

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
22 juillet 2015****SIRTURO 100 mg, comprimé**

Boîte de 24 (CIP : 34009 300 158 1 0)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

DCI	bédaquiline
Code ATC (2013)	J04AK05 (autres antituberculeux)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« SIRTURO est indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance. »

SMR	Dans l'indication de l'AMM, la commission considère que le service médical rendu par SIRTURO est <u>important</u> 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.
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 <u>modérée</u> (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.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>En accord avec les recommandations de l'OMS et du HCSP, la Commission préconise l'utilisation de SIRTURO en association avec une pluri-antibiothérapie 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 la bédaquiline pourrait être utilisée avec ou à la place d'un médicament du groupe V.
Recommandations de la Commission	<ul style="list-style-type: none"> - La Commission préconise la restriction de la prescription de SIRTURO aux médecins expérimentés dans la prise en charge des tuberculoses multi-résistantes et après avis auprès d'un groupe d'experts pour le choix du schéma thérapeutique (ex : CNR-MyRMA). - La Commission souhaite être destinataire des données actualisées dans le cadre de l'AMM conditionnelle dès que celles-ci seront disponibles.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<p>Date initiale : 6/03/2014 (procédure centralisée) Date de validation de la variation d'AMM autorisant la mise à disposition du nouveau conditionnement (boîte de 24) : 30/04/2015</p> <p>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, ce RCP sera mis à jour. Cette AMM est accompagnée d'obligations et exigences (cf paragraphe 09.5 Programme d'études).</p> <p>PGR Européen</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Médicament orphelin ATU préalable (nominative et de cohorte)</p>

Classification ATC (2013)	<p>J Anti-infectieux à usage systémique J04 Anti-mycobactériens J04A Antituberculeux J04A5 Autres antituberculeux J04AK05 bédaquiline</p>
---------------------------	---

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité SIRTURO (bédaquiline) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

La bédaquiline est un nouvel antibiotique, premier représentant de la famille des diarylquinolines, ayant une activité bactéricide contre les *Mycobacterium tuberculosis*.

L'AMM européenne de SIRTURO a été conditionnée à la réalisation d'une étude de phase III chez des patients atteints de tuberculose pulmonaire multirésistante dont la souche est au moins résistante à la rifampicine.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« SIRTURO est indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) 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 sur l'utilisation appropriée des antibactériens. »

04 POSOLOGIE ET MISES EN GARDE

04.1 Posologie

« La posologie recommandée est de:

- Semaines 1 à 2 : 400 mg (4 comprimés de 100 mg) une fois par jour
- Semaines 3 à 24 : 200 mg (2 comprimés de 100 mg) trois fois par semaine (avec un intervalle d'au moins 48 heures entre chaque prise).

La durée totale de traitement par SIRTURO est de 24 semaines. Les données sur une durée de traitement plus longue sont très limitées. Chez les patients ayant une tuberculose ultrarésistante pour qui l'administration de SIRTURO au-delà de 24 semaines est jugée nécessaire pour obtenir une guérison, une durée de traitement prolongée ne peut être envisagée qu'au cas par cas et accompagnée d'une surveillance étroite de la sécurité d'emploi. »

04.2 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Selon le RCP en vigueur :

« Mortalité

Dans l'essai C208 sur 120 semaines, au cours duquel SIRTURO a été administré pendant 24 semaines en association avec un traitement de fond, un plus grand nombre de décès est survenu dans le groupe SIRTURO que dans le groupe placebo. La différence du nombre de décès est inexplicée ; aucun lien de causalité avec le traitement SIRTURO n'a pu être établi.

Tolérance cardiovasculaire

La bédaquiline prolonge l'intervalle QTc. Un électrocardiogramme doit être réalisé avant l'initiation du traitement et au minimum tous les mois après le début du traitement par la bédaquiline. Les taux de potassium, calcium et magnésium sériques doivent être mesurés avant traitement et corrigés s'ils sont anormaux. Un contrôle des électrolytes doit être réalisé si un allongement de l'intervalle QT est détecté.

Lorsque la bédaquiline est co-administrée avec d'autres médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle QTc, un effet additif ou synergique sur l'allongement de l'intervalle QT ne peut être exclu. La prudence est recommandée lors de la co-prescription de la bédaquiline avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT. Si la co-administration de ces médicaments avec la bédaquiline s'avère nécessaire, une surveillance clinique incluant une évaluation régulière par des électrocardiogrammes est recommandée.

En cas de nécessité de co-administrer la clofazimine et la bédaquiline, une surveillance clinique incluant une évaluation régulière par des électrocardiogrammes est recommandée.

Il n'est pas recommandé, sauf si les bénéfices de la bédaquiline sont supérieurs aux risques éventuels, d'initier un traitement par SIRTURO chez les patients avec :

- Une insuffisance cardiaque ;
- Un intervalle QT corrigé par la formule de Fridericia (QTcF) > 450 ms (confirmé par un second électrocardiogramme) ;
- Un antécédent personnel ou familial d'allongement congénital de l'intervalle QT ;
- Un antécédent d'hypothyroïdisme ou un hypothyroïdisme en cours ;
- Un antécédent de bradyarythmie ou une bradyarythmie en cours ;
- Un antécédent de torsades de pointes ;
- Une administration concomitante d'antibiotiques de la famille des fluoroquinolones présentant un risque d'allongement significatif de l'intervalle QT (ex. gatifloxacin, moxifloxacin et sparfloracin) ;
- Une hypokaliémie.

Le traitement par SIRTURO doit être arrêté si le patient présente :

- Une arythmie ventriculaire cliniquement significative
- Un allongement de l'intervalle QTcF > 500 ms (confirmé par un second électrocardiogramme).

Si une syncope survient, un électrocardiogramme doit être réalisé pour détecter un éventuel allongement de l'intervalle QT.

Tolérance hépatique :

Une augmentation des transaminases ou des élévations des aminotransférases accompagnées d'une bilirubine totale $\geq 2x$ limite normale supérieure (LNS) a été observée dans les essais cliniques lors de l'administration de SIRTURO avec le traitement de fond. Les patients doivent être surveillés pendant toute la durée du traitement étant donné que l'augmentation des enzymes hépatiques a été d'apparition lente et progressive au cours des 24 semaines. Il faut surveiller les symptômes et les examens de laboratoire (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines et bilirubine) avant traitement, tous les mois au cours du traitement et dès que nécessaire. Si les ASAT ou ALAT dépassent de 5 fois la limite supérieure de la normale, alors le traitement doit être revu et SIRTURO et/ou tout autre médicament hépatotoxique associé doit être arrêté. Pendant le traitement par SIRTURO, la prise de médicaments hépatotoxiques et d'alcool doit être évitée, particulièrement chez les patients ayant une fonction hépatique diminuée.

Interactions avec d'autres médicaments

Inducteurs du CYP3A4

La bédaquiline est métabolisée par le CYP3A4. La co-administration de la bédaquiline avec les médicaments qui induisent le CYP3A4 peut diminuer les concentrations plasmatiques de la bédaquiline et réduire son effet thérapeutique. La co-administration de la bédaquiline avec les inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 utilisés par voie systémique doit donc être évitée.

Inhibiteurs du CYP3A4

La co-administration de la bédaquiline avec les inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 peut augmenter l'exposition systémique à la bédaquiline, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables. Par conséquent, la co-administration de la bédaquiline avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 utilisés par voie systémique pendant plus de 14 jours consécutifs doit être évitée. Si la co-administration est nécessaire, une surveillance plus fréquente par électrocardiogramme et une surveillance des transaminases sont recommandées.

Patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Il n'existe aucune donnée clinique sur la sécurité et l'efficacité de la bédaquiline co-administrée avec des antirétroviraux.

Les données cliniques sur l'efficacité de la bédaquiline chez des patients infectés par le VIH ne recevant pas de traitement antirétroviral (ARV) sont limitées. Les patients étudiés avaient tous des taux de cellules CD4+ supérieurs à 250 x 10⁶ cellules/l (N = 22). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La tuberculose est une infection à mycobactérie (BK) qui touche le plus souvent les poumons. Elle reste au niveau mondial une cause importante de morbidité et de mortalité avec de fortes disparités géographiques et populationnelles. La France est aujourd'hui considérée à faible incidence de tuberculose avec 5 187 cas déclarés en 2010¹.

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

D'après l'OMS², la tuberculose multi-résistante (MDR) est une infection à mycobactéries résistantes à l'isoniazide et la rifampicine, les 2 médicaments majeurs du traitement de la tuberculose. 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 ligne³ (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'OMS², le principe du traitement de la tuberculose MDR est d'associer au moins 4 médicaments actifs de groupes différents (cf. tableau 1), pour une durée prolongée (≥ 18 mois, en général 2 ans). Le choix des antituberculeux associés sera effectué en fonction des résistances.

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

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

Pour le traitement de la tuberculose MDR (incluant les XDR), l'OMS recommande d'associer au moins 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.

² OMS Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update. www.who.int/tb Site consulté le 10 septembre 2014.

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

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'OMS⁴, la bédaquiline pourrait être utilisée :

- Dans les tuberculoses MDR lorsque le schéma thérapeutique recommandé (cf. supra) n'est pas applicable en raison :
 - de résistances in vitro à un de ces médicaments,
 - d'intolérance,
 - de stock non disponible.
- Dans les tuberculoses pré-XDR pour maintenir un minimum de 4 médicaments efficaces (à la place d'une FQ ou d'un antituberculeux injectable).
- Dans les tuberculoses XDR pour essayer de diminuer le recours aux médicaments du groupe V (efficacité non démontrée, coûteux, et/ou mauvaise tolérance). Dans ce cas, la bédaquiline pourrait donc être utilisée à la place ou avec un médicament du groupe 5.

D'après le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)⁵, l'utilisation de la bédaquiline doit être réservée aux patients porteurs de souches XDR, pré-XDR ou dont les intolérances médicamenteuses aboutissent à un profil de traitement équivalent. Le HCSP situe la bédaquiline dans un 6^{ème} groupe « antituberculeux récents réservés aux formes les plus résistantes » incluant le linézolide, bédaquiline et la délamanide.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

GRANUPAS (acide para-aminosalicylique) a obtenu une AMM en 2014 dans le traitement des tuberculoses multirésistantes. Toutefois d'après les recommandations de l'OMS il ne se situe pas sur la même ligne thérapeutique que la bedaquiline.

A titre informatif, la spécialité DELTYBA (délamanide) a récemment obtenu une AMM dans le traitement des tuberculoses multirésistantes. A ce jour, elle n'a pas été examinée par la commission de la transparence.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

SIRTURO devant être utilisé lorsque l'absence d'alternative thérapeutique est constatée, il n'a pas de comparateur cliniquement pertinent.

⁴ World Health Organisation. The use of bedaquiline in the treatment of multi-drug resistant tuberculosis: interim policy guidance. 2013

⁵ HCSP. Tuberculoses à bacilles résistants, diagnostic et prises en charge : lignes directrices. 2014

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

07.1 AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Etats-Unis	Oui (28/12/2012)	Chez l'adulte en association avec d'autres antituberculeux, dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante à <i>mycobacterium tuberculosis</i>
Russie	Oui (22/10/2013)	
Inde	14/01/2015	Chez l'adulte en association avec d'autres antituberculeux, dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible
Corée du Sud	21/03/2014	
Pérou	13/12/2014	
Philippine	13/10/2014	
Afrique du Sud	02/10/2014	Chez l'adulte HIV négatif ou HIV positif ne prenant pas d'antirétroviraux, en association avec d'autres antituberculeux dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante

07.2 Prise en charge à l'étranger

Pays	Prise en charge	
	OUI/NON	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM européenne
Italie	Oui	
Royaume-Uni	Oui	
Russie	Non	Sans objet
Inde		
Corée du sud		
Pérou		
Philippines		
Afrique du Sud		

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni les résultats de 2 études de phase II : C208 et C209 (toujours en cours).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude C208

Cette étude s'est déroulée en 2 phases. L'objectif de la première était d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques, l'activité antibactérienne, la sécurité et la tolérance de la bédaquiline par rapport au placebo, en association à un traitement antituberculeux de fond pendant 8 semaines. La méthode et les résultats de la deuxième phase sont rapportés dans le tableau et le paragraphe ci-dessous.

	C208 (étape 2) ⁶
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité à 24 semaines de l'activité antibactérienne de la bédaquiline par rapport au placebo, en ajout d'un traitement de fond, chez des patients nouvellement diagnostiqués pour une tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR).
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Patients âgés de 18 à 65 ans- Patients atteints d'une TB-MDR à <i>Mycobacterium tuberculosis</i> nouvellement diagnostiqués avec un examen microscopique positif des expectorations. La multirésistance était définie par une résistance à la rifampicine et à l'isoniazide (si les résistances étaient documentées par un test rapide, ce test devait être répété avant l'inclusion). Un patient était considéré comme récemment diagnostiqué s'il était :<ul style="list-style-type: none">▪ naïf de tout traitement ;▪ uniquement prétraité par des antibiotiques de première intention (rifampicine, isoniazide, ethambutol, pyrazinamide ou streptomycine).- Bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) mis en évidence par examen microscopique des crachats expectorés.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Patient prétraité pour une TB-MDR par un traitement de deuxième ligne contenant l'un des antibiotiques suivants : aminoside (à l'exception de la streptomycine, fluoroquinolone, thioamide, prothioamide, ethionamide et cyclosérine ;- Arythmie cardiaque nécessitant une prise en charge médicamenteuse ;- Infection par le VIH chez un patient :<ul style="list-style-type: none">▪ avec un taux de CD4+ < 300 cellules/μL, ou▪ ayant reçu une thérapie antirétrovirale et/ou un antifongique par voie orale ou intraveineuse dans les 90 derniers jours avant l'inclusion, ou▪ qui pourrait avoir besoin de démarrer une thérapie antirétrovirale au cours de la période de traitement de l'étude (24 semaines) ;- Patient avec des manifestations extra-pulmonaires compliquées ou graves de la tuberculose ou de manifestations neurologiques de la tuberculose ;- Patient nécessitant une intervention chirurgicale liée à la prise en charge de leur TB pendant la période de traitement (24 semaines) ;- Allongement marqué de l'intervalle QT/QTc ;- Risque de torsade de pointe ;- Administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT/QTc ;- Patient avec une souche résistante à au moins 3 des 5 classes OMS utilisées dans le traitement des TB-MDR ;- Patiente enceinte et/ou allaitante.
Groupes de traitement	Randomisation en 2 groupes pour recevoir soit la bédaquiline soit le placebo, en association à un traitement de fond. La randomisation a été stratifiée sur le site d'inclusion et sur le nombre de cavités pulmonaires. Médicament recommandés dans le traitement de fond : éthionamide, kanamycine, pyrazinamide, ofloxacine* et cyclosérine/térizidone.

⁶ Diacon A. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. N Engl J Med 2014; 371: 723-32.

	* à la conception de l'étude, l'ofloxacine était une option appropriée parmi les fluoroquinolones dans le traitement des TB-MDR. Lorsque l'OMS a recommandé d'utiliser la moxifloxacine et la lévofloxacine le protocole a été amendé.
Déroulement de l'étude	1) Deux semaines sous bédaquiline 400mg ou placebo, une fois par jour. 2) Puis vingt-deux semaines sous bédaquiline 200mg ou placebo, 3 fois par semaines. 3) 96 semaines de suivi Traitement de fond associé pendant ces 24 semaines, puis poursuivi durant 12 à 18 mois supplémentaires (au moins 12 mois après la première culture négative).
Population d'analyse	Population ITT : tout patient randomisé et ayant reçu au moins une dose de traitement (bédaquiline ou placebo). Population ITTm : patient ITT excluant : - ceux n'ayant pas de résultat de culture permettant une évaluation de l'efficacité - ceux infectés par une souche sensible ou ultrarésistante ou pour lesquels le statut TB-MDR n'a pu être confirmé avant l'inclusion. Population per protocole : patient ITTm ne présentant pas de violation majeure au protocole.
Critère de jugement principal	Délai de négatation des cultures d'expectorations pendant les 24 semaines de traitement par bédaquiline ou placebo (soit l'intervalle en jours entre la première prise et la date de la première de deux cultures négatives consécutives d'échantillon prélevés à au moins 25 jours d'intervalle).
Parmi les critères de jugement secondaires	Pourcentage de négatation des cultures: - pourcentage de répondeurs (données manquantes = échec et dernière observation disponible) : culture négative non suivie d'une culture positive chez un patient n'ayant pas quitté l'étude durant la période étudiée ; - pourcentage de non répondeurs (données manquantes = échec et dernière observation disponible) : dernier échantillon positif, ou non confirmation d'une première négatation des cultures, absence de résultats, ou abandon.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Un échantillon de 75 patients par groupe (150 patients au total) permettrait de détecter une différence de 22 % entre les pourcentages de négatation des cultures du groupe placebo (50%) et du groupe bédaquiline (72%) avec une puissance de 80 %. Ces proportions correspondent à une durée médiane de négatation des cultures de 92 jours dans le groupe bédaquiline et de 168 jours dans le groupe placebo.
Analyse statistique	Les estimations des délais médians de négatation des cultures ont été réalisées avec la méthode de Kaplan-Meier.

RESULTATS :

1) Population incluse

Un total de 160 patients a été randomisé et a reçu au moins une dose de traitement (population ITT) et 132 patients (66 dans chaque groupe) ont constitué la population ITTm. La majorité des patients (55 %) ont été inclus en Afrique du Sud, les autres en Amérique du Sud (26 %), Europe de l'est (12 %) et Asie (7 %) (cf. annexe 1 pour l'ensemble des caractéristiques des patients inclus).

Les arrêts de traitement ont été fréquents : environ 1/3 des patients (soit 30 par groupe) ont arrêté prématurément le traitement (cf. tableau 2).

Tableau 2 : arrêt prématurés de traitement

	ITT		ITTm	
	Bédaquiline N=79	Placebo N=81	Bédaquiline N=66	Placebo N=66
Patients ayant terminé l'étude, n (%)	50 (63,3)	49 (60,5)	43 (65,2)	41 (62,1)
Patients ayant arrêté le traitement, n(%)	29 (36,7)	31 (38,3)	23 (34,8)	24 (36,4)
Événement indésirable, n	9	6	8	5
Inéligibles à la poursuite de l'étude, n	2	6	0	0
Grossesse, n	3	2	3	2
Perdus de vue, n	5	3	5	3
Non observant, n	3	7	2	7
Retrait du consentement, n	6	7	5	7
Autre, n	1	0	0	0
Changement de groupe, n	0	1	0	1

Dans la majorité des cas, le traitement de fond était composé d'un aminoglycoside, d'une fluroquinolone (ofloxacine chez 74,4 % des patients) et d'autres antituberculeux (cf. tableau 3). Environ 80 % des patients avaient au moins 3 antituberculeux du traitement de fond actifs sur leur souche de mycobactérie, et seulement un peu plus d'un tiers des patients de l'étude en avaient au moins 4 (cf. tableau 4).

Tableau 3 : traitements de fond (population ITT)

Antituberculeux		Etude C208 N=160
		n (%)
Aminoglycosides		153 (95,6)
Fluoroquinolones		159 (99,4)
	Ciprofloxacine	34 (21,3)
	Levofloxacine	4 (2,5)
	Moxifloxacine	2 (1,3)
	Ofloxacine	119 (74,4)
Autres antituberculeux		159 (99,4)
	Amoxicilline/acide clavulanique	1 (0,6)
	Capréomycine	8 (5,0)
	Cyclosérine	38 (23,8)
	Ethambutol	104 (65,0)
	Ethionamide	135 (84,4)
	Pas-C	12 (7,5)
	Protionamide	21 (13,1)
	Pyrazinamide	149 (93,1)
	Terizidone	29 (18,1)

Tableau 4 : traitements de fond actifs (population ITT)

Nombre de médicaments du traitement de fond actifs in vitro (CMI validée uniquement)	Groupe bédaquiline		Groupe placebo		Total	
	n	%	n	%	n	%
5	3	5,7	11	20,0	14	13,0
4	17	32,1	13	23,6	30	27,8
3	20	37,7	20	36,4	40	37,0
2	12	22,6	8	14,5	20	18,5
1	1	1,9	3	5,5	4	3,7
0	0	0	0	0	0	0

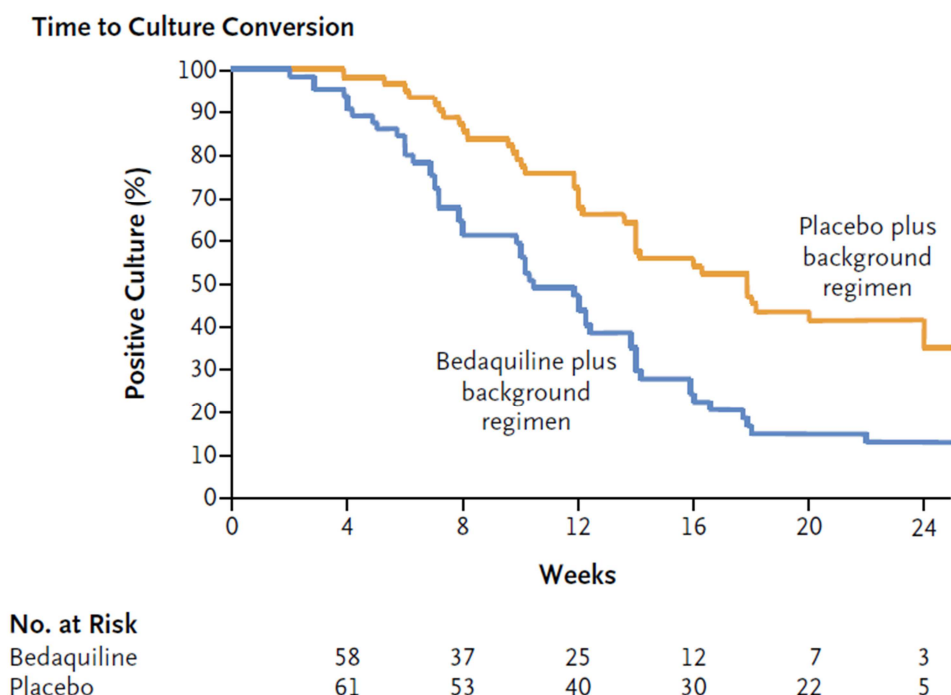
2) Critère principal de jugement

Le délai médian de négativation des cultures issues des expectorations dans la population ITTm (analyse principale) a été plus court dans le groupe bédaquiline (83 jours) que dans le groupe placebo (125 jours) : HR = 2,44 ; IC_{95%} : [1,57 ; 3,80] (cf. figure 1).

Dans la population ITT, le délai médian de négativation des cultures d'expectorations a également été plus court dans le groupe bédaquiline (72 jours) que dans le groupe placebo (125 jours) : HR = 2,55 ; IC_{95%} : [1,69 ; 3,87].

Cependant, aucune analyse en *per protocole* n'a été réalisée pour valider ce résultat.

Figure 1 : délai de négativation des cultures d'expectoration dans la population ITTm



3) Critère secondaire de jugement : pourcentage de négativation des cultures

Les pourcentages de négativation des cultures ont été plus élevés dans le groupe bédaquiline que dans le groupe placebo à la fin de la semaine 24 et à la semaine 120 (6 mois après la fin du traitement) (cf. tableau 5). En revanche dans l'analyse per protocole, les différences n'ont pas été statistiquement significatives entre les deux groupes (cf. tableau 6).

Tableau 5 : Pourcentage de négativation des cultures (population ITTm)

	Bédaquiline N=66 n (%)	Placebo N=66 n (%)	Différence (%)	IC 95%
Semaine 24				
Données manquantes = échec	52 (78,8)	38 (57,6)	21,2	[5,59 ; 36,83]
Dernière observation disponible*	53 (80,3)	43 (65,2)	15,2	[0,04 ; 30,26]
Semaine 72				
Données manquantes = échec	47 (71,2)	37 (56,1)	15,2	[-1,21 ; 31,51]
Dernière observation disponible*	53 (80,3)	46 (69,7)	10,6	[-4,19 ; 25,40]
Semaine 120				
Données manquantes = échec	41 (62,1)	29 (43,9)	18,2	[1,28 ; 35,08]
Dernière observation disponible*	52 (78,8)	41 (62,1)	16,7	[1,22 ; 32,11]

* remplacement de la valeur manquante par la dernière donnée rapportée

Tableau 6 : pourcentage de négativation (population per protocole)

	Bédaquiline		Placebo		p value
	N	n (%)	N	n (%)	
Semaine 24	52	40 (76,9)	43	27 (62,8)	0,136
Semaine 120	49	32 (65,3)	40	18 (45,0)	0,054

4) Critère secondaire de jugement : analyse en sous-groupe selon le centre d'inclusion

Des analyses en sous-groupes selon les facteurs de stratifications ont été effectuées et sont rapportées à titre informatif en annexe 2. Ces analyses suggèrent notamment une disparité des résultats selon la zone géographique des patients, toutefois une interprétation fiable de ces données n'est pas possible au vu des faibles effectifs.

5) Critères de jugement exploratoires

Pourcentage de guérison selon la définition de l'OMS

En 2011 l'OMS a défini la guérison comme l'obtention d'au moins 5 cultures négatives consécutives sur des échantillons prélevés à au moins 30 jours d'intervalle durant les 12 derniers mois de traitement. Si une seule culture est positive pendant cet intervalle, le patient peut être considéré comme guéri à condition que cette culture soit suivie par un minimum de trois cultures négatives consécutives prises avec au moins 30 jours d'intervalle.

Selon cette définition, 57,6 % (n=38/66) des patients du groupe bédaquiline ont été considérés comme guéris à la semaine 120 contre 31,8 % (n=21/66) des patients du groupe placebo (p=0,003).

Développement de co-résistances

L'analyse de l'émergence de résistances au traitement de fond a été réalisée chez seulement 12 patients du groupe bédaquiline et 31 patients du groupe placebo. Ces résultats semblent montrer une diminution de l'apparition de résistances dans le groupe bédaquiline par rapport au groupe placebo mais sont difficilement interprétable au vu des faibles effectifs (cf. tableau 7).

Tableau 7 : résistances croisées (population ITTm)

Médicaments	Groupe bédaquiline		Groupe Placebo	
	N	n	N	n
Tous confondus	12	2	31	16
Ofloxacin	10	0	27	7
Kanamycine	7	0	25	1
Capreomycine	8	1	25	1
Pyrazinamide	2	0	11	2
Ethionamide	11	0	28	2
Ethambutol	4	1	15	6
Streptomycine	2	1	5	1
PAS	10	0	29	1
INH (haute dose)	.	.	1	1

8.1.2 Etude C209

	C209
Objectif principal de l'étude	<ul style="list-style-type: none">- Evaluer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité de SIRTURO associé à un traitement de fond chez des patients atteints de tuberculose MDR ;- Evaluer les principaux paramètres pharmacocinétiques de SIRTURO et de son métabolite ainsi que les relations pharmacocinétique/pharmacodynamique ;- Evaluer l'effet de SIRTURO sur l'incidence des symptômes de la tuberculose, tels que mesurés par le Tuberculosis Symptoms Profile.
Méthode	Etude de phase II non comparative.
Population étudiée	Patients infectés par une souche MDR (incluant pré-XDR et XDR). Les patients infectés par une TB-XDR pouvaient être inclus dans l'étude si leurs isolats étaient susceptibles d'être sensibles à au moins 3 antituberculeux composant le traitement de fond. Les patients inclus pouvaient avoir été préalablement traités par des anti-TB de deuxième ligne.

Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age < 18 ans ; - Patients infectés par le VIH et ayant un taux de CD4+ < 250 cellules/µl et/ou ayant des symptômes graves d'infection par le VIH ; - Patients avec des manifestations extra-pulmonaires complexes ou graves de la tuberculose, y compris une atteinte du système nerveux central ; - Arythmie cardiaque significative nécessitant une prise en charge médicamenteuse ; - Patients présentant les caractéristiques de l'intervalle QT/QTc suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Un allongement marqué de l'intervalle QT/QTc ; ▪ Des antécédents médicaux ou familiaux pouvant présenter un risque de torsade de pointe ; ▪ Administration concomitante de médicaments qui prolongent l'intervalle QT/QTc ; ▪ Ondes Q pathologiques ; ▪ Syndrome de pré-excitation ventriculaire ; ▪ Mise en évidence d'un bloc de branche complet ou incomplet ; ▪ Mise en évidence d'un bloc auriculo-ventriculaire de deuxième ou de troisième degré ; ▪ Retard de conduction intraventriculaire induisant une durée du QRS > 120 ms ; ▪ Bradycardie.
Populations d'analyse	<p>Population ITT : tout patient randomisé et ayant reçu au moins une dose de traitement (bédaquiline ou placebo).</p> <p>Population ITTm : patient ITT excluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ceux ne disposant pas de résultats de cultures MGIT à l'inclusion ou durant les phases de sélection. - ceux infectés par une souche sensible identifiée après l'inclusion. <p>Population per protocole : patients ITTm ne présentant pas de violation majeure au protocole.</p>
Déroulement de l'étude	Sept jours de wash-out suivis de 24 semaines de traitement par bédaquiline (posologies de l'AMM) en association à un traitement de fond. Le traitement de fond a été poursuivi au moins 12 mois après la première culture négative.
Critère de jugement principal	Délais de négatification des cultures d'expectorations après 24 semaines de traitement par bédaquiline.
Parmi les critères de jugement secondaires	Pourcentage de négatification des cultures
Calcul du nombre de sujets nécessaires	NA
Analyse statistique	Les estimations de délais de négatification des cultures étaient réalisées avec la méthode de Kaplan-Meier.

RESULTATS :

1) Population, suivi et traitement de fond :

Un total de 233 patients a été inclus dans cette étude, 28 ont été exclus de la population ITTm (3 patients avec une TB sensible et 25 dont les résultats des cultures MGIT ne sont pas disponibles). Dans la population ITT, 93 patients (39,9%) étaient infectés par une souche TB-MDR, 44 (18,9 %) par une souche TB-pré XDR (dont 31 patients résistants aux fluoroquinolones et 13 aux antibiotiques injectables) et 37 (15,9 %) par une souche TB-XDR. La majorité avait déjà été traitée par des antituberculeux (233 soit 94,4 %).

Au total, 77 % des patients (n=179/205) ont terminé l'étude parmi lesquels 39 sont toujours sous traitement de fond et 23 % l'ont arrêté prématurément (cf. tableau 8).

Tableau 8 : Arrêts prématurés de traitement

	ITT, N= 233	ITTm, N= 205
Arrêts prématurés, n (%) :	54 (23,2)	45 (22,0)
<i>Evénement indésirable</i>	17 (7,3)	15 (7,3)
<i>Inéligibilité à poursuivre l'étude</i>	5 (2,1)	3 (1,5)
<i>Perdu de vue</i>	8 (3,4)	6 (2,9)
<i>Non observant</i>	11 (4,7)	11 (5,4)
<i>Retrait du consentement</i>	12 (5,2)	9 (4,4)
<i>Autre</i>	1 (0,4)	1 (0,5)

Dans la majorité des cas le traitement de fond était composé d'un aminoglycoside, d'une fluoroquinolone (ofloxacine chez 52,4 % des patients) et d'autres antituberculeux (cf. tableau 9).

Un peu plus de la moitié (56 %) des patients inclus avaient au moins 3 médicaments actifs dans leur traitement de fond (cf. tableau 10).

Tableau 9 : traitements de fond (population ITT)

Antituberculeux, n (%)	Etude C209 N=233
Aminoglycosides	167 (71,7)
Fluoroquinolones	208 (89,3)
Ciprofloxacine	9 (3,9)
Gatifloxacine	1 (0,4)
Levofloxacine	71 (30,5)
Moxifloxacine	1 (0,4)
Ofloxacine	122 (52,4)
Sparfloxacine	5 (2,1)
Macrolides	23 (9,9)
Autres antituberculeux	233 (100,0)
Amoxicilline/acide clavulanique	23 (9,9)
Capréomycine	55 (23,6)
Clofazimine	13 (5,6)
Cyclosérine	65 (27,9)
Ethambutol	120 (51,5)
Ethinamide	98 (42,1)
Imipénème	1 (0,4)
Isoniazide	30 (12,9)
Linézolide	13 (5,6)
Pas-C	108 (46,4)
Protionamide	85 (36,5)
Pyrazinamide	177 (76,0)
Rifampicine	1 (0,4)
Térizidone	70 (30,0)
Thiacétazone	3 (1,3)

Tableau 10 : nombre de médicaments actifs dans le traitement de fond

	n	%
Nombre d'antituberculeux du traitement de fond actifs		
0	12	7,3
1	23	14,0
2	37	22,6
3	63	38,4
4	20	12,2
5	9	5,5
Nombre d'antituberculeux du traitement de fond actifs (restreint à ceux avec une concentration critique validée)		
0	14	8,5
1	28	17,0
2	36	21,8
3	58	35,2
4	21	12,7
5	8	4,8

2) Critère de jugement : délai et pourcentage de négativation des cultures

Le délai moyen de négativation des cultures a été de 57 jours à la fin de la semaine 24, et de 84 jours à la fin de la semaine 120. A la fin de l'étude, le pourcentage de négativation des cultures a été de 72% (cf. tableau 11).

Tableau 117 : pourcentage de négativation des cultures en ITT modifiée

	Bédaquiline + traitement de fond N = 205	
	Données manquantes = échec, n (%)	Dernière donnée disponible*, n (%)
Semaine 24 :	163 (79,5)	167 (81,5)
Semaine 120 :	148 (72,2)	172 (83,9)

* remplacement de la valeur manquante par la dernière donnée rapportée

Les pourcentages de négativation à la semaine 120 ont été plus élevés chez les patients atteints de tuberculose MDR sensible aux fluoroquinolones et aux antituberculeux injectables (n=68/93 soit 73,1 %) que chez les patients pré-XDR (n=31/44 soit 70,5 %) et XDR (n=23/37 soit 62,2 %).

Aux semaines 24 et 120, les pourcentages de négativation des cultures ont été plus élevés chez les patients dont le traitement de fond comportait au moins 3 médicaments actifs (in vitro).

Sur les 163 patients répondeurs à la semaine 24, 139 (85,3 %) l'étaient toujours à la fin de l'étude. Parmi les 24 patients répondeurs à la semaine 24 et considérés comme non répondeurs à la fin de la semaine 120, 19 avaient interrompu prématurément l'étude (dernière culture négative) et 5 patients étaient en rechute. Sur les 42 patients non répondeur à la semaine 24, 9 (21,4 %) ont eu par la suite une négativation des cultures maintenue jusqu'à la fin de la semaine 120.

08.2 Tolérance

1) Données issues de l'étude C208

Le nombre d'événements indésirables (EI) rapporté dans cette étude a été globalement comparable entre les deux groupes (97,5 % dans le groupe bédaquiline et 95,1 % dans le groupe placebo). Cependant plus d'EI graves et d'EI de grade 3 ont été retrouvés dans le groupe bédaquiline (6 EI graves, 22 EI de grade 3 ou +) que dans le groupe placebo (1 EI grave, 19 EI de grade 3 ou +). Globalement autant de patients ont interrompu ou arrêté le traitement en raison d'un EI dans les deux groupes (cf. tableau 12).

Tableau 12 : incidence et grade des EI dans l'étude C208

Incidence et grade	Groupe bédaquiline N=79	Groupe placebo N=81
	n (%)	n (%)
Au moins 1 EI	77 (97,5)	77 (95,1)
Au moins 1 EI grave	6 (7,6)	1 (1,2)
Décès secondaire à un EI	1 (1,3)	0
Au moins 1 EI de grade 3 ou +	22 (27,8)	19 (23,5)
EI nécessitant l'arrêt du traitement	4 (5,1)	5 (6,2)
EI nécessitant l'interruption du traitement	2 (2,5)	3 (3,7)

Décès :

Dans l'étude randomisée de phase IIb (C208, étape 2), il a été observé un taux de décès plus élevé dans le groupe SIRTURO (12,7% ; 10/79 patients) que dans le groupe placebo (3,7% ; 3/81 patients). Un décès dans le groupe SIRTURO et un décès dans le groupe placebo ont été rapportés après la fenêtre de la semaine 120. Dans le groupe SIRTURO, les cinq décès dus à la tuberculose sont survenus chez des patients dont le statut des cultures des expectorations à la dernière visite était en 'absence de négativation'. Les causes de décès chez les autres patients traités par SIRTURO étaient une intoxication alcoolique, une hépatite/cirrhose hépatique, un choc septique/une péritonite, un accident vasculaire cérébral et un accident de la route. Un des dix décès du groupe SIRTURO (celui par intoxication alcoolique) est survenu au cours des 24 semaines de traitement. Les neuf autres décès dans le groupe traité par SIRTURO sont survenus après la fin du traitement par SIRTURO (entre 86 et 911 jours après l'arrêt de traitement par SIRTURO ; médiane 344 jours). Le déséquilibre du nombre de décès observé entre les deux groupes de traitement est inexpliqué. Aucun lien évident de causalité entre la survenue des décès et la négativation des cultures des expectorations, une rechute, une modification de la sensibilité aux autres médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, une infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou la sévérité de la maladie, n'a pu être établi. Pendant l'essai, aucun

antécédent d'allongement significatif de l'intervalle QT ou de dysrythmie cliniquement significative n'ont été mis en évidence chez les patients décédés (cf. RCP).

Torsade de pointe et allongement du QT :

Cinq patients dans chaque groupe ont eu un événement de type torsade de pointe ou allongement du QT durant l'étude. Toutefois, l'augmentation moyenne du QT a été plus importante dans le groupe bédaquiline que dans le groupe placebo. Ainsi, l'intervalle QT moyen maximal a été observé à la semaine 18, et était de 15,7 ms dans le groupe bédaquiline contre 6,2 ms dans le groupe placebo.

Augmentation des transaminases :

Des augmentations des transaminases ont été plus fréquemment observées dans le groupe bédaquiline que dans le groupe placebo (ALAT : 24,4 % versus 7,5 % ; ASAT : 50,0 % versus 38,8 %).

2) Données issues de l'étude C209 (non comparative)

La majorité des patients (91%) ont eu au moins un EI et 19,3 % ont eu au moins un EI de grade 3 ou plus (Tableau 13). Les EI les plus fréquemment rapportés (> 10 %) ont été les suivants : hyperuricémie (13,7 %), arthralgies (12,4 %) et nausées (11,6 %).

Tableau 13 : incidence et grade des EI dans l'étude C209

Événements indésirables	N=233 n (%)
Au moins 1 EI	212 (91,0)
Au moins 1 EI grave	15 (6,4)
Au moins 1 EI de grade 3 ou +	45 (19,3)
EI nécessitant l'arrêt du traitement	6 (2,6)

A la fin de l'étude, sur les 233 patients inclus 12 étaient décédés durant l'étude et 4 durant la période de suivi.

3) Données issues du PGR

Risques identifiés	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme Augmentation des transaminases
Risques potentiels	Hépatotoxicité sévère Pancréatite Myopathie Lésion myocardique Emergence de résistances Utilisation hors-AMM (dont utilisation prolongée) Erreur médicamenteuse
Informations manquantes	L'effet d'un traitement au long cours sur la mortalité Utilisation chez les insuffisants hépatiques sévères Utilisation chez les insuffisants rénaux sévères Utilisation pédiatrique Utilisation chez les personnes âgées Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante Utilisation chez les patients avec des risques cardiovasculaires Utilisation chez les séropositifs VIH Effets sur les glandes gastriques fundiques Interactions avec les médicaments inhibiteurs du métabolisme enzymatique et des transporteurs.

4) Données issues du RCP

Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$).

Classe de système d'organes	Catégorie de fréquence	Effet indésirable
------------------------------------	-------------------------------	--------------------------

Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Affections cardiaques	Fréquent	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées, vomissements
	Fréquent	Diarrhée
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Augmentation des transaminases*
Affections musculosquelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgies
	Fréquent	Myalgies

* La terminologie "augmentation des transaminases" inclut l'augmentation des ASAT, l'augmentation des ALAT, une augmentation des enzymes hépatiques, une fonction hépatique anormale, et l'augmentation des transaminases.

08.3 Données d'utilisation (ATU)

SIRTURO est disponible en France dans le cadre d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) depuis le 31/03/2011. D'abord par ATU nominative, puis par ATU de cohorte à partir de mars 2014. Depuis le 06/12/2011 son utilisation est soumise à un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et un recueil d'information (PUT) élaboré par l'ANSM en collaboration avec le laboratoire.

Entre le 06/12/2011 et le 14/09/2013, une fiche de demande initiale de traitement a été reçue par le laboratoire pour 119 patients :

- 87 patients dans le cadre d'une ATU nominative après la mise en place du PUT ;
- 32 patients dans le cadre de l'ATU de cohorte.

A ces 119 patients s'ajoutent 3 patients ayant reçu SIRTURO dans le cadre d'une ATU nominative avant la mise en place du PUT et dont les données sont manquantes, ainsi qu'un enfant de 4 ans atteint d'un déficit congénital en interféron alpha et ayant eu une BCGite (*mycobacterium bovis* multirésistant) secondaire à un BCG.

1) Caractéristiques des patients :

Les 119 patients pour lesquels des données sont disponibles, avaient tous une tuberculose pulmonaire à *M. tuberculosis* à l'exception de 3 patients :

- 1 ayant eu dans son entourage 4 personnes contaminés par un bacille tuberculeux multirésistant ;
- 1 atteint d'une spondylodiscite préoccupante sur une tuberculose multirésistante ;
- 1 patient de 14 ans atteint d'une tuberculose extrapulmonaire compliquée.

Deux autres patients avaient également une tuberculose extrapulmonaire compliquée en plus de l'atteinte pulmonaire.

La majorité était des hommes (n=90/119, soit 76 %), âgé de 34 ans en moyenne (écart type = 11 ans). Six patients étaient co-infectés par le VIH, dont 2 avec événement classant SIDA associé.

Sur ces 119 patients, des données relatives aux traitements antituberculeux associés étaient disponibles chez 101 patients. En moyenne, ils avaient été traités par 6 +/- 3 antituberculeux différents, 60 par de l'isoniazide et de la rifampicine, 7 par de l'isoniazide sans rifampicine et 6 par rifampicine sans isoniazide. La durée de traitement antérieur n'avait pas excédé 6 mois dans près des 2/3 des cas.

Chez les 117 patients évaluable (2 patients sans données), les souches de *M. tuberculosis* étaient résistantes à 4 types d'antituberculeux sur les 5 listés (isoniazide, rifampicine, fluoroquinolones, antituberculeux injectables de seconde ligne, et autres traitements). La résistance à l'isoniazide et à la rifampicine a été confirmée pour 114 et 115 patients respectivement. La résistance aux fluoroquinolones a été confirmée chez 73 patients (non précisée chez 10 patients) et celles à un antituberculeux injectables de seconde ligne chez 48 patients (non précisée chez 17 patients).

Deux patients étaient intolérants à l'isoniazide et à la rifampicine, 1 à l'isoniazide, 1 à la rifampicine, 11 à un antituberculeux injectables de seconde ligne et 3 aux fluoroquinolones.

2) Données de suivi :

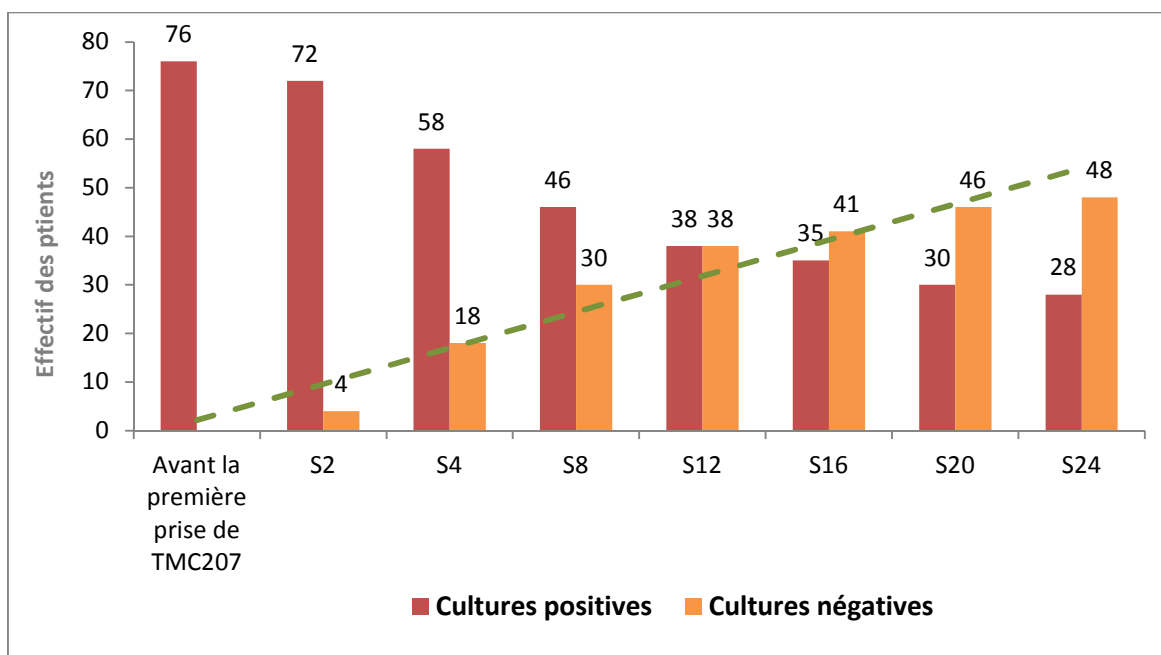
Lorsque la posologie de SIRTURO était renseignée, elle était conforme à celle recommandée dans le PUT (sauf pour 20 patients pour lesquels des contrôles sont en cours).

Lors de la demande initiale, les médecins envisageaient d'associer en moyenne 5 +/- 1 antituberculeux (min =2 ; max =8). Sur les fiches de suivis reçues, 89 % (100/112) avaient eu au moins une modification de leur traitement de fond associé.

Une fiche d'arrêt de traitement a été reçue pour 23 patients. Au 14/09/2014, 71 patients étaient considérés comme ayant terminé leur traitement par SIRTURO.

Sur les patients évaluables (n=76), 63 % (n=48) avaient des cultures d'expectorations négatives à 24 semaines (cf figure 2).

Figure 2 : Résultats des cultures d'expectorations au cours du suivi jusqu'à S24 – Patients avec cultures positives avant la première prise de TMC207 (n=76)



NB : Toute culture d'expectoration est considérée comme étant toujours positive jusqu'à un examen ultérieur négatif éventuel.

Les données de 35 patients suivis au centre de Bligny et ayant reçu de la bédaquiline dans le cadre d'une ATU ont fait l'objet d'une publication⁷.

08.4 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de la bédaquiline (SIRTURO) ont été évaluées dans une étude de phase IIb, contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle. L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité de l'activité antibactérienne de la bédaquiline, via la négativation des cultures d'expectorations, à 24 semaines par rapport au placebo, en association à un traitement de fond chez des patients atteints de tuberculose pulmonaire multirésistante à *mycobacterium tuberculosis*. Pour être inclus, les patients devaient être nouvellement diagnostiqués (uniquement prétraités par des antibiotiques de première ligne thérapeutique) avec un examen microscopique positif des expectorations.

⁷ Guglielmetti L. compassionate use of bedaquiline for the treatment of MDR- and XDR-tuberculosis: an interim analysis of a French cohort. Clin Infect Dis 2015; 60: 188-94.

Les patients ont reçu la bédaciline (n = 79) ou un placebo (n = 81) pendant 24 semaines, en association à un traitement de fond. Après cette période initiale de traitement de 24 semaines, le traitement de fond était poursuivi durant 12 à 18 mois supplémentaires (au moins 12 mois après la première culture négative), avec une évaluation finale à la semaine 120 (soit 6 mois après la fin du traitement à l'étude). Le traitement de fond était constitué d'une sélection de 5 médicaments dont l'éthionamide, la kanamycine, la pyrazinamide, l'ofloxacine et la cyclosérine ; la majorité des patients (80%) avait au moins 3 médicaments du traitement de fond actifs.

Le critère principal de jugement était le délai de négativation des cultures d'expectorations à 24 semaines de traitement par bédaciline ou placebo, défini par l'intervalle en jours entre la première prise de SIRTURO ou de placebo et la date de la première des deux cultures négatives consécutives d'échantillons prélevés à au moins 25 jours d'intervalle.

La supériorité de la bédaciline a été démontrée versus placebo sur critère principal de jugement : le délai de négativation des cultures d'expectorations a été de 83 jours dans le groupe bédaciline contre 125 jours dans le groupe placebo ; HR = 2,44 IC 95% : [1,57 ; 3,80]. Cependant, aucune analyse en *per protocole* n'est disponible sur ce critère.

La supériorité de la bédaciline a également été démontrée sur des critères secondaires, tel que le pourcentage de négativation des cultures à la semaine 24 (79 % contre 58 % ; différence = 21,2 % IC95 [5,59 ; 36,83]) et à la semaine 120 (62,1% versus 43,9% ; différence = 18,2 % IC95% [1,28 ; 35,08]). Toutefois, les bornes inférieures des intervalles de confiance des différences de pourcentages de négativation des cultures étant proches de 0, la quantité d'effet de la bédaciline semble être modeste.

Le pourcentage de guérison à la semaine 120 selon les critères de l'OMS⁸ (analyse exploratoire) a été de 57,6% (n=38/66) dans le groupe bédaciline contre 31,8% (n=21/66) dans le groupe placebo (p<0,003).

Des données complémentaires issues de l'étude C209 confortent les résultats de l'étude C208 sans apporter un niveau de preuve optimal.

La transposabilité des résultats de ces deux études (C208 et C209) à la pratique française n'est pas assurée puisque les modalités de prise en charge des patients atteints de tuberculoses pulmonaires multirésistantes sont différentes de celles des études. Les fluoroquinolones majoritairement utilisées dans ces études (notamment l'ofloxacine) ne correspondent pas à celles utilisées et recommandées en France (moxifloxacine ou lévofloxacine). En outre, les pourcentages de guérison dans le groupe placebo de l'étude C208 sont relativement faibles par rapport à ceux rapportés récemment dans la littérature^{9,10,11}, suggérant que les modalités de traitement dans cette étude ne sont pas représentatives de la prise en charge actuelle⁴.

Par ailleurs, peu de données documentent l'activité de la bédaciline chez les patients atteints d'une tuberculose pré-XDR ou XDR puisque ils ont été exclus de l'analyse de l'étude C208 et que seulement 19 % (soit 44 patients) avait une souche pré-XDR et 16 % (soit 37 patients) avaient une souche XDR dans l'étude C209 dont la méthodologie non comparative ne permet pas de statuer sur l'efficacité de la bédaciline.

⁸ Un patient est considéré comme « guéri » après au moins 5 cultures négatives consécutives à partir d'échantillons prélevés à au moins 30 jours d'intervalle au cours des 12 derniers mois de traitement. Si une seule culture positive est signalée pendant cet intervalle, un patient peut encore être considéré comme guéri, à condition que cette culture positive soit suivie par un minimum de trois cultures négatives consécutives prises avec au moins 30 jours d'intervalle.

⁹ Ahuja SD et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. PLoS Medicine 2012; 9: e1001300

¹⁰ Orenstein W et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistance tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Lancet Infectious Diseases 2009; 9: 153-61

¹¹ Johnston JC et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2009; 4: e6914

Concernant la tolérance, une mortalité plus importante a été retrouvée dans le groupe bédaquiline (10/79, soit 12,6 %) que dans le groupe placebo (3/81, soit 3,7 %) dans l'étude C208. De plus, un risque d'allongement de l'intervalle QT a été identifié et peut être problématique en cas d'association à d'autres médicaments allongeant le QT (moxifloxacine en particulier).

Malgré des délais d'éradication bactérienne plus court, ce surcroît de mortalité observé dans les études et inexpliqué à ce jour restreint l'AMM de SIRTURO aux « patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance ». Cette 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 de la bédaquiline au regard de son profil de sécurité.

Au total, il est difficile d'apprécier l'efficacité et le profil de tolérance de la bédaquiline au vu de ces études sur un faible nombre de patients et comportant des limites méthodologiques. Toutefois, les données d'utilisation en France (données ATU) rapportées par le laboratoire sont rassurantes à ce jour et suggèrent une réponse satisfaisante en association à d'autres antibiotiques sur la négativation des cultures d'expectoration sans apporter un niveau de preuve optimal. La quantité d'effet de la bédaquiline devra être confirmée dans le cadre d'une étude de phase III.

08.5 Programme d'études

Une étude de phase III (étude STREAM) dont l'objectif principal est de démontrer, chez des patients atteints d'une tuberculose MDR, la supériorité du traitement par bédaquiline, levofloxacine, clofazimine, ethambutol et pyrazinamide pendant 40 semaines complété par l'isoniazide et le prothionamide pendant les 16 premières semaines par rapport au traitement par moxifloxacine, clofazimine, ethambutol et pyrazinamide pendant 40 semaines complété par l'isoniazide, la kanamycine et le prothionamide pendant les 16 premières semaines est prévue. Les résultats finaux de cette étude sont attendus pour 2021.

Une étude de phase I/II évaluant la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de la bédaquiline dans la population pédiatrique atteinte de tuberculose multirésistante est prévue.

Un registre international à l'initiative du laboratoire dont l'objectif est de décrire les conditions d'utilisation de la bédaquiline est en cours.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de la tuberculose est bien codifiée et fait l'objet de recommandations nationales⁵ et internationales² régulièrement mises à jour. En accord avec ces recommandations, la Commission préconise l'utilisation de SIRTURO 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'intolérances 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 V¹² dont l'efficacité est souvent mal évaluée et la toxicité souvent importante. Dans ce cas la bédaquiline pourrait être utilisé avec ou à la place d'un médicament du groupe V.

¹² Clofazimine, linézolide, amoxicilline/acide clavulanique, thioacétazone, clarithromycine, imipénème/cilastatin.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La tuberculose multi-résistante 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 d'utilisation en France 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.

Malgré leur sévérité et l'augmentation de leur fréquence en France, le poids des tuberculoses multi-résistantes sur la santé publique est faible compte tenu du nombre très restreint de patients relevant d'un traitement par SIRTURO.

Au vu des données disponibles (essai de phase II, données issues de l'ATU non comparatives) l'impact de SIRTURO sur la morbi-mortalité sur les patients traités ne peut être quantifié. La transposabilité des données des études cliniques à la pratique actuelle n'est pas assurée. L'impact sur la qualité de vie n'a pas été documenté.

En diminuant la durée de contagion, SIRTURO pourrait avoir un impact positif sur l'organisation des soins en réduisant la durée d'isolement des patients et des précautions complémentaires air. SIRTURO pourrait également protéger de l'émergence de résistances aux autres antibiotiques. Cependant, bien que son profil de tolérance soit globalement acceptable eu égard aux effets indésirables habituels des antibiotiques de deuxième ligne, l'impact contre la mortalité n'est pas prouvé du fait des décès en partie liés à la tuberculose et en partie inexplicables survenus chez les malades traités. Cet excès de décès justifie une sélection précise des patients relevant de la bédaquiline, une information orale et écrite de ces patients et une surveillance attentive pendant la durée du traitement et au-delà. 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. Un échec bactériologique semble un facteur associé aux décès, ces patients devraient donc être particulièrement surveillés en hospitalisation. Un registre international de suivi des patients sous bédaquiline est nécessaire.

SIRTURO répond partiellement au besoin de santé publique identifié en apportant une nouvelle option thérapeutique aux patients avec une tuberculose multi-résistante.

Compte tenu du très faible nombre de patients concernés, il n'est pas attendu d'impact de SIRTURO sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, dans l'indication de l'AMM la commission considère que le service médical rendu par SIRTURO est important en association avec une pluri-antibiothérapie 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 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.

010.3 Population cible

Depuis 2011 le nombre de tuberculoses MDR recensées en France est en nette augmentation, avec 83 cas (dont 22 XDR) en 2013 contre 40 (dont 6 XDR) en 2010¹³. La population cible de SIRTURO est donc potentiellement d'environ 20 patients porteurs d'une souche XDR par an plus une faible partie des 60 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 122 patients ont bénéficié d'un traitement par bédaquiline dans le cadre d'une ATU.

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

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► La Commission préconise la restriction de la prescription de SIRTURO aux médecins expérimentés dans la prise en charge des tuberculoses multi-résistantes et après avis auprès d'un groupe d'experts pour le choix du schéma thérapeutique (ex : CNR-MyRMA).

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

¹³ Robert J. Résistance aux antituberculeux en France en 2013. Bull Epidemiol Hebd 2015; 9-10: 172-4

ANNEXE 1 : caractéristiques des patients de l'étude C208

Main Features of the Subject Sample and Summary of the Results

Baseline Characteristics - Subject Disposition	ITT			mITT		
	TMC207/ BR N = 79	Placebo/ BR N = 81	All Subjects N = 160	TMC207/ BR N = 66	Placebo/ BR N = 66	All Subjects N = 132
Number of Subjects Entered (M/F)	52/27	49/32	101/59	45/21	40/26	85/47
Age: median (range), years	31.0 (18, 63)	35.0 (18, 61)	34.0 (18, 63)	32.0 (18, 63)	34.0 (18, 57)	33.5 (18, 63)
Race, n (%)	79	81	160	66	66	132
Black	29 (36.7)	27 (33.3)	56 (35.0)	24 (36.4)	25 (37.9)	49 (37.1)
Caucasian/white	8 (10.1)	12 (14.8)	20 (12.5)	6 (9.1)	8 (12.1)	14 (10.6)
Hispanic	13 (16.5)	15 (18.5)	28 (17.5)	12 (18.2)	10 (15.2)	22 (16.7)
Oriental/asian	9 (11.4)	6 (7.4)	15 (9.4)	9 (13.6)	6 (9.1)	15 (11.4)
Other	20 (25.3)	21 (25.9)	41 (25.6)	15 (22.7)	17 (25.8)	32 (24.2)
Pooled center^a	79	81	160	66	66	132
Asia	8 (10.1)	4 (4.9)	12 (7.5)	8 (12.1)	4 (6.1)	12 (9.1)
Eastern Europe	8 (10.1)	11 (13.6)	19 (11.9)	6 (9.1)	7 (10.6)	13 (9.8)
South Africa - All	43 (54.4)	45 (55.6)	88 (55.0)	37 (56.1)	42 (63.6)	79 (59.8)
<i>South Africa - 1</i>	17 (21.5)	18 (22.2)	35 (21.9)	14 (21.2)	17 (25.8)	31 (23.5)
<i>South Africa - 2</i>	14 (17.7)	14 (17.3)	28 (17.5)	13 (19.7)	13 (19.7)	26 (19.7)
<i>South Africa - Other</i>	12 (15.2)	13 (16.0)	25 (15.6)	10 (15.2)	12 (18.2)	22 (16.7)
South America	20 (25.3)	21 (25.9)	41 (25.6)	15 (22.7)	13 (19.7)	28 (21.2)
Extent of resistance of <i>M. tuberculosis</i>	79	77	156	66	66	132
DS-TB	4 (5.1)	4 (5.2)	8 (5.1)	0	0	0
MDR-TB ^b	75 (94.9)	73 (94.8)	148 (94.9)	66 (100)	66 (100)	132 (100)
MDR _{H&R} -TB	40 (50.6)	47 (61.0)	87 (55.8)	39 (59.1)	46 (69.7)	85 (64.4)
pre-XDR-TB	16 (20.3)	12 (15.6)	28 (17.9)	15 (22.7)	12 (18.2)	27 (20.5)
XDR-TB	3 (3.8)	4 (5.2)	7 (4.5)	0	0	0
Cavitations (as stratified)	79	81	160	66	66	132
Cavitations ≥ 2 cm in Both Lungs	13 (16.5)	16 (19.8)	29 (18.1)	12 (18.2)	15 (22.7)	27 (20.5)
Cavitations ≥ 2 cm in One Lung Only	50 (63.3)	49 (60.5)	99 (61.9)	42 (63.6)	41 (62.1)	83 (62.9)
No Cavitations or Cavitations < 2 cm	16 (20.3)	16 (19.8)	32 (20.0)	12 (18.2)	10 (15.2)	22 (16.7)
HIV status, n (%)	79	81	160	66	66	132
Negative	71 (89.9)	65 (80.2)	136 (85.0)	61 (92.4)	52 (78.8)	113 (85.6)
Positive	8 (10.1)	16 (19.8)	24 (15.0)	5 (7.6)	14 (21.2)	19 (14.4)
PZA susceptibility	65	68	133	56	59	115
Resistant	43 (66.2)	37 (54.4)	80 (60.2)	38 (67.9)	33 (55.9)	71 (61.7)
Susceptible	22 (33.8)	31 (45.6)	53 (39.8)	18 (32.1)	26 (44.1)	44 (38.3)
Completed	50 (63.3)	49 (60.5)	99 (61.9)	43 (65.2)	41 (62.1)	84 (63.6)
Discontinued	29 (36.7)	31 (38.3)	60 (37.5)	23 (34.8)	24 (36.4)	47 (35.6)
Adverse event	9 (11.4)	6 (7.4)	15 (9.4)	8 (12.1)	5 (7.6)	13 (9.8)
Subject ineligible to continue the trial	2 (2.5)	6 (7.4)	8 (5.0)	0	0	0
Subject is pregnant	3 (3.8)	2 (2.5)	5 (3.1)	3 (4.5)	2 (3.0)	5 (3.8)
Subject lost to follow-up	5 (6.3)	3 (3.7)	8 (5.0)	5 (7.6)	3 (4.5)	8 (6.1)
Subject non-compliant	3 (3.8)	7 (8.6)	10 (6.3)	2 (3.0)	7 (10.6)	9 (6.8)
Subject withdrew consent	6 (7.6)	7 (8.6)	13 (8.1)	5 (7.6)	7 (10.6)	12 (9.1)
Other	1 (1.3)	0	1 (0.6)	0	0	0
Rollover	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (1.5)	1 (0.8)

ITT: intent-to-treat population; mITT: modified ITT population; DS: drug susceptible, MDR_{H&R}: multi-drug resistant, excluding pre-XDR and XDR; XDR: extensively drug-resistant

Footnotes: see next page

ANNEXE 2 : analyses en sous-groupe de l'étude C208

MGIT Response Rates by Subgroups - Missing = Failure - mITT	TMC207/BR		Placebo/BR	
	N	n (%)	N	n (%)
Cavitation (as Stratified)				
No cavitations or cavitations < 2 cm	12	8 (66.7)	10	6 (60.0)
Cavitations ≥ 2 cm in one lung only	42	26 (61.9)	41	19 (46.3)
Cavitations ≥ 2 cm in both lungs	12	7 (58.3)	15	4 (26.7)
Cavitation (X-Ray)				
No cavitations or cavitations < 2 cm	14	9 (64.3)	16	9 (56.3)
Cavitations ≥ 2 cm in one lung only	41	26 (63.4)	36	17 (47.2)
Cavitations ≥ 2 cm in both lungs	11	6 (54.5)	14	3 (21.4)
Pooled Center				
Asia	8	6 (75.0)	4	3 (75.0)
Eastern europe	6	3 (50.0)	7	4 (57.1)
South-Africa-All	37	20 (54.1)	42	15 (35.7)
<i>South-Africa - 1</i>	14	7 (50.0)	17	6 (35.3)
<i>South-Africa - 2</i>	13	8 (61.5)	13	7 (53.8)
<i>South-Africa - other</i>	10	5 (50.0)	12	2 (16.7)
South-America	15	12 (80.0)	13	7 (53.8)
HIV Status at Baseline				
Negative	61	38 (62.3)	52	23 (44.2)
Positive	5	3 (60.0)	14	6 (42.9)
Extent of Resistance to <i>M. tuberculosis</i>				
MDR _{HR} -TB	39	27 (69.2)	46	20 (43.5)
pre-XDR-TB	15	9 (60.0)	12	5 (41.7)
Baseline PZA Susceptibility (MGIT960)				
Resistant	38	23 (60.5)	33	11 (33.3)
Susceptible	18	13 (72.2)	26	14 (53.8)
Baseline Injectables Susceptibility				
Resistant	9	6 (66.7)	8	4 (50.0)
Susceptible	45	30 (66.7)	50	21 (42.0)
Baseline Fluoroquinolone Susceptibility				
Resistant	6	3 (50.0)	4	1 (25.0)
Susceptible	48	33 (68.8)	54	24 (44.4)
Previous use of First Line Drugs				
No	6	5 (83.3)	8	5 (62.5)
Yes	60	36 (60.0)	58	24 (41.4)
Number of Potentially Active Drugs in BR at Baseline (AGAR)				
< 3 active drugs	13	6 (46.2)	11	5 (45.5)
≥ 3 active drugs	40	30 (75.0)	44	19 (43.2)
Number of Potentially Active Drugs in BR at Baseline (AGAR, C208 interim)				
< 3 active drugs	13	6 (46.2)	11	5 (45.5)
≥ 3 active drugs	41	30 (73.2)	46	20 (43.5)
Baseline BMI				
< 18	24	13 (54.2)	29	11 (37.9)
≥18-<20	10	7 (70.0)	13	5 (38.5)
≥20-<25	28	19 (67.9)	18	9 (50.0)
≥25	4	2 (50.0)	6	4 (66.7)
Baseline Albumin Grade				
Grade 0	38	26 (68.4)	24	13 (54.2)
Grade 1	11	7 (63.6)	14	7 (50.0)
Grade 2	14	7 (50.0)	27	9 (33.3)
Grade 3	3	1 (33.3)	1	0

N = number of subjects; n = number of subjects with observation