation de 6 mois. Vous voyez que c'est un petit chaland de patients, de 37 patients. Pour la cohorte des enfants qui nous concernent, c'est une vingtaine de patients. C'était des enfants qui, pour la plupart, n'avaient pas de bactériologie positive initialement. La plupart étaient des sujets contacts. On ne peut absolument rien dire sur le plan de l'efficacité compte tenu de la façon dont le médicament a été prescrit et du groupe de sujets sur lequel il a été prescrit, puisqu'il n'y avait pas de bactériologie et le traitement était déjà « suffisant ».

En ce qui concerne la tolérance, on relève qu'il peut y avoir des problèmes de transaminases, d'augmentation de l'ACTH sanguin. Il y a eu deux éruptions cutanées et une prolongation de QT, mais il faut savoir aussi que tous ces enfants ont des fluoroquinolones puisque c'est une tuberculose multirésistante et que la fluoroquinolone augmente également le QT. Il y a deux décès qui ont été estimés non liés, et qui étaient probablement liés à la tuberculose sous-jacente. Ce sont des essais qui ont eu lieu en Afrique du Sud et aux Philippines.

En gros, nous avons un peu de données pharmacocinétiques, zéro donnée d'efficacité, mais nous ne nous attendions pas à des données d'efficacité. En ce qui concerne les tranches de poids, au-dessus de 10 kilogrammes c'est OK. Par contre, il n'y a pas de bioéquivalence avec la formulation entre 25 milligrammes et 50 milligrammes. Je ne sais pas et je n'ai pas réussi à lire dans le dossier et dans la réponse un peu dilatoire de l'industriel quelles étaient les conséquences sur le plan directive, mais en ce qui concerne la valorisation, il est logique d'aligner sur la valorisation précédente, avec donc un SMR important et une ASMR III et un intérêt de santé publique.

J'ai terminé.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je n'ai pas grand-chose à ajouter par rapport à ce qu'a dit Serge, qui a très bien étudié le dossier. J'ai fait à peu près la même analyse. Le seul point, peut-être, c'est qu'au fond, dans le traitement de la tuberculose, on est sur des schémas de durée de traitement qui sont relativement longs. Dans la tuberculose sensible aux antibiotiques antituberculeux, c'est plutôt 6 mois. Récemment, il y a eu deux publications dans le New England qui challengent finalement ces durées de traitement. Là, on n'a aucun élément pour pouvoir recommander de changer les recommandations de 6 mois, mais dans l'avenir, puisqu'on a des traitements beaucoup plus efficaces avec bedaquiline et délamanide, on pourrait évoluer vers quelque chose de plus court.

Il faut se rappeler que la majorité des causes d'échappement aux traitements est la non-compliance thérapeutique. Plus les traitements sont courts, plus on optimise les chances que les enfants prennent bien les médicaments ou que les adultes qui s'occupent des enfants donnent bien les médicaments, plutôt que faire des durées très longues.

Nous sommes peut-être en train de changer de paradigme sur des durées de traitement qui ont été fondées sur l'expérience mais dans lequel des comparaisons récentes montrent que — et c'est une tendance générale en antibiothérapie — les traitements courts sont finalement peut-être aussi efficaces ou non inférieurs aux traitements plus longs. C'est le seul commentaire que je voulais apporter.

Pierre Cochat, Président.- Je partage tout à fait cette analyse. Pour les problèmes de bioéquivalence et de posologie, c'est plutôt dans le giron de l'ANSM donc nous ne reprendrons pas ce point-là. J'avais une question pour le chef de projet. Ce n'est pas une molécule qui est activatrice enzymatique ? Il n'y a pas de risque d'interaction de ce côté-là ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Non, je n'ai pas relevé de problématique sur ce point.

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous des questions ou des commentaires sur ce dossier ? Clémence ?

Clémence Basse, membre de la CT.- J'avais juste un commentaire en relisant vos deux rapports. Finalement, on propose ce traitement en plus en cas de tuberculose résistante, mais si j'ai bien compris, la tuberculose n'est normalement pas une maladie résistante lorsque le traitement est bien conduit, qu'il y a une bonne observance des traitements et qu'il n'y a pas

d'interruption dans la prise des médicaments. C'est une question plus globale, mais du coup l'important est de mettre l'accent sur l'observance du traitement pour éviter la survenue de résistances et éviter d'avoir à utiliser ce médicament. C'est cela ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui. Ce qu'il y a, c'est que nous sommes au carrefour des migrations et que la tuberculose multirésistante arrive en général du Sud-Est asiatique, de l'ex-Union soviétique, etc.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Malheureusement, on peut craindre que les conflits actuels ne fassent qu'augmenter, par exemple en Ukraine, la contamination, la promiscuité, et ainsi de suite, des tuberculoses multirésistantes.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'avais une question. Vous avez dit qu'il ne s'agissait pas d'évaluation clinique. Pourtant, j'ai lu dans le dossier une évaluation d'efficacité en critère secondaire. J'avais d'ailleurs une question sur le critère qui a été utilisé parce qu'ils ont regroupé, en appelant cela « réponse favorable », ceux qui avaient eu une guérison clinique et une séquence thérapeutique menée à son terme. Ma question est donc la suivante. À quoi sert d'avoir une séquence thérapeutique menée à son terme si on n'est pas guéri ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je pense personnellement que leur « efficacité thérapeutique », c'est n'importe quoi. On a un traitement qui dure à peu près 18 mois à 2 ans, dans lequel il y a eu une durée variable de délamaniide qui est du groupe C et qui est donc déjà reconnu comme n'étant intrinsèquement pas le traitement majeur. Il se trouve que les huit dixièmes ou les neuf dixièmes des enfants n'étaient pas BK positifs à l'entrée. On mélange donc des enfants qui étaient malades, des enfants qui étaient contacts, et le traitement correct selon les directives de l'OMS était déjà enclenché. En fait, leur efficacité thérapeutique, c'est l'efficacité thérapeutique de la stratégie dans laquelle le délamaniide joue un rôle quasiment nul, voire nul.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pourtant, ils n'atteignent que 40 % de guérison. Cela te semble-t-il normal ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je ne sais pas si c'est normal. Je ne sais plus quels étaient les critères de guérison. Était-ce la normalisation radiologique ? Par exemple, si vous prenez un enfant qui a déjà eu une image, dont les BK sont négatifs, qui est contact de son père ou de sa fratrie, à qui on donne le traitement et dont l'image au bout de 18 mois n'a pas changé, ce n'est pas une guérison. C'est une non-maladie qui a été traitée par précaution.

Je pense qu'en égard à la variété des images et aux paysages cliniques différents, on ne peut absolument rien dire. Il faudrait décortiquer les cas les uns après les autres, ce qui serait possible puisqu'il n'y en a qu'une dizaine par tranche, pour dire si c'est approprié ou non. Moi, je pense vraiment que la partie efficacité est absolument non valide.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce qui me gênait, c'était d'avoir surligné en gras un critère qui inclue une guérison et une séquence thérapeutique terminée.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voudrais juste ajouter que la visite finale avait lieu 6 mois après l'arrêt de la délamaniide. En fait, on a plus comparé une stratégie dans

laquelle ce médicament nouveau antituberculeux a joué possiblement, espérons-le, un rôle. La démonstration est un peu ténue.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Elle est tellement ténue que l'EMA n'a pas accepté que dans le RCP il y ait des données d'efficacité qui soient mentionnées. En gros, c'est une étude de pharmacocinétique sur 10 jours, plus éventuellement une étude de tolérance sur 6 mois, sur 10 patients par tranche.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons une dernière question de Sylvie Castaigne.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je m'étais bien sûr fait les mêmes interrogations en lisant le dossier. On sait que ce médicament, à cause de son action in vitro, est efficace sur des BK résistants. Finalement, c'est ce qui fait qu'il reste dans la pharmacopée et qu'il est éventuellement utilisé ensuite par des gens qui ont l'habitude de traiter ces formes résistantes. C'est cela. Ce n'est pas tellement sur des études cliniques qui sont impossibles à faire.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il y a eu une grosse étude qui est parue dans le Lancet dans laquelle le taux de négativation bactériologique n'était pas différent par rapport à un traitement. C'est un peu plus qu'in vitro puisqu'il y a des négativations microbiologiques, mais aujourd'hui, avec les données qui ont été réalisées, on ne peut pas dire quelle est la part de ce médicament dans l'évolution favorable.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Je propose que nous votions. La proposition que tu faisais et que nous suivions consistait à aligner, avec un SMR important, une ASMR III et un ISP. Nous allons peut-être voter pour ou contre l'alignement, l'alignement étant ce que je viens de vous dire.

(Il est procédé au vote.)

Élisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Nous avons 21 voix pour l'alignement.

Jean-Christophe Merrier, membre de la CT.- J'ai une petite remarque. Finalement, le Bureau semble proposer que lorsqu'il y a des extensions pédiatriques, une étude de pharmacocinétique ou de pharmacoéquivalence suffit à aligner. Je suis assez pour.

D'un autre côté, nous voyons des dossiers dans lesquels le laboratoire a fait des efforts. Je pense par exemple à la mucoviscidose avec KAFTRIO et KALYDECO dans lesquels non seulement il y avait la pharmacocinétique, mais il y avait aussi une étude certes pas très puissante, en termes d'effectif, mais de comparaison. Au fond, il va falloir probablement grader entre un alignement si l'on a fait le minimum syndical et le cas où il y a eu quelque chose de plus. Là, il y a deux ou trois dossiers de ce type aujourd'hui.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait, tu as raison, mais c'est pour cela aussi que nous le ferons sur avis des experts. C'est ce que nous avons précisé au début. Si les experts nous disent « là, il y a vraiment un effort de développement pédiatrique avec des résultats spécifiques », cela peut éventuellement être valorisé. Cela peut être un « up alignement », c'est-à-dire que nous risquons de leur mettre mieux que ce que nous avons mis pour la population adulte.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Enfin, il y a certaines pathologies qui sont assez différentes chez l'enfant et chez l'adulte. À ce moment-là, il faut véritablement qu'il y ait un dossier un peu plus travaillé. C'est au cas par cas.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Si tu veux, cette proposition découle du nombre de dossiers de ce type. Il y en a une immense majorité pour laquelle ce que nous vous proposons s'appliquerait et simplifierait et il y a 20 % des dossiers qui, sur avis des experts, pourront être rediscutés. C'est un gain de temps qui peut être important quand même.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Là, nous avons voté de manière unanime, mais est-ce que les réserves qui ont été développées vont apparaître dans le rapport pour bien montrer que le vote a été unanime mais avec des réserves qui étaient quand même sérieusement importantes ?

Pierre Cochat, Président.- Bien sûr. Ce qu'a dit Sylvie était super important, mais en général, nous mettons tous ces points.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, d'ailleurs nous avons relu le document et toutes les réserves ont été explicitées.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Le projet d'avis a été relu par Serge avant de vous être envoyé. Les réserves ont été explicitées.

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