

**COURRIER INTERMEDIAIRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION
D'ESSAI CLINIQUE DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN**

Date : **12 SEP. 2019**

Identifiants de l'essai clinique			
Titre	Traitement court de la tuberculose pulmonaire		
Promoteur	ASSISTANCE PUBLIQUE HOPITAUX DE MARSEILLE		
Réf à rappeler	MEDAECNAT-2019-08-00009	N° EudraCT	2019-002902-37
Expéditeur		Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)	
ANSM / Direction Produit INFHEP / Equipe vaccins, antibiotiques, antifongiques et antiparasitaires		[REDACTED] Assistance Publique Hopitaux de Marseille [REDACTED]	
Dossier suivi par : [REDACTED]		Mél [REDACTED]	
Tél : 33 (0) [REDACTED]			
Fax : 33 (0) [REDACTED]			
Mail : [REDACTED]			
CPP destinataire	/	Mél	/

Madame, Monsieur,

Suite à l'évaluation de votre demande d'autorisation relative à l'essai clinique ci-dessus référencé, je vous demande de répondre aux demandes formulées ci-après, au plus tard le : **26/09/2019**.

Ce délai court à compter de la date de réception de ce courriel et ne suspend pas le délai dont dispose l'ANSM pour se prononcer sur votre demande d'autorisation. Il vous est possible de fournir un argumentaire, dans le délai fixé ci-dessus, afin de justifier la non prise en compte ou la non transmission des éléments demandés. Les éventuelles publications citées comme justification devront être transmises dans leur intégralité. Dans le cas où vous ne produiriez pas les éléments demandés dans les délais impartis, je vous informe que vous seriez réputé(e) avoir renoncé à votre demande.

Afin d'optimiser la gestion des délais d'évaluation de ce dossier, je vous demande de transmettre vos réponses ainsi que toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr. A cet égard, je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Je vous demande alors de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes : **AEC / Réponse au CI / Réf à rappeler**.

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

AEC_FOR003 v03

Je vous demande :

1. Concernant l'évaluation des données pharmaceutiques : absence de question

2. Concernant l'évaluation des données non cliniques : absence de question

3. Concernant l'évaluation des données cliniques :

3.1. Concernant le bras expérimental (TCE) :

Aucun argumentaire scientifique n'est apporté sur le choix des molécules, l'association, la posologie et la durée de traitement envisagée pour le bras expérimental.

Les données cliniques préliminaires montrant l'efficacité des 3 antibiotiques telles que mentionnées dans le synopsis de l'essai ne sont pas explicitées (aucune référence n'apparaît dans le texte). La plupart des références bibliographiques citées en fin de protocole ne pas contributives pour justifier le rationnel de l'essai.

Dans le chapitre 2.1 qui devrait comporter le rationnel de l'étude, les auteurs discutent de la problématique de la TB multi résistante pour revenir au traitement de la tuberculose sensible sans que l'on sache très bien dans quel contexte le protocole proposé est développé au final.

Après recherche bibliographique effectuée par nos services : Les données sur l'efficacité des traitements du bras expérimental sont extrêmement limitées et parfois contradictoires :

- Pour la sulfadiazine : des données in vitro d'antibiogramme, aucune donnée in vivo, pas même dans un modèle animal.

- Pour la minocycline :

- Dans l'article de Kamala (1997) La CMI de la Minocycline est évaluée à 64µg/ml alors que les CMI des espèces habituellement sensibles sont autour de 1 mg/l et que les taux sériques sont au maximum de 4µg/ml (cf caractéristiques produits) pourtant dans l'article de Deshpande (2019) elle est entre 0,5 et 2 mg/l (avec un max de 8 mg/l)
- données sur un modèle in vitro mimant le milieu pulmonaire humain (hollow fiber system model,) p (Deshpande 2019) :

Action sur les bacilles extra cellulaires mais aussi indirectement sur les intracellulaire via un mécanisme d'apoptose ainsi qu'une action antiinflammatoire dose dépendante et une action sur le remodelage pulmonaire : action prometteuse mais à la dose de 7mg/kg/j soit environ 400mg/j ce qui est le double du protocole de l'essai. Ces données qui paraissent intéressantes sont des données préliminaires et l'article stipule qu'un essai doit être prochainement réalisé dans la tuberculose du macaque. Ces données ne permettent pas en l'état actuel des connaissances de passer à un essai chez l'humain directement.

- Pour la clofazimine : cette molécule fait partie des protocoles de traitement de la MDR TB : ils montrent que celle -ci a un effet significatif sur le taux de guérison, a probablement une activité stérilisante et fait partie du protocole qui a permis de raccourcir le traitement à 9 mois sans que l'on puisse analyser le rôle propre de cette molécule dans cette réduction de la durée du traitement.

L'OMS classe maintenant cette molécule dans le groupe B. C'est à dire que ce n'est pas une des molécules principales (« core drug ») mais une molécule d'accompagnement des molécules majeures.

Le protocole de l'OMS recommande une posologie de 100mg/j, ce qui n'est pas la posologie envisagée dans l'essai pour laquelle aucune justification n'est apportée.

La possibilité de réduire la durée du traitement à 6 semaines avec cette molécule n'est pas justifiée non plus.

- Pour le Pyrazinamide : il est connu que cette molécule a une activité stérilisante mais une très mauvaise activité bactéricide précoce.

Ce médicament avait été mis en première intention dans les protocoles de l'OMS des TB MDR mais a été rétrogradé vers le groupe C dans les dernières recommandations de 2019.

Il a prouvé son impact sur le raccourcissement du traitement dans les années 70 (9 mois avec HRE en phase d'attaque) mais n'a jamais permis de raccourcir le traitement en deçà de 6 mois même en présence d'une Fluoroquinolone.

Au total, on ne retrouve pour l'association thérapeutique envisagée pour le bras TCE :

- aucune donnée d'activité bactéricide précoce chez l'humain
- pas de donnée d'activité chez l'animal
- aucune donnée ni sur la possible synergie (voire au contraire antagonisme) entre ces molécules ni sur la toxicité de l'association notamment à cette durée de traitement
- aucun élément permettant de comprendre le rationnel qui expliquerait une durée de traitement raccourcie à 2 mois.

Les données d'un éventuel usage compassionnel de ces molécules se résument à l'article de 2013 de P. Brouqui concernant un patient toto résistant mais avec un suivi de 90 jours ce qui est insuffisant pour conclure à une guérison.

Ce protocole est proposé en remplacement du traitement de référence qui fonctionne dans plus de 95% des cas, dont les risques sont bien connus et qui, en cas de résistance ou d'intolérance comporte des alternatives avec les nouvelles molécules actuellement sur le marché qui ont prouvé leur efficacité.

En conclusion, au vu des données disponibles sur l'efficacité des traitements du bras expérimental, il nous apparaît nécessaire de disposer des éléments listés ci-dessus pour justifier cette association d'antibiotiques en traitement de première ligne dans le cadre d'une recherche clinique.

3.2. Concernant le bras comparateur (TLR)

- Les posologies des médicaments doivent être adaptées au poids du patient conformément au RCP
- En cas de positivité des expectorations à M2 (et surtout s'il existe une caverne) les recommandations de l'ATS depuis 2003 stipulent de prolonger le traitement à 9 mois car le risque de rechute est majeur dans cette catégorie de patients. Ceci n'apparaît pas dans le protocole
- Ethambutol : posologie à adapter en cas d'insuffisance rénale (à préciser dans le protocole)

3.3. Critères d'inclusion/non-inclusion

Critères d'inclusion :

- Il n'est pas mentionné si une atteinte extra pulmonaire associée à une TB pulmonaire est un critère d'exclusion. Il est suggéré par la recherche de BK dans les selles (exceptionnellement positive) que les TB extra pulmonaires peuvent être incluses. Pourtant la durée de traitement et la gravité ne sont pas les mêmes en particulier en cas de méningite TB associé. Par ailleurs, qu'en est-il de la diffusion des anti-lépreux dans les lésions extra pulmonaires ?
- Les examens A, B et C doivent avoir lieu à J0 (avant l'inclusion) pour pouvoir vérifier les critères d'inclusion/non inclusion
- Sensibilité à la rifampicine par biologie moléculaire : qu'en est-il des cas dont l'antibiogramme présentera une résistance à l'INH ou une autre molécule utilisée dans l'essai ?
Qu'en est-il des tuberculoses à *Mycobacterium Bovis* naturellement résistantes au pyrazinamide ?
- les patients de l'étude doivent-ils être naïfs de traitement pour la tuberculose ? Si oui, à préciser dans les critères d'inclusion. Sinon, préciser quels sont les traitements antérieurs antituberculeux autorisés à l'inclusion.

Critères de non-inclusion :

- ajouter dans les critères de non inclusion l'existence d'une contre-indication à l'un des traitements utilisés dans l'étude
- « Patient avec un diagnostic de résistance ou multirésistance » : préciser résistance à quelles molécules ?

3.4. Suivi des patients

- Y a-t il une adaptation des doses à prévoir en fonction des dosages de rifampicine et minocycline? Si oui, à préciser.
- Pourquoi ne pas doser les autres anti-tuberculeux (ex : problème des acétyleurs rapides et long avec l'isoniazide) ?
- Le RCP recommande 1 bilan hépatique par semaine lors d'un traitement par pyrazinamide. Ici les doses recommandées sont >30mg/kg ce qui implique un risque accru de toxicité hépatique.
- Le critère d'échec n'est pas adapté au bras TLR : il est possible de sélectionner des résistances avant M4 et donc d'être obligé de changer de traitement. A l'inverse il est possible l'avoir des TB bilatérales avec cavernes qui évoluent très lentement, reste positives pendant des mois et pourtant restent sensibles et évoluent vers la guérison si la durée traitement est allongée en conséquence
- Préciser quels sont les examens du bilan biologique standard
- Préciser quels sont les tests de sensibilité réalisés lors des antibiogrammes effectués au cours du traitement (noms des molécules testées pour chaque bras).
- Ajouter un test de grossesse avant l'inclusion
- En cas d'échec dans le bras TCE, un TLR serait repris sans évaluation d'une éventuelle acquisition de résistance au pyrazinamide ?
- Le cas d'une possible intolérance médicamenteuse justifiant un arrêt éventuel et/ou une modification du traitement n'est pas mentionné dans le protocole.
Un effet indésirable dont la gravité justifierait l'arrêt du traitement doit figurer dans les critères de sortie d'essai pour un patient.
- Partie pharmacovigilance :

- « Effet indésirable inattendu

Tout effet indésirable du médicament expérimental dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le document de référence : Résumé des Caractéristiques du Produit ou Brochure pour l'Investigateur »

- Responsabilité de l'investigateur : Il manque la phrase : « L'investigateur notifie au promoteur sans délai, les faits nouveaux qu'il identifie et le cas échéant, les mesures urgentes de sécurité mises en place »
- Préciser la définition du « fait nouveau » dans le chapitre des définitions.
- Traitements concomitants : prévoir une rubrique dans le protocole précisant les traitements concomitants autorisés et interdits pendant la recherche
- Comité de surveillance indépendant : fournir la charte de ce comité, le nom et les coordonnées des personnes y participant.

3.5. Méthodologie statistique

- Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'est fourni pour démontrer statistiquement l'hypothèse.

Pour réaliser une telle étude de non infériorité en comparaison d'un traitement efficace à probablement plus de 99 %, il est attendu que les effectifs soient nettement plus importants que ceux qui sont annoncés.

3.6. Ethique

- Quel est le Comité des Protection des Personnes sollicité pour cette recherche et quel est son avis ?

Lors de la transmission de la version ainsi amendée du protocole, je vous demande de veiller à :

- lister les différentes sections du protocole qui auront été modifiées ;
- faire apparaître clairement ces modifications dans les différentes sections concernées (par exemple, en les surlignant ou en utilisant le mode de suivi des modifications) ;
- identifier cette version par une date et un numéro.

J'attire votre attention sur le fait qu'il vous appartiendra également de me transmettre le formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique (version xml et word ou pdf) modifié de façon à prendre en compte ces modifications, le cas échéant.

4. Concernant l'évaluation des données relatives à la sécurité virale : absence de question

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

Le directeur adjoint
Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux,
en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie,
de thérapie génique et des maladies métaboliques rares

Alban DHANANI