

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
29 octobre 2014

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 1<sup>er</sup> octobre 2014  
a fait l'objet d'une audition le 29 octobre 2014*

### GRANUPAS, granulés gastro-résistants 30 sachets avec cuillère-mesure (CIP : 34009 278 801 5 5)

Laboratoire LUCANE PHARMA

DCI	acide para-aminosalicylique
Code ATC (année)	J04AA01 (Antituberculeux)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« GRANUPAS est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose multi-résistante chez les adultes et la population pédiatrique âgée de 28 jours et plus, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance. »

SMR	important
ASMR	<b>En raison du besoin important mais d'une efficacité mal démontrée dans le traitement de la tuberculose multi-résistante, GRANUPAS (acide para-aminosalicylique), en association avec d'autres antituberculeux, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), dans la stratégie de prise en charge de ces patients.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	7 avril 2014 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Médicaments orphelin (désignation accordée le 17 décembre 2010) ATU de cohorte
Classification ATC	J : Anti-infectieux à usage systémique J04 : Anti-mycobactériens J04A : Antituberculeux J04AA : Acide para-aminosalicylique et dérivés J04AA01 : Acide para-aminosalicylique

## 02 CONTEXTE

---

### Contexte historique

Il s'agit d'une demande d'inscription d'une forme gastro-résistante d'un ancien médicament antituberculeux connu sous le nom de PAS, utilisé à partir des années 1940. Sa commercialisation a été arrêtée dans les années 1960 après l'apparition d'antituberculeux plus efficaces.

En raison de l'apparition de tuberculose multirésistante, l'acide para-aminosalicylique (PAS) a été repris en France par la pharmacie centrale des hopitaux de Paris dans les années 1980. Puis, en 1994, PASER la forme gastro-résistante de l'acide para-amino-salicylique a été enregistrée aux Etats-Unis en tant que médicament orphelin.

En 2009, suite à une rupture d'approvisionnement de la pharmacie centrale des hopitaux de Paris, PASER a été utilisé en médicament de remplacement dans le cadre d'ATU nominative, puis d'une ATU de cohorte.

### Contexte administratif

L'ATU de cohorte a été délivrée le 8 février 2011, dans l'indication "chez l'adulte en association avec plusieurs autres médicaments antibiotiques bactéricides ou bactériostatiques réputés actifs sur mycobacterium tuberculosis dans le traitement de la tuberculose multi-résistante (MDR-TB ou XDR-TB) en fonction des résultats de l'antibiogramme ou bien lorsque l'utilisation de l'isoniazide et de la rifampicine est impossible pour des raisons de résistance croisée ou d'intolérance."

Le médicament est commercialisé dans le monde sous le nom de PASER. En Europe, l'EMA a refusé cette dénomination en raison d'un risque de confusion avec un autre médicament. L'AMM initiale a été obtenue avec la DCI "para-aminosalicylic acid LUCANE" et la nouvelle dénomination GRANUPAS a été obtenue le 15 mai 2014.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« GRANUPAS est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose multi-résistante chez les adultes et la population pédiatrique âgée de 28 jours et plus, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

## 04 POSOLOGIE

---

« Adultes

4 g (un sachet) 3 fois par jour.

La posologie recommandée est de 4 g toutes les 8 heures. GRANUPAS peut être pris avec l'alimentation.

La posologie quotidienne maximale est 12 g. La durée habituelle du traitement est de 24 mois.

*Population pédiatrique*

La posologie optimale chez l'enfant est incertaine. Les données pharmacocinétiques, limitées, suggèrent qu'il n'existe pas de différence significative entre adultes et enfants.

Chez les nourrissons, les enfants et les adolescents, la posologie doit être adaptée au poids du patient : 150 mg/kg par jour, répartis en 2 prises. Une cuillère-mesure est fournie afin de mesurer de faibles doses, inférieures à 4 g, pour le jeune enfant.

La sécurité et l'efficacité de GRANUPAS chez le nouveau-né n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

*Désensibilisation*

La désensibilisation peut être obtenue en commençant par administrer une dose de 10 mg d'acide para-amino salicylique en une fois. Puis cette dose est doublée tous les 2 jours jusqu'à atteindre 1 gramme, la posologie étant ensuite fractionnée selon le schéma habituel d'administration. En cas d'apparition d'une légère augmentation de température ou d'une éruption cutanée, il convient de revenir à la dose précédente ou de suspendre pendant une période l'augmentation progressive des doses.

Ce type de réactions est rare au-delà d'une dose totale de 1,5 g. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

La tuberculose est une infection à mycobactérie (BK) qui touche le plus souvent les poumons. Elle reste au niveau mondial une cause importante de morbidité et de mortalité avec de fortes disparités géographiques et populationnelles. La France est aujourd'hui considérée à faible incidence de tuberculose avec 5 187 cas déclarés en 2010<sup>1</sup>.

D'après l'OMS<sup>2</sup>, la tuberculose multi-résistante (MDR) est une infection à mycobactéries résistantes à l'isoniazide et la rifampicine, les 2 médicaments majeurs du traitement de la tuberculose. Elle est dite ultra-résistante (XDR), lorsque les mycobactéries sont également résistantes à un médicament de la classe des fluoroquinolones et un antituberculeux injectable de deuxième ligne. Les patients ayant une tuberculose XDR sont inclus dans les patients ayant une tuberculose MDR.

La résistance secondaire ou acquise, a pour origine une mauvaise utilisation des médicaments (mauvaise prescription, mauvaise observance, médicament de mauvaise qualité). Les deux principaux facteurs de risque de la résistance aux antituberculeux sont les antécédents de traitement et le pays d'origine. La tuberculose MDR est particulièrement fréquente en Afrique, Europe de l'est, Russie, Chine et Inde.

---

<sup>1</sup> Antoine D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2010. BEH 24-25, 12 juin 2012. [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)

<sup>2</sup> OMS Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update. [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb) Site consulté le 10 septembre 2014..

La résistance aux antituberculeux aggrave le pronostic de la maladie. Les patients concernés doivent être pris en charge spécifiquement par des équipes spécialisées de manière à s'adapter à la fois aux données bactériologiques et aux caractéristiques cliniques du patient.

Les antituberculeux de première ligne<sup>3</sup> (groupe I) sont la rifampicine, l'isoniazide, le pyrazinamide et l'éthambutol. Afin d'avoir une action complémentaire sur les différentes populations de BK (intra ou extra cellulaires), il faut associer plusieurs antituberculeux pour éviter la sélection de mutants résistants et la persistance de bacilles à métabolisme lent.

D'après les recommandations de l'OMS<sup>2</sup>, le principe du traitement de la tuberculose MDR est d'associer au moins 4 médicaments actifs de groupes différents (cf Tableau 1), pour une durée prolongée (≥ 18 mois, en général 2 ans). Le choix des antituberculeux associés sera effectué en fonction des résistances.

Tableau 1 : Antituberculeux de deuxième ligne, d'après l'OMS (2011)

Groupe II : antituberculeux injectables	kanamycine amikacine capréomycine
Groupe III : fluoroquinolones	lévofloxacine moxifloxacine gatifloxacine ofloxacine
Groupe IV : antituberculeux bactériostatiques oraux	éthionamide prothionamide cyclosérine térizidone acide para-aminosalicylique
Groupe V : autres antituberculeux	clofazimine linézolide amoxicilline/ acide clavulanique thioacétazone clarithromycine imipenème

Les médicaments regroupés dans le groupe IV de l'OMS étaient en 2011, des médicaments en cours de développement (en phase III).

Pour le traitement de la tuberculose MDR (incluant les XDR), l'OMS recommande d'associer la pyrazinamide, une fluoroquinolone (de préférence de dernière génération), un antituberculeux injectable, l'éthionamide (ou le prothionamide) et soit la cyclosérine soit l'acide para-aminosalicylique (PAS) quand la cyclosérine ne peut pas être utilisée.

Pour éviter l'impasse thérapeutique dans certains cas de tuberculose MDR, il est utile de disposer de suffisamment d'antituberculeux de deuxième ligne à utiliser en association pour pouvoir adapter le traitement en cas de contre-indication ou d'intolérance.

<sup>3</sup> E.PILI, maladie infectieuses et tropicales. Edition 2011. Antituberculeux. p 72-74.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

Aucun autre médicament ayant l'AMM dans le traitement de la tuberculose multi-résistante n'est disponible en France.

La bédaquiline (SIRTURO) du laboratoire Jansen Cilag a fait l'objet d'une AMM européenne en 2014. Cependant, le conditionnement autorisé de 6 mois n'a pas été validé par l'ANSM. Dans l'attente d'un conditionnement d'un mois, SIRTURO est disponible en ATU de cohorte.

D'autres médicaments par voie orale sont utilisés hors AMM, en association selon les recommandations de l'OMS (Cf Tableau 1 du chapitre 05).

#### ► Conclusion

**Il n'existe aucun comparateur pertinent ayant une AMM chez les patients ayant une tuberculose MDR disponible en France mais plusieurs autres spécialités sont utilisables en ATU ou hors AMM.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

PASER est disponible partout dans le monde, sous des statuts variés, autorisation (en particulier en Europe et aux Etats Unis), en cours d'enregistrement ou disponible dans le cadre de programme humanitaire.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

### 08.1 Efficacité

La preuve de l'efficacité de l'acide para-aminosalicylique (PAS) est principalement fondée sur deux essais d'efficacité publiés en 1950 et 1960.

Aucun essai clinique n'a été réalisé dans le cadre actuel du traitement de la tuberculose multi-résistante avec une association d'antituberculeux.

#### 8.1.1 Etude du MRC de 1950

En 1950, l'essai randomisé coordonné par le Medical Research Council<sup>4</sup> au Royaume-Uni a comparé 3 groupes de traitement chez 166 patients de 15 à 30 ans ayant une tuberculose pulmonaire bilatérale : 59 patients ont reçus de la streptomycine 1g par jour en IM, 54 du PAS 20 g par jour en 4 prises et 53 une association streptomycine + PAS. La durée du traitement a été de 3 mois.

Un essai antérieur réalisé avec un groupe de patients de mêmes caractéristiques et ayant comparé la streptomycine avec un groupe non traité (repos au lit) sur les mêmes critères, a été utilisé pour son groupe non traité considéré comme contrôle.

Cette étude de 1950 n'était pas conforme aux bonnes pratiques actuelles (par exemple les patients n'étaient pas au courant de leur participation à un essai clinique).

Le critère principal n'était pas défini dans la publication de 1950. De nombreux critères ont été évalués pendant 6 mois, parmi lesquels la mortalité, l'évolution radiologique et le pourcentage de prélèvements de crachats négatifs. Il n'y a pas eu d'analyse à plus long terme.

Sur le plan statistique, la publication ne précise pas les calculs qui ont été effectués ni les valeurs du p, mais seulement la significativité des résultats.

Chez les 166 patients inclus, la gravité de la tuberculose mesurée par l'état général, la présence de fièvre et de cavités à la radio pulmonaire, était répartie de façon homogène entre les groupes, le plus souvent de niveau sévère ou modérément sévère.

Les résultats présentés sont les suivants :

- Il n'y a pas eu de différence en termes de mortalité entre les 3 groupes.
- L'évolution radiologique à 6 mois a été de 56 % des patients améliorés dans le groupe PAS, 74% dans le groupe streptomycine et 87% dans le groupe PAS + streptomycine. Dans le groupe non traité de l'essai antérieur, 33% des patients non traités avaient été améliorés.
- Sur le plan bactériologique, le pourcentage de culture de crachats négatifs à 6 mois (3 mois après l'arrêt du traitement) a été de 8% dans le groupe PAS, de 19% dans le groupe streptomycine et de 33% dans le groupe PAS + streptomycine.
- A 6 mois, chez les patients dont les prélèvements étaient positifs, des résistances à la streptomycine ne sont apparues dans le groupe streptomycine + PAS 5/48 (10,4%), moins fréquemment que dans le groupe streptomycine 33/49 (67%).

En conclusion, cette étude a permis à l'époque de démontrer l'efficacité du PAS par rapport à l'absence de traitement, sur l'évolution radiologique et bactériologique et l'intérêt de l'association à un autre antituberculeux sur l'apparition de résistance.

---

<sup>4</sup> Bignall J.R. Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-aminosalicylic acid. British Medical Journal 1950, Nov11 : 1073-85

### 8.1.2 Etude du centre de traitement de la tuberculose de Madras de 1960

En 1960, le bulletin de l'OMS<sup>5</sup> a publié une étude randomisée en double aveugle réalisée par le centre de traitement de la tuberculose de Madras chez des patients âgés de 12 ans ou plus ayant une tuberculose pulmonaire. Elle a comparé 4 groupes de traitement : un groupe traité par PAS 10 g/jour + isoniazide 400 mg/jour en 2 prises et 3 groupes traités par différents dosages d'isoniazide : 400 mg/jour en 1 prise (ISN1), 400 mg/jour en 2 prises (ISN2), 200 mg/jour en 2 prises (ISN3), pendant 12 mois.

Les patients inclus étaient âgés de plus de 12 ans, dont seulement 2 patients entre 12 et 14 ans tous les deux dans le groupe PAS + ISN. La gravité de la maladie a été évaluée sur l'état général, le poids, la VS, l'existence de cavités à la radio, l'étendue des lésions radiologiques. Ces critères étaient homogènes entre les 4 groupes sauf la fréquence des cavernes tuberculeuses, moins fréquentes dans le groupe PAS + ISN que dans les 3 autres.

Sur le plan statistique, la publication ne précise ni les calculs qui ont été effectués ni les valeurs du p de manière systématique.

Le critère principal n'était pas défini.

Parmi les résultats à 12 mois, les résultats de la comparaison entre le groupe PAS + ISN et le groupe ISN2 utilisant la dose d'isoniazide correspondante de 400 mg, sont les suivants :

- aucune différence significative n'a été constatée en termes de mortalité.
- 85% des patients du groupe PAS + ISN et 62% du groupe ISN2 étaient radiologiquement améliorés.
- Les cultures de crachats étaient négatives chez 90% des patients du groupe PAS + ISN et 51% du groupe ISN2.
- 86% des patients du groupe PAS + ISN avaient des souches sensibles à l'isoniazide versus 44% du groupe ISN2 ( $p < 0,01$ ).

En conclusion, cette étude a permis à l'époque de démontrer la plus grande efficacité de l'association PAS / isoniazide par rapport à l'isoniazide seul, en termes radiologique, bactériologique et sur l'apparition de résistance.

### 8.1.3 Autres essais cliniques

D'autres essais cliniques ont été réalisés avec le PAS avant qu'il ne tombe en désuétude. Dans ces essais, le PAS est associé de manière variée à d'autres antituberculeux. Ils confirment l'efficacité d'une association contenant le PAS et n'apportent rien de plus que les 2 essais<sup>4,5</sup> présentés ci-dessus. Ils sont présentés pour information dans le tableau de l'annexe 1.

Aucune étude d'efficacité clinique n'a été menée chez l'enfant. Seuls, quelques cas d'enfants de plus de 12 ans ont été inclus dans les études.

## 08.2 Données de prescription : la cohorte d'ATU

Une ATU de cohorte a été obtenue en février 2011 chez l'adulte.

Entre mai 2011 et décembre 2013, 231 patients ont été inclus dans cette cohorte à raison d'environ 70 cas par an. Les patients inclus sont des hommes dans 68% des cas, l'âge médian est de 36 ans, la pathologie était uniquement pulmonaire dans 82% des cas.

La dose de GRANUPAS utilisée a été de 12 g par jour dans 52 % des cas (dose recommandée), elle a été inférieure dans les autres cas. La durée moyenne du traitement est de 1 an.

<sup>5</sup> Tuberculosis Chemotherapy Centre, A Concurrent Comparison of Isoniazid plus PAS with Three Regimens of Isoniazid Alone in the Domiciliary Treatment of Pulmonary Tuberculosis in South India. Bull. WHO 1960

Tous les patients inclus dans la cohorte étaient résistants à l'isoniazide ainsi qu'à la rifampicine, sauf dans 7 cas où ils étaient résistants à l'un des deux médicaments et intolérants à l'autre. Par ailleurs, une résistance ou une intolérance à au moins un autre médicament antituberculeux a été signalée dans 146 cas (63%).

Deux cas de résistance à l'acide para-aminosalicylique ont été retrouvés, alors que 57 patients étaient résistants à au moins l'un des 3 autres antituberculeux du groupe IV (Cf chapitre 05) à savoir l'éthionamide, la cyclosérine ou le linézolide.

Les prescriptions ont été associées à d'autres antituberculeux selon les préconisations de l'AMM.

Les associations les plus fréquentes ont été :

GRANUPAS + amikacine + moxifloxacine	108 patients
GRANUPAS + amikacine + moxifloxacine + linézolide	54 patients
GRANUPAS + amikacine + moxifloxacine + linézolide + cyclosérine	36 patients

## 08.3 Tolérance/Effets indésirables

### 8.3.1 Données de tolérance ancienne avec le PAS

Entre 1946 et les années 60, la tuberculose était fréquente et le PAS largement utilisé en association avec l'isoniazide et la streptomycine afin de diminuer les résistances. Le profil des effets indésirables du PAS était connu avec en premier lieu des effets gastro intestinaux fréquents et parfois intenses (nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominales..). C'est pourquoi différentes préparations ont été développées dans l'objectif de réduire ces effets gastro-intestinaux.

Dans les 2 essais cliniques présentés ci-dessus<sup>4,5</sup> les principaux effets ont également été nausées, diarrhées vomissements ainsi que rash et prurit. Dans l'essai du MRC de 1950, les effets gastro-intestinaux étaient retrouvés entre 51% et 58% dans les groupes recevant le PAS. Ils n'ont pas été chiffrés dans l'étude du centre de traitement de la tuberculose de Madras de 1960.

Lors de son utilisation, des cas d'atteintes hépatiques plus ou moins importantes (hépatite, cytolysse) ont été rapportées, aucun décès n'a été signalé en raison d'un effet indésirable.

La forme granulé gastro-résistante de GRANUPAS a été développée dans l'objectif de ralentir la libération du PAS et sa dégradation en méta-aminophénol qui serait responsable des effets gastro-intestinaux.

Le laboratoire a fourni des études de tolérance chez le volontaire sain avec GRANUPAS qui retrouvent ces effets gastro-intestinaux sans qu'il soit possible de comparer directement leur intensité par rapport aux effets provoqués par les anciennes formulations de PAS.

### 8.3.2 Données récentes avec GRANUPAS

D'après le RCP, l'analyse de l'ensemble des études disponibles réalisées avec GRANUPAS a montré des effets gastro-intestinaux dans 26% des cas (nausées, vomissements, diarrhées, douleur abdominales, ballonnement...), des réactions d'hypersensibilité cutanée dans 6,3% des cas, des effets du système nerveux dans 6,1% des cas (vertiges, céphalées, étourdissements, anomalies visuelles, neuropathies périphériques, douleurs tendineuses) et des anomalies hépatiques dans 2,1% des cas (cytolysse, diminution du TP, augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases plasmatiques).

Parmi les 231 patients inclus dans l'ATU, il y a eu 15 arrêts de traitement pour effets indésirables. Ces effets ne sont pas tous attribués à GRANUPAS. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé au cours de ce suivi.

Pour les patients dont l'arrêt de traitement et son motif ont été communiqués, les motifs d'arrêt de traitement ont été les suivants :

Tableau 1 : Motifs d'arrêt du traitement

<b>Motifs</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Guérison	16	29
Effet secondaire	15	27
Manque d'efficacité	4	7
Choix du patient	3	5
Perdu de vue	5	9
Décès	0	0
Non spécifié	12	22
Total	55	100.0

Il est difficile d'analyser les motifs d'arrêt de traitement, que ce soit en termes de tolérance ou d'efficacité, car GRANUPAS a été utilisé en association à d'autres antituberculeux dans une cohorte non comparative et rien ne permet de connaître le rôle de chacun des médicaments.

### 8.3.3 Données chez l'enfant

En France entre 2011 et 2013, 11 enfants ont reçu ce médicament dans le cadre d'une ATU nominative. Aucun événement indésirable n'a été signalé.

## 08.4 Résumé & discussion

L'efficacité de GRANUPAS repose essentiellement sur une expérience ancienne :

- Une utilisation importante de l'acide aminosalicylique entre 1946 et les années 60 au cours desquelles le médicament a été progressivement abandonné en raison de l'apparition de traitement plus efficaces.
- Principalement deux essais cliniques publiés en 1950 et 1960, qui ont permis, avec les requis méthodologiques de l'époque, de montrer l'efficacité du PAS par rapport à l'absence de traitement, l'intérêt d'associer le PAS à un autre antituberculeux et l'intérêt de cette association pour diminuer l'apparition de résistance.

Ces 2 essais ont été conduits sur des tuberculoses pulmonaires, sur des patients n'ayant pas de résistances aux antituberculeux, avec une durée de traitement de 3 mois et de 6 mois. Ces études n'entrent pas dans les exigences méthodologiques actuelles.

Il n'existe pas d'essai clinique démontrant l'efficacité de GRANUPAS dans son indication actuelle de la tuberculose multi-résistante, en association à au moins 4 médicaments antituberculeux et une durée de traitement d'au moins 18 mois.

Par ailleurs, il existe une cohorte française non comparative de 231 patients suivis dans le cadre d'une ATU de cohorte au cours de laquelle GRANUPAS a été utilisé en association à au moins 2 autres antituberculeux. Dans 63% des cas les souches étaient résistantes à au moins un autre médicament antituberculeux que la rifampicine et l'isoniazide, 55 patients sur 231 avait arrêté le traitement, mais les motifs d'arrêt ne sont pas interprétables en terme d'efficacité ou de tolérance. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. La commission regrette que les données de la cohorte d'ATU n'aient pas été mieux exploitées.

En termes de tolérance, les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominales, ballonnement qui peuvent parfois être importants. La formulation gastro-résistante actuelle est conçue pour être mieux tolérée mais les effets persistent sans que l'on sache si leur intensité a diminué. Des cytolyses et des perturbations biologiques ont été

observées. Aucun effet indésirable grave n'a été observé ni dans le passé, ni dans l'utilisation plus restreinte actuelle.

L'expérience clinique chez l'enfant est limitée à quelques cas dans les études anciennes et à 11 cas en ATU nominative chez lesquels aucun effets indésirables n'a été attribué à GRANUPAS.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Le traitement de la tuberculose MDR (comprenant les XDR), est précisé par l'OMS<sup>2</sup> en fonction du niveau de résistance détectée sur l'antibiogramme ou suspecté. Celui-ci varie en fonction du pays, de la prise en charge habituelle de la tuberculose dans ce pays et du traitement déjà reçu par le patient.

Le PAS est anti antituberculeux bactériostatique, il a l'intérêt de limiter l'apparition de résistance aux antituberculeux bactéricides auxquels il est associé.

En Europe, le PAS est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose multi-résistante chez les adultes et la population pédiatrique âgée de 28 jours et plus, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

► La tuberculose multi-résistante MDR, est une maladie rare en France, fréquemment mortelle. Sa fréquence, stable en France, est en forte augmentation dans le monde.

► Cette spécialité entre dans le cadre traitement curatif.

► La tolérance de GRANUPAS est bonne malgré de fréquentes nausées, vomissements, diarrhée..., mais la preuve de son efficacité repose essentiellement sur des données anciennes ne correspondant pas à l'indication actuelle. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est modéré.

► Il n'existe pas d'alternative disponible ayant l'AMM disponible en France dans la tuberculose multi-résistante, cependant d'autres produits, en ATU ou utilisés hors AMM peuvent être utilisés.

► Cette spécialité est un traitement de deuxième intention de la tuberculose multi-résistante

► Intérêt de santé publique attendu :

En France, le poids représenté par la tuberculose est faible à modéré, représentant, selon l'OMS (données 2004), 4 pour 100 000 DALYs standardisés sur l'âge, la tuberculose étant classée en Europe (OMS projection 2010) à la 107ème place seulement des causes de DALYs. Celui porté par la tuberculose multi-résistante reste faible, compte tenu de l'effectif restreint de patients concernés en France.

En France, bien que le nombre de cas de tuberculose diminue progressivement depuis les années 70, il reste élevé dans certaines régions et pour certains groupes de population. Aussi,

la lutte contre la tuberculose reste une priorité de Santé publique, inscrite dans le Programme national de lutte contre la tuberculose 2007-2009, élaboré dans le contexte de la loi de santé publique de 2004 et de ses 100 objectifs.

Au vu des données disponibles (données issues d'essais très anciens, ne répondant plus aux standards actuels et données de l'ATU de cohorte non comparatives), l'impact de GRANUPAS sur la morbi-mortalité des patients traités ne peut être quantifié. L'impact sur la qualité de vie n'a pas été documenté. Il n'est pas attendu d'impact de GRANUPAS sur l'organisation des soins.

La transposabilité des données des études à la pratique actuelle est mauvaise.

GRANUPAS représente une réponse partielle au besoin de santé publique identifié, par une meilleure prise en charge de certains patients présentant une tuberculose multirésistante.

Cependant, du fait notamment du très faible nombre de patients concernés, il n'est pas attendu d'impact de GRANUPAS sur la santé publique dans cette indication.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GRANUPAS est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de GRANUPAS sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose multi-résistante chez les adultes et la population pédiatrique âgée de 28 jours et plus, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance » et aux posologies de l'AMM.**

## **010.2** Amélioration du Service Médical Rendu

**En raison du besoin important mais d'une efficacité mal démontrée dans le traitement de la tuberculose multi-résistante, GRANUPAS (acide para-aminosalicylique), en association avec d'autres antituberculeux, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), dans la stratégie de prise en charge de ces patients.**

## **010.3** Population cible

En France<sup>6</sup>, la fréquence de la tuberculose multi-résistante au sein d'une population ayant déjà reçu un traitement antituberculeux est de 9 %. Elle est de 1% dans la population tuberculeuse non traitée. En 2008-2009, le nombre de cas était de l'ordre de 50 tuberculoses MDR par an et 0 à 4 tuberculoses XDR par an.

En France, entre 2011 et 2013, l'inclusion des patients inclus dans l'ATU de cohorte a été stable chaque année, comprise entre 70 à 80 patients. Cependant, le nombre de tuberculose MDR dans le monde est en augmentation et une augmentation du nombre de cas en France est possible.

La population cible est donc au minimum de 70 à 80 patients par an.

---

<sup>6</sup> Veziris N, La résistance aux antituberculeux en France en 2009-2010, BEH 24-25, 12 juin 2012 [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)

**ANNEXE 1**  
**Résumé des résultats des études d'efficacité des essais cliniques (d'après EMA<sup>7</sup>)**

Auteur référence	Nombre de patients évaluables	Objectif	Méthode	Résultats
Selkon <sup>8</sup> Inde	Cf essai pivot Madras	Evaluer l'émergence et le degré des résistances à l'ISN	Analyse a posteriori de l'essai clinique de madras de 1960 Uniquement groupe PAS + ISN vs ISN monothérapie	Souches résistantes 16 dans le groupe PAS+ISN vs 57 dans le groupe ISN monothérapie
Lotte A <sup>9</sup> Inde	150 patients  ISN+STP 79 ISN +PAS : 71	Evaluer un traitement continu vs intermittent	Prise en charge strictement surveillée vs non surveillée Administration 3 fois par semaines vs tous les jours de ISN 650mg + STP 1g IM vs ISN 200mg + PAS 0,2-0,3 g/kg/j ou 10g par jour Durée 12 mois	Comparaisons multiples non utilisables pour l'analyse de l'efficacité
Dawson <sup>10</sup> Inde	220 patients  ISN + PAS : 72 ISN + TATZ : 77 ISN + PAS (2 étapes) : 71	Evaluer les différentes associations en traitement ambulatoire	ISN 4,5mg/kg/j +PAS 0,22 mg/kg/j vs ISN 6,9 mg/kg/j +TATZ 3,4 mg/kg/j vs ISN 5,5 mg/kg/j + PAS 1,7 mg/kg/j Pendant 6 mois suivi de ISN 6,78 mg/kg/j Durée 12 mois	Comparaisons multiples non utilisables pour l'analyse de l'efficacité
Dawson <sup>11</sup> Inde	193 patients  Ambulatoires : 96 Sanatorium : 97	Comparer des patients hospitalisés vs ambulatoires pendant 5 ans	ISN 0,2-0,3 g/kg + PAS 4-6mg/kg/j pendant 12 mois Ensuite ISN 4-6 mg/kg/j vs placebo	Efficacité à 12 mois entre 73% et 86%

<sup>7</sup> EMA, Assessment report, GRANUPAS, 26 novembre 2013 www.ema.europa.eu

<sup>8</sup> Selkon JB, Tuberculosis Chemotherapy centre Madras Bull Wld Hlth Org. 1964; 31: 273-94

<sup>9</sup> Lotte A, A concurrent comparison of intermittent (twice-weekly) isoniazid plus streptomycin and daily isoniazid plus PAS in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis; Tuberculosis Chemotherapy centre, Madras. Bull Wld Hlth Org. 1964; 31: 247-271

<sup>10</sup> Dawson JJ. Isoniazid plus thioacetazone compared with two regimens of isoniazid plus PAS in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis in South Indian patients. Chemotherapy centre Madras. Bull Wld Hlth Org. 1966; 34: 483-15

<sup>11</sup> Dawson JJ. A 5-year study of patients with pulmonary tuberculosis in a concurrent comparison of home and sanatorium treatment for one year with isoniazid plus PAS. Chemotherapy centre Madras Bull World Health Organ. 1966;34(4):533-51.

Ramakrishnan <sup>12</sup> 1969 Inde	119 patients ISN + STP : 66 ISN + PAS : 53	Comparer l'efficacité de 2 protocoles de traitement pendant 4 ans	ISN forte dose 12,5mg/kg/j + STP 1g IM 2 fois /sem vs ISN 4,4mg/kg/j + PAS 0,22g/kg/j pendant 12 mois Ensuite ISN 400 mg pendant 12 mois ou 300mg pendant 6 mois vs placebo	ISN + STP : 8 échecs du traitement/ 3 nouveaux traitements ISN + PAS : 8 échecs/ 5 nouveaux traitements/ 1 décès
Tuberculosis Chemotherapy centre Madras <sup>13</sup> Inde	415 patients (359 analysés)  ISN + STP: 181 vs. ISN + STP + PAS: 178	Comparer 2 associations de traitement ISN + STP 1g ou ISN + STP 0,75 vs ISN + STP1g + PAS ou ISN + STP 0,75 +PAS	ISN 400 mg/j pendant 1 mois suivi par 13-17 mg/kg/j par sem + STP 1g/jour (ou 0,75 g/j)  vs la même combinaison associée au PAS 6g/j  Durée 12 mois	Réponse bactériologique : Traitements équivalents avec 85% de réponse favorable vs 87% Réponse clinique : ISN + STP : 2 décès et 4 aggravations radiologiques ISN + STP + PAS: aucun décès ni aggravation Résistance ISN : 8% vs 5%
British Medical Research Council <sup>14</sup> UK	481 patients (412 analysés)  ISN + STP + PAS : 109 ISN+STP+EMB : 97 ISN+STP+RMP : 103 ISN + STP + PAS suivi par dose élevée ISN + STP: 103	Evaluer l'efficacité de 4 schémas posologiques différents	ISN + STP + PAS 12g/j ISN+STP+EMB ISN+STP+RMP ISN + STP + PAS suivi par dose élevée ISN + STP  Durée de la triple association : 3 mois Traitement complémentaire 9 mois	La vitesse d'élimination des BAAR dans les crachats était équivalente dans les 4 groupes et significativement plus élevée dans le groupe RFP.  A 12 mois 96% des patients traités par PAS avaient une réponse bactériologique favorable.
Tuberculosis Chemotherapy centre Madras <sup>15</sup> Inde	247 patients (173 analysés) ISN + PAS 2 fois par semaine : 122 (90 analysés) ISN + PAS tous les jours : 125 (83 analysés)	Comparer un traitement strictement surveillé à un traitement auto-administré	STP 1g/j + ISN 400mg/j + PAS 6g/j pendant 2 semaines : puis randomisation - soit ISN 15 mg/kg/j + PAS 0,2g/kg 2 fois par semaine - soit ISN 4,7 mg/kg/j + PAS tous les jours : 0,2g/kg/j	Efficacité équivalente à 12 mois 88% vs 87% avait une réponse bactériologique favorable

PAS : acide para-aminosalicylique sodique/ STP : streptomycine/ ISN: isoniazide/ TATZ : thioacétazone/ EMB : ethambutol/ RMP : rifampicine/  
BAAR : bacilles acido-alcool-résistants

<sup>12</sup> Ramakrishnan CV. A four-year follow-up of patients with quiescent pulmonary tuberculosis at the end of a year of chemotherapy with twice-weekly isoniazid plus streptomycin or daily isoniazid plus pas Tubercle. 1969 Jun;50(2):115-24

<sup>13</sup> Chemotherapy centre Madras A controlled comparison of two fully supervised once-weekly regimens in the treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis. Tubercle. 1973 54(1):23-45.

<sup>14</sup> Co-operative controlled trial of a standard regimen of streptomycin, PAS and isoniazid and three alternative regimens of chemotherapy in Britain. A report from the British Medical Research Council. Tubercle. 1973 54:99-129.

<sup>15</sup> Tuberculosis Chemotherapy centre Madras. Controlled comparison of oral twice-weekly and oral daily isoniazid plus PAS in newly diagnosed pulmonary tuberculosis. Br Med J. 1973 7; 2:7-11