



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 avril 2021

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. ARIKAYCE LIPOSOMAL – Inscription

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Je fais entrer tout le monde. Il n’y a pas de déport pour ce dossier.

(Les représentants de l’industriel rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Messieurs Dames d’INSMED FRANCE. Merci d’accepter notre retard et de passer un petit moment avec nous pour la discussion sur ARIKAYCE LIPOSOMAL. Nous allons d’abord écouter notre chef de projet. Ensuite, nous vous écouterons pendant quinze minutes avant d’avoir dix minutes de discussion avec la CT.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous avez examiné le 2 mars dernier la demande d’inscription sur la liste des collectivités de la spécialité ARIKAYCE LIPOSOMAL, ou Amikacine, dosée à 590 milligrammes sous forme de dispersion pour inhalation par nébuliseur, indiquée dans le traitement des infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses causées par le mycobacterium avium complex chez l’adulte dont les options de traitement sont limitées et qui ne présente pas de mucoviscidose.

Vous avez octroyé à la spécialité ARIKAYCE LIPOSOMAL un SMR important, une absence d’intérêt de santé publique et une ASMR IV dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d’une infection pulmonaire à MAC, pour lesquels les options thérapeutiques sont limitées et n’ayant pas de mucoviscidose, comme tenu :

- du besoin médical important identifié de disposer d’options thérapeutiques supplémentaires dans les situations où les options thérapeutiques sont limitées afin d’éviter l’impasse thérapeutique ;
- de la démonstration de la supériorité de l’Amikacine liposomale en association à une multithérapie antibiotique composée de trois antibiotiques en moyenne par rapport à une multithérapie antibiotique seule en termes de négativation des cultures à 6 mois (29 % versus 9%, avec un odd ratio de 4,2) ;
- de négativations durables jusqu’à 12 mois de traitement et 3 mois après l’arrêt du traitement (16 % versus 0 %) chez les patients préalablement en échec d’une multithérapie antibiotique ;

mais tenant compte :

- d’un impact sur la morbimortalité et sur la qualité de vie difficilement appréciable à partir des données limitées disponibles et du faible recul attestant d’un bénéfice clinique ;
- d’un profil de tolérance marqué par une toxicité oto-cochléaire et pulmonaire qui pourrait être potentiellement liée à une exposition chronique de l’Amikacine nébulisée ;
- d’une proportion d’événements indésirables de type respiratoire conduisant à l’arrêt de l’Amikacine liposomale non négligeable, pour environ 30 % des patients.

Le laboratoire a donc sollicité une audition accompagnée d'observations écrites portant sur une revalorisation de l'ASMR et de l'ISP. À présent, je cède la parole au laboratoire.

Yves Le Vaillant.- Merci. Monsieur le Président, Madame la Vice-Présidente, Monsieur le Vice-Président, Mesdames, Messieurs, merci de nous recevoir aujourd'hui pour l'audition d'ARIKAYCE LIPOSOMAL. Je me nomme Yves Le Vaillant, j'occupe la fonction de Directeur général d'INSMED France et je suis accompagné du Docteur Nara Gourbanova, Directeur médical d'INSMED France et du Professeur Nicolas Veziris, responsable du Centre national de référence des mycobactéries.

Je ne vais pas reprendre le résumé du projet d'avis, qui a été parfaitement décrit. Je vais directement exposer notre demande. Nous sollicitons une ASMR de niveau II sur les arguments suivants, qui seront exposés par le Professeur Veziris :

- la gravité de la maladie et son impact sur la mortalité ;
- la description de l'étude CONVERT et de ses résultats en termes d'efficacité et de tolérance ;
- l'intérêt clinique important que représente ARIKAYCE LIPOSOMAL chez des patients en impasse thérapeutique.

Je passe tout de suite la parole au Professeur Veziris.

Nicolas Veziris.- Bonjour à tous. Je m'appelle Nicolas Veziris, je suis chef du service de bactériologie de l'hôpital Saint-Antoine à Paris. Je suis membre depuis de très nombreuses années du Centre national de référence des mycobactéries. Je suis pneumologue de formation, donc je m'occupe beaucoup de toutes ces choses, et je garde une consultation où je m'occupe beaucoup de mycobactérioses. L'année dernière j'avais compté, j'avais vu 56 patients avec une infection pulmonaire à mycobacterium avium complex, 34 étaient sous traitement. Je vous ai listé mes liens d'intérêt.

Pour rappel ou information, les infections à mycobactéries non tuberculeuses sont principalement dues à mycobacterium avium complex. C'est un pathogène opportuniste qui touche principalement le poumon. Cela touche une population globalement fragile avec un certain nombre de comorbidités pulmonaires, bronchectasie, BPCO, etc. Ce sont des tableaux d'altération de l'état général.

Cela peut survenir aussi chez des patients sans facteur prédisposant. J'en dirai un petit mot après. Pour les gens qui connaissent un peu, cela a un peu une réputation de maladie bénigne. Dans mon opinion, c'est un peu une fausse réputation et je pense que cette fausse réputation est liée au fait que l'on mélange là-dedans des torchons et des serviettes. C'est-à-dire qu'il y a là-dedans des gens qui ont quelques prélèvements positifs mais qui ne sont pas vraiment malades, et des gens qui ont les vrais critères d'infection, avec les symptômes, la radiologie et plusieurs prélèvements positifs, et qui sont vraiment malades. Ils ont une maladie pulmonaire chronique avec une infection pulmonaire chronique et une aggravation progressive qui peut mal se terminer. C'est ce que je vous montre sur cette image.

Le texte qui est en haut à gauche est assez intéressant. C'est un article qui a trente ans. Il est de 1989. C'est la première description d'une infection à mycobacterium avium complex chez

des patientes qui n'avaient pas de facteur prédisposant. Chez ces dames qui n'avaient pas de facteur prédisposant, il y avait 20 % de décès dans cette série de cas. Vous voyez, c'est une analyse française du système national des données de santé sur 8 ans. Il y avait très clairement une surmortalité. Vous voyez 69,9 % contre 91 % de survie à 8 ans chez des témoins appariés pour l'âge, le sexe, etc.

Je dois vous dire que cela correspond tout à fait à ma pratique. J'étais un peu parti là-dedans la fleur au fusil en me disant que cela se guérissait très bien et ce n'est pas tout à fait vrai. Il y a vraiment des cas d'infection chronique dont on n'arrive pas à sortir les patients, et où cela ne se termine pas bien.

Sur la prise en charge, globalement cela a un peu évolué depuis l'année dernière puis ou avant il y avait une attitude chez certaines patientes qui pouvait être du « wait and see ». C'est-à-dire que si l'atteinte n'est pas très importante, on peut peut-être se retenir de les traiter. Les recommandations de l'année dernière, qui sont des recommandations des sociétés pneumologiques et infectiologiques nord-européennes et américaines, disent plutôt qu'il faut vraiment proposer les traitements à tous les patients qui ont des critères d'infection.

Le traitement n'a pas changé depuis 20 ou 30 ans. C'est de la Clarithromycine ou de l'Azithromycine plus de l'Ethambutol plus de la Rifampicine ou de la Rifabutine. On traite classiquement 1 an après négativation des cultures. Le traitement, qui est le « gold standard », même si je n'ose pas trop utiliser ce mot, montre quand même 40 % d'échecs. Ce n'est vraiment pas formidable.

Les premières études disaient plutôt 80 %, mais c'était vraiment les premières études. Depuis, en vraie vie, c'est beaucoup plus 60 %. Ce sont les chiffres d'une méta-analyse et c'est vraiment ma sensation quotidienne. Que se passe-t-il quand le traitement n'a pas marché, quand on est dans les 40 % d'échecs ? Avec mon statut un peu de recours, les gens viennent me voir pour cela.

Jusqu'à l'année dernière je proposais des choses diverses qui étaient basées sur mon expérience et ma connaissance de la littérature, mais ce sont des choses qui n'étaient pas vraiment prouvées. Il y avait des preuves in vitro, mais pas d'étude clinique. Depuis l'année dernière, il y a l'ARIKAYCE qui a été incluse dans les recommandations des sociétés savantes que je vous ai listées tout à l'heure.

Nous vous avons rappelé tout à l'heure l'essai CONVERT. Juste pour votre information, c'était le premier essai randomisé dans cette pathologie. Je dirais que de ce point de vue, cela nous fait un tout petit peu sortir de l'obscurité, avec quelque chose où nous avons de bonnes preuves. C'était des patientes et des patients, mais principalement des femmes, qui étaient en échec de traitement. C'est défini par au moins 6 mois de traitement avec toujours des cultures positives des expectorations à mycobactéries. Soit on leur ajoutait l'ARIKAYCE, soit ils restaient avec leur traitement habituel.

Le critère FDA portait sur ce qu'ils devenaient à 6 mois. Il y avait 29 % de culture négative dans le bras ARIKAYCE contre 9 % dans le bras contrôle. Le critère européen, c'était plus les conversions durables, pérennes, et là il y en avait 16 % dans le bras ARIKAYCE contre 0 % dans le bras contrôle. Il est assez logique qu'il y en ait 0 dans le bras contrôle puisque ce sont des

patients qui étaient en échec. Cela a permis d'augmenter le pourcentage de patients qui sont négatifs en culture parmi ces patients en échec.

Sur la question de l'intérêt de la négativation des cultures comme end point de ce type de travail, je crois que je ne vais rien vous apprendre, c'est très classique en infectiologie. Cela a été mesuré de façon sérieuse dans cette étude, puisqu'en mycobactériologie il est important de répéter les prélèvements dans le temps pour être sûr de ce que l'on dit puisqu'un prélèvement unique n'est souvent pas très pertinent. Là, il y a eu trois prélèvements à un mois d'intervalle, c'était bien et c'était sérieux.

Je dirais que la guérison microbiologique, c'est vraiment l'arrêt de l'évolution de l'infection. C'est vraiment ce que l'on recherche. Si je vois une étude sur un traitement de mycobactérioses où les critères sont purement cliniques et où il n'y a pas la preuve que la mycobactérie est éradiquée, je suis embêté. Ces patients, ce sont des patients que nous arrivons à vraiment sortir de ce cercle vicieux d'aggravation grâce à la négativation des cultures. Cela me paraît vraiment être le critère important.

D'ailleurs, quand on regarde, c'est ce qui est écrit en bas, chez les patients pour qui on arrive à avoir une négativation des cultures, on réduit le risque de mortalité. C'est ce qui est montré dans une étude. On vous montre 45 % à 2 ans versus 0 % chez des patients qui avaient un tableau assez sévère dans cette étude. Je ne peux pas vous dire si cela correspond à la vraie vie. Je suis assez vieux pour avoir vu plusieurs patients décéder de leur infection à mycobactériose. C'était chaque fois des évolutions sur plusieurs années où l'on n'avait pas réussi à les négativer. Celles que nous avons négativées, je ne les vois plus en consultation, elles sont sorties du circuit médical.

Concernant les effets indésirables, il y a incontestablement des effets indésirables respiratoires avec l'ARIKAYCE. Ce sont ceux qui sont listés ici. Ce que j'ai vu, c'est surtout la toux et la dysphonie, pas beaucoup la dyspnée. Ce n'est pas un truc d'accumulation. C'est vraiment quelque chose que l'on voit au début. C'est montré dans l'étude. Ce n'est quand même globalement pas très grave. Il n'y avait pas de différence d'effets secondaires graves entre les deux bras. Les arrêts définitifs dans CONVERT concernaient 11 % des patients contre 30 % pour les arrêts temporaires. Cela correspond à ma vraie vie.

Je n'ai pas prescrit de l'ARIKAYCE à des centaines de patients, mais j'en ai quand même prescrit à quelques patients. Ce sont des effets secondaires qui existent, mais il faut vraiment accompagner les patients, les informer, et il faut aussi informer les docteurs, bien sûr, moyennant quoi je pense que c'est vraiment gérable. On leur donne éventuellement un petit bronchodilatateur à prendre autour de leur aérosolisation, parce que cela va réduire un peu la toux, qui est principalement au moment de l'aérosol. On les prévient de l'éventuelle dysphonie. Je pense que c'est vraiment quelque chose qui est accompagnable, et il faut vraiment bien former les patients.

Pour ce qui est des effets secondaires oto-cochléaires, puisque c'est quelque chose que l'on craint avec de l'Amikacine, dans CONVERT il n'y avait pas de différence sur l'hypoacousie. Il n'y avait pas plus d'hypoacousies dans le bras ARIKAYCE. En revanche, il y avait plus d'acouphènes, 7,6 % contre 0,9 %. C'était donc plus même si cela ne restait pas énorme. Il y avait très peu d'arrêts de traitement, dont aucun dû aux acouphènes. Pour le coup, je ne l'ai

jamais vu. Je n'ai vu aucun patient avec des acouphènes. J'ai même été un peu surpris quand j'ai revu ce truc qui m'avait un peu échappé dans CONVERT. Autant j'ai vu des dysphonies, autant je n'ai pas vu d'acouphènes. En même temps, 7 % ce n'est quand même pas très fréquent.

Pour résumer, nous parlons des 40 % des patients qui ont une infection pulmonaire à mycobacterium avium complex et qui sont en impasse thérapeutique, et donc avec un risque de surmortalité. C'est une étude de vraiment bonne qualité méthodologique, il n'y a rien à dire. Je dirais que de façon un peu pratique, dans la vraie vie, pour 16 % des patients cela permet d'avoir une négativation durable des cultures. Ce sont donc des patients que nous sortons de cette espèce de cercle vicieux d'aggravation pulmonaire. Cela me paraît vraiment être un progrès important pour ces patients. Cela me paraît incontestable ?

Il y a des petits problèmes de tolérance respiratoires. Ils sont vraiment incontestables mais je pense qu'ils sont vraiment gérables. Il faut accompagner les patients, leur expliquer que cela peut arriver, avec des petits trucs.

Voilà ce que j'avais à dire. Je repasse la parole à Yves Le Vaillant.

Yves Le Vaillant.- Compte tenu des éléments présentés par le Professeur Veziris, compte tenu aussi de la reconnaissance par la commission d'un besoin médical important, nous sollicitons une ASMR III dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'une infection pulmonaire à MAC pour lesquels les options thérapeutiques sont limitées et n'ayant pas de mucoviscidose. Je vous remercie de votre attention et nous sommes prêts à répondre à vos questions.

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons des questions. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. Cela n'a rien à voir avec cette audition mais je voulais saluer Monsieur Veziris en tant que pneumologue, car il a toujours donné des avis dans les mycobactéries atypiques pour les pneumologues des hôpitaux généraux extrêmement bienvenus, et merci pour votre disponibilité. Ceci étant dit, je voudrais revenir sur la question qui est discutée aujourd'hui. Elle est la suivante. Pourquoi avons-nous mis une ASMR IV et non pas III ? C'est parce que l'éradication microbiologique ne se traduit pas par une conséquence sur la morbidité qui a été prouvée.

Dans votre présentation, dans la diapositive 7, vous faites allusion à une publication de l'American Review de 2006. Dans cette publication, les gens qui ont négativé faisaient partie d'un groupe où ils ont tous eu une intervention chirurgicale avec une résection de tissu chirurgical. En fait, on ne peut pas savoir si la survie est liée à la résection, à la négativation ou au fait qu'ils étaient en suffisamment bon état physiologique pour supporter une résection chirurgicale. Je pense qu'aujourd'hui, nous ne pouvons pas établir une bijection entre éradication de la mycobactérie atypique et survie. Personnellement, je pense qu'il n'y a pas plus d'arguments aujourd'hui qu'auparavant pour une traduction en termes de morbidité qu'auparavant. Je le regrette mais c'est comme cela.

Nicolas Veziris.- Je vais juste faire un petit commentaire là-dessus. Ce qui est évident dans ce que vous dites, c'est que nous n'avons globalement pas une science d'extrêmement bonne

qualité sur les mycobactérioses. Je vous l'ai dit, c'était un peu le premier randomisé avec les bonnes qualités méthodologiques, mais globalement avant nous n'avions pas cela, donc effectivement il y a tout ce que vous venez de citer. C'est très typique de la littérature sur les mycobactérioses.

Après, le seul truc que je peux vous dire pour aller un tout petit peu dans l'autre sens mais qui n'est pas du tout de la méthodologie, c'est que les patients que j'ai vu décéder, et malheureusement j'en ai vu, étaient typiquement des patients qui étaient dans une infection chronique que nous n'avions pas du tout réussi à éradiquer. J'ai vu quasiment des foyers purulents du poumon avec des aggravations très progressives de trucs qui devenaient incontrôlables. Je les ai vus. Je suis donc assez convaincu que si j'avais réussi à interrompre ce cercle vicieux, j'aurais évité de les amener là. C'est mon avis de pratique, ce n'est pas autre chose.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai une question très naïve. Quel est le rationnel de l'Amikacine liposomale versus par exemple une Amikacinémie qui serait nébulisée, non liposomale ? Avons-nous des data ?

Nicolas Veziris.- Je peux faire une réponse. Je ne suis pas le laboratoire pharmaceutique mais je connais un peu ces choses-là. Je laisserai peut-être compléter. Le fait de faire des aérosols, ce n'est pas compliqué, c'est une ampoule d'Amikacine, je pense que plein de gens l'ont fait et continuent peut-être à le faire, je ne sais pas très bien. Du peu que je connais sur les antibiotiques aérosolisés, quand on fait cela l'essentiel de l'Amikacine se dépose dans la tuyauterie. On fait un très beau traitement de la tuyauterie, il y en a un peu qui doit descendre dans le poumon, mais ce n'est pas énorme. Globalement, l'Amikacine n'est pas le premier médicament à liposomes. Je pense que vous en connaissez d'autres. L'idée des liposomes est d'avoir quelque chose qui arrive jusqu'aux macrophages, jusqu'à l'alvéole, etc., et pour autant que je l'ai compris — mais c'est peut-être à quelqu'un d'autre de le dire — le développement est celui-ci, c'est-à-dire que c'est ce qui permet de passer du fait de le faire mais sans que cela ne serve à grand-chose à avoir un vrai médicament. Je laisse les gens répondre.

Nara Gourbanova. Je peux éventuellement compléter cette réponse en ajoutant que l'intérêt d'une forme liposomale est bien la pénétration dans les macrophages, qui sont des cellules infectées par cette bactérie. Cela améliore l'apport de l'agent actif vers la bactérie cible que l'on cherche à traiter.

Pierre Cochat, le Président.- Ok.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Est-ce quelque chose qui a été démontré ? Y a-t-il des études pharmacologiques versus la forme non liposomale ou est-ce un effet putatif sur des concepts ?

Nara Gourbanova.- Les études comparatives entre l'Amikacine liposomale et d'autres formes d'Amikacine n'ont pas été faites, puisque de base nous sommes partis du principe qu'une forme liposomale aura une meilleure pénétration à travers n'importe quelle membrane cellulaire, qui comme on le sait est faite de lipide et de protéine. Le deuxième intérêt de cette

forme liposomale, notamment administrée par nébulisation, est la diminution de l'exposition systémique par rapport à l'Amikacine parentérale, en l'occurrence.

Avec l'Amikacine simple nébulisée, il n'y a pas eu d'étude particulièrement concluante faite sur un plan méthodologique similaire à une étude clinique telle que la nôtre, donc je pense que nous n'avons pas la possibilité de véritablement comparer des choses qui reposent sur des résultats de notre étude avec des expériences potentiellement publiées ailleurs, mais l'intérêt est que cela repose sur la meilleure pénétration dans les macrophages, puisqu'il s'agit bien d'une infection intracellulaire.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Serge, veux-tu commenter ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui. J'amène cela parce que Hugues a posé la question, mais il y a quelques années, à l'Agence du médicament, j'avais revu ce dossier d'un point de vue préclinique et il y avait une accumulation intramacrophagique dans la toxicité animale, qui à l'époque posait même la question de savoir si cela n'allait pas être toxique, mais apparemment cela n'a pas été le cas.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. S'il n'y a plus de questions ou de commentaires, je vous remercie beaucoup pour vos interventions et vos réponses à nos questions. Merci de vous déconnecter, nous allons maintenant discuter et voter.

(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Nous ne sommes pas très convaincus. Je ne sais pas s'il y a des questions ou des commentaires. Jean-Pierre, tu veux peut-être commenter.

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Je suis totalement de la position qui a été donnée. Mon rapport était fait comme cela. C'est-à-dire que c'est une maladie grave. Les 16 % sont bons à prendre et le critère microbiologique ne doit pas être jeté à la poubelle, même s'il y a un doute sur le papier de Griffith. Il n'empêche que l'indication chirurgicale était d'abord microbiologique. C'est-à-dire que probablement que ce n'est pas la destruction pulmonaire qui a conduit à l'indication chirurgicale, mais ce sont des indications d'évolutivité, avec persistance de cultures positives. On ne peut donc pas dire qu'il y a un gros doute. Ce n'est pas la chirurgie qui a amélioré le malade. Nous pouvons en discuter avec Serge Kouzan, mais les indications que nous avons dans les mycobactéries atypiques que l'on ne sait plus traiter sont des indications microbiologiques chez des malades qui s'aggravent, et on enlève les cavernes. Ce n'est pas une indication pneumologique. C'est une indication microbiologique.

Pour moi, comme cela a été dit, le marqueur microbiologique est également pertinent. Il y a un petit doute que nous avons, mais pour moi c'est un marqueur pertinent. Il faut aussi voir que sur les MAC, nous avons très peu de molécules et que si nous n'avons pas l'Amikacine par voie inhalée, on va être tenté de la donner par voie générale, avec des concentrations 10 fois plus hautes et des toxicités oto-cochléaires et rénales beaucoup plus fréquentes et plus élevées, et on ne tient pas longtemps. On n'a pas grand-chose d'autre. Pour les alternatives, comme il dit, on bricole. On essaie d'autres trucs, on change de macrolide, on fait des trucs auxquels on ne croit pas.

Il n'y a que l'Amikacine que l'on essaie de faire. On est très vite bloqué par la tolérance quand on le fait par voie générale, et on est très content d'avoir quelque chose par voie inhalée, dont on va avoir un bénéfice. On peut discuter de l'importance du bénéfice, mais ici c'est 16 % chez les malades dont on va améliorer le pronostic. En infectiologie, c'est comme le VIH. Dans le VIH, on ne s'intéresse plus du tout à la clinique. Le seul marqueur est le marqueur microbiologique. Dans l'hépatite C aussi. On peut discuter des 16 % mais si on vous dit que dans un cancer du poumon vous avez 16 % de rémissions en plus du traitement standard, vous allez prendre, et c'est une maladie grave.

Voilà comment je peux défendre les choses. Nous étions d'accord avec l'autre expert quand nous l'avons présenté en commission. Je pense que nous, les cliniciens, sommes un peu tous de cet avis que l'essai est effectivement bien et novateur et que nous prenons ces 16 %. Voilà ce que je dis.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je dis exactement la même chose. Je crois qu'il y a un contresens ou alors je me suis mal exprimé. Ce que je voulais juste dire, c'était qu'ils venaient pour demander une ASMR III. Or, dans ton rapport de l'époque que je trouve parfaitement adéquat, tu marquais que c'était une amélioration modérée et qu'il n'y avait pas de traduction sur la morbidité, et je voulais juste émettre un warning sur le fait que quand il met « 0 bactérie = vie » et « bactérie = mort », quand on décortique ce papier que j'ai lu attentivement il y a quelques jours, ce n'est pas du tout cela.

D'ailleurs, la mortalité n'est pas de 0 % mais de 36 %. Bref, tout cela pour dire que je dis exactement la même chose que ce que tu dis dans ton rapport. Mon propos n'est pas du tout de démonter le produit. Je dis simplement que de mon point de vue, il n'y a pas d'argument pour passer d'une ASMR IV à une ASMR III.

Pierre Cochat, le Président.- Et toi Jean-Pierre ?

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Dans mon rapport, la conclusion était « le bénéfice est modéré », donc pour moi c'était une ASMR modérée.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Ils posaient la question d'un ISP aussi. Pour les antibiotiques, nous y sommes peut-être un peu plus sensibles. Nous étions assez d'accord sur l'ISP au niveau du Bureau. Pour l'ASMR, c'est sûr que c'est discutable. Nous verrons ce que vous en pensez dans le vote.

Patrick Naudet, membre de la CT.- Pourquoi l'ISP ?

Pierre Cochat, le Président.- Je vais te retrouver le cadre de la doctrine. Déjà nous sommes dans une pathologie rare, même très rare, avec un impact supplémentaire sur la morbidité. Concernant l'amélioration importante dans le parcours de santé nous ne savons pas, mais nous avons quand même mis des cas particuliers et nous pensions que l'antibiothérapie de dernier recours, comme c'est le cas ici, pouvait rentrer dans ce cas. C'est propre à l'antibiothérapie. Ce n'est pas par rapport à ce que nous faisons d'habitude. Actuellement nous avons une discussion plus large sur l'antibiothérapie en général, et c'est vrai que ce sont des cas de figure un peu particuliers.

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Sur la progression, il y a un papier qui n'a pas été cité. Il s'agit d'un papier de CID de 2019, qui montre une progression non pas sur le pronostic mais une progression radiologique beaucoup plus importante chez les malades dont la culture n'est pas négativée par rapport à ceux dont la culture est négativée. C'est un papier chinois sur l'impact sur la progression radiologique de la persistance des cultures positives à MAC.

Pierre Cochat, le Président.- Attends, je ne comprends pas. C'est la progression radiologique des cultures positives ?

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Non, c'est en cas de persistance des cultures positives.

Pierre Cochat, le Président.- Ils corrélaient l'imagerie avec la persistance des cultures.

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Voilà. Ce n'est pas la mortalité, mais c'est l'imagerie dont l'aggravation est corrélée à la persistance de la positivité de MAC, précisément.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Êtes-vous d'accord pour que nous passions au vote avec une incertitude sur l'ASMR III ou IV ? Je pense que nous n'allons pas revenir sur le SMR, qui était important. Je pense que nous pouvons discuter de l'ASMR. Pour l'ISP c'est comme vous voulez, mais nous sommes plutôt favorables à l'ISP parce que c'est un antibiotique et il rentre en fait dans la dernière case que Mathilde nous envoie, dans les cas particuliers qui peuvent s'appliquer dans les situations de maladie rare.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui. Sur les antibiotiques, globalement vous mettez systématiquement des ISP sauf s'il y a un impact qui peut être négatif. Est-ce que le laboratoire demande un ISP ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, il le demande dans les observations écrites.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Sur les mêmes arguments que ce que vous aviez fait sur les derniers antibiotiques.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- L'avions-nous donné initialement ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non, vous ne l'aviez pas donné, mais pour tous les autres antibiotiques que vous avez vus, dès lors que les mettez au remboursement avec des ASMR, vous leur mettez systématiquement des ISP parce que ce sont des antibiotiques.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'était plus pour les antibiotiques ciblant les bactéries multirésistantes. Nous sommes vraiment dans ce contexte, en dernier recours.

Pierre Cochat, le Président.- Je ne me rappelle pas. Est-ce que nous avons octroyé une absence d'ISP ou est-ce que nous n'avions pas discuté de l'ISP ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Vous aviez octroyé une absence d'ISP.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Vous en aviez discuté.

Sarah Koné, pour la HAS.- Vous en aviez discuté. C'était lié au fait qu'il n'y avait pas d'impact sur la morbidité. Là, en prenant en compte la négativation des cultures et le fait que

cette négatation des cultures va avoir un impact potentiel sur le parcours de soins, mais aussi le fait qu'il y a un besoin, si le produit répond au besoin vous pouvez considérer l'attribution d'un ISP.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il y a même l'impact sur le parcours de soins et de vie. C'est vrai que comme l'a dit l'expert du laboratoire, en cas de négatation durable des cultures, il y a un arrêt du traitement antibiotique dans ces pathologies. Le fait d'arrêter le traitement antibiotique pour une antibiothérapie en général très lourde, et je parle sous le contrôle de Jean-Pierre Bru, est en soi une amélioration importante du parcours de soins et de vie pour le patient qui arrête une antibiothérapie après négatation des cultures.

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Je suis d'accord.

Pierre Cochat, le Président.- Votons. Nous votons l'ISP, pas le SMR si vous êtes d'accord, et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 21 voix pour la reconnaissance d'un ISP, 1 voix pour l'absence d'ISP. Nous avons 19 voix pour le maintien d'une ASMR IV et 3 voix pour une ASMR de niveau III.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous modifions donc l'ISP, puisque nous reconnaissons un ISP. Par contre, vous maintenez l'ASMR IV.

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