

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

DELTYBA (delamanide), antituberculeux

Progrès thérapeutique modéré en association à d'autres antituberculeux, dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante.

L'essentiel

- ▶ DELTYBA a l'AMM dans la tuberculose pulmonaire multirésistante, en association à d'autres antituberculeux.
- ▶ Les preuves de son efficacité sont fondées sur des données très limitées.
- ▶ Son 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.
- ▶ L'OMS et le HCSP l'ont intégré dans la stratégie de prise en charge de la tuberculose multirésistante en association à plusieurs médicaments antituberculeux choisis en fonction des résistances in vitro, des contre-indications et des risques d'intolérance.
- ▶ DELTYBA devrait être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge des tuberculoses multirésistantes et après avis d'un groupe d'experts pour le choix du schéma thérapeutique (ex : CNR-MyRMA).

Stratégie thérapeutique

- La tuberculose multirésistante (MDR) est une infection à mycobactéries résistantes à l'isoniazide et la rifampicine, les 2 médicaments de première intention du traitement de la tuberculose. Elle est dite ultrarésistante (XDR), lorsque les mycobactéries sont également résistantes à un médicament de la classe des fluoroquinolones et à un antituberculeux injectable de deuxième ligne. La résistance, secondaire ou acquise, a pour origine une mauvaise utilisation des médicaments. Les deux principaux facteurs de risque de la résistance aux antituberculeux sont les antécédents de traitement et le pays d'origine. La tuberculose multirésistante est particulièrement fréquente en Afrique, Europe de l'est, Russie, Chine et Inde.
- La résistance aux antituberculeux aggrave le pronostic de la maladie. Les patients concernés doivent être pris en charge spécifiquement par des équipes spécialisées de manière à s'adapter à la fois aux données bactériologiques et aux caractéristiques cliniques du patient.
- Le traitement de la tuberculose multirésistante associe au moins 4 médicaments, actifs ou présumés actifs sur la souche résistante, pour une durée prolongée de plus de 18 mois, en général 2 ans. Le choix des antituberculeux associés est effectué en fonction des résistances. Il est recommandé d'associer la pyrazinamide, une fluoroquinolone de préférence de dernière génération, un antituberculeux injectable, l'éthionamide ou le prothionamide et, soit la cyclosérine, soit l'acide para-aminosalicylique (PAS) quand la cyclosérine ne peut pas être utilisée.
- Pour éviter l'impasse thérapeutique dans certains cas de tuberculose multirésistante, il est utile de disposer de suffisamment d'antituberculeux de deuxième ligne à utiliser en association pour pouvoir adapter le traitement en cas de contre-indication ou d'intolérance.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
DELTYBA est préconisé 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.

Il représente une nouvelle option thérapeutique en alternative à la bédaquiline (SIRTUO). 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.

Données cliniques

- Une étude clinique de phase II ayant inclus 421 patients a évalué 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 qui lui a été poursuivi jusqu'à la fin du traitement, chez des patients atteints de tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) à mycobacterium et dont la culture des expectorations était positive.
- La supériorité du delamanide a été démontrée versus placebo sur le critère principal de jugement, défini par la proportion de patients ayant eu une négativation de la culture des expectorations à 2 mois : 45,4% (64/141) dans le groupe delamanide 100 mg ; 41,9% (57/136) dans le groupe DELTYBA 200 mg contre 29,6% (37/125) dans le groupe placebo (p versus placebo $< 0,05$).
- Des données d'extension du traitement à 6 mois et de suivi long terme des patients initialement randomisés dans l'étude de phase II, 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 traitement de fond de la TB-MR (jusqu'à 24 mois) améliore la réponse thérapeutique par rapport à une durée plus courte (≤ 2 mois).
- L'évaluation de la tolérance du delamanide repose essentiellement sur les données très limitées issues de l'étude de phase II et des données d'extension du traitement à 6 mois, 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).

Conditions de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par DELTYBA est important.
- DELTYBA apporte, au même titre que SIRTUO, une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de la tuberculose multirésistante.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 janvier 2016 (CT-14726) disponible sur www.has-sante.fr

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

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