



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 août 2025

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

Commission de Transparence

Examen – Inscription – DOVPRELA 200 mg (prétomanid) (CT-21390) – VIATRIS SANTE

Examen – Post-AMM – Première demande – DOVPRELA 200 mg, comprimé (CT_AP-493) – VIATRIS SANTE

Examen – Extension d’indication – SIRTURO 20 et 100 mg (5-12 ans) (bédaquiline) (CT-21042) – JANSSEN-CILAG

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.

Commission de Transparence

Examen – Inscription – DOVPRELA 200 mg (prétomanid) (CT-21390) – VIATRIS SANTE

Examen – Post-AMM – Première demande – DOVPRELA 200 mg, comprimé (CT_AP-493) – VIATRIS SANTE

Examen – Extension d'indication – SIRTURO 20 et 100 mg (5-12 ans) (bédaquiline) (CT-21042) – JANSSEN-CILAG

Examen – Inscription – DOVPRELA 200 mg (prétomanid) (CT-21390) – VIATRIS SANTE

Examen – Post-AMM – Première demande – DOVPRELA 200 mg, comprimé (CT_AP-493) – VIATRIS SANTE

Examen – Extension d’indication – SIRTURO 20 et 100 mg (5-12 ans) (bédaquiline) (CT-21042) – JANSSEN-CILAG

M. Le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer aux antituberculeux et l’on se propose de regrouper les deux produits, DOVPRELA et SIRTURO. Benoît étant l'expert commun aux deux. Et l’on va faire rentrer Jean-Christophe Mercier. Je propose qu'il participe même à la présentation de DOVPRELA. Merci à tout le monde.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Pour DOVPRELA, il y a un déport de Monsieur Facon.

(M. Mercier rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Jean-Christophe, je disais, avant que l’on te fasse rentrer, que l’on se proposait d’évaluer en même temps les deux produits antituberculeux au programme, DOVPRELA et SIRTURO, et de te faire participer, même si tu n'étais expert que pour SIRTURO et les aspects pédiatriques. Mais la discussion étant très liée pour les deux produits, on a préféré faire ainsi. Le chef de projet va nous présenter les deux produits et l’on aura une discussion commune aux deux produits. Donc, je passe la parole au chef de projet, puis l’on aura comme experts, Benoît et Jean-Christophe.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci, Pierre. Bonjour. Vous examinez donc les deux dossiers dans la tuberculose pulmonaire multirésistante, DOVPRELA et SIRTURO. Avant cela, quelques diapositives d’avant-propos pour vous faire quelques rappels. L'OMS définit plusieurs résistances du bacille tuberculeux, que vous connaissez, la tuberculose pharmacosensible. Aujourd'hui, nous nous intéressons à la tuberculose multirésistante, qui comporte toutes les bactéries résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine. En l'occurrence, il faut savoir que les traitements préconisés par l'OMS couvrent aussi bien les tuberculoses résistantes à la rifampicine. Vous verrez que, dans certains essais cliniques, il est souvent utilisé la tuberculose RR et non pas MDR, mais c'est équivalent. En France, selon les données du CNR, on a environ 4 500 cas par an et 1,5 à 2,5 % de cas de tuberculose multirésistante. On tourne à moins d'une centaine de cas par an.

Les traitements de la tuberculose sont des polychimiothérapies. Tous les essais que vous verrez durant ces deux présentations combinent en général quatre molécules, ou trois, vous le verrez aussi. C’est pour couvrir les résistances qui peuvent apparaître et du fait aussi de la physiologie de la bactérie. Il faut retenir deux choses. Les schémas courts de six à neuf mois ont remplacé les anciens schémas longs de 18 à 24 mois, qui incluaient des médicaments injectables, notamment des aminosides qui étaient associés à des effets indésirables graves. Vous le savez, au niveau néphrologique et une ototoxicité. Il y a deux choses qui se sont

Commission de Transparence

Examen – Inscription – DOVPRELA 200 mg (prétomanid) (CT-21390) – VIATRIS SANTE

Examen – Post-AMM – Première demande – DOVPRELA 200 mg, comprimé (CT_AP-493) – VIATRIS SANTE

Examen – Extension d’indication – SIRTURO 20 et 100 mg (5-12 ans) (bédaquiline) (CT-21042) – JANSSEN-CILAG

passées, que vous verrez au cours de ces dossiers. En 2016, il y a eu un passage par l'OMS des traitements dits longs à des traitements courts de neuf mois, mais qui comportaient des injectables. En 2019, on est passé à des formes entièrement orales. En 2025, voici les schémas qui sont recommandés par l'OMS. Vous verrez que tous les schémas sont, en général, des acronymes des molécules utilisées dans ces polychimiothérapies. Aujourd'hui, nous avons le schéma principal qui est le schéma B-PALM, qui associe la bédaquiline, le prétomanide, le linézolide, la moxifloxacine et d'autres schémas.

Je vais vous proposer de commencer par le prétomanide, donc PA. Et nous allons donc voir, conjointement, la demande d'inscription et l'accès précoce post-AMM de ce produit. En l'occurrence, c'est une inscription à l'hôpital. DOVPRELA est indiqué en association avec la bédaquiline et le linézolide selon l'AMM, pour traiter, pour faire simple, les tuberculoses MDR. L'AMM a été obtenu en 2023. Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR II et un ISP et oui aux quatre critères.

Pour le DOVPRELA, voici les données qui ont été retenues principalement pour le dossier. Pour le bien de cette présentation, je ne vais pas m'attarder sur les données d'utilisation qui sont dans le document préparatoire. En revanche, je ferai simplement une mention pour les études de phase III non comparatives, que sont Nix-TB et ZeNix, et je m'attarderai légèrement sur TB-PRACTECAL. Ensuite, vous reverrez cela avec Monsieur Pilmis.

Simplement, quelques éléments sur les deux études de phase III non comparatives. En l'occurrence, elles étudiaient un schéma B-PAL, donc bédaquiline, prétomanide et linézolide. Le critère de jugement principal était différent entre les deux études. Dans Nix-TB, on regardait la réponse à six mois d'une réponse défavorable, donc compris comme *(inaudible 00:05:19 enregistrement 3)* une recherche bactériologique qui tombe ou un échec clinique, au sein de la population. Et ZeNix a cherché la réponse défavorable, mais a présenté les résultats favorables dans son dossier. Il faut savoir que l'étude ZeNix vient après Nix-TB en raison de la toxicité du linézolide, parce que le linézolide était susceptible de provoquer des neuropathies, des myélosuppressions assez fréquemment. Vous le voyez, il y a quatre bras différents, avec différents dosages de linézolide.

Pour faire très simple, Nix-TB rapporte environ 10 % de réponses défavorables, donc vous pouvez considérer que c'est à peu près 90 % de réponses favorables, là où les différents bras dans ZeNix oscillaient entre 82 % et 91 % de réponses favorables. Tout ceci est non comparatif, c'est pourquoi on a eu aussi le TB-PRACTECAL, qui est une étude comparative dans sa deuxième phase. Je ne m'attarderai pas sur la première. La partie 2 est une étude randomisée contrôlée de non-infériorité, où l'on comparait de nouveaux schémas thérapeutiques qui cherchaient l'association d'une quatrième molécule. En l'occurrence, celle qui a été retenue pour efficacité et à cause de problèmes, parce que l'on était en 2020, par rapport à des problèmes de recrutement et aussi au Covid, et aux recommandations de l'OMS que je vous ai citées au début, le schéma B-PALM a été celui qui a fait l'objet de l'étude avec une comparaison par rapport au traitement standard dans différents pays.

Commission de Transparence

Examen – Inscription – DOVPRELA 200 mg (prétomanid) (CT-21390) – VIATRIS SANTE

Examen – Post-AMM – Première demande – DOVPRELA 200 mg, comprimé (CT_AP-493) – VIATRIS SANTE

Examen – Extension d'indication – SIRTURO 20 et 100 mg (5-12 ans) (bédaquiline) (CT-21042) – JANSSEN-CILAG

Le critère de jugement principal était un résultat défavorable, mais ce que je vous présente, c'est un résultat favorable. Il y avait deux bras comparés pendant cette période 2. Le bras B-PALM, vous voyez que les populations en ITT et en per-protocole sont différentes. Dans le schéma B-PALM, celui qui est entièrement oral, vous voyez que l'on avait 138 patients d'un côté et 125 en per-protocole, là où le bras des traitements standards avait 137 patients en ITT et 83 en per-protocole. Cela est dû au fait qu'il y avait beaucoup plus d'arrêts précoces et de retraits de consentement dans ce bras de traitements standards pour les effets indésirables que j'ai mentionnés en début de présentation. Le seuil de non-infériorité était à 17 %. Dans la population ITTM, la différence entre les deux bras en termes de réponse favorable était de -29,2 %. Ils ont donc montré la non-infériorité et ils ont exploré aussi la supériorité, qui est positive ici. Par contre, si vous regardez en per-protocole, vous voyez que la non-infériorité est aussi démontrée, mais pas la supériorité. Avec des résultats de 96 et 92,8 %, respectivement.

Je précise aux membres de la Commission que, pour le dossier SIRTURO, vous devrez prendre en compte les données du dossier DOVPRELA, que l'on est en train de vous présenter, parce que le dossier DOVPRELA Prétomanid inclut des données de la bédaquiline, là où l'inverse n'est pas vrai. Vous verrez que, dans le dossier SIRTURO, les schémas proposés n'ont pas en association le Prétomanid. C'est un élément dont il faudra donc tenir compte au moment du vote.

Je présente, maintenant, les données de SIRTURO. Nous reviendrons à l'expertise conjointe aux deux dossiers, en ne les séparant pas. Ce que je voudrais indiquer, c'est que, pour le dossier DOVPRELA, on était seulement chez l'adulte. Vous verrez que, pour le dossier SIRTURO, on sera conjointement chez l'adulte et chez l'enfant. D'où l'expertise du Professeur Mercier.

Pour le dossier SIRTURO, vous voyez les demandes d'inscription et d'extension d'indication de la bédaquiline 20 et 100 mg. Rapidement, la bédaquiline est un médicament aussi par voie orale, pour une demande d'inscription à l'hôpital. Cette fois-ci, la bédaquiline est indiquée dans son AMM chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 5 mois à 18 mois et pesant au moins 15 kg, toujours dans la tuberculeuse RM et multirésistante. L'AMM a été obtenue en 2014. C'était une AMM conditionnelle. Avant cela, une ATU nominative, puis une ATU de cohorte. Et le laboratoire revendique un SMR important, un ASMR III et une ISP.

Je vous rappelle, simplement, l'ensemble des schémas dans lesquels la bédaquiline est présente. Elle est présente dans l'ensemble des schémas actuels proposés par l'OMS depuis 2015. Nous allons voir deux choses. Pour la bédaquiline, il y a la levée de la conditionnalité de l'AMM parce que vous aviez demandé, lors de votre dernière évaluation de 2020, des études complémentaires de l'étude STREAM Stage 2. Et je vais brièvement parler de données en vie réelle. Ensuite, on parlera de l'extension d'indication, qui est une étude de pharmacocinétique chez l'enfant et qui sera complétée par l'analyse de Professeur Mercier.

Commission de Transparence

Examen – Inscription – DOVPRELA 200 mg (prétomanid) (CT-21390) – VIATRIS SANTE

Examen – Post-AMM – Première demande – DOVPRELA 200 mg, comprimé (CT_AP-493) – VIATRIS SANTE

Examen – Extension d'indication – SIRTURO 20 et 100 mg (5-12 ans) (bédaquiline) (CT-21042) – JANSSEN-CILAG

STREAM Stage 2 est une étude de phase III confirmatoire de non-infériorité avec un seuil à 10 %. Au début, ils avaient 588 patients, qui étaient répartis en blocs de 1, 2 et 2. Pour des raisons diverses et variées, l'ancien bras, qui était le A, qui était l'ancien schéma long injectable de 20 mois, a été arrêté pour les raisons citées précédemment. Et le dernier bras, le D, qui comportait 28 semaines, était aussi un schéma long, a également été arrêté à cause de problèmes de recrutement.

Il reste donc deux schémas dans cette étude. Un schéma B, qui est un schéma qui associe moxifloxacine, éthambutol et pyrazinamide pendant 40 semaines. Ensuite, il est complété par kanamycine injectable et prothionamide à forte dose. Et le bras C contient de la bédaquiline, associé à lévofloxacine, clofazimine, éthambutol et pyrazinamide, et est complété par une phase de 16 semaines qui est assimilable et qui comporte de la bédaquiline. Les groupes sont assez similaires en termes d'ITT et de per protocole, que ce soit le groupe B sans bédaquiline et le groupe C avec bédaquiline.

Le critère de jugement principal était la réponse des patients favorables à la semaine 76, comme pour les études précédentes. En l'occurrence, ils ont testé la non-infériorité du schéma C avec bédaquiline par rapport au schéma B sans bédaquiline, dans le cadre d'un schéma court. Vous voyez que la différence pour l'ITT était atteinte, avec une différence de -11, avec un intervalle de confiance de -19, -2,8. Ils avaient mis dans le protocole qu'ils testeraient la supériorité si l'infériorité était obtenue. C'est le cas ici. Même chose pour la population per protocole. La non-infériorité est atteinte, ainsi que la supériorité. À noter, pour les risques en termes de tolérance, qu'il y a surtout des allongements du QT et des événements indésirables d'ordre hépatique, sur lesquels on reviendra plus tard.

Pour les données en vie réelle, je ne vais pas m'attarder sur toutes les données, mais seulement faire résumé de l'étude qui a été menée en Afrique du Sud, qui est intéressante, puisqu'elle comportait 5 980 personnes atteintes de tuberculose multirésistante entre 2015 et 2020, avec un bras avec bédaquiline de 3 500 patients environ et 2 200 sans bédaquiline. Il faut savoir que le bras des patients avec bédaquiline était composé principalement de patients adultes. Il y avait très peu d'enfants. Ce sont vraiment des patients adultes avec un âge moyen de 35 ans. La plupart, un tiers du bras bédaquiline comportait des patients qui avaient des tuberculoses pré-extensives et extensives. Le critère était le succès thérapeutique. C'était la somme des patients guéris et patients ayant terminé leur traitement. Dans le groupe bédaquiline, le succès thérapeutique était présent chez 66,9 %. Et dans le groupe sans bédaquiline, chez environ 49,4 % des patients.

Côté tolérance, ils ont fait des analyses avec du multivarié pour l'essai. Ils ont regardé, ils ont obtenu un essai multivarié en ajustant sur sexe, âge, province, statut VIH, tuberculose, les traitements antérieurs et l'année d'inclusion, à un hasard ratio de 0,43. Et, comme précédemment, l'EI lié à la bédaquiline le plus fréquemment retrouvé était l'allongement de l'intervalle QT.

Commission de Transparence

Examen – Inscription – DOVPRELA 200 mg (prétomanid) (CT-21390) – VIATRIS SANTE

Examen – Post-AMM – Première demande – DOVPRELA 200 mg, comprimé (CT_AP-493) – VIATRIS SANTE

Examen – Extension d'indication – SIRTURO 20 et 100 mg (5-12 ans) (bédaquiline) (CT-21042) – JANSSEN-CILAG

Ensuite, il y a l'étude d'extension d'indication pédiatrique, l'étude TCM207-C211. Cette étude est conforme au plan de développement de l'EMA, pour la tuberculose pulmonaire, qui permet de regarder la pharmacocinétique et d'adapter, en fonction de ses résultats, la posologie. Pour rappel, vous avez déjà vu la cohorte 1 lors de la dernière évaluation de 2020 pour les enfants âgés de 18 à 12 ans. Aujourd'hui, on va voir les données pour les enfants de 5 à 12 ans. Et cela sera beaucoup plus détaillé par le professeur Mercier.

En l'occurrence, il s'agit d'une étude de phase 2 monobras, conduite chez les enfants. On regarde seulement la cohorte numéro 2, des enfants âgés de 5 à 12 ans, avec pour objectif d'évaluer (inaudible 00:17:59 enregistrement 3) la tolérance de la bédaciline sur cette période et d'évaluer la pharmacocinétique de la bédaciline. L'étude a été menée en Russie, Philippines, Afrique du Sud. En termes d'effectifs, on était sur 17 patients, des effectifs assez réduits. Pour faire simple, ils ont regardé, à différents temps, des paramètres pharmacocinétiques, Cmax, Tmax, Cmin, etc. Tout cela a été validé dans le RCP, mais je vais laisser la place au professeur Benoît Pilmis et au professeur Christophe Mercier, pour discuter de ces résultats. Monsieur Pilmis, je vous laisse la parole.

M. le Dr PILMIS, membre de la CT.- La plupart des choses ont déjà été dites, mais un petit rappel, rapidement, sur l'infection à *Mycobacterium tuberculosis*. On considère que 25 % de la population mondiale a déjà été infectée par cette bactérie et que, parmi ces populations infectées, 5 % vont développer la tuberculose maladie au cours de leur vie. En l'absence de traitement, à cinq ans, on considère que 50 % des patients qui ont une tuberculose pulmonaire bacillifère, donc non traitée, décèdent. Et un point important, également, c'est qu'une personne avec une tuberculose pulmonaire bacillifère infecte entre 10 et 15 autres personnes en moyenne par an. Et avec un traitement recommandé, notamment, dans le cadre des tuberculoses dites multirésistantes, donc sensibles aux quadrithérapies classiques associant isoniazide, pyrazinamide, éthambutol et rifampicine, on a des taux de guérison de l'ordre de 85 % à 90 %.

Malheureusement, en effet, on a, maintenant, comme on l'a vu dans l'épidémiologie, un nombre important de tuberculoses dites multirésistantes ou ultrarésistantes, donc résistantes isoniazide, rifampicine pour les multirésistantes et isoniazide, rifampicine, ainsi que fluoroquinolone et médicaments de seconde ligne pour les ultrarésistantes, ce qui a amené l'OMS à classer les médicaments antituberculeux. Il y a, désormais, une classification des antituberculeux utilisés dans les tuberculoses multirésistantes, avec les antituberculeux du groupe A, qui sont considérés comme les antituberculeux majeurs, à savoir les fluoroquinolones, le linézolide et la bédaciline. La classe B, avec la clofazimine cyclosérine et le groupe C avec tous les autres, dont le déladamide et le prétomanide qui font partie de la même famille, l'éthambutol, les carbapénèmes, les aminoglycosides, le PAS et l'éthionamide.

La bédaciline est le premier représentant de la famille des diarylquinolines. C'est une activité bactéricide sur les bacilles tuberculeux répliquant, en répllication ou les formes dormantes. Cela inhibe spécifiquement l'adénosine 5-triphosphate synthase, une enzyme qui permet la

Commission de Transparence

Examen – Inscription – DOVPRELA 200 mg (prétomanid) (CT-21390) – VIATRIS SANTE

Examen – Post-AMM – Première demande – DOVPRELA 200 mg, comprimé (CT_AP-493) – VIATRIS SANTE

Examen – Extension d'indication – SIRTURO 20 et 100 mg (5-12 ans) (bédaciline) (CT-21042) – JANSSEN-CILAG

production d'énergie par *Mycobacterium tuberculosis*. Il y a une prise par voie orale avec de la nourriture qui permet d'en augmenter la biodisponibilité. Comme cela a déjà été dit, il y a un facteur de risque comme allongement du QT.

Pour ce qui est du prêtomanide, c'est un nitro-imidazolé, avec deux mécanismes d'action, inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne et un empoisonnement respiratoire par un effet de stress oxydatif. Et le prêtomanide, c'est 200 mg par jour en une prise, avec une prise alimentaire et, par contre, toujours associé, dans les recommandations, à la bédaquiline et le linézolide.

Concernant les études, je vais passer rapidement sur l'étude Nix-TB, puisqu'elle a déjà été abordée. C'est un essai ouvert, non comparatif, mené en Afrique du Sud, qui évaluait des patients traités pour des tuberculoses ultra-résistantes donc dites XDR ou multirésistantes MDR, en échec ou en cas d'intolérance au traitement. Les patients ont été traités pendant 26 semaines, avec possibilité de poursuivre jusqu'à 39 semaines en cas de culture toujours positive des prélèvements microbiologiques à 16 semaines, avec le schéma associant bédaquiline, prêtomanide et linézolide. Ils ont inclus, sur leurs patients, 65 % de tuberculose dites XDR et 35 % de tuberculose dites MDR.

On observe des taux de guérison similaires ou quasi similaires entre les tuberculoses XDR et les tuberculoses MDR, de l'ordre de 89 % à 93 %. Sachant que, dans les cohortes historiques de traitement de ce type de tuberculoses, les taux de guérison sont toujours inférieurs à 60 %, variable selon les études, entre 50 % et 60 % de taux de guérison. Sachant que l'évolution favorable était définie comme la guérison clinique qui, elle-même, était définie comme l'absence de nécessité de reprendre un traitement antituberculeux, l'absence de décès lié à la tuberculose dans les six mois suivant la fin du traitement et la guérison microbiologique comme la négativation des prélèvements six mois après la fin du traitement. Par contre, il y avait des effets indésirables importants, avec 81 % de neuropathie périphérique, principalement liés à l'utilisation du linézolide et 48 % de toxicité hématologique.

L'étude STREAM Stage 2 a également été abordée. C'était un essai de phase III randomisé ouvert multicentrique de non-infériorité, avec 13 centres dans 7 pays, avec une majorité de patients de plus de 15 ans, tuberculose pulmonaire résistante à la rifampicine, non-résistante au fluoroquinolone. Et ils avaient comparé quatre régimes, comme cela a été déjà évoqué. Un régime long, qui était le régime de 20 mois, qui suivait les recommandations de l'OMS et qui était évolutif dans le temps selon l'évolution des recommandations. Un traitement de contrôle de 9 mois associant une multithérapie avec, notamment, des fluoroquinolones. Un traitement oral de 9 mois dans lequel on remplaçait la kanamycine, qui était un traitement injectable par de la bédaquiline et la moxifloxacine par de la lévofloxacine. Et un traitement de 6 mois qui associait bédaquiline, clofazimine, lévofloxacine, pyrazinamide. Et ils avaient un critère de jugement qui était la proportion de patients avec un statut favorable à 76 semaines.

J'ai résumé les différents bras de traitement sur cette diapositive-là et l'on voit que l'on avait, en effet, ces quatre bras de traitement. Et, quand on regarde l'évolution des patients, on voit bien que l'on a une amélioration en termes de patients avec une évolution favorable ou, plutôt, des patients qui n'avaient pas d'évolution défavorable, avec le traitement oral ou avec le traitement de six mois. Sachant que le traitement oral est le traitement de six mois qui est, comme je vous le disais, lévofloxacine, clofazimine et éthambutol, pyrazinamide et bédaquiline. Et dans le bras de six mois, il y avait également la bédaquiline qui était l'une des molécules utilisées.

L'étude Practeal a également déjà été abordée. C'est une étude de phase 3 randomisée, contrôlée en ouvert multicentriques de non-infériorité dans des sites de haute prévalence de multirésistance, donc la Biélorussie, l'Afrique du Sud, l'Ouzbékistan. Des patients adultes avec, comme seul facteur d'exclusion, le fait d'avoir une cytolise hépatique, un QT allongé à l'inclusion et une suspicion de résistance à l'une des molécules de l'association bédaquiline, prêtomanide ou linézolide. Pareil, différents bras de traitement, le bras standard off-care, qui était le standard off-care de l'OMS, un bras bédaquiline, prêtomanide, linézolide. Un bras en association, en plus de cette trithérapie, de la moxifloxacine. Et un dernier bras où, en plus de cette trithérapie, on associait de la clofazimine. Et, quand on regarde les évolutions, donc le favorable outcome dans le bras associant bédaquiline, prêtomanide, linézolide et moxifloxacine, on avait des taux de guérison de l'ordre de 75 à 90 %. Avec, comme je vous le disais, pour le standard off-care, des taux de guérison plus faibles, de l'ordre de 50 %. Sauf, évidemment, quand on regardait dans le per protocole, où, en effet, comme l'a bien souligné le chef de projet, il y avait cette différence qui apparaissait bien moindre.

Quand on regroupe un peu toutes les études et je me suis permis de mettre juste une étude qui était l'étude BIT, qui évaluait bédaquiline, delamanide, linézolide et clofazimine, où l'on voit que l'on a dans toutes ces études des taux de guérison, pour des schémas courts oraux, de l'ordre de 80 à 90 %.

Les recommandations de l'OMS sont sorties début 2025 et recommandent, pour le traitement des tuberculoses résistantes, un traitement de six mois oral, en privilégiant, en un, l'association bédaquiline, prêtomanide, linézolide, moxifloxacine, pour les tuberculoses résistantes ou XDR. Et un traitement de six mois associant bédaquiline, delamanide, linézolide, lévofloxacine et clofazimine, également, possiblement, pour les patients avec des tuberculoses également résistantes à la rifampicine. Et vous voyez, par contre, avec des recommandations de very low evidence. Et les recommandations américaines ont été publiées, également, en début d'année et recommandent, également, pour les tuberculoses résistantes à la rifampicine et résistantes au fluoroquinolone, en première intention, un traitement par bédaquiline, prêtomanide, linézolide. Et, en cas de sensibilité au quinolone, cette même trithérapie avec, en plus, la moxifloxacine.

Un chef de projet pour la HAS.- Je vais donner la parole au Professeur Jean-Christophe Mercier, pour la description de l'étude d'extension d'indication, TCM de la cohorte 2, qui a permis d'octroyer, pour le SIRTURO, la population allant de cinq à douze ans.

M. le Pr MERCIER.- Beaucoup de choses ont été dites, donc j'essaierai de ne pas être redondant. La première chose, c'est que Santé publique France a évalué, dans le BH2024, le nombre de tuberculoses multirésistantes. Et vous voyez surtout qu'en 2019, 2020, 2021, 2022, en Île-de-France, en Guyane et à Mayotte, il y a une recrudescence de ces tuberculoses multirésistantes. En règle générale, c'est en raison d'une immigration provenant de Géorgie, de Russie et d'Ukraine.

Lorsque l'on voit le nombre de cas inférieurs à 15 ans, ils sont relativement peu nombreux. Et le nombre de cas graves inférieurs à 15 ans est de l'ordre de 10. C'est-à-dire que, pour la France, le traitement d'une tuberculose multirésistante chez l'enfant concerne relativement peu d'enfants. Et, en règle générale, ciblé par le fait qu'ils sont en provenance, soit, à Mayotte, de différents pays à côté, soit en France et en Île-de-France des pays, en règle générale, de Russie et associés.

On nous a présenté une étude pédiatrique où la cohorte 1, qui était composée d'enfants âgés de 12 à 18 ans, a été évaluée par la CT du 9 septembre 2020 et j'avais fait ce rapport à l'époque. Et l'on nous a rajouté une cohorte 2, constituée d'enfants âgés de 5 à 12 ans, dont le cut-off data est très paradoxalement du 10 janvier 2019. Donc, on se demande pourquoi cette cohorte 2 n'a pas été présentée lors de la CT du 9 septembre 2020. Toujours est-il qu'il y avait 17 patients avec tuberculose multirésistante, qui étaient traités par bédaquiline et autres antituberculeux pendant 24 semaines. Si l'on exclut un patient avec une tuberculose sensible et un autre patient qui était sans tuberculose, il ne reste plus que 13 patients. Trois patients ont interrompu la bédaquiline en raison d'une hépatotoxicité, surtout, sur l'élévation des transaminases. Quatre patients avaient présenté une élévation majeure du protocole. Quinze patients ont donc été finalement analysés d'un âge moyen de sept ans, plus ou moins 1,5 an, d'un poids moyen de 24 kilos. Et, à J14 de traitement, on a fait une étude pharmaceutique qui montre que l'aire sous la courbe de 24 heures de bédaquiline était de 1,43 à 1,85 fois supérieure à celle observée chez l'adulte recevant une posologie de 400 mg par jour. Que la Cmax bédaquiline était de 1,39 à 1,45 fois supérieure à celle observée chez l'enfant. Ce qui permet de recommander des posologies pédiatriques adaptées au poids et pour cette tranche d'âge, semaine 1 à 2, 160 mg per os 24 heures. Mais je rappelle que l'on dispose de comprimés à 20 mg, ce qui multiplie un petit peu les posologies et 100 mg, donc des prises. Semaines 3 à 24, ce n'est plus que 80 mg per os trois fois par semaine. Et pour les tranches supérieures de 20 à 30 kg et supérieures à 30 kg, on se rapproche des posologies adultes.

Donc, pour la première fois, pour la bédaquiline SIRTURO, on a des éléments qui permettent de recommander des posologies avec une certaine assurance d'être entre l'efficacité, donc le rapport efficacité et toxicité.

Que peut-on conclure ? L'apport thérapeutique du médicament, le bédaciline est un nouvel antituberculeux qui est utilisé depuis longtemps et qui a un impact sur la morbi-mortalité qui est difficile à évaluer en raison de multifacteurs de confusion. En général, ce sont des quadrithérapies. La confluence médicamenteuse n'est pas toujours évaluée de façon certaine. Les conditions de vie de ces patients sont difficiles. L'impact sur l'organisation des soins en termes de modification de la prise en charge contribue à la révolution thérapeutique des traitements par voie orale pendant une durée raccourcie de six à neuf mois. Et, dans le cas de la tuberculose sensible, on en est même, peut-être, à quatre mois. L'impact sur la qualité de la vie est probable, puisque, maintenant, on est passé à des traitements oraux, mais ce n'est pas vraiment démontré. Et donc, la place du médicament est une véritable révolution thérapeutique, car on est dans des traitements oraux d'une durée de six à neuf mois, voire moins, encore, avec les nouvelles recommandations OMS 2025 que je n'avais pas et qui ont été publiées, si j'ai bien compris, en mars 2025. La population cible en France est de 60 à 70 malades, moins de dix enfants par an. Et ce sont des probables migrants. Attention aux fonctions hépatiques, pancréatiques et cardiaques.

Et, évidemment, on a envie d'étendre les recommandations adultes de SMR important, ASMR III. Et je me posais la question de savoir si, sur ce nouveau médicament, qui a été bien évalué, il ne convenait pas de voter un ASMR II, voire une ISP, puisque l'on a des éléments supplémentaires pour penser à un bon équilibre dans la stratégie thérapeutique entre efficacité et toxicité. Je suis prêt à répondre à vos questions.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci à tous les deux et au chef de projet. Y a-t-il des questions et des commentaires ? Sylme ?

M^{me} le Pr VIAUX-SAVELON, membre de la CT. - J'ai une petite question concernant les effets secondaires. Parce que, chez l'adulte, il y a beaucoup d'effets secondaires neuropathiques. Ils n'ont pas été décrits du tout chez l'enfant et, peut-être, aussi, chez l'adulte, puisque c'est quand même 85 %, quelle est leur nature ? Est-ce très invalidant ou pas ? Je ne sais pas si l'on a eu ces informations.

M. le Pr MERCIER. - Je ne peux pas répondre, puisque je n'ai pas vu, dans les documents dont je disposais, d'éléments neuropathiques. Peut-être existent-ils.

M. le Pr COCHAT, Président. - Benoît, as-tu un commentaire ?

M. le Dr PILMIS, membre de la CT. - Je peux répondre pour ce qui est de l'adulte. Pour ce qui est de l'adulte, la toxicité est classiquement due au linézolide. Elle est « attendue », dès qu'on dépasse un mois de traitement par cette molécule, on sait que l'on s'expose à un risque de cette neurotoxicité. Qui, par contre, a la particularité ou la « chance » d'être réversible à l'arrêt du traitement. C'est pour cela qu'il a été recommandé de mettre le linézolide en place. Mais que, si l'on devait l'arrêter et que l'on avait atteint un certain seuil de traitement, il n'était pas nécessaire de remplacer cette molécule par une autre molécule.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord.

M. le Pr MERCIER.- Par contre, dans l'essai ZeNix, je crois que l'on avait testé plusieurs schémas thérapeutiques de linézolide, à 900 mg ou 200 mg ou 600 mg, pendant des durées variables.

M. le Dr PILMIS, membre de la CT.- Tout à fait.

M. le Pr MERCIER.- La recommandation était-elle plutôt d'avoir une posologie plus faible pendant une durée plus longue ?

M. le Dr PILMIS, membre de la CT.- Christophe, il est vrai qu'historiquement, la posologie de linézolide qui était prescrite dans le cadre des tuberculoses était extrapolée de ce qui était prescrit dans les infections à staphylocoques dorés, à savoir les posologies de 1 200 mg par jour. Et avec cette posologie, sur des traitements longs, on avait plus de toxicité. Donc, ils ont essayé d'évaluer le fait de diminuer la posologie avec une efficacité similaire lorsque l'on diminuait cette posologie à 600 mg par jour, pour des durées qui n'étaient pas forcément plus longues que ce qu'on aurait fait avec 1 200 mg. Maintenant, les recommandations dans le traitement de la tuberculose par du linézolide, c'est 600 mg par jour et non plus 1 200 mg par jour, comme c'était le cas historiquement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Je suis assez impressionné par l'apport de ces deux médicaments. Ils n'ont pas le même positionnement, mais je trouve que leur démonstration d'efficacité et l'apport qu'ils ont sont quand même assez considérables. Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Postement, pour rebondir sur ce que tu viens de dire, Pierre, Benoît, pourquoi les recommandations sont-elles very low, si faibles ? Sur quoi s'appuient-ils pour dire que le niveau de preuve est très faible ?

M. le Dr PILMIS, membre de la CT.- Ils détaillent assez peu le pourquoi ils partent sur ce niveau de preuve très faible. Le seul argument qu'ils évoquent, à un moment, c'est qu'il n'y a aucune étude comparative avec un schéma stable dans le temps. À chaque fois, les schémas, dans les standards off-care, sont des schémas qui évoluent dans le temps parce qu'elles suivent les recommandations OMS et qu'il n'y a jamais eu de comparaison directe entre tous ces différents schémas. Donc, ce n'est pas tellement qu'ils se posent la question, quand on lit leur rapport, qu'on le lit, « bédaciline, prétomanide, linézolide fait-il mieux ? », la réponse est clairement oui. Mais on a l'impression qu'ils ont du mal à le positionner par rapport aux autres stratégies, notamment, par exemple, la stratégie avec le delamanide. Tout cela pour dire que l'on est sur des traitements courts, per os, et la question est lequel fait le mieux.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais, quand même, on a des traitements qui, dans les deux cas, sont très efficaces, administrables per os, sur des durées plus courtes. Que peut-on attendre de mieux ?

Commission de Transparence

Examen – Inscription – DOVPRELA 200 mg (prétomanid) (CT-21390) – VIATRIS SANTE

Examen – Post-AMM – Première demande – DOVPRELA 200 mg, comprimé (CT_AP-493) – VIATRIS SANTE

Examen – Extension d'indication – SIRTURO 20 et 100 mg (5-12 ans) (bédaciline) (CT-21042) – JANSSEN-CILAG

Un chef de projet pour la HAS.- Je vais compléter ce que disait Monsieur Pilmis. C'est aussi du fait des designs. Tous les essais cliniques que vous avez vus sont de pays différents, en fonction des protocoles et de la disponibilité des médicaments. Donc, vous aviez les standards off-care qui sont complètement différents. Il faut avoir cela en tête. De plus, simplement, par rapport au contexte des études aussi. On ne l'a pas indiqué, mais ce sont souvent aussi des patients qui étaient coinfectés, par exemple, VIH et/ou autre. Et il y a aussi beaucoup de co-infections dont il faut tenir compte. Et c'est dans des pays où cela fait rage. Ce sont d'autres contextes que celui que l'on connaît en France.

M. le Pr MERCIER.- Avec le côté nutritionnel, qui n'est pas non plus systématiquement évalué.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, aussi.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Cela veut dire, Benoît, que les résultats sont extrapolables à la population française. Alors que l'on a bien vu que les populations pouvaient être totalement différentes. Tous les multirésistants sont-ils les mêmes ?

M. le Dr PILMIS, membre de la CT.- Les multirésistants sont les mêmes en termes de bactéries et de mécanismes de résistance que ceux l'on observe, notamment, en Atlantique du Sud, en Ouzbékistan et en Géorgie. Sachant que la plupart des tuberculoses multirésistantes que l'on voit en France métropolitaine sont issues de patients rapatriés ou ayant séjourné dans ces pays de forte prévalence, pour la très grande majorité. Par contre, sur ce qui est de l'efficacité, sur les rares cohortes françaises que l'on a, puisqu'heureusement, on est quand même encore relativement épargné par rapport à ce que l'on observe dans d'autres pays, on a des taux d'efficacité qui sont comparables à ce que l'on observe dans ces études, sur de gros effectifs, notamment, les études sud-africaines.

M. le Pr MERCIER.- Il est certain qu'avec moins de dix patients de tuberculose multirésistante recensés par le BEH, il faudrait des années et des années pour faire un essai comparatif.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est clair. La sélection des patients sera difficile, parce qu'ils sont tous extrêmement différents.

M. le Pr MERCIER.- Absolument.

M. le Dr PILMIS, membre de la CT.- Clairement, n'effet, cela a révolutionné la prise en charge, tout oral, avec des observances bien meilleures et des toxicités que l'on sait manager.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Benoît, j'avais une question un petit peu tordue, mais pourquoi proposes-tu un II pour le SIRTURO et un III pour le DOVPRELA ?

M. le Pr MERCIER.- C'est le laboratoire, non ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais indépendamment du laboratoire.

M. le Dr PILMIS, membre de la CT.- J'avais proposé cela parce que la bédaciline est la « clé de voûte » de tous les schémas. Alors que le prétomanide, dans certains schémas, notamment, dans les recommandations américaines et de l'OMS, peut être remplacé par le delamanide, qui, lui, avait une ASMR III.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord avec toi. Mais, finalement, c'est le produit que l'on évalue. L'ASMR, on ne le positionne pas dans l'utilisation qu'il va avoir. On le positionne par rapport au produit lui-même. Selon moi, le fait qu'il soit plus utilisé ne rentre pas dans les critères de jugement. Mais c'est un point de vue personnel.

M. le Dr PILMIS, membre de la CT.- Non, c'était plutôt sur le fait d'avoir une alternative ou pas. Mais, peut-être, en effet, me suis-je fourvoyé. À mon sens, on n'a pas d'alternative à la bédaciline, alors que l'on peut avoir une alternative au prétomanide.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais est-ce une raison ? Voilà ma question. Est-ce une raison pour l'évaluer moins bien ? À titre personnel, je t'aurais pu me questionner.

M. le Pr MERCIER.- Si, véritablement, la bédaciline est l'élément central du traitement, convient-il de le valoriser un peu mieux que les traitements annexes ou complémentaires.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK.

M. le Pr MERCIER.- Ce n'est pas à moi de juger, c'est à vous.

M. Le Pr COCHAT, Président.- S'il n'y a pas de questions ou de commentaires, Jean-Christophe, merci de ta présentation et de tes réponses à nos questions.

M. le Pr MERCIER.- Je suis ravi de vous avoir revus, en tout cas. Merci beaucoup. Au revoir.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Nous aussi. À bientôt. Au revoir.

(M. Mercier quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des compléments à apporter ou à demander ? Dans ce cas-là, je propose de passer au vote. On va les voter séparément. On va donc faire droit commun DOVPRELA, AP pour DOVPRELA et droit commun SIRTURO.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Concernant l'ISP, 19 voix pour. Pour le SMR, 19 voix pour important. L'ASMR, 11 voix pour le niveau III et 8 voix pour le niveau II.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Donc, ISP, important III. Merci à tous.