

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
20 janvier 2016*****delamanide*****DELTYBA 50 mg, comprimé pelliculé****B/48 (CIP : 34009 300 105 7 0)**

Laboratoire OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS

Code ATC	J04AK06 (autres antituberculeux)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« DELTYBA est indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MR) chez les patients adultes, 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. »

SMR	Important
ASMR	<p>En dépit d'un profil d'efficacité et de tolérance mal établi dans les études cliniques, compte tenu du besoin thérapeutique important et des données préliminaires, rassurantes à ce jour, DELTYBA, en association avec une pluri-antibiothérapie appropriée, apporte au même titre que SIRTURO (bédaquiline) une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge de des patients atteints d'une tuberculose XDR, pré-XDR ou MDR lorsque le schéma thérapeutique recommandé n'est pas applicable en raison d'intolérance ou de résistances.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>En accord avec les recommandations de l'OMS et du HCSP, la Commission préconise l'utilisation de DELTYBA en association avec une pluriantibiothérapie dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les tuberculoses MDR (résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine) lorsque le schéma thérapeutique recommandé n'est pas applicable en raison d'intolérance ou de résistances ; - les tuberculoses pré-XDR (résistantes à l'isoniazide, à la rifampicine, aux fluoroquinolones ou à un aminoside injectable) pour maintenir un minimum de 4 médicaments efficaces ; - les tuberculoses XDR (résistantes à l'isoniazide, à la rifampicine, aux fluoroquinolones et à un aminoside injectable) pour diminuer le recours aux médicaments du groupe V dont l'efficacité est souvent mal évaluée et la toxicité souvent importante. Dans ce cas le delamanide pourrait être utilisé avec ou à la place d'un médicament du groupe V. <p>Dans ces situations cliniques, le delamanide représente une nouvelle option thérapeutique en alternative à la bédaquiline. Comme la bédaquiline, des précautions particulières sont nécessaires lorsque le delamanide est utilisé avec une fluoroquinolone ou un médicament du groupe V en raison du risque potentiel d'interactions médicamenteuses synergiques, en particulier sur l'allongement du QT.</p>
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge Au même titre que SIRTURO, la Commission préconise la restriction de la prescription de DELTYBA aux médecins expérimentés dans la prise en charge des tuberculoses multirésistantes et après avis auprès d'un groupe d'experts pour le choix du schéma thérapeutique (ex : CNR-MyRMA).</p> <p>► Demandes de données La Commission souhaite être destinataire des données actualisées dans le cadre de l'AMM conditionnelle dès que celles-ci seront disponibles.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 28 avril 2014 (procédure centralisée) Une AMM « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, le RCP sera mis à jour. Cette AMM est accompagnée d'obligations et exigences (cf. paragraphe 08.5 Programme d'études). PGR Européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Médicament orphelin Pas d'ATU
Classification ATC	J Anti-infectieux à usage systémique J04 Anti-mycobactériens J04A Antituberculeux J04A5 Autres antituberculeux J04AK06 delamanide

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription pour la spécialité DELTYBA (delamanide) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

Le delamanide est un nouvel antibiotique, premier représentant de la classe des nitro-dihydroimidazooxazoles, ayant une activité bactéricide contre les *Mycobacterium tuberculosis*.

L'AMM européenne de DELTYBA a été conditionnée à la réalisation d'une étude de phase III dans les tuberculoses multirésistantes.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« DELTYBA est indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MR) chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP).

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

04 POSOLOGIE ET MISES EN GARDES

04.1 Posologie

« Le traitement par delamanide doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des infections à *Mycobacterium tuberculosis* multirésistant.

Le delamanide doit toujours être administré dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose multirésistante (TB-MR) (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). Après la fin de la période de 24 semaines de multithérapie avec le delamanide, un schéma d'association appropriée devra être poursuivi, conformément aux recommandations de l'OMS.

Il est recommandé d'administrer le delamanide par thérapie sous observation directe (DOT).

Posologie :

La dose recommandée pour les adultes est de 100 mg deux fois par jour pendant 24 semaines.

Patient âgé (plus de 65 ans) : aucune donnée n'est disponible dans la population âgée.

Insuffisance rénale : aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du delamanide chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Son utilisation chez ces patients est déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique : aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Le delamanide est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Population pédiatrique : la sécurité et l'efficacité du delamanide chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration :

Voie orale.

Le delamanide doit être pris au cours des repas ».

04.2 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Selon le RCP en vigueur,

« Aucune donnée n'est disponible sur le traitement par delamanide pendant plus de 24 semaines consécutives.

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation du delamanide pour traiter

- la tuberculose extra-pulmonaire (par exemple du système nerveux central, la tuberculose osseuse),
- les infections dues à des espèces de mycobactéries autres que celles du complexe *M. tuberculosis*
- une infection latente par *M. tuberculosis*.

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation du delamanide en association avec d'autres médicaments pour traiter *M. tuberculosis* sensible aux médicaments.

Utiliser le delamanide uniquement dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la TB-MR, conformément aux recommandations de l'OMS, afin de prévenir l'apparition de résistance au delamanide.

Une résistance au delamanide est apparue en cours de traitement. Le risque de résistance au delamanide semble être accru lorsque ce dernier est utilisé en association avec un petit nombre de médicaments que l'on prévoit actifs et/ou lorsque ces médicaments additionnels ne faisaient pas partie des agents considérés comme les plus efficaces contre *M. tuberculosis*. En outre, des

données cliniques limitées indiquent que l'ajout du delamanide aux schémas destinés à traiter la TB-MR résistante à la rifampicine et à l'isoniazide mais sensible aux autres substances, a procuré l'efficacité la plus élevée, tandis que l'utilisation du delamanide avec les meilleurs schémas thérapeutiques disponibles pour le traitement de la tuberculose ultrarésistante ayant été associée à l'efficacité la plus faible.

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT a été observé chez les patients traités par delamanide. Cet allongement augmente lentement avec le temps au cours des 6 à 10 premières semaines de traitement, puis se stabilise.

L'allongement de l'intervalle QTc est en corrélation étroite avec le DM-6705, principal métabolite du delamanide. L'albumine plasmatique et le CYP3A4 régulent respectivement la formation et le métabolisme du DM-6705 (voir Éléments particuliers à prendre en compte ci-dessous).

Ampleur de l'effet d'allongement de l'intervalle QT

Dans une étude contrôlée contre placebo menée chez des patients atteints de TB-MR recevant 100 mg de delamanide deux fois par jour, les augmentations moyennes de l'intervalle QTcF corrigées en fonction du placebo par rapport à la situation initiale étaient de 7,6 ms à 1 mois et de 12,1 ms à 2 mois. Une proportion de 3 % des patients ont connu une augmentation de 60 ms ou plus à certains moments au cours de l'essai et 1 patient a présenté un intervalle QTcF > 500 ms (voir rubrique 4.8 du RCP). Aucun cas de torsade de pointe ou d'événement avec un lien temporel évocateur de pro-arythmie n'est survenu.

Recommandations générales

Il est recommandé de pratiquer un électrocardiogramme (ECG) avant l'instauration du traitement puis tous les mois pendant la cure complète du traitement par delamanide. Si un intervalle QTcF > 500 ms est observé avant la première dose de delamanide ou pendant le traitement par delamanide, il convient de ne pas débiter ou d'interrompre le traitement par delamanide. Si la durée de l'intervalle QTc est supérieure à 450/470 ms pour les patients de sexe masculin/féminin pendant le traitement par delamanide, la surveillance des ECG des patients concernés devra être plus fréquente. Il est également recommandé de pratiquer un contrôle des électrolytes sériques, par exemple du potassium, en début de traitement et de les corriger en cas d'anomalie.

Éléments particuliers à prendre en compte

Facteurs de risque cardiaque

Un traitement par delamanide ne doit pas être instauré chez les patients présentant les facteurs de risque suivants, sauf si l'on estime que le bénéfice possible du delamanide l'emporte sur les risques potentiels. Une surveillance très fréquente des ECG de ces patients sera nécessaire pendant toute la période de traitement par delamanide.

- Allongement congénital connu de l'intervalle QTc, toute condition clinique connue pour allonger l'intervalle QTc, ou QTc > 500 ms.
- Antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques, ou patient présentant une bradycardie cliniquement significative.
- Toute affection cardiaque prédisposant à une arythmie, telle qu'une hypertension sévère, une hypertrophie ventriculaire gauche (y compris une cardiomyopathie hypertrophique) ou une insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche.
- Troubles électrolytiques, en particulier hypokaliémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie.
- Prise de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc. Ces produits comprennent, notamment (mais sans y être limités) :
 - o les antiarythmiques (par exemple amiodarone, disopyramide, dofétilide, ibutilide, procainamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol).
 - o les neuroleptiques (par exemple phénothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, halopéridol, mésoridazine, pimozide ou thioridazine), antidépresseurs.

- certains agents antimicrobiens, incluant les suivants : macrolides (par exemple érythromycine, clarithromycine), moxifloxacine, sparfloxacine (voir rubrique 4.4 du RCP concernant l'utilisation avec d'autres fluoroquinolones), agents antifongiques triazolés, pentamidine, saquinavir.
- certains antihistaminiques non sédatifs (par exemple terféndine, astémizole, mizolastine).
- Cisapride, dropéridol, dompéridone, bépridil, diphémanil, probucol, lévométhadyl, méthadone, alcaloïdes de la pervenche, trioxyde d'arsenic.

Hypoalbuminémie

Dans une étude clinique, la présence d'hypoalbuminémie a été associée à un risque accru d'allongement de l'intervalle QTc chez les patients traités par delamanide. Le delamanide est contre-indiqué chez les patients dont l'albumine est < 2,8 g/dl (voir rubrique 4.3 du RCP). Les patients qui commencent le delamanide avec un taux d'albumine sérique < 3,4 g/dl ou qui connaissent une chute de l'albumine sérique jusqu'à ces valeurs au cours du traitement doivent faire l'objet d'une surveillance par ECG très fréquente pendant toute la période de traitement par delamanide.

Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4

Une administration concomitante du delamanide avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) a été associée à une exposition 30 % supérieure au métabolite DM-6705, avec un allongement de QTc. Par conséquent, si une administration concomitante du delamanide avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 est considérée comme nécessaire, il est recommandé d'effectuer une surveillance très fréquente par ECG pendant toute la période de traitement par delamanide.

Administration concomitante du delamanide avec des quinolones.

Tous les allongements de l'intervalle QTcF supérieurs à 60 ms ont été associés à une utilisation concomitante de fluoroquinolones. Par conséquent, si une administration concomitante est considérée comme inévitable pour constituer un schéma thérapeutique adéquat pour la TB-MR, il est recommandé d'effectuer une surveillance très fréquente par ECG pendant toute la période de traitement par delamanide.

Insuffisance hépatique

Deltyba est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2 du RCP).

Patients infectés par le VIH

Aucune expérience relative à l'utilisation du delamanide chez les patients recevant un traitement concomitant contre le VIH n'est disponible (voir rubrique 4.5 du RCP).

Limites des données relatives à l'efficacité du delamanide

Les éléments de preuves sont issus d'un essai contrôlé randomisé d'une durée de 2 mois et d'un essai d'extension en ouvert de 6 mois, en plus des résultats à long terme recueillis après la fin du traitement de la TB-MR (voir rubrique 5.1 du RCP).

Biotransformation et élimination

Le profil métabolique complet du delamanide chez l'homme n'a pas été encore totalement élucidé (voir rubriques 4.5 et 5.2). Par conséquent, on ne peut prévoir avec certitude les interactions médicamenteuses présentant une signification clinique susceptibles de survenir avec le delamanide ou leurs conséquences possibles, notamment l'effet total sur l'intervalle QTc.

[...] »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La tuberculose est une infection due au *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch (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 comme étant à faible incidence de tuberculose avec 5 187 cas déclarés en 2010¹ et 4 991 cas en 2011².

D'après l'OMS³, la tuberculose multirésistante (MDR) est une infection à mycobactéries résistantes à l'isoniazide et la rifampicine, les 2 médicaments majeurs du traitement de la tuberculose. Parmi les tuberculoses MDR, on distingue les tuberculoses « pré ultra-résistante » (pré-XDR) quand les mycobactéries sont également résistantes aux fluoroquinolones ou à un antituberculeux injectable de deuxième ligne et « ultra-résistante » (XDR) lorsque les mycobactéries sont résistantes à ces quatre classes thérapeutiques.

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.

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 (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'OMS⁴, 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.

¹ Antoine D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2010. BEH 24-25, 12 juin 2012. www.invs.sante.fr

² HCSP. Tuberculoses à bacilles résistants, diagnostic et prises en charge : lignes directrices. 2014

³ OMS Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update. www.who.int/tb Site consulté le 10 septembre 2014.

⁴ Organisation Mondiale de la Santé. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2014.

Tableau 1 : Antituberculeux de deuxième ligne, d'après l'OMS (2014)

Groupe II : antituberculeux injectables	Streptomycine kanamycine amikacine capréomycine
Groupe III : fluoroquinolones	lévofloxacine moxifloxacine gatifloxacine ofloxacine
Groupe IV : antituberculeux bactériostatiques oraux	éthionamide prothionamide cyclosérine térizidone acide para-aminosalicylique (PAS) sodium para-aminosalicylate (PAS-Na)
Groupe V : Antituberculeux dont les données d'efficacité et/ou de tolérance à long terme dans le traitement de la TB-MR sont limitées.	Bédaquiline Delamanide Linézolide Clofazimine Amoxicilline/ acide clavulanique Imipenem/cilastatine Méropenem Isoniazide à forte dose Thioacétazone Clarithromycine

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.

D'après l'OMS⁵, le delamanide peut avoir un intérêt particulier chez les patients atteints de tuberculose MDR et qui présentent :

- un risque plus élevé de mauvais résultats thérapeutiques (exemple : intolérance ou contre-indication, maladie extensive ou avancée),
- une résistance additionnelle aux fluoroquinolones ou aux antituberculeux injectables,
- une TB-XDR.

Le HCSP2 situe le delamanide dans un 6^{ème} groupe « antituberculeux récents réservés aux formes les plus résistantes » incluant le linézolide, bédaquiline et la delamanide.

⁵ World Health Organisation. The use of delamanid in the treatment of multi-drug resistant tuberculosis: interim policy guidance. 2014

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Nom Commercial DCI Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT SMR ASMR : Libellé	Pris en charge Oui//Non
GRANUPAS (Acide para-aminosalicylique) <i>Lucane Pharma</i>	En association avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose multirésistante 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.	29/10/2014 (Inscription) SMR : Important ASMR : 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.	Oui
SIRTURO (Bédaquiline) <i>Janssen Cilag</i>	En association avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante chez les patients adultes , lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.	22/07/2015 (Inscription) SMR : Important ASMR : En dépit d'un profil d'efficacité et de tolérance mal établi dans les études cliniques, compte tenu du besoin thérapeutique important et des données d'utilisation en France rassurantes à ce jour, SIRTURO, en association avec une pluri-antibiothérapie appropriée, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'une tuberculose XDR, pré-XDR ou MDR lorsque le schéma thérapeutique recommandé n'est pas applicable en raison d'intolérances ou de résistances.	En cours d'inscription

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

Conclusion : Le comparateur cliniquement pertinent est SIRTURO (bedaquiline)

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

07.1 AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	Oui (date) Non Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Japon	Oui 04/07/2014	<p><u>Indication</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Mycobacterium tuberculosis</i> sensible au delamanide - Tuberculose pulmonaire multirésistante <p><u>Conditions de l'autorisation</u> :</p> <p>Le laboratoire s'engage à assurer la surveillance des cas pendant une certaine période après le lancement du produit dans l'objectif de collecter des informations sur les patients recevant DELTYBA ainsi que des données d'efficacité et de tolérance.</p>
Corée du Sud	Oui 29/10/2014	<p>En association, dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante chez l'adulte.</p> <p>L'utilisation de DELTYBA n'est pas recommandée dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infection latente, - Tuberculose sensible aux médicaments, - Tuberculose extra-pulmonaire, - Infections causées par des mycobactéries non tuberculeuses.

07.2 Prise en charge à l'étranger

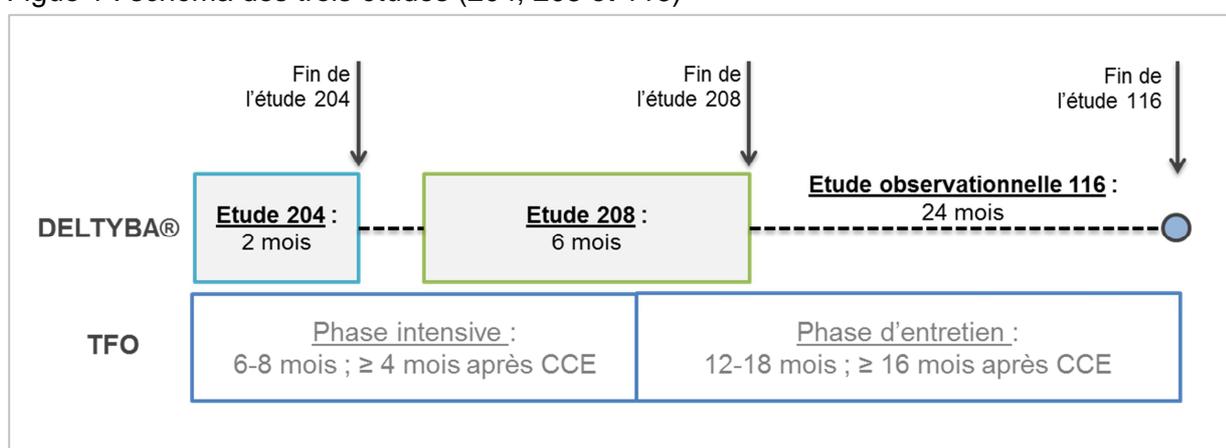
Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui 01/06/2014	-
Royaume-Uni	Oui Juillet 2015	-
Autriche	Non Achat par le biais de fonds hospitaliers	-
Lettonie	Non Achat par le biais de fonds spécifiques du système de santé via les appels d'offres hospitaliers	-
Italie	En cours (Dossier soumis le 12/03/2015)	-
Japon	Oui Septembre 2014	-
Corée du Sud	En cours	-

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données présentées sont principalement :

- **une étude de phase II (étude 204)**, contrôlée *versus* placebo, randomisée, double aveugle, dans laquelle les patients ont reçu deux schémas posologiques de delamanide (100 mg ou 200 mg) en association à un traitement antituberculeux de fond (TFO) pendant 2 mois. Les résultats de cette étude ont permis de retenir le schéma d'administration de 100 mg x 2/jour.
- **une étude d'extension en ouvert (étude 208)**, dans laquelle les patients de l'étude 204 avaient l'option de recevoir le delamanide associé à un traitement antituberculeux de fond pendant une période supplémentaire de 6 mois, indépendamment du groupe dans lequel ils ont été randomisés dans l'étude 204. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la tolérance d'une exposition à long terme au DELTYBA pendant 6 mois supplémentaires.
- **une étude observationnelle (étude 116)** ayant permis de recueillir des données après 24 mois de suivi des patients randomisés dans l'essai 204, indépendamment de leur participation à l'étude 208, qui ont donné leur consentement pour une évaluation finale des résultats d'efficacité. Les patients n'ont pas reçu de delamanide dans le cadre de cette étude.

Figure 1 : schéma des trois études (204, 208 et 116)



*CCE : négativation («conversion») des cultures des expectorations.

NB : Entre la fin de l'étude 204 et l'inclusion dans l'étude 208, un intervalle de 4 semaines était prévu au cours duquel le TFO était poursuivi. Cet intervalle résultait de la conception de l'étude 204. En effet, après la fin de la période de traitement de 2 mois, les patients étaient suivis pendant une période supplémentaire de 4 semaines dans le but de confirmer la négativation de la culture des expectorations conformément à la pratique standard qui préconise 2 expectorations négatives espacées d'au moins un mois.

08.1 Efficacité

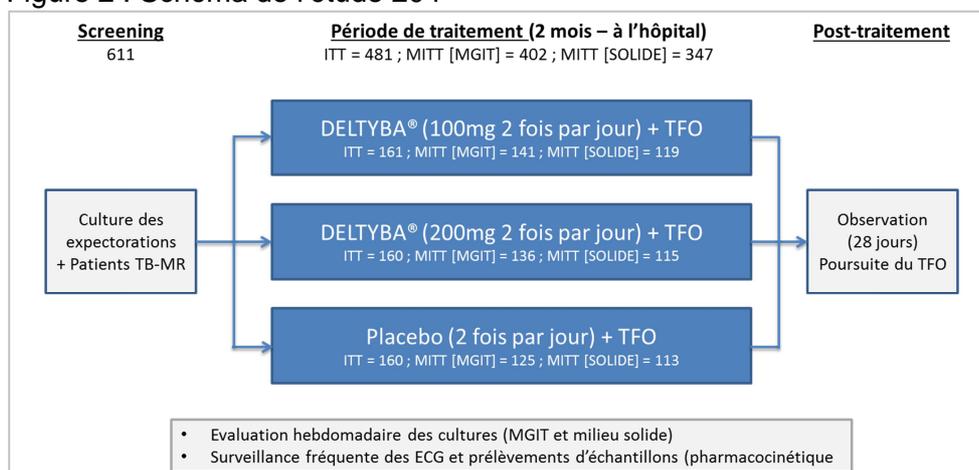
8.1.1 Etude 204

- Méthodologie (cf schéma dans la figure 2)

Référence	Etude 242-07-204
Cadre et lieu de l'étude	17 centres dans 9 pays : en Asie du Sud Est (Philippines) et du Nord Est (Chine, Corée du Sud et Japon), en Amérique (Pérou, États-Unis), en Afrique (Egypte) et en Europe (Lettonie et Estonie). Date : 14 mai 2008 – 22 juin 2010
Objectif principal	Evaluer la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de 2 doses orales de DELTYBA (100 mg et 200 mg), administrées deux fois par jour pendant 56 jours consécutifs comparativement à un placebo, en association à un traitement antituberculeux de fond (TFO), chez des patients atteints de tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) et dont la culture des expectorations était positive.
Méthode	Etude randomisée, double aveugle. La randomisation (1:1:1) était stratifiée selon la sévérité de la maladie (présence ou non de cavitation à la radiographie thoracique).
Traitements à l'étude	Groupes de randomisation : <ul style="list-style-type: none"> • DELTYBA 100 mg deux fois par jour associé à un TFO, • DELTYBA 200 mg deux fois par jour associé à un TFO, • placebo deux fois par jour associé à un TFO. <p>Les traitements à l'étude (DELTYBA 50 mg ou placebo) étaient administrés à jeun, matin et soir, 30 min avant le repas (un repas d'un minimum de 550 calories avec au moins 25% de matières grasses). Le TFO de chaque patient était déterminé par l'investigateur de chaque site et pouvait être modifié à n'importe quel moment de l'étude en fonction de la tolérance et des résultats aux tests de pharmacosensibilité aux antituberculeux (DST : Drug Susceptibility Testing). Le TFO devait être défini sur la base des recommandations de l'OMS et devait comporter au moins 4 médicaments. Si une souche était résistante à un nombre élevé de médicaments de 2^{ème} ligne ou si un patient avait des problèmes de tolérance vis-à-vis de ces médicaments, le TFO pouvait comprendre moins de 4 médicaments. La moxifloxacine n'était pas autorisée en raison du risque cardiaque. En effet, la moxifloxacine et le delamanide sont deux principes actifs susceptibles de prolonger l'intervalle QTc. Après avoir terminé les 56 premiers jours de traitement, les patients continuaient de recevoir le TFO jusqu'à la fin du traitement.</p>
Durée de suivi	84 jours
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Homme ou femme âgé(e) de 18 à 64 ans, - Capables de produire des expectorations pour la culture de mycobactéries, - Ayant une culture des expectorations positive à <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ou un frotté des expectorations positif au BAAR (Bacilles Acido-Alcoolo-Résistants) dans les 60 jours suivant la date de la collecte et jusqu'à la date prévue de l'inclusion dans l'étude, - Ayant une TB due à <i>Mycobacterium tuberculosis</i> résistant à l'isoniazide et à la rifampicine, - Ayant des radiographies thoraciques compatibles avec une infection par la TB, - Les femmes en âge de procréer devaient présenter un test de grossesse urinaire négatif et accepter d'utiliser un moyen de contraception hautement efficace pendant toute la durée de l'étude et 22 semaines après la prise de la dernière dose de traitement (de manière à couvrir la durée de l'ovulation), - Les hommes devaient accepter d'utiliser une méthode de contraception adéquate (double barrière) pendant toute la durée de l'étude et 30 semaines après la prise de la dernière dose de traitement (de manière à couvrir la durée de la spermatogénèse).
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent d'allergie aux nitro-imidazolés ou à leurs dérivés, - Patients ayant utilisé les médicaments suivants : Amiodarone au cours des 12 mois précédents, Autres anti-arythmiques au cours des 30 jours précédents, Autres traitements tels que certains antidépresseurs, antihistaminiques et macrolides dans les 14 jours précédents, - Patients ayant des affections concomitantes graves ou une insuffisance hépatique ou rénale (taux d'ALAT et/ou d'ASAT 3 fois supérieure à la valeur normale ; créatininémie $\geq 265 \mu\text{mol} / \text{L}$), - Patients ayant des anomalies de l'ECG (bloc auriculo-ventriculaire, allongement du complexe QRS $> 120 \text{ ms}$ ou de l'intervalle QTcF $> 450 \text{ ms}$ chez les hommes et 470 ms chez les femmes),

	<ul style="list-style-type: none"> - Patients atteints de troubles cardiovasculaires tels qu'une insuffisance cardiaque, une maladie coronarienne, une hypertension artérielle, une arythmie, une tachyarythmie, ou des antécédents d'infarctus du myocarde, - Pour les patients infectés par le VIH ayant un taux de CD4 inférieur à 350 cellules/mm³ ou recevant un traitement à base de médicaments antirétroviraux, - Patients ayant un score de Karnofsky < 50%, - Patients ayant des signes de troubles métaboliques, gastro-intestinaux, neurologiques, endocriniens, psychiatriques, cancéreux cliniquement significatifs ou d'autres anomalies, - Consommation abusive d'alcool (détectée ou suspectée) et comportement pouvant compromettre la sécurité ou la coopération du patient, selon l'opinion de l'investigateur, - Grossesse, allaitement ou désir d'enfant, - Utilisation récente de méthadone, benzodiazépine, cocaïne, amphétamine, tétrahydrocannabinol, barbituriques, opiacés (dépistage urinaire).
Critère de jugement principal	<p>Proportion de patients ayant une négativation de la culture des expectorations en utilisant le système MGIT (milieu de culture liquide) à J57 (2 mois).</p> <p>Cette culture devait être suivie d'au moins un échantillon supplémentaire d'expectorations sans croissance de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> au moins 27 jours après le premier échantillon négatif et non suivie par des échantillons d'expectorations positifs pendant le reste de la période d'étude de 84 jours.</p>
Critères secondaires, notamment	<ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients ayant une négativation de la culture des expectorations en utilisant la culture en milieu solide à J57 (2 mois) - Proportion de patients présentant une culture des expectorations négative à J57, sans tenir compte des résultats des cultures suivantes - Proportion de patients présentant une culture des expectorations négative à J57 et à J84, sans tenir compte des résultats de culture intermédiaire
Taille des échantillons	<p>Il a été estimé que l'ajout de DELTYBA à un TFO entraînerait une négativation des cultures chez 60% des patients après 56 jours de traitement, contre 40 % chez les patients traités par TFO uniquement. Sur la base de cette efficacité estimée, 120 patients évaluables par groupe de traitement aurait permis d'obtenir une puissance de 80% pour détecter une différence de 20% entre les groupes de traitement (erreur de type I de 0,025, bilatéral, test du Chi-2).</p> <p>Un total de 481 patients a été randomisé pour obtenir au moins 360 patients avec des données complètes pour l'analyse principale de l'efficacité.</p>
Analyse statistique	<p>Définition des populations d'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Population en intention de traiter (ITT) : tous les patients randomisés ayant reçu une dose d'un des traitements à l'étude, • Population en intention de traiter modifiée (MITT) : tous les patients randomisés ayant des cultures d'expectorations positives pour la TB-MR à l'inclusion (J-1 et/ou J1) en utilisant le système MGIT, • Population Per Protocol (PP) : ensemble des patients de la population MITT qui adhèrent au protocole jusqu'à J84. <p>L'hypothèse d'évaluation était de démontrer la supériorité de DELTYBA (quelle que soit la dose quotidienne administrée) associé à un TFO versus placebo associé à un TFO pendant la période de traitement précoce.</p>

Figure 2 : Schéma de l'étude 204



Résultats :

- Caractéristiques et répartition des patients (cf Tableau 2)

Parmi les patients sélectionnés (N= 611), 481 ont été inclus dans cette étude : Asie du Sud Est (150 patients ; 31%) et Asie du Nord Est (88 patients ; 18%) ; Europe de l'Est (Lettonie 68 patients et Estonie 12 patients ; soit 16,7%), Amérique (Pérou 64 patients ; 13,3%). Les patients étaient hospitalisés pendant la période de traitement et étaient surveillés lors de la prise du traitement (figure 2). L'âge moyen des patients était 36 ans (18 à 63 ans) et la majorité était des hommes (67,4%) et d'origine asiatique (53%). Tous les patients ont eu une radiographie thoracique anormale compatible avec le diagnostic de la tuberculose à l'inclusion. Plus de deux tiers avaient des cavitations et 24% des cavitations bilatérales (25 et 26% dans les groupes DELTYBA versus 20% dans le groupe placebo). Les pourcentages de signes et symptômes étaient comparables entre les groupes de traitement, sauf pour l'hémoptysie (32,9% et 37,5% dans les groupes DELTYBA vs 46,9% dans le groupe placebo).

Parmi ces patients, 402 (83,6%) avaient des cultures d'expectorations positives pour la TB-MDR en utilisant le système MGIT (Population MITT). Il y avait 27/399 (6,8%) isolats sensibles à l'isoniazide et/ou à la rifampicine.

Tableau 2 : Répartition des patients (Population ITT)

Patients	DELTYBA 100 mg + TFO (N = 161) n (%)	DELTYBA 200 mg + TFO (N = 160) n (%)	Total DELTYBA + TFO (N = 321) n (%)	Placebo + TFO (N = 160) n (%)	Total (N = 481) n (%)
Randomisés	161 (100,0)	160 (100,0)	321 (100,0)	160 (100,0)	481 (100,0)
Traités	161 (100,0)	160 (100,0)	321 (100,0)	160 (100,0)	481 (100,0)
Ayant terminé l'étude	143 (88,8)	146 (91,3)	289 (90,0)	145 (90,6)	434 (90,2)
Interruptions :	18 (11,2)	14 (8,8)	32 (10,0)	15 (9,4)	47 (9,8)
- EI	4 (2,5)	6 (3,8)	10 (3,1)	4 (2,5)	14 (2,9)
- Perdu de vue	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	2 (1,3)	3 (0,6)
- Répondant aux critères de retrait	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	2 (1,3)	3 (0,6)
- Exclu par l'investigateur	0 (0,0)	4 (2,5)	4 (1,2)	1 (0,6)	5 (1,0)
- Retrait du consentement	13 (8,1)	2 (1,3)	15 (4,7)	5 (3,1)	20 (4,2)
- Déviation au protocole	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,6)	2 (0,4)
Analysés pour l'efficacité (système MGIT) ^b	141 (87,6)	136 (85,0)	277 (86,3)	125 (78,1)	402 (83,6)
Analysés pour l'efficacité (culture en milieu solide) ^c	119 (73,9)	115 (71,9)	234 (72,9)	113 (70,6)	347 (72,1)

EI, Evénement indésirable, MGIT, Mycobacterial Growth Indicator Tubes, TFO, Traitement de Fond Optimisé.

^a Patients ayant reçu au moins une dose d'un des traitements de l'étude,

^b Patient randomisés et ayant une culture des expectorations positive pour la TB-MR (J-1/J1) en utilisant le système MGIT,

^c Patient randomisés et ayant une culture des expectorations positive pour la TB-MR (J-1/J1) en utilisant la culture en milieu solide.

- Traitements antérieurs

Dans l'ensemble, 90,0% des patients (433/481) avaient déjà reçu un traitement antituberculeux pendant au moins 30 jours et 50,5% (243/481) avaient été traités par un traitement de première ligne seulement.

- Traitements antituberculeux concomitants

Le TFO devait comporter au moins 4 médicaments sensibles faisant partie de la classification des antituberculeux (selon les recommandations de l'OMS) : un médicament du 1^{er} groupe sensible (Pyrazinamide, Ethambutol), d'au moins un des antituberculeux injectables (aminoglycoside ou peptide cyclique, préférentiellement dans l'ordre suivant : Streptomycine, Amikacine, Kanamycine, Capréomycine) et d'un médicament de la classe des fluoroquinolones (préférentiellement dans l'ordre suivant : Lévofloxacine, Ofloxacine). La répartition des traitements antituberculeux concomitants reçus est présentée dans le Tableau 3.

Au cours de l'étude, la majorité de patients n'a eu aucun changement du TFO au regard des groupes suivants : 72 % pour les produits injectables, 83,8 % pour les fluoroquinolones, 38,8 % pour la pyrazinamide.

Tableau 3 : Traitements antituberculeux concomitants (Population ITT)

Groupe*/DCI	DELTYBA® + TFO N = 321		Placebo + TFO N = 160		Total N = 481	
	N	%	n	%	n	%
Groupe 1 (1^{re} ligne)						
Total**	291	90,7	142	88,8	433	90,0
Streptomycine	62	19,3	34	21,3	96	20,0
Ethambutol	241	75,1	117	73,1	358	74,4
Isoniazide	139	43,3	54	33,8	193	40,1
Pyrazinamide	267	83,2	131	81,9	398	82,7
Rifampicine	116	36,1	47	29,4	163	33,9
Groupe 2						
Total**	270	84,1	142	88,8	412	85,7
Amikacine	29	9,0	19	11,9	48	10,0
Kanamycine	189	58,9	100	62,5	289	60,1
Capréomycine	88	27,4	40	25,0	128	26,6
Groupe 3						
Total**	315	98,1	157	98,1	472	98,1
Ciprofloxacine	31	9,7	14	8,8	45	9,4
Gatifloxacine	19	5,9	13	8,1	32	6,7
Lévofloxacine	198	61,7	100	62,5	298	62,0
Ofloxacine	106	33,0	52	32,5	158	32,8
Groupe 4						
Total**	318	99,1	159	99,4	477	99,2
Acide aminosalicylique	185	57,6	96	60,0	281	58,4
Cyclosérine	273	85,0	137	85,6	410	85,2
Ethionamide	101	31,5	50	31,3	151	31,4
Protionamide	202	62,9	103	64,4	305	63,4
Groupe 5***						
Total**	86	26,8	44	27,5	130	27,0
Linézolide	3	0,9	3	1,9	6	1,2
Clofazimine	2	0,6	1	0,6	3	0,6
Amoxicilline/ clavulanique acide	17	5,3	11	6,9	28	5,8
Méropénem	0	0	1	0,6	1	0,2
Clarithromycine	12	3,7	5	3,1	17	3,5
Autres	52	16,2	23	14,4	75	15,6

DCI, Dénomination commune internationale,

*Groupes des traitements de 2^{ème} ligne selon la classification de l'OMS.

** Utilisation d'au moins 1 médicament du groupe concerné

*** Ceux appartenant au groupe 5 selon la classification de l'OMS sont listés à titre indicatif.

• Critère principal d'efficacité

La proportion de patients ayant eu une négativation des cultures des expectorations au 57^{ème} jour (cf Tableau 4) a été plus élevée avec DELTYBA qu'avec le placebo (45,4 % versus 29,6 %, p = 0,0083).

Dans le sous-groupe de patients avec cavitation à l'inclusion, la négativation des cultures des expectorations au 57^{ème} jour a été plus importante avec DELTYBA qu'avec le placebo. En revanche, chez les patients sans cavitation, la différence n'est pas statistiquement significative.

Tableau 4 : Patients présentant une négativation des cultures des expectorations à 2 mois (Population MITT)

Réponse	DELTYBA®		Placebo + TFO (N = 125) n (%)	Comparaison des traitements ^a	Risk Ratio Moyenne [IC à 95 %]	p	Dose Réponse p
	100 mg + TFO (N = 141) n (%)	200 mg + TFO (N = 136) n (%)					
Réponse totale							
n (%)	64 (45,4)	57 (41,9)	37 (29,6)	D100 mg vs placebo D200 mg vs placebo	1,534 [1,107 ; 2,124] 1,416 [1,012 ; 1,980]	0,0083 0,0393	0,0468
Réponse selon la présence ou l'absence de cavitation à l'inclusion (facteurs de stratification)							
Absence, n/N (%)	18/41 (43,9)	15/41 (36,6)	12/38 (31,6)	D100 mg vs placebo D200 mg vs placebo	1,390 [0,777 ; 2,488] 1,159 [0,625 ; 2,148]	0,2625 0,6414	0,6629
Présence, n/N (%)	46/100 (46,0)	42/95 (44,2)	25/87 (28,7)	D100 mg vs placebo D200 mg vs placebo	1,601 [1,080 ; 2,372] 1,539 [1,031 ; 2,297]	0,0155 0,0311	0,0368

MGIT = Mycobacterial Growth Indicator Tube system, TFO=Traitement de Fond Optimisé, IC= Intervalle de Confiance, D=DELTYBA.

^a Test CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) stratifié par présence ou absence de cavitation.

^b Les valeurs de p sont basées sur la comparaison des proportions entre les groupes de traitement.

• Critères secondaires d'efficacité

La proportion de patients ayant eu une négativation des cultures des expectorations au 57^{ème} jour (culture en milieu solide) a été plus élevée avec DELTYBA qu'avec le placebo (cf Tableau 5).

Tableau 5 : Patients présentant une négativation des cultures des expectorations à 2 mois (Population MITT)

Réponse	DELTYBA®		Placebo + TFO (N = 113) n (%)	Comparaison des traitements ^a	Risk Ratio Moyenne (IC à 95 %)	p	Dose Réponse p
	100 mg + TFO (N = 119) n (%)	200 mg + TFO (N = 115) n (%)					
Réponse totale							
n (%)	64 (53,8)	75 (65,2)	38 (33,6)	D100 mg vs placebo D200 mg vs placebo	1,599 [1,175 ; 2,177] 1,939 [1,449 ; 2,595]	0,0021 < 0,0001	< 0,0001
Réponse selon la présence ou l'absence de cavitation à l'inclusion (facteurs de stratification)							
Absence, n/N (%)	20/34 (58,8)	22/32 (68,8)	10/32 (31,3)	D100 mg vs placebo D200 mg vs placebo	1,882 [1,048 ; 3,382] 2,200 [1,251 ; 3,869]	0,0257 0,0029	0,0027
Présence, n/N (%)	44/85 (51,8)	53/83 (63,9)	28/81 (34,6)	D100 mg vs placebo D200 mg vs placebo	1,497 [1,041 ; 2,153] 1,847 [1,314 ; 2,597]	0,0259 0,0002	0,0002

MGIT = Mycobacterial Growth Indicator Tube system, TFO, Traitement de Fond Optimisé, IC, Intervalle de Confiance, D, DELTYBA.

^a Test CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) stratifié par présence ou absence de cavitation.

^b Les valeurs de p sont basées sur la comparaison des proportions entre les groupes de traitement.

Les analyses de sensibilité (LOCF, OC, PP) ainsi que les résultats sur les critères secondaires confortent les résultats sur le critère principal.

• Patients ayant une tuberculose « ultra-résistante » (TB-XDR)

Une proportion plus élevée de sujets du groupe placebo avait une TB-XDR (22% pour le placebo, contre 17% et 13% dans les groupes DELTYBA ; p < 0,05 dans la population MITT). Pour ces patients, la proportion de patients ayant eu une négativation des cultures des expectorations a été plus faible que celle observée chez les patients ayant une TB-non XDR :

- TB-non XDR : 51,3% [60/117] dans le groupe DELTYBA 100 mg, 44,1% [52/118] dans le groupe delamanide 200 mg et 35,7% [35/98] dans le groupe placebo ;
- TB-XDR : 16,7% [4/20] dans le groupe DELTYBA 100 mg, 27,8% [5/18] dans le groupe DELTYBA 200 mg contre 7,4 % [2/27] dans le groupe placebo.

8.1.2 Données d'extension et de suivi à long terme (Etudes 208 et 116)

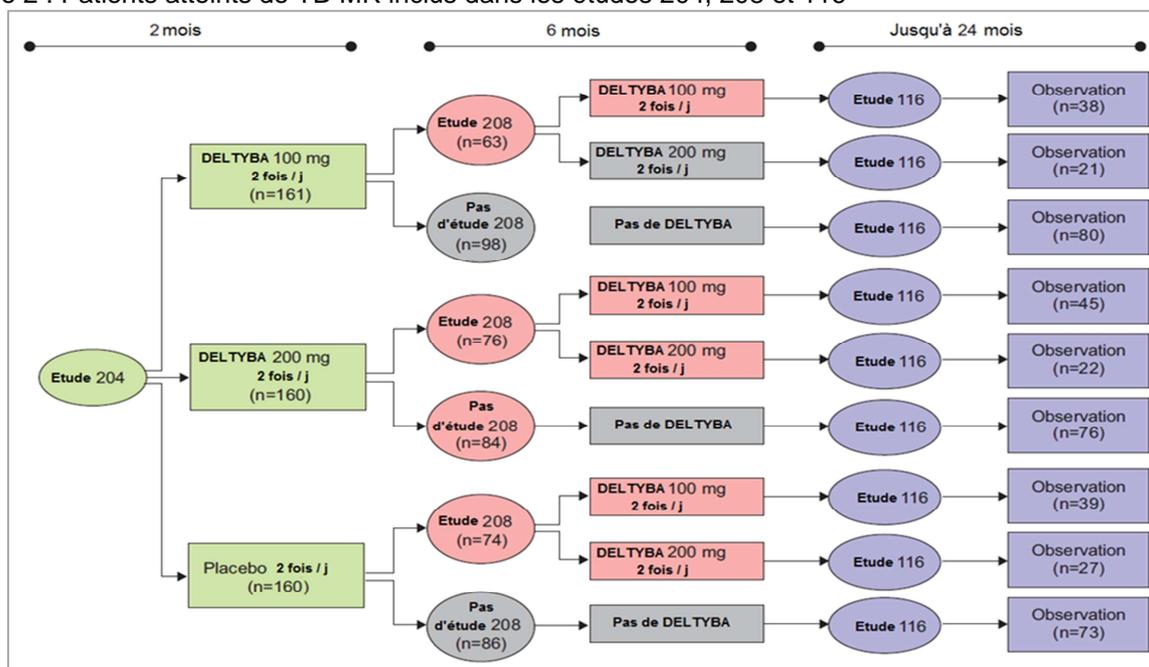
A l'issue de l'étude 204, les patients avaient la possibilité de poursuivre le traitement en ouvert (étude 208) et ont reçu DELTYBA (dose initiale de 100 mg x2/j avec possibilité d'augmenter la dose à 200 mg x2/j après une hospitalisation initiale de 2 semaines selon le choix de l'investigateur), associé à un TFO, pendant 6 mois supplémentaires. Seul 44% [213/481] des patients de l'étude 204 ont participé à l'étude 208. Ils pouvaient également participer à l'étude observationnelle (étude 116) destinée à recueillir des données à long terme et à évaluer les résultats thérapeutiques finaux selon les critères suivants (définition OMS⁶) :

- Guérison : patient ayant terminé le traitement et présentant au moins 5 cultures consécutives négatives dans les 12 derniers mois,
- Traitement terminé : patient ayant terminé le traitement mais ayant effectué moins de 5 cultures consécutives au cours des 12 derniers mois,
- Décès : patient décédé quelle que soit la raison au cours du traitement antituberculeux,
- Echec thérapeutique : patient ayant au moins 2 cultures positives parmi les 5 recueillies au cours des 12 derniers mois ou ayant une culture positive parmi les 3 dernières recueillies,
- Défaillant : patient dont le traitement a été interrompu pendant 2 mois consécutifs pour une raison quelconque et sans autorisation médicale.

Parmi les 481 patients inclus dans l'étude 204, 421 (87,5%) ont accepté de participer à l'étude 116 (dont 192/213 ayant participé à l'étude 208 et 229/268 n'ayant pas participé à l'étude 208 (cf Figure 2). Parmi ces patients, 38 ont reçu la dose de 100 mg x2/j tout au long des études 204/208, 22 ont reçu la dose de 200 mg x2/j tout au long des études 204/208 et 73 n'ont pas reçu de DELTYBA. Tous les autres patients qui ont accepté de participer à l'étude 208 ont reçu, pendant au moins une certaine période de temps, une dose de DELTYBA différente de celle à laquelle ils avaient été randomisés dans l'étude 204. En outre, les patients ont été inclus dans l'étude 208 à différentes périodes par rapport à leur participation à l'étude 204 (54,5% dans les 2 mois, mais 37,6% après une interruption de plus de 4 mois).

La majorité (66%) était des hommes, d'origine asiatique (53,4%) et 56 (13%) avaient une TB-XDR.

Figure 2 : Patients atteints de TB-MR inclus dans les études 204, 208 et 116



⁶ Organisation Mondiale de la Santé. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva. 2008.

- *Résultats (population ITT)*

Dans cette analyse, toutes les données de DELTYBA ont été combinées (indépendamment de la dose utilisée) en 2 groupes, celui de ≥ 6 mois (N = 192) pour les patients traités pendant 6-8 mois et celui de ≤ 2 mois pour les patients traités pendant 2 mois (N=156) et ceux ayant reçu placebo +TFO (N=73).

Les proportions de patients ayant eu une réponse favorable (guérison ou traitement terminé) ou défavorable (décès, échec thérapeutique ou défaillant) sont présentées dans le Tableau 6.

La réponse favorable a été plus importante dans le groupe DELTYBA ≥ 6 mois que dans le groupe DELTYBA ≤ 2 mois (74,5% versus 55,0%). La mortalité a été plus faible dans le groupe DELTYBA ≥ 6 mois que dans le groupe DELTYBA ≤ 2 mois (1,0% versus 8,3%).

Tableau 6 : Résultats thérapeutiques finaux à long terme après 24 mois de traitement (Population de l'analyse combinée des données avec le delamanide 100 mg et 200 mg).

Résultats thérapeutiques finaux	DELTYBA ≥ 6 mois (N = 192)		DELTYBA ≤ 2 mois (N = 229)		Total (N = 421)	
	n	% [IC95%]	n	% [IC95%]	n	% [IC95%]
Favorable	143	74,5* [67,7 ; 80,5]	126	55,0* [48,3 ; 61,6]	269	63,9 [59,1 ; 68,5]
Guérison	110	57,3 [50,0 ; 64,4]	111	48,5 [41,8 ; 55,1]	221	52,5 [47,6 ; 57,4]
Traitement terminé	33	17,2* [12,1 ; 23,3]	15	6,6* [3,7 ; 10,6]	48	11,4 [8,5 ; 14,8]
Défavorable	49	25,5* [19,5 ; 32,3]	103	45,0* [38,4 ; 51,7]	152	36,1 [31,5 ; 40,9]
Décès	2	1,0* [0,1 ; 3,7]	19	8,3* [5,1 ; 12,7]	21	5,0 [3,1 ; 7,5]
Echec thérapeutique	32	16,7 [11,7 ; 22,7]	26	11,4 [7,6 ; 16,2]	58	13,8 [10,6 ; 17,4]
Défaillant	15	7,8* [4,4 ; 12,6]	58	25,3* [19,8 ; 31,5]	73	17,3 [13,8–21,3]

N, effectif, IC95%, Intervalle de confiance à 95%.

* $p < 0,001$ – Différence statistiquement significative entre le groupe de traitement à court terme et le groupe de traitement à long terme.

Dans le sous-groupe n'ayant jamais reçu DELTYBA (sous population du groupe DELTYBA ≤ 2 mois), la réponse favorable a été de 57,5% (42/73) et la mortalité de 8,2% (6/42), ce qui est comparable à la réponse observée chez les patients ayant reçu DELTYBA pendant 2 mois.

Chez les patients pour lesquels le diagnostic de TB-MDR était bactériologiquement confirmé à l'inclusion dans l'étude 204 (N=301), à l'issue du traitement (d'après les résultats de la culture en milieu solide), 90,9% des patients du groupe DELTYBA ≥ 6 mois (130/143) avaient une négatation durable contre 70,9 % dans le groupe DELTYBA ≤ 2 mois (112/158). Au sein du groupe DELTYBA ≤ 2 mois, parmi les 48 patients n'ayant jamais reçu de DELTYBA, 37 (77,1%) avaient une négatation durable.

Pour ces patients, une réponse favorable a été observée chez 64% (16/25) des patients ayant reçu seulement DELTYBA 100 mg x2/j tout au long des études 204/208, 78,9% (15/19) des patients ayant reçu DELTYBA 200 mg x2/j tout au long des études 204/208 versus 60,4% (29/48) des patients n'ayant jamais reçu de DELTYBA (Tableau 7).

Tableau 7 : Résultats chez les patients pour lesquels le diagnostic de TB-MR était confirmé à l'inclusion de l'étude 204 d'après les résultats de la culture en milieu solide.

Patients randomisés dans l'étude 204	Participation à l'étude 208	Total patients N=301	% de négativation à 2 mois N = 156/301 (%)	Réponse favorable à la fin du traitement
DELTYBA 100 mg x2/j	100 mg x2/j	25	14 (56)	16 (64)
	200 mg x2/j	17	10 (58,8)	14 (82,4)
	Placebo	58	28 (48,3)	24 (41,4)
DELTYBA 200 mg x2/j	100 mg x2/j	34	25 (73,5)	30 (88,2)
	200 mg x2/j	19	14 (73,7)	15 (78,9)
	Placebo	52	32 (61,5)	32 (61,5)
placebo	100 mg x2/j	29	9 (31,0)	23 (79,3)
	200 mg x2/j	19	6 (31,6)	15 (78,9)
	Placebo	48	18 (37,5)	29 (60,4)

Chez les patients ayant une TB-XDR (N=56), une réponse favorable a été rapportée chez 33 patients (58,9%) : 27/44 (61,4% ; IC95% [45,5 ; 75,6]) patients dans le groupe DELTYBA ≥ 6 mois versus 6/12 (50% ; IC95% [21,1 ; 78,9]) dans le groupe DELTYBA ≤ 2 mois.

Les résultats de ces études suggèrent que la prolongation de la durée de traitement par DELTYBA jusqu'à 6 mois (durée retenue par l'AMM), en association au TFO de la TB-MR (jusqu'à 24 mois), améliore la réponse thérapeutique et réduit la mortalité des patients ayant une TB-MR^{7,8}.

Les résultats de cette analyse doivent être interprétés avec prudence en raison du caractère ouvert, non randomisé et observationnel des études (participation volontaire).

08.2 Tolérance/Effets indésirables

1) Données issues de l'étude 204

Dans cette étude, 91% (437/481) des patients ont été traités pendant au moins 56 jours. L'incidence des événements indésirables (EI) a été comparable entre DELTYBA 100 mg x2/j (91,3%), DELTYBA 200 mg x2/j (94,4%) et le placebo (94,4%). La majorité des EI a été d'intensité modérée à faible. L'incidence des EI graves (EIG) a été comparable entre les différents groupes de traitement (9,9%, 12,5% et 8,8%) ainsi que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (2,5%, 3,8% et 2,5%). Les EI les plus fréquemment rapportés avec DELTYBA qu'avec le placebo (avec une fréquence supérieure de 5 points) ont été les nausées (38,3% versus 33,1%), les vomissements (33,0% versus 27,5%), les maux de tête (24,0% versus 18,8%) et l'allongement de l'intervalle QTc (11,5% versus 3,8%). Ces EI ont été plus fréquents dans le groupe DELTYBA 200 mg que dans le groupe DELTYBA 100 mg. Une diminution du poids corporel supérieure ou égale à 5% a été plus fréquente dans les groupes DELTYBA 100 mg et 200 mg (16,4% et 13,9%) que dans le groupe placebo (6,4%). Les proportions des différents types d'EIG étaient pour la plupart comparables entre DELTYBA et placebo, à l'exception de l'allongement de l'intervalle QTc (5,0% contre 1,9%).

L'incidence des EI considérés comme liés au médicament a été également comparable entre les groupes à l'exception de l'allongement de l'intervalle QTc (Tableau 8).

⁷ Skripconoka V., Danilovits M., Pehme L. et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *European Respiratory Journal*, Volume 41, Number 6, Juin 2013, Pages 1393-1400.

⁸ Wells C.D., Gupta R., Hittel N., Geiter L.J. Long-term mortality assessment of multidrug-resistant tuberculosis patients treated with delamanid. *European Respiratory Journal*, Volume 45, Numéro 5, 2015, Pages 1498-1501.

Tableau 8 : EI considérés comme potentiellement liés au médicament les plus fréquents (Incidence $\geq 3\%$, Population ITT)

Classe par Système et Organe de MedDRA	DELTYBA 100 mg + TFO N = 161	DELTYBA 200 mg + TFO N = 160	DELTYBA + TFO N = 321	Placebo + TFO N = 160	Total N = 481
Patients rapportant un EIET lié au médicament	62 (38,5)	65 (40,6)	127 (39,6)	57 (35,6)	184 (38,3)
Affections cardiaques					
Palpitations	2 (1,2)	8 (5,0)	10 (3,1)	4 (2,5)	14 (2,9)
Affections gastro-intestinales					
Nausées	6 (3,7)	7 (4,4)	13 (4,0)	6 (3,8)	19 (4,0)
Vomissements	10 (6,2)	5 (3,1)	15 (4,7)	2 (1,3)	17 (3,5)
Investigations					
Allongement de l'intervalle QTc	10 (6,2)	13 (8,1)	23 (7,2)	2 (1,3)	25 (5,2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Anorexie	1 (0,6)	3 (1,9)	4 (1,2)	5 (3,1)	9 (1,9)
Hypokaliémie	6 (3,7)	2 (1,3)	8 (2,5)	3 (1,9)	11 (2,3)
Affections du système nerveux					
Vertiges	4 (2,5)	7 (4,4)	11 (3,4)	6 (3,8)	17 (3,5)
Céphalées	3 (1,9)	5 (3,1)	8 (2,5)	5 (3,1)	13 (2,7)
Somnolence	7 (4,3)	4 (2,5)	11 (3,4)	6 (3,8)	17 (3,5)
Affections psychiatriques					
Insomnies	13 (8,1)	19 (11,9)	32 (10,0)	9 (5,6)	41 (8,5)

TFO, Traitement de Fond Optimisé, EIET, Événement Indésirable Emergent au Traitement.

2) Données issues de l'étude 208

Les données de l'étude 208 n'ont pas mis en évidence d'EI d'intérêts particuliers par rapport ceux rapportés dans l'étude 204. De même, aucune augmentation significative de la fréquence des EI n'a été constatée comparativement à l'étude 204. L'incidence de l'allongement de l'intervalle QTc n'a pas augmenté dans les deux groupes de traitement actif de l'étude 208 (2,8%, données groupées DELTYBA 100mg/200 mg) par rapport à l'étude 204 (9,9% et 13,1% avec DELTYBA 100 mg et 200 mg respectivement). Un cas de syncope a été rapporté dans le groupe DELTYBA 100 mg.

3) Analyse des électrocardiogrammes

Au cours des études cliniques, 42 patients traités par DELTYBA présentaient un allongement de l'intervalle QTc supérieur à 60 ms par rapport à l'inclusion :

- dans l'étude 204, 13 patients étaient dans le groupe DELTYBA 100 mg et 16 dans le groupe DELTYBA 200 mg. Les 29 patients étaient traités par une fluoroquinolone en association (lévofloxacine : 9/29 et ofloxacine : 20/29).
- dans l'étude 208, 7 patients étaient traités par DELTYBA 100 mg et 6 par DELTYBA 200 mg.

Aucun des patients sous placebo, avec ou sans hypokaliémie, n'a eu une variation de l'intervalle QTc supérieure à 60 ms par rapport à l'inclusion.

4) Décès

Au cours des études cliniques, 24 décès ont été rapportés :

- 1 dans l'étude 204 au 8^{ème} jour,
- 1 dans l'étude 208 au 72^{ème} jour,
- 21 dans l'étude 116. Ces patients ne prenaient pas le DELTYBA au moment du décès. Le délai médian entre la dernière dose de DELTYBA et la survenue du décès était de 231,5 jours (de 3 à 705 jours).

Parmi ces patients décédés, 6 n'ont jamais reçu DELTYBA. Parmi les 18 autres qui en recevaient, 6 avaient atteint une négativation des cultures dans l'étude 204 ou dans l'étude 208. Dans la majorité des cas, ces décès sont survenus plus de 100 jours après la dernière prise de DELTYBA.

5) Données issues du PGR en vigueur

Risques identifiés	Allongement de l'intervalle QT Paresthésies Tremblement Anxiété
Risques potentiels	Acouphènes Vision floue Hypokaliémie Dépression Insomnie Résistance médicamenteuse Augmentation du cortisol sanguin Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante Nausées Vomissements Troubles hépatiques
Informations manquantes	Utilisation pédiatrique Utilisation chez les personnes âgées Utilisation chez les patients infectés par le VIH Utilisation chez les insuffisants rénaux sévères Utilisation chez les insuffisants hépatiques sévères Interactions médicamenteuses

6) Profil de Tolérance selon le RCP en vigueur

Résumé du profil d'innocuité

« La fréquence des effets indésirables liés au médicament décrits ci-dessous est basée sur les données issues d'un essai clinique contrôlé en double aveugle auquel ont participé 481 patients atteints de TB-MR, dans lequel 321 patients ont reçu du delamanide en association avec un traitement de fond optimisé (TFO). En raison de la taille limitée de cet ensemble de données, il n'est actuellement pas possible de distinguer clairement entre le TFO et le delamanide l'origine des réactions indésirables.

Un allongement de l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme a été défini comme le problème de sécurité d'emploi le plus important d'un traitement par delamanide (voir également rubrique 4.4 du RCP). L'un des principaux facteurs contribuant à l'allongement de l'intervalle QTc est l'hypoalbuminémie (en particulier au-dessous de 2,8 g/dL). Les autres effets indésirables importants liés au médicament sont l'anxiété, les paresthésies et les tremblements.

Les effets indésirables liés au médicament les plus fréquemment observés chez les patients traités par delamanide (à savoir, incidence > 10 %) sont les nausées (38,3 %), les vomissements (33 %) et les sensations vertigineuses (30,2 %).

Liste des effets indésirables liés au médicament présentée sous forme de tableau

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous ont été signalés chez au moins un des 321 patients recevant le delamanide dans l'essai clinique en double aveugle contrôlé contre placebo mentionné plus haut. Les effets indésirables liés au médicament sont répertoriés par classe de système d'organe et terme préférentiel de la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés sous les catégories de fréquence suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante (Tableau 9).

Tableau 9 : Effets indésirables liés au delamanide

Fréquence par classe de système d'organe	Peu fréquent	Fréquent	Très fréquent
Infections	Herpes zoster, Candidose oropharyngée, Pityriasis versicolor*		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie, Thrombopénie	Anémie*, Éosinophilie*	Réticulocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Déshydratation, Hypocalcémie, Hypercholestérolémie	Hypertriglycéridémie	Hypokaliémie, Diminution de l'appétit, Hyperuricémie*
Affections psychiatriques	Agression, Trouble délirant de type persécution, Trouble panique, Trouble de l'adaptation avec humeur dépressive, Névrose, Dysphorie, Trouble mental, Trouble du sommeil, Augmentation de la libido*	Trouble psychotique, Agitation, Anxiété et trouble anxieux, Dépression et humeur dépressive, Nervosité	Insomnie
Affections du système nerveux	Léthargie, Trouble de l'équilibre, Douleur radiculaire, Sommeil de mauvaise qualité	Neuropathie périphérique, Somnolence*, Hypoesthésie	Sensation vertigineuse*, Céphalée, Paresthésie, Tremblement
Affections oculaires	Conjonctivite allergique*	Sécheresse oculaire*, Photophobie	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Douleur d'oreille	Acouphène
Affections cardiaques	Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, Extrasystoles ventriculaires*, Extrasystoles supraventriculaires		Palpitations
Affections vasculaires		Hypertension, Hypotension, Hématome*, Bouffées de chaleur*	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée, Toux, Douleur oropharyngée, Irritation de la gorge, Gorge sèche*, Rhinorrhée*	Hémoptysie
Affections gastro-intestinales	Dysphagie, Paresthésies buccales, Sensibilité abdominale*	Gastrite*, Constipation*, Douleurs abdominales, Douleurs abdominales basses, Dyspepsie, Gêne abdominale	Vomissements, Diarrhée*, Nausées, Douleurs abdominales hautes
Affections hépatobiliaires	Anomalies de la fonction hépatique		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie*, Folliculite pustuleuse à éosinophiles*, Prurit généralisé*, Rash érythémateux	Dermatite, Urticaire, Rash prurigineux*, Prurit*, Rash maculopapuleux*, Rash*, Acné, Hyperhidrose	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Ostéochondrose, Faiblesse musculaire, Douleurs Musculo-squelettiques*, Douleurs du flanc, Douleurs des extrémités	Arthralgies*, Myalgies*
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire, Dysurie*, Nycturie	Hématurie*	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de chaleur	Pyrexie*, Douleur thoracique, Malaise, Malaise thoracique*, Œdème périphérique*	Asthénie
Investigations	Sous-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme, Augmentation des transaminases*, Temps de céphaline activée prolongé*, Augmentation des gamma-glutamyltransférases*, Diminution du cortisol sanguin, Augmentation de la pression artérielle	Augmentation du cortisol sanguin	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme

* La fréquence de ces événements a été plus faible pour le groupe recevant le delamanide avec le TFO que pour le groupe recevant le placebo avec le TFO.

Allongement de l'intervalle QT sur l'ECG

Un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme a été signalé chez 9,9 % des patients recevant du delamanide à la dose de 100 mg deux fois par jour (catégorie de fréquence : fréquent), contre 3,8 % des patients recevant un traitement par placebo + TFO. Cet effet indésirable lié aux médicaments n'était pas accompagné de symptômes cliniques. L'incidence d'un intervalle QTcF > 500 msec a été peu fréquente et observée chez un seul patient (1/321 patients). Aucun symptôme clinique secondaire n'a été observé et l'événement s'est résolu. Au total, 12/321 patients dans le groupe entier delamanide deux fois par jour + TFO ont présenté une modification de l'intervalle QTcF > 60 ms, en comparaison à 0 % dans le groupe placebo + TFO. La présence d'une hypoalbuminémie a été associée à un risque accru d'allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 4.4 du RCP). L'allongement de l'intervalle QTc a été défini comme le problème de sécurité d'emploi le plus important du traitement par delamanide. Cet allongement est à l'origine de la contre-indication décrite dans la rubrique 4.3 du RCP et des mises en garde de la rubrique 4.4. du RCP. Les principaux facteurs contribuant à l'allongement de l'intervalle QTc sont l'hypoalbuminémie (en particulier au-dessous de 2,8 g/ml) et l'hypokaliémie. Par conséquent, il est recommandé d'effectuer une surveillance fréquente par ECG, des taux d'albumine et d'électrolytes sériques.

Palpitations

Pour les patients recevant 100 mg de delamanide + TFO deux fois par jour, la fréquence a été de 8,1% (catégorie de fréquence : fréquent), en comparaison à une fréquence de 6,3 % chez les patients recevant le traitement par placebo + TFO deux fois par jour ».

08.3 Données d'utilisation/de prescription

Cette spécialité n'a pas fait l'objet d'une utilisation en France dans le cadre d'ATU.

08.4 Résumé & discussion

La principale preuve d'efficacité du delamanide (DELTYBA) à la posologie (100 mg x 2/j) retenue par l'AMM repose sur une étude de phase II (étude 242-07-204) contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de 2 doses orales de delamanide (100 mg et 200 mg), administrées deux fois par jour pendant 56 jours (2 mois) consécutifs en association à un traitement de fond (TFO), chez des patients atteints de tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) à *mycobacterium* et dont la culture des expectorations était positive.

Dans cette étude, les patients ont reçu pendant 2 mois le delamanide (100 mg x2/j, n = 161 ; 200 mg x2/j, n=160) ou un placebo (n = 160), en association au TFO. Après cette période initiale, le TFO était poursuivi durant 12 à 18 mois supplémentaires. Le TFO était constitué d'une sélection d'au moins 4 médicaments sensibles dont un médicament du 1^{er} groupe (pyrazinamide, éthambutol), au moins un des antituberculeux injectables (streptomycine, amikacine, kanamycine, capréomycine) et d'un médicament de la classe des fluoroquinolones (lévofloxacine, ofloxacine).

La supériorité du delamanide versus placebo a été démontrée sur la proportion de patients ayant eu une négativation de la culture des expectorations (critère principal de jugement) en utilisant le système MGIT (milieu de culture liquide) à J57 (2 mois) : 45,4% (64/141) dans le groupe delamanide 100 mg ; 41,9% (57/136) dans le groupe delamanide 200 mg contre 29,6% (37/125) dans le groupe placebo (p versus placebo < 0,05).

Dans la strate de patients avec cavitation à l'inclusion, la négativation des cultures des expectorations a été plus importante avec le delamanide qu'avec le placebo. En revanche, chez les patients sans cavitation, les différences n'étaient pas statistiquement significatives.

Une proportion plus importante de sujets du groupe placebo avait une tuberculose ultrarésistante (TB-XDR : 22% pour le placebo, contre 17% et 13% dans les groupes delamanide ; p < 0,05 dans la population MITT). La négativation des cultures des expectorations a été plus faible chez ces

patients avec 16,7% [4/20] dans le groupe delamanide 100 mg, 27,8% [5/18] dans le groupe delamanide 200 mg et 7,4 % [2/27] dans le groupe placebo.

Des données d'extension du traitement à 6 mois (étude 208) et de suivi long terme (étude 116) des patients initialement randomisés dans l'étude 204, en ouvert sans groupe contrôle, suggèrent que la prolongation de la durée de traitement par delamanide jusqu'à 6 mois (durée retenue par l'AMM) en association au TFO de la TB-MR (jusqu'à 24 mois) améliore la réponse thérapeutique (réponse favorable selon les critères de l'OMS) par rapport à une durée plus courte \leq 2 mois (74,5%, IC95% [67,7% ; 80,5%] versus 55% [48,3% ; 61,6%] et réduit la mortalité (1% [0,1% ; 3,7%] versus 8,3% [5,1% ; 12,7%]). Cependant, ces données ne permettent de conclure avec certitude sur l'efficacité du traitement et du schéma posologique optimal, puisque la comparaison versus placebo + TFO n'est limitée qu'à 2 mois. En outre, la proportion importante (> 50%) de patients n'ayant pas participé à la phase d'extension du traitement dans l'étude 208 pourrait induire un biais de sélection des patients. Des analyses complémentaires (cf. EPAR) indiquent en effet que parmi les patients initialement randomisés dans le groupe delamanide, les réponses (négativation des cultures des expectorations) à la fin du traitement de l'étude 204 (après 2 mois) étaient plus fréquentes chez les patients ayant accepté de participer à l'étude 208 (66,4%) que chez ceux non inclus dans cette étude (53,5%). De plus les résultats de cette phase d'extension et de suivi ne montrent pas de différence notable en terme de réponse thérapeutique favorable à la fin du traitement (selon les critères de l'OMS) entre les patients atteints d'une TB-MR bactériologiquement confirmée traités seulement par le delamanide 100 mg x2/j (dose retenue par l'AMM) tout au long des études 204/208 (jusqu'à 6 et 8 mois) et ceux n'ayant jamais reçu de delamanide (64% versus 60,4%).

L'évaluation de la tolérance du delamanide repose essentiellement sur les données très limitées issues de l'étude 204 contrôlée versus placebo, en association à un TFO, dans laquelle 321 patients atteints de TB-MR ont reçu le delamanide pendant 2 mois (durée inférieure à la durée d'utilisation de 6 mois retenue par l'AMM). Les études 208 et 116 apportent des informations à long terme, mais sans groupe contrôle ce qui ne permet pas de conclure sur l'utilisation prolongée pendant 6 mois versus placebo. Mais dans l'ensemble, le profil de tolérance semble favorable en dehors du risque important d'allongement de l'intervalle QT identifié, qui peut être problématique en cas d'association à d'autres médicaments allongeant le QT (moxifloxacine en particulier).

La transposabilité des résultats de ces études à la pratique française n'est pas assurée puisque les modalités de prise en charge des patients atteints de tuberculose pulmonaire multirésistante sont différentes de celles des études. Les fluoroquinolones majoritairement utilisées dans ces études (lévofloxacine et ofloxacine) ne correspondent pas à celles utilisées et recommandées en France (moxifloxacine, la lévofloxacine étant utilisée en cas de contre-indication à la moxifloxacine). De plus, on ne dispose pas de données concernant l'utilisation de ce médicament en France, notamment dans le cadre d'un programme compassionnel (ATU).

Au total, il est difficile d'apprécier l'apport thérapeutique du delamanide à la posologie et à la durée d'utilisation retenue par l'AMM au vu de ces études comportant de nombreuses limites méthodologiques.

L'AMM est conditionnée à la réalisation d'une étude de phase III, qui permettra de statuer avec un meilleur niveau de preuve sur l'intérêt thérapeutique du delamanide.

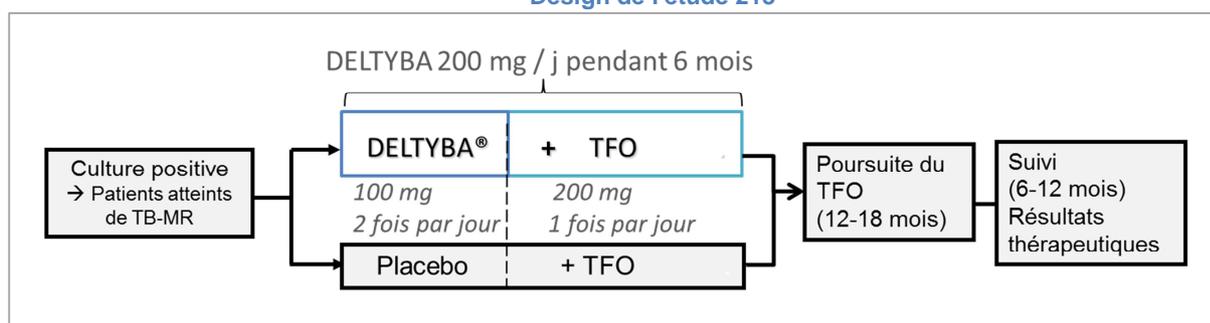
08.5 Programme d'études

8.5.1 Etude de phase III (242-09-213)

A la demande de l'EMA, une étude confirmatoire de phase III a été développée et est actuellement en cours. Il s'agit d'une étude multicentrique (18 centres répartis dans 7 pays), randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, dans le traitement de la TB-MDR.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de DELTYBA en association à un TFO comparativement à celle d'un placebo en association à un TFO pendant une période de 6 mois (phase intensive du traitement de la TB-MDR). Une période de suivi de 6 à 12 mois après la fin du traitement antituberculeux est planifiée afin de recueillir des résultats à long terme. DELTYBA est administré à la dose de 100 mg deux fois par jour pendant 2 mois puis à la dose de 200 mg une fois par jour pendant 4 mois. Le délai de négativation sur 6 mois est le critère principal d'efficacité de cette étude.

Design de l'étude 213



TB-MR, Tuberculose multirésistante, TFO, Traitement de fond optimisé.

Selon le laboratoire, le recrutement est terminé et 511 patients ont été inclus dans l'étude. Elle devrait être terminée au 2^{ème} trimestre de l'année 2017.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de la tuberculose est bien codifiée et fait l'objet de recommandations nationales (HCSP) et internationales (OMS) régulièrement mises à jour. En accord avec ces recommandations, la Commission préconise l'utilisation de DELTYBA en association avec une pluri-antibiothérapie dans :

- les tuberculoses MDR (résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine) lorsque le schéma thérapeutique recommandé n'est pas applicable en raison d'intolérance ou de résistances ;
- les tuberculoses pré-XDR (résistantes à l'isoniazide, à la rifampicine, aux fluoroquinolones ou à un aminoside injectable) pour maintenir un minimum de 4 médicaments efficaces ;
- les tuberculoses XDR (résistantes à l'isoniazide, à la rifampicine, aux fluoroquinolones et à un aminoside injectable) pour diminuer le recours aux médicaments du groupe V dont l'efficacité est souvent mal évaluée et la toxicité souvent importante. Dans ce cas le delamanide pourrait être utilisé avec ou à la place d'un médicament du groupe V (cf. tableau 1).

Dans ces situations cliniques, le delamanide représente une nouvelle option thérapeutique en alternative à la bédaquiline. Comme la bédaquiline, des précautions particulières sont nécessaires lorsque le delamanide est utilisé avec une fluoroquinolone ou un médicament du groupe V en raison du risque potentiel d'interactions médicamenteuses synergiques, en particulier sur l'allongement du QT.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ La tuberculose multirésistante est une maladie rare en France, fréquemment mortelle. Sa fréquence, est en forte augmentation dans le monde.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi dans les études cliniques et reste à préciser dans le cadre de l'AMM conditionnelle. Cependant, les données préliminaires sont pour l'instant rassurantes.
- ▀ Cette spécialité est un traitement de dernière ligne de la tuberculose multi-résistante.
- ▀ A ce stade de l'infection, il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

▀ Intérêt de santé publique :

La lutte contre la tuberculose est une priorité de santé publique mondiale inscrite dans le programme national de lutte contre la tuberculose. Toutefois, la France au plan national est aujourd'hui considérée comme un pays de faible incidence de tuberculose (4 934 cas de tuberculose maladie déclarés en 2013 en France⁹) mais il persiste des disparités territoriales et populationnelles parfois très importantes (Île-de-France, Guyane, Mayotte et dans certains groupes de population). Cependant, malgré leur sévérité et la hausse récente du nombre de cas de multi-résistance, le poids des tuberculoses pulmonaires multirésistantes sur la santé publique reste faible compte tenu du nombre plus restreint de patients concernés (83 souches MDR reçues en 2013 dont 22 XDR¹⁰ ; 112 souches MDR reçues en 2015 dont 25 XDR) et relevant d'un traitement par DELTYBA.

Au vu des données disponibles principalement basées sur un seul essai de phase II versus placebo à court terme et des données de tolérance à 6 mois, l'impact de l'adjonction de DELTYBA à un traitement de fond sur la morbi-mortalité des patients traités ne peut être quantifié, y compris par rapport aux autres antituberculeux de catégorie V disponibles (notamment la bédaquiline).

La transposabilité des résultats des études à la pratique clinique actuelle n'est pas assurée en raison des traitements de fond concomitants utilisés dans les études qui diffèrent de ceux recommandés et utilisés actuellement en France chez les patients tuberculeux MDR.

Par ailleurs, malgré un profil de tolérance globalement acceptable eu égard aux effets indésirables habituels des antituberculeux, le risque d'allongement de l'intervalle QT observé avec DELTYBA peut rendre son utilisation difficile dans la pratique en particulier en cas d'association avec d'autres traitements anti-tuberculeux allongeant le QT (moxifloxacine en particulier). Ainsi, la supervision de l'ensemble du traitement et une véritable éducation thérapeutique, outre leur rôle dans l'observance, seraient de nature à identifier précocement une détérioration de l'état du patient. L'impact de DELTYBA sur la qualité de vie et sur l'observance thérapeutique n'est d'ailleurs pas documenté.

Enfin, en augmentant le taux de négativation à 2 mois, il est probable que DELTYBA puisse réduire la durée de contagion des patients tuberculeux. Ainsi, DELTYBA pourrait avoir un impact positif sur l'organisation des soins en réduisant la durée d'isolement des patients et des précautions complémentaires. Cependant, cet impact reste à démontrer. DELTYBA pourrait également contribuer à réduire l'acquisition de résistances aux autres antibiotiques.

⁹ Aït Belghiti F, Antoine D. L'épidémiologie de la tuberculose en France en 2013. Bull Epidemiol Hebd. 2015;(9-10):164-71. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/9-10/2015_9-10_3.html

¹⁰ CNR-MyRMA. Résistance aux antituberculeux en France en 2013. Bull Epidemiol Hebd. 2015;(9-10):172-4. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/9-10/2015_9-10_4.html

DELTYBA devrait donc être susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

Cependant, compte tenu du très faible nombre de patients concernés en France, il n'est pas attendu d'impact de DELTYBA sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, dans l'indication de l'AMM, la Commission considère que le service médical rendu par DELTYBA est important chez les patients atteints d'une tuberculose XDR, pré-XDR ou MDR lorsque le schéma thérapeutique recommandé n'est pas applicable en raison d'intolérance ou de résistances.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM en association avec une pluri-antibiothérapie pour le traitement des patients atteints d'une tuberculose XDR, pré-XDR ou MDR lorsque le schéma thérapeutique recommandé n'est pas applicable en raison d'intolérance ou de résistances.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En dépit d'un profil d'efficacité et de tolérance mal établi dans les études cliniques, compte tenu du besoin thérapeutique important et des données préliminaires, rassurantes à ce jour, DELTYBA, en association avec une pluri-antibiothérapie appropriée, apporte au même titre que SIRTURO (bédaquiline) une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge de des patients atteints d'une tuberculose XDR, pré-XDR ou MDR lorsque le schéma thérapeutique recommandé n'est pas applicable en raison d'intolérance ou de résistances.

010.3 Population cible

Depuis 2011, le nombre de cas de tuberculoses MDR recensées en France est en nette augmentation, avec 40 cas (dont 6 XDR) en 2010¹¹, 83 cas (dont 22 XDR) en 2013 et 112 cas en 2015 (dont 25 XDR). La population cible de DELTYBA est donc potentiellement d'environ 20 patients porteurs d'une souche XDR par an plus une faible partie des patients MDR par an devenant intolérants ou résistant à leur traitement.

A titre informatif, entre le 06/12/2011 et le 14/09/2014 un total de 124 patients ont bénéficié d'un traitement par bédaquiline (SIRTURO)¹² dans le cadre d'une ATU.

Au total, la population cible de DELTYBA ne devrait pas excéder 45 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Au même titre que SIRTURO, la Commission préconise la restriction de la prescription de DELTYBA aux médecins expérimentés dans la prise en charge des tuberculoses multirésistantes et après avis auprès d'un groupe d'experts pour le choix du schéma thérapeutique (ex : CNR-MyRMA).

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des données actualisées dans le cadre de l'AMM conditionnelle dès que celles-ci seront disponibles.

¹¹ Robert J. Résistance aux antituberculeux en France en 2013. Bull Epidemiol Hebd 2015; 9-10: 172-4

¹² Haute Autorité de Santé. SIRTURO 100 mg, comprimés. B/24 (CIP : 34009 300 158 1 0). Avis de la Commission de la transparence du 22 juillet 2015. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13617_SIRTURO_PIC_INS_Avis2_CT13617.pdf