



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 juillet 2024

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.

Examen - Inscription - ARTESUNATE AMIVAS 110 milligrammes (artésunate) - (CT-20806)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va faire rentrer Stéphane Picot et ACC, c'est Anne-Claude Crémieux ?

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Si, certainement. Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de bien susceptible de placer le professeur Picot en situation de conflit d'intérêts.

(Le Pr Stéphane PICOT rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Anne-Claude, je t'interromps parce qu'on ne t'entend absolument pas. Peut-être faut-il que tu te déconnectes et que tu te reconnectes. Là, on va voir ARTESUNATE AMIVAS. Merci de te joindre à nous Stéphane. On va voir ARTESUNATE AMIVAS qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on te passera la parole. Et on a deux rapporteurs internes, Séverine Ansart et Elisabeth Aslangul.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci, bonjour à tous. Nous voyons la demande d'inscription du dossier ARTESUNATE AMIVAS sur la liste des collectivités. C'est une spécialité à base d'artésunate qui est indiquée dans le traitement initial du paludisme sévère chez l'adulte et l'enfant. La posologie associée est de 2,4 milligrammes par kilo par injection intraveineuse à 0, 12 et 24 heures. Après 24 heures, si le traitement oral n'est pas toléré, il y a une poursuite du traitement IV à 2,4 milligrammes par kilo par jour et ce jusqu'à 7 jours. Dès lors que le traitement oral est toléré, un passage vers une association d'antipaludique par voie orale est instauré.

Ce médicament a obtenu une AMM le 22 novembre 2021 et n'a pas bénéficié d'accès dérogatoire en France, contrairement à un des comparateurs qui est le MALACEF qui disposait d'ATU nominative depuis 2011, puis d'un accès compassionnel en France.

Le laboratoire revendique un SMR important, un ASMR III dans la stratégie et un intérêt de santé publique.

Je vous présente rapidement les recommandations françaises émises par la SPILF concernant la prise en charge d'un paludisme sévère. Vous avez à droite un arbre décisionnel en fonction de la recherche de gravité et d'instauration ou non ARTESUNATE IV. Face à un paludisme grave, il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique avec une prise en charge qui doit être au plus tard dans les deux heures et le traitement de référence est l'ARTESUNATE IV chez l'adulte, la femme enceinte, quel que soit le terme, et chez l'enfant.

Le dossier repose principalement sur deux études académiques. Une première étude réalisée en Asie du Sud-Est, qui est l'étude SEAQUAMAT, une étude de phase III, contrôlée versus quinine, randomisée, ouverte et multicentrique. Elle a été réalisée au Bangladesh, en Indonésie, en Inde et au Myanmar, d'une durée de sept jours, et réalisée chez environ 1 500 patients adultes et enfants âgés d'au moins deux ans ayant une forme sévère au

paludisme à *Plasmodium falciparum*, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du traitement.

Effectivement, l'expert reviendra dessus, mais les formes sévères de paludisme sont essentiellement dues à une espèce en particulier du plasmodium, le *Plasmodium falciparum*. Le critère de jugement principal était la mortalité hospitalière et a été atteint dans les deux populations, dans les deux analyses, en ITT et en per protocole, avec une réduction relative du risque d'environ 40 % dans les deux analyses.

Les critères de jugement exploratoires étaient notamment l'incidence combinée des décès et des séquelles neurologiques importantes qui étaient de 16 % dans le groupe ARTESUNATE versus 23 % dans le groupe quinine, l'incidence des séquelles neurologiques, 7 cas dans le groupe ARTESUNATE versus 3 cas dans le groupe quinine, la mortalité fœtale issue d'une grossesse, 5 cas dans les deux groupes. La tolérance est présentée sur cette diapositive, environ 40 % dans le groupe ARTESUNATE et 46 % dans le groupe quinine qui ont présenté au moins un évènement indésirable. Le plus fréquent était l'insuffisance rénale, l'hémoglobinurie, le scepticisme, le coma, la convulsion et l'insuffisance respiratoire. À l'exception de l'hypoglycémie, aucun évènement indésirable grave considéré comme lié au traitement n'a été rapporté.

La deuxième étude est l'étude AQUAMAT, qui est de schéma similaire à l'étude précédente, sauf qu'elle a été réalisée dans neuf pays africains et a été menée chez près de 5 500 enfants âgés de moins de 15 ans, ayant également une forme sévère de paludisme à *Plasmodium falciparum*. Le critère de jugement principal était similaire, à savoir l'incidence des décès hospitaliers. Le critère a été atteint dans les deux analyses, à la fois en ITT et en per protocole, avec une réduction relative du risque d'à peu près 25 à 30 %.

Le critère de jugement secondaire était l'incidence des séquelles neurologiques graves à J28. Il était de 2,4 % dans le groupe ARTESUNATE, versus 2,3 % dans le groupe quinine. Au niveau de la tolérance, dans le groupe ARTESUNATE, il y a eu un cas de rash cutané léger, un cas de gangrène périphérique et, dans le groupe quinine, un cas de stridor sévère suivi d'un décès. Ce décès a été attribué à l'ampicilline prise parallèlement à la quinine. L'hypoglycémie après le début du traitement antipaludéen a été rapportée dans 8,8 % des cas dans le groupe ARTESUNATE, versus 2,8 % dans le groupe quinine et les fièvres des eaux noires, une fièvre typique des formes sévères de paludisme, a été rapportée à 1,2 % dans le groupe ARTESUNATE, versus 0,7 % dans le groupe quinine. Aucun évènement indésirable grave considéré comme lié au traitement n'a été rapporté à l'étude.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au professeur Stéphane Picot, parasitologue aux Hospices Civils de Lyon, à nos experts internes Elisabeth Aslangul et Séverine Ansart. Il n'y a pas de contribution d'association de patients pour ce dossier.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Stéphane, c'est à toi.

M. PICOT.- Merci. Ce dossier s'adresse à un traitement ancien du paludisme, la malaria, qui reste une maladie dans le monde qui a un impact considérable avec plus de 240 millions de cas et 600 000 morts chaque année, avec des facteurs négatifs pour l'évolution défavorable

de cette maladie, et quelques facteurs positifs qui permettent d'avoir un certain niveau d'espoir, en particulier les deux nouveaux vaccins qui ont été autorisés par l'OMS récemment. Vous pouvez garder en mémoire le fait que ces vaccins s'adressent à des enfants de moins de trois ans, avec trois injections et un rappel à un an, et une protection à 18 mois, probablement. Ces vaccins ne s'adresseront pas aux voyageurs, ne s'adresseront pas aux migrants, dans les années à venir, et leur impact sur la santé publique en Europe n'est probablement pas significatif.

Cela résulte, pour la France, à environ 5 000 cas d'importation, en sachant que les cas non sévères ne sont pas à déclaration obligatoire, à l'inverse des cas sévères. En 2023, il y a eu environ 500 cas graves qui ont été recensés et 17 décès déclarés. On estime qu'il y a probablement environ 40 décès réellement dus au paludisme en 2023.

Cette maladie bénéficie depuis 2012 d'un traitement par ARTESUNATE intraveineuse, puis un relais par un médicament à base d'artémisinine. La stratégie thérapeutique pour les accès simples, c'est une association d'artémisinine plus lumefantrine ou d'artémisinine plus piperaquine avec une très bonne efficacité. Pour les accès graves, il est très clair que c'est l'ARTESUNATE intraveineuse sous la forme MALACEF, en AAC, et qui est suivie par un relais par voie orale systématique. Ces deux recommandations sont en totale conformité avec les recommandations internationales de l'OMS et sont entrées en place en France en 2017 au moins.

L'existence de comparateurs cliniquement pertinents, c'est là que le dossier me pose un problème. L'ARTESUNATE AMIVAS a été comparé dans le dossier à la quinine qui n'est plus utilisée en première intention depuis plus d'une dizaine d'années, alors que le comparateur actuel, c'est le MALACEF qui est également de l'ARTESUNATE t, qui n'a pas d'AMM en France, qui est produite par un fabricant en Chine, Suijin Pharmaceutical, qui a l'AMM en Chine et en Afrique. Ce produit est importé par AGE Pharmaceuticals et revalidé et bénéficie d'une qualification OMS.

Globalement, dans la situation actuelle, les besoins de traitement des patients en France sont couverts par ce MALACEF sous AAC avec un PUT.

Si l'on se tient aux deux études qui ont été présentées dans le dossier, il y en a trois. Il y a deux études, il y a l'étude SEAQUAMAT et AQUAMAT, qui sont d'excellentes études reconnues sur le plan international et qui font appel à une population en zone d'endémie, certainement différente de la population que l'on rencontre en France. Mais globalement, la représentativité est bonne puisque les patients qui arrivent en France se sont contaminés en zone d'endémie. La troisième étude est une étude du CDC qui utilisait là aussi une autre ARTESUNATE et qui est là tout à fait comparable.

À mon sens, le comparateur qui est présenté par le laboratoire n'est pas le bon puisque la quinine n'est plus, encore une fois, en première intention, mais uniquement en seconde intention et utilisée en cas d'allergie à l'ARTESUNATE, ce qui n'est quasiment pas décrit. Le problème, à mon sens, se trouve là. Si l'on se réfère aux études SEAQUAMAT et AQUAMAT, ces études ne posent aucun problème. Elles sont absolument irréprochables et les critères de pertinence clinique sont conformes.

Le laboratoire indique que sa fabrication de l'ARTESUNATE est différente de la fabrication de l'ARTESUNATE MALACEF ou sous ses autres formes antérieures, et que cette différence intervient dans la meilleure disponibilité du médicament. Or, il n'y a pas d'étude de bioéquivalence entre l'ARTESUNATE MALACEF ancienne et l'ARTESUNATE AMIVAS, la nouvelle qui est présentée.

Cette absence de bioéquivalence me pose un problème dans le sens où, si la synthèse est différente – cette synthèse est une hémisynthèse, première phase d'extraction à partir de plantes ensuite une deuxième phase chimique – il faut prouver que la molécule finale a la même efficacité. Cette molécule est relativement complexe à synthétiser et il peut arriver, il faudrait le démontrer, que des différences apparaissent. Dans tous les cas, la tolérance sera certainement aussi bonne que celle de l'ARTESUNATE MALACEF, quoique ceci ne soit pas démontré.

En conclusion, l'ARTESUNATE AMIVAS a une équivalence probable sur plan clinique avec l'ARTESUNATE MALACEF, mais elle n'est pas démontrée. Un point particulier est que l'AMM de l'ARTESUNATE AMIVAS ne tient pas compte de l'adaptation de la dose chez les enfants de moins de 20 kilos, qui est une recommandation internationale de l'OMS et qui est également une recommandation du CNR et des recommandations françaises. L'AMM de l'ARTESUNATE AMIVAS ne tient pas compte de cette recommandation, il n'y a pas d'adaptation selon le poids du patient.

Le bénéfice de l'ARTESUNATE AMIVAS est qu'elle a déjà cet AMM en Europe et en France. Elle permettrait aux cliniciens de se dispenser de remplir le dossier en post-thérapeutique, c'est toujours en rétrospective, de cet AAE qui est nécessaire par l'ARTESUNATE MALACEF.

La place du nouveau médicament serait identique à l'actuelle, avec une popularisation cible de 500 à 1 000 personnes par an, et à ce stade, je ne vois pas d'autre recommandation particulière que la nécessité d'une étude de bioéquivalence.

Je vous remercie, je suis à votre disposition.

M. Le Pr COCHAS, Président. - Très bien, merci beaucoup. On va passer la parole à Elisabeth et Séverine.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT. - Sur les études, c'est vrai qu'on n'avait pas grand-chose à le dire, qu'elles étaient de très bonne qualité. Pour ce qui est de la bioéquivalence, effectivement, entre les différentes formes d'ARTESUNATE, c'est vrai que je n'ai rien vu passer et, je ne sais pas si cela aurait été fait au niveau de l'EMA au moment de l'AMM. Je ne sais pas si cela a été fait ?

M. PICOT. - J'ai cherché des sources et je n'ai trouvé aucune trace de cette bioéquivalence.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT. - Parce que normalement, il faudrait appliquer la règle qu'on applique aux génériques.

Un chef de projet pour la HAS. - Le problème, c'est que le MALACEF n'a pas d'AMM européenne. Effectivement, il n'y a jamais eu d'études de bioéquivalence, puisque le

MALACEF n'est jamais passé entre les mains de l'EMA. Finalement, vous voyez le premier médicament à base d'ARTESUNATE qui est validé par l'Europe.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- D'accord.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il pourrait y avoir une étude de pharmacocinétique, mais qui soit complètement extérieure. Elle ne peut pas être réglementaire via l'EMA, c'est sûr.

M. PICOT.- Si je peux me permettre juste un point de détail qui a peut-être son importance, c'est que le MALACEF a une préqualification OMS et que la préqualification OMS pour les médicaments essentiels est considérée comme une AMM. C'est le même dossier, ce n'est pas la même institution, mais c'est le même dossier.

M. DIATTA, pour la HAS.- On n'a pas cette information.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il quelqu'un de l'ANSM qui peut nous préciser ce qu'il en est ?

M^{me} HADDAD, ANSM.- Bonjour, je n'ai pas d'information là-dessus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On ne peut pas te dire Stéphane, on ne sait pas. Je n'ai pas le souvenir d'avoir eu ce cas de figure, donc je ne peux pas l'argumenter autrement. Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup à nos experts pour ces différentes analyses. J'avais deux questions. La première, c'est comment on pouvait justifier l'utilisation de la quinine dans ces deux essais ? Est-ce parce que c'est dans des systèmes de santé où l'accès aux médicaments est compliqué ? Alors que très clairement, vous avez bien indiqué que ce n'était pas la recommandation et que c'était un traitement de troisième intention ?

La deuxième : il y a une différence de mortalité qui est extrêmement forte qu'on voit rarement quant au bénéfice des médicaments, 10 % en absolu. Cela ne peut-il pas être lié en partie sur le système de santé où les essais ont été réalisés, au sens où l'accès aux réanimations est extrêmement compliqué pour les paludismes graves ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Thierno va répondre.

M. DIATTA, pour la HAS.- Je vais apporter une précision sur ce point par rapport aux propos de l'expert. Les essais cliniques sont anciens, ce sont des essais académiques. Ils n'ont pas été faits par le laboratoire comme le MALACEF. Ce sont des études académiques qui ont été réalisées, mais à l'époque, quand ces études ont été réalisées, le comparateur de référence dans le traitement du paludisme sévère, c'est la quinine IV qui était tout de même l'option de référence. Quand les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine sont arrivées, il fallait les positionner par rapport aux stratégies anciennes. Pour les formes orales, par exemple, que vous avez citées, les combinaisons à base d'artémisinine ont été comparées aussi aux anciens traitements de référence. Ils les ont remplacées du fait d'une meilleure efficacité avec une meilleure rapidité d'action. L'intérêt de l'ARTESUNATE de ces combinaisons, c'est plus leur rapidité d'action en termes d'éradication parasitologique par

rapport aux anciennes molécules. Cela se traduit ici par un impact aussi sur la mortalité, ce qui est un critère dur. Si on évalue la molécule elle-même, c'est une démonstration d'une supériorité par rapport à la quinine qui est une molécule complexe d'utilisation, peut-être l'expert pourra le confirmer, en pratique courante.

Ce ne sont pas des essais destinés à comparer des artesunates entre elles, mais ce sont des essais destinés à comparer les combinaisons thérapeutiques et l'artémisinine par rapport aux stratégies de référence qui existaient avant l'arrivée de ces combinaisons.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Autrement dit, (*inaudible fichier 1 - 03 : 25 : 38*) était respectée. Ce sont des essais de 2005, à l'époque, c'était correct et c'était en effet de les faire ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, à l'époque. Avant les combinaisons à base d'artémisinine, la référence était tout de même la quinine.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je comprends. Même si vous entendez mon enthousiasme, le fait de réaliser ces essais, je sais bien que cela concerne principalement ces pays, mais dans des pays où les systèmes de santé sont complètement différents, est-ce extrapolable ?

Un chef de projet pour la HAS.- En termes d'efficacité, je parle sous le contrôle de l'expert, je pense que traiter en paludisme grave reste pertinent, qu'il soit en Asie ou en France, en dehors des problématiques de résistance qui sont différentes entre les pays, mais si une forme est résistante, de toute façon, il sera traité de la même façon en France. La transposabilité, en termes d'efficacité clinique, de toute façon, c'est la même chose en curatif. En curatif, on va aussi utiliser les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine, même pour des infections survenues dans des zones d'endémie, en tenant compte de la résistance, bien sûr.

M. PICOT.- Si je peux me permettre de confirmer effectivement l'efficacité de l'ARTESUNATE est différente en zone d'endémie où le soin est de moins bonne qualité globalement par rapport à ce qui se passe en France, en particulier en réanimation. Mais le bénéfice, le delta à soins constants est le même. C'est-à-dire qu'il y a une bonne amélioration en zone d'endémie et la mortalité est malheureusement supérieure à celle que l'on observe en France, mais vous avez vu qu'en France, on a encore une mortalité malgré des réanimations de haut niveau. Ça veut dire que l'un des éléments importants dans la prise en charge de cette maladie, c'est la précoacité de la mise en place du traitement. Ça, évidemment, c'est quelque chose qui échappe à l'efficacité thérapeutique du médicament lui-même.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Il y avait juste un point qu'on n'expliquait pas bien en pédiatrie, Docteur Picot, sur le fait qu'il semble que la différence d'efficacité soit plus importante pour les enfants traités en Asie versus en Afrique. C'était un point qui avait été soulevé dans l'étude pédiatrique et qu'on n'expliquait pas bien.

M. PICOT.- Une des explications, elles sont sûrement multiples, est que le niveau d'endémicité est très différent entre l'Asie et l'Afrique. Certes, dans les deux zones, il y a du paludisme, mais les enfants en zone africaine acquièrent un niveau de prémunition qui participe à leur protection clinique. Ce n'est pas la protection parasitologique, mais ils ont un certain niveau

de protection clinique que n'acquièrent pas les enfants en zone asiatique, où le taux d'incidence est plus faible chaque année. Le nombre de piqûres infestantes est plus faible et ne suffit pas à faire apparaître cette prémunition. C'est tout à fait classique de constater que la gravité, toutes conditions étant identiques par ailleurs, est augmentée en Asie par rapport à l'Afrique. On peut dire que c'est le bénéfice de la charge de la maladie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Mercier.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Il avait été publié dans *Clinical Infectious Disease* de fin 2021, l'expérience de 1 391 patients traités, pendant sept ans, entre 2011 et 2017, avec l'artesunate, c'était évidemment non comparatif et des paludismes d'importation. Dans les éléments importants, il y a que la mortalité était réduite à 4 %, que le défaut du traitement était chez 27 patients. Par contre, on signalait des hémolyses post-artesunate jusqu'à 50 %. Il y avait la confirmation d'un bénéfice clinique robuste, c'est certes une étude observationnelle, qui privilégiait l'artesunate intraveineux qui n'était pas celui qui a été testé.

M. PICOT.- Cette hémolyse post-thérapie est due à l'efficacité très rapide de l'artesunate qui permet aux médicaments de débarrasser le globule rouge du parasite, et de laisser en circulation ce globule rouge. Mais ce globule rouge est ensuite « pité », c'est le terme technique, par la rate. Sept jours après la mort du parasite, le globule rouge qui est resté en circulation a un risque de fragilité lors de son passage au niveau de la rate, et c'est là qu'on voit apparaître cette hémolyse intravasculaire secondaire. C'est valable pour toutes les artesunates, quel que soit le mécanisme d'action de l'artesunate qui est trop efficace en l'occurrence.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Il s'agit bien d'un effet indésirable, souhaitable, dans la mesure où ce médicament a obtenu une clearance parasitaire extrêmement rapide.

M. PICOT.- Exactement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Non, Stéphane, on te remercie. Merci pour cette présentation et pour les réponses à nos questions. Bonne fin de journée.

(Le Pr Stéphane PICOT quitte la séance.)

M^{me} Le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- J'ai une question. Peut-on essayer de comprendre pourquoi le laboratoire décide de le mettre maintenant sur le marché, cette artesunate ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est une bonne question.

M^{me} Le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- C'est pour combler un trou, c'est pour prendre le lead.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il y a un flou depuis des années avec d'autres formes qui n'ont pas l'AMM. C'est vrai que l'on s'est posé la question ici, on n'a pas eu de réponse.

M. DIATTA, pour la HAS.- Ce n'est probablement pas un gros marché de paludisme grave en France. Pour les laboratoires, ce n'est pas un marché qui va intéresser les gros laboratoires. On avait des importations en France tout de même depuis des années. Aujourd'hui au niveau mondial, l'OMS recommande de ne plus donner de la quinine en première intention, c'est l'artesunate qui est recommandée.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- D'accord.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Les études qui ont été présentées ont été réalisées avec cette artesunate ou avec l'artesunate chinoise ? Ou une autre ?

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Chinoise.

M. DIATTA, pour la HAS.- Ce sont des études académiques qui ont été faites, un peu comme on l'a eu pour la dexaméthasone dans la Covid, ce sont des études académiques qui ont permis de valider ces stratégies thérapeutiques.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, mais avec quelle artesunate ?

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- La chinoise.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- C'est la chinoise.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Jacqueline.

M^{me} HADDAD, ANSM.- Juste comme précision, je viens de poser la question à la Direction médicale, la préqualification OMS ne vaut pas une AMM.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Evidemment.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ça nous va.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- La question qui a été soulevée par Docteur Picot sur l'histoire d'une validation au moins PK pour cette molécule, je pensais que cela avait été fait puisqu'il présente ces études. Peut-on la demander, mais cela retarderait la mise sur le marché, la prise en charge ? Parce que c'est un peu surprenant, tout de même.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord sur la pertinence de la question, mais la faisabilité me paraît difficile, justement pour ces histoires d'AMM. Je ne sais pas si l'on peut demander une validation de biodisponibilité avec un produit qui n'a pas d'AMM.

M. DIATTA, pour la HAS.- Si, c'est une considération. Je parle sous le contrôle de l'ANSM, c'est une considération qui doit être prise en compte par l'Agence européenne des médicaments quand ils l'acceptent. Ils doivent valider la problématique pharmacocinétique, pharmacodynamique, avant la clinique.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Actuellement l'ARTESUNATE est prescrit à titre compassionnel, depuis au moins dix ans, on n'a pas eu d'échecs particuliers en France ? Cela a-t-il été suivi, en France ou ailleurs d'ailleurs, avec ce produit, de ce laboratoire ? On sait ça ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non, mais dans le dossier, on sait qu'en cas d'indisponibilité, les recommandations permettent de switcher vers d'autres traitements, éventuellement avec la quinine, s'il y a un problème de disponibilité suite à une détection de cas à l'hôpital. Puisque comme vous l'avez compris, c'est une urgence thérapeutique diagnostiquée, il y a donc la possibilité de switcher sur un autre traitement.

M^{me} HADDAD, ANSM.- La seule chose que je peux préciser pour l'ANSM, c'est qu'il y a énormément d'autorisations d'accès compassionnel qui ont été données pour le MALACEF, et que par ailleurs, effectivement, ce produit est utilisé depuis au moins 2014.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Tu n'as pas d'écho de problèmes de tolérance particuliers qui soient remontés ?

M^{me} HADDAD, ANSM.- Je n'ai pas cette information. On peut toujours la demander, mais je n'ai pas ce genre d'information.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a un complément d'information que je peux aussi vous partager, mais c'est à vérifier, parce que c'est ce que le laboratoire avance. Mais pourquoi le MALACEF n'a-t-il pas d'AMM ? Apparemment, il n'aurait pas répondu aux exigences européennes sur les bonnes pratiques de fabrication pour l'obtenir. Finalement, on se retrouve avec du MALACEF en compassionnel et avec cette nouvelle présentation, une nouvelle spécialité d'ARTESUNATE AMIVAS qui répondrait aux exigences européennes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est logique. Je propose qu'on passe au vote. Le bureau proposait un SMR important, un ISP et une ASMR III par rapport à la quinine IV. L'arrivée du médicament d'ARTESUNATE a été tout de même une révolution thérapeutique. L'expert l'a bien dit, mais c'est certain, la prise en charge n'est pas...

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Plus quelques décès observés en réanimation, il y a longtemps, avec différentes formes de quinine, avec des surdosages.

M. DIATTA, pour la HAS.- Mais la quinine est abandonnée, Jean-Christophe. On n'utilise plus la quinine dans le monde. C'est une alternative. La quinine est très complexe d'utilisation, avec des complications tout de même cardiaques et neurologiques qui sont connues. L'OMS recommande au niveau mondial de ne plus utiliser la quinine en première intention dans le traitement d'un paludisme grave.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Tout à fait. Donc l'ASMR est gigantesque par rapport à la quinine.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on peut y aller.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 ans, vous êtes 21 voix pour un ISP, 21 voix pour un SMR important et 21 voix pour une ASMR de niveau III.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.

M. DIATTA, pour la HAS.- On ajoutera une phrase dans votre avis pour préciser le fait que ces études ont été réalisées dans le cadre académique, et non par le laboratoire, comme on l'avait fait pour la dexaméthasone.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. OK. Je voulais revenir aussi sur l'avis de vaccins. Il faudra qu'on insiste bien sur le VRS, sur la partie vie réelle.

Très bien, merci. Bon appétit. On se retrouve à 13h45 pour TRECONDI et je serai avec vous tout l'après-midi exceptionnellement, sauf si on doit terminer en retard parce que j'ai un impératif à l'heure théoriquement de fin de la CT. Bon appétit, à tout à l'heure.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, on peut adopter sur table.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on peut adopter sur table ARTESUNATE sans problème.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude du terme suivant :

pit  .....9

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