

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

GRANUPAS (acide para-aminosalicylique), antituberculeux

Progrès thérapeutique mineur en association à d'autres antituberculeux, dans la tuberculose multirésistante, par rapport à la prise en charge habituelle

L'essentiel

- ▶ GRANUPAS a l'AMM dans la tuberculose multirésistante en association à d'autres antituberculeux. C'est le premier médicament ayant cette indication.
- ▶ L'OMS l'a intégré dans la stratégie de prise en charge de la tuberculose multirésistante en association à plusieurs médicaments antituberculeux de deuxième ligne.
- ▶ Les preuves de son efficacité sont fondées sur une expérience ancienne dans la tuberculose et sur le suivi d'une cohorte non comparative. Les effets indésirables, le plus souvent digestifs ou cutanés ne présentent pas de caractère gravité.

Stratégie thérapeutique

- La tuberculose multi-résistante est une infection à mycobactéries résistantes à l'isoniazide et la rifampicine, les 2 médicaments de première intention du traitement de la tuberculose. Elle est dite ultrarésistante, lorsque les mycobactéries sont également résistantes à un médicament de la classe des fluoroquinolones et un antituberculeux injectable de deuxième ligne. La résistance, secondaire ou acquise, a pour origine une mauvaise utilisation des médicaments. Les deux principaux facteurs de risque de la résistance aux antituberculeux sont les antécédents de traitement et le pays d'origine. La tuberculose multirésistante est particulièrement fréquente en Afrique, Europe de l'est, Russie, Chine et Inde.
- 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.
- Le traitement de la tuberculose multirésistante associe au moins 4 médicaments, actifs ou présumés actifs sur la souche résistante, pour une durée prolongée de plus de 18 mois, en général 2 ans. Le choix des antituberculeux associés sera effectué en fonction des résistances. Pour le traitement de la tuberculose multirésistante, il est recommandé 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 multirésistante, 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.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
- En Europe, le PAS est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose multi-résistante chez les adultes et les enfants âgés de 28 jours et plus, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.
- L'acide para-aminosalicylique est un antituberculeux bactériostatique ; il a l'intérêt de limiter l'apparition de résistance aux antituberculeux auxquels il est associé.

Données cliniques

- L'efficacité de GRANUPAS repose essentiellement sur une expérience ancienne :
 - Une utilisation importante de l'acide para-aminosalicylique entre 1946 et les années 60 au cours desquelles le médicament a été progressivement abandonné en raison de l'apparition de traitements 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, et l'intérêt d'associer le PAS à un autre antituberculeux pour diminuer l'apparition de résistances.Ces 2 essais ont été conduits sur des tuberculoses pulmonaires, chez des patients n'ayant pas de résistances aux antituberculeux, avec une durée de traitement de 3 et 6 mois. Ces études n'entrent pas dans les exigences méthodologiques actuelles.
- Il n'existe pas d'essai clinique ni donnée observationnelle portant sur l'efficacité de GRANUPAS dans son indication actuelle (tuberculose multi-résistante), en association à au moins 4 antituberculeux sur une durée de traitement d'au moins 18 mois.
- Dans une cohorte française non comparative, constituée de 231 patients suivis pour tuberculose multirésistante dans le cadre d'une ATU de cohorte, 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 avaient arrêté le traitement, mais les motifs d'arrêt ne sont pas interprétables en termes 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.
- Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, ballonnements 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 actuelle, plus restreinte.
- 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 effet indésirable n'a été attribué à GRANUPAS.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par GRANUPAS est important.
- 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.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 29 octobre 2014 (CT-13692) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »