

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 NOVEMBRE 2019

delamanide
DELTYBA 50 mg, comprimé pelliculé

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante chez les adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique modéré dans la stratégie de prise en charge de la tuberculose multirésistante.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge de la tuberculose est bien codifiée et fait l'objet de recommandations nationales (HCSP) et internationales (OMS).

Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

DELTYBA est un antibiotique de recours, pour le traitement des patients atteints d'une tuberculose pulmonaire XDR, pré-XDR ou MDR lorsque le schéma thérapeutique recommandé n'est pas applicable en raison d'intolérance ou de résistances.

► Recommandations particulières

Conformément à son avis précédent, 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).

Motif de l'examen	Nouvel examen à la demande de la Commission suite au dépôt de nouvelles données.
Indication(s) concernée(s)	« 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. »
SMR	Important
ASMR	Prenant en compte : - le besoin médical important dans la tuberculose multi-résistante, - l'activité bactéricide du delamanide et des données préliminaires (études de phase II) ayant montré son efficacité en termes d'augmentation de la fréquence de négativation des cultures bactériologique, - les nouvelles données cliniques (étude de phase III), n'ayant pas pu montrer de bénéfice de l'ajout systématique du delamanide à une pluri-antibiothérapie antituberculeuse composée d'au moins 4 médicaments efficaces, - le fait que le delamanide conserve sa place conformément à l'AMM et aux recommandations actualisées de l'OMS, la Commission considère que DELTYBA, en association avec une pluri-antibiothérapie appropriée, conserve une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge de la tuberculose multi-résistante, sensible au delamanide, lorsque l'utilisation d'un antituberculeux du groupe C de l'OMS est indiqué et après avis du centre de référence des mycobactéries.
ISP	En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : DELTYBA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la tuberculose multirésistante.
Place dans la stratégie thérapeutique	La place du delamanide dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. DELTYBA est un antibiotique de recours, pour le traitement des patients atteints d'une tuberculose multi-résistante, sensible au delamanide et lorsque la prescription d'un agent du groupe C de la classification de l'OMS est indiquée.
Population cible	La population cible de DELTYBA serait d'environ 45 patients par an.
Recommandations	► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge Conformément à son avis précédent, 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.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une réévaluation à la demande de la Commission suite à la mise à disposition de nouvelles données dans le cadre de l'AMM conditionnelle.

Le delamanide est un nouvel antibiotique, premier représentant de la classe des nitro-dihydro-imidazooxazoles, ayant une activité bactéricide contre les *Mycobacterium tuberculosis*. Il est indiqué, en association avec une pluri-antibiothérapie appropriée, en traitement de recours de la tuberculose pulmonaire multirésistante (MDR) chez les patients adultes.

Son AMM européenne, obtenue en avril 2014 sur la base d'études de phase II, a été conditionnée à la réalisation d'une étude de phase III dans les tuberculoses multirésistantes.

Dans son avis d'inscription du 20 janvier 2016, la Commission a attribué à DELTYBA, en association avec une pluri-antibiothérapie appropriée, un SMR important et une ASMR III, au même titre que SIRTURO (bédaquiline) « en dépit d'un profil d'efficacité et de tolérance mal établi dans les études cliniques, mais compte tenu du besoin thérapeutique important et des données préliminaires, rassurantes à ce jour ». Dans cet avis, la Commission a demandé au laboratoire d'être destinataire des données actualisées dans le cadre de l'AMM conditionnelle, afin de mieux pouvoir apprécier l'intérêt thérapeutique du delamanide.

Ce dossier a pour objectif de présenter à la Commission les nouvelles données de DELTYBA issues de l'étude de phase III réalisée dans le cadre de l'AMM conditionnelle. Ces données ont été intégrées dans le RCP lors du renouvellement d'AMM du 19 avril 2018. L'objectif principal de cette étude était de démontrer l'efficacité de DELTYBA comparativement à celle d'un placebo, en association à un traitement antituberculeux de fond optimisé composé d'au moins 4 médicaments antituberculeux, pendant une période de 6 mois (phase intensive du traitement de la TB-MDR).

Dans ce cadre, le laboratoire OTSUKA sollicite le maintien du SMR important et de l'ASMR modérée (niveau III) pour sa spécialité DELTYBA.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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. »

03 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 BESOIN MEDICAL

La tuberculose est une infection due au *Mycobactérium 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, 4 991 cas en 2011² et 4 221 en 2016³.

D'après l'OMS⁴, 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 les tuberculoses « ultra-résistante » (XDR) lorsque les mycobactéries sont résistantes à ces quatre classes thérapeutiques.

En France (données CNR-MyRMA)³, les cas de MDR ont doublé ces dernières années (~100 cas/an depuis 2012, dont ~20 cas XDR) et sont diagnostiqués dans une quarantaine de laboratoires de taille variée et dispersés sur le territoire. La moitié des cas MDR est diagnostiquée en Ile-de-France. En 2016, parmi les 4221 cas de tuberculose diagnostiqués, 70 étaient MDR, soit 1,7 % (IC95 : 1,3-2,1%) du total des cas. Le pourcentage de cas MDR a triplé depuis le début de la surveillance en 1992 (0,4-0,7% en 1993-1998)³.

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.

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 Mycobactéries et résistance des mycobactéries aux antituberculeux » (CNR-MyRMA. Rapport annuel d'activité 2018 (année d'exercice 2017). 2017.

⁴ WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

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 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.

En cas de tuberculose MDR, le principe du traitement est d'associer au moins 4 médicaments actifs de groupes différents, pour une durée prolongée (≥ 18 mois, en général 2 ans)⁴. Le choix des antituberculeux associés doit être effectué en fonction des résistances (cf. Chapitre 10). Les antibiotiques utilisés sont souvent associés à une toxicité importante et peuvent être arrêtés lorsque les problèmes de tolérance sont trop importants. Les essais actuels avec les nouveaux antituberculeux (la bédaquiline [SIRTURO] et le delamanide [DELTYBA]) ont pour objectif de valider des schémas de traitement plus courts⁵.

Pour éviter l'impasse thérapeutique dans certains cas de tuberculose MDR, il existe un besoin important 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.

⁵ endTB. Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB (endTB). Disponible : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754765>

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 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) Lucane Pharma	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) Janssen Cilag	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.	Oui

05.2 Autres technologies de santé

Sans objet

Conclusion : Le comparateur cliniquement pertinent de DELTYBA est SIRTURO (bedaquiline). GRANUPAS ne peut être considéré comme comparateur car il s'agit d'un antibiotique bactériostatique utilisé en association DELTYBA ou SIRTURO et aux autres anti-tuberculeux.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui 28/04/2014 (AMM européenne)	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.	Oui (01/06/2014)	-
Royaume-Uni			Oui (Juillet 2015)	-
Espagne			Oui (16/01/2018)	-
Lettonie			Oui (Juillet 2015)	-
Lituanie			Oui (2016)	-
Roumanie			Oui (Mai 2017)	-
Italie			Oui (31/03/2017)	-
Portugal			En cours	-
Japon	Oui 04/07/2014	Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (MDR-TB)	Oui (Septembre 2014)	-
Corée du Sud	Oui 29/10/2014	As part of combination therapy in adults (≥ 18 years) with pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB).	Oui (Novembre 2015)	-
Hong Kong	Oui 29/03/2016	For use as part of an appropriate combination regimen for pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) in adult patients when an effective treatment regimen cannot otherwise be composed for reasons of resistance or tolerability.	Oui Achat par le biais de fonds hospitaliers	-
Turquie	Oui 31/05/2017	For use as part of an appropriate combination regimen for pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) in adult patients when an effective treatment regimen cannot otherwise be composed for reasons of resistance or tolerability.	En cours	-
Inde	Oui 02/08/2017	For use as part of an appropriate combination regimen for pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) in adult patients when an effective treatment regimen cannot otherwise be composed for reasons of resistance or tolerability.	Oui	-

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	20 janvier 2016 (Inscription)
Indication	« 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 (libellé)	« Important »
Place dans la stratégie thérapeutique	« En accord avec les recommandations de l'OMS et du HCSP, la Commission préconise l'utilisation de DELTYBA en association avec une pluriantibiothérapie 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. 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. »
ASMR (libellé)	« 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. »
Recommandations	► 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.

08 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

08.1 Rappel des données précédentes (avis de la CT du 20/01/2016)

Les données présentées étaient 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.

Conclusion de la CT :

« 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 ≤ 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 (moxifloxacin 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 (lévofloxacin et ofloxacin) ne correspondent pas à celles utilisées et recommandées en France (moxifloxacin, la lévofloxacin étant utilisée en cas de contre-indication à la moxifloxacin). 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. »

08.2 Nouvelles données disponibles

8.2.1 Efficacité

Le laboratoire a présenté les résultats de l'étude de phase III (Etude 242-09-213/étude 213)⁶ réalisée à la demande de l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle, dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité de DELTYBA comparativement à celle d'un placebo, en association à un traitement antituberculeux de fond optimisé (TFO)⁷, pendant une période de 6 mois (phase intensive du traitement de la TB-MDR).

Après la fin de la période de 6 mois de multithérapies avec le delamanide, le TFO seul est poursuivi pendant 12 -18 mois conformément aux recommandations de l'OMS. Une période de

⁶ von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Jan 7. pii: S2213-2600(18)30426-0. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30426-0. [Epub ahead of print]

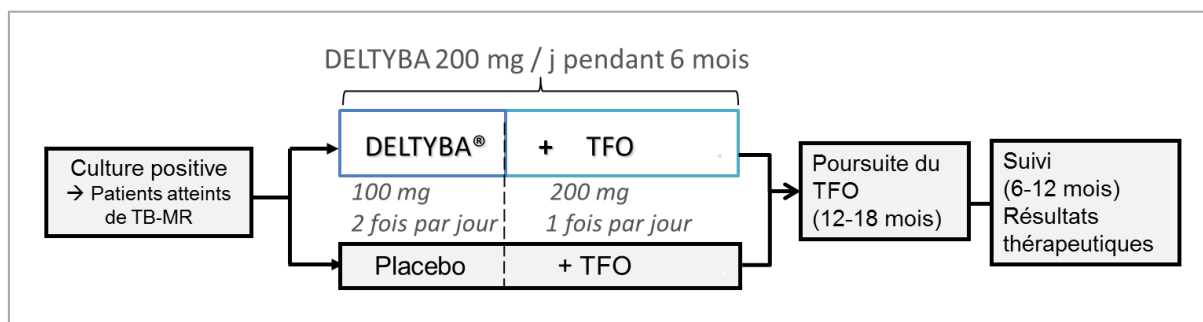
⁷ TFO = la meilleure association d'antituberculeux de chaque patient sélectionnée selon la susceptibilité à l'antibiogramme.

suivi de 6 à 12 mois après la fin du traitement antituberculeux est planifiée afin de recueillir des résultats à long terme.

► Méthode

Dans cette étude, DELTYBA est administré selon un schéma posologique (100 mg deux fois par jour pendant 2 mois puis 200 mg une fois par jour pendant 4 mois) différent de celui validé dans l'AMM initiale (100 mg deux fois par jour pendant 6 mois).

Figure 1 : Design de l'étude 213



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

L'étude a été réalisée dans 17 centres, répartis dans 7 pays (Estonie, Lettonie, Lituanie, Moldavie, Pérou, Philippines et Afrique du Sud).

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, de la réponse au traitement 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 nationales en vigueur pendant l'étude et devait comporter au moins 4 médicaments sensibles dont un médicament du 1er groupe (pyrazinamide, éthambutol), au moins un des antituberculeux injectables (dans l'ordre kanamycine, amikacine ou capréomycine) et d'un médicament de la classe des fluoroquinolones (dans l'ordre moxifloxacine, lévofloxacine, gatifloxacine ou ofloxacine). 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.

Le critère de jugement principal d'efficacité était le délai de négativation des cultures sur 6 mois.

► Résultats

Au total, 511 sujets ont été randomisés (342 dans le groupe delamanide + TFO et 170 dans le groupe placebo + TFO), incluant des patients qui suivaient un traitement et avaient été exposés à plusieurs médicaments de deuxième ligne avant la randomisation. La majorité des patients (367/511 [71,8%]) étaient séronégatifs pour le VIH sans cavitation ou avec cavitation unilatérale et avaient un taux initial d'albumine $\geq 3,4$ g / dL (363/511 [71,0%]). Au total, 48 patients séropositifs au VIH ont été inclus dans l'essai.

La majorité des patients randomisés (échantillon ITT) présentaient une tuberculose sensible à toute fluoroquinolone (337/511 [65,9%]) et à un traitement injectable de seconde ligne (316/511 [61,8%]). Parmi ces patients, 327 (64,0%) avaient une culture positive des expectorations (en utilisant un système de culture MGIT) résistants à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine (patients ayant une TB-MDR) et ont été inclus dans la population d'analyse de l'efficacité, soit 226 (dont 12 HIV positifs) dans le groupe delamanide et 101 (dont 6 HIV positifs) dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant une TB pré-ultrarésistante [pré-XDR] (résistance aux quinolones : 20/327 [6,1%]) et ultrarésistante [XDR] (résistance aux quinolones et aux aminosides injectables : 12/327 [3,7%]) a été faible dans cette étude ; cependant il y a eu plus de patients

ayant une TB pré-XDR (16/226 [7,1%] versus 4/101 [4,0%]) ou XDR (10/226 [4,4%] versus 2/101 [2,0%]) dans le groupe delamanide que dans le groupe placebo.

La supériorité du delamanide sur le placebo, en association à un TFO, n'a pas été démontrée dans cette étude. Le temps médian à la négativation des expectorations a été de 51 jours dans le groupe delamanide + TFO comparé à 57 jours dans le groupe placebo + TFO, soit une différence de 6 jours ($p = 0,0562$).

La proportion de patients obtenant la négativation des expectorations après la période de traitement de 6 mois a été comparable entre les groupes de traitement : 87,6% (198/226) dans le groupe de traitement delamanide + TFO contre 86,1% (87/101) dans le groupe placebo + TFO.

Par ailleurs, l'analyse de la réponse au traitement basée sur les définitions de l'OMS a montré des taux de réponse élevés (81,3% versus 84,2%) et des taux de mortalité faibles pour les deux groupes (5,3% versus 4,7%).

Cette étude n'a pas mis en évidence de bénéfice supplémentaire de l'ajout systématique du delamanide au traitement antituberculeux de fond (TFO) composé d'au moins 4 médicaments efficaces. L'absence de différence statistiquement significative est possiblement due au niveau d'efficacité élevé obtenu avec le TFO + placebo dans la population étudiée.

Les résultats de cette étude justifient le maintien de la restriction actuelle de l'AMM en dernier recours, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.

D'autres études sont attendues dans le cadre de l'AMM conditionnelle pour mieux caractériser l'apport et l'utilisation optimale du delamanide dans le traitement de la TB-MR. Ces essais ont pour objectif de valider des schémas de traitement plus courts. (cf. Chapitre 09.4 : Programme d'études)

08.3 Qualité de vie

Le laboratoire n'a présenté aucune donnée.

08.4 Tolérance/Effets indésirables

Résultats de l'étude 242-09-213

Au total, 501/511 (98,0%) des patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). L'incidence des EI a été comparable entre les deux groupes de traitement (336/341 [98,5%] patients dans le groupe delamanide + TFO versus 165/170 [97,1 %] patients dans le groupe placebo + TFO). L'incidence des EI graves a été également comparable entre le groupe delamanide et le placebo (89/341 [26,1%] versus 47/170 [27,6%]) ; ainsi que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (8/341 [2,3 %] versus 3/170 [1,8 %]).

L'EI ayant le plus souvent conduit à l'arrêt du traitement a été le syndrome du QT long, rapporté chez 5 (1,5%) patients du groupe delamanide + TFO (tous considérés comme liés au traitement) versus 2 (1,2%) du groupe placebo + TFO (dont 1 considéré comme lié au traitement). Un intervalle QT > 500 ms a été rapporté chez 7 (2,1%) patients du groupe delamanide versus 2 (1,2%) patients du groupe placebo, et allongement de l'intervalle QT > 60 ms a été observé chez 10,3% (35/341) versus 7,1% (12/170).

Au total, 21/511 (4,1 %) patients sont décédés au cours de l'étude suite à des EI, dont 15/341 [4,4%] dans le groupe delamanide + TFO versus 6/170 [3,5%] dans le groupe placebo + TFO. Aucun décès n'a été considéré comme lié au delamanide.

Globalement, aucun nouveau signal de tolérance n'a été rapporté dans cette étude (cf. annexe Tableau comparatif des modifications de RCP).

08.5 Données d'utilisation/de prescription

Le laboratoire a présenté les données décrivant les modalités d'utilisation du delamanide au CNR-MyRMA (15 patients) et au sanatorium de Bligny (30 patients).

► Données du CNR-MyRMA

Le tableau 1 présente les caractéristiques des 15 patients diagnostiqués et traités par delamanide pour une tuberculose pulmonaire multirésistante en 2017.

Tableau 1 : Caractéristiques des 15 patients traités par delamanide en 2017 pour une tuberculose pulmonaire multirésistante - CNR-MyRMA

Table. Characteristics of the 15 MDR-TB patients who have been treated with delamanid according to recommendations of the experts of the French MDR-TB Consilium (year 2017)

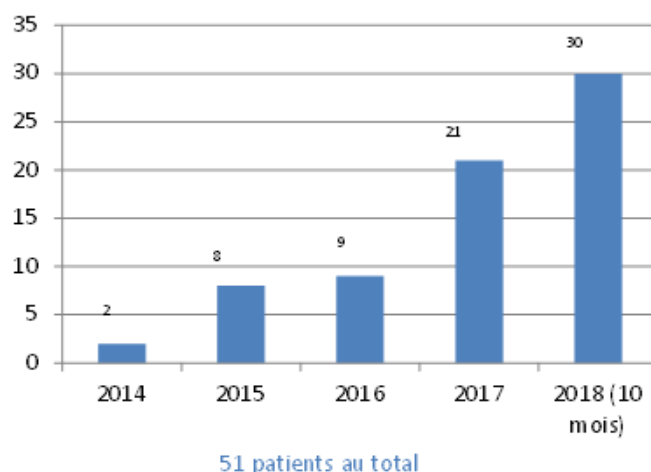
Variable	n	N*	%
Year of diagnosis, 2017	15	15	100%
Age, median (IQR)	34	15	23-41
Sex, male	9	15	60%
Positive sputum smear examination at treatment start	12	15	80%
Previous TB treatment:			
Any previous TB treatment	11	15	73%
Previous treatment with second-line drugs	9	15	60%
HIV infection, positive	2	13	15%
Country of birth:			
France	2	15	13%
Other countries of WHO Europe region	9	15	60%
WHO Africa region	3	15	20%
WHO Asia region	1	15	7%
TB localization:			
Pulmonary	15	15	100%
Extrapulmonary	0	15	0%
Phenotypic drug susceptible test result, resistance:			
MDR-TB with no additional resistance to FQ or SLI	4	13	31%
MDR-TB with FQ resistance	3	13	23%
MDR-TB with SLI resistance	0	13	0%
XDR-TB	6	13	46%
Treatment with the following at the moment of Dlm start:			
Ethambutol	3	15	20%
Pyrazinamide	5	15	33%
Fluoroquinolones	7	15	47%
Second-line injectables	11	15	73%
Linezolid	12	15	80%
Clofazimine	11	15	73%
Bedaquiline	10	15	67%
Others	6	15	40%

*N = number of patients/strains for whom the data was available ;
FQ = fluoroquinolones; SLI = second-line injectables ; IQR : interquartile range

► Données du sanatorium de Bligny (Ile de France)

A fin octobre 2018, 30 patients étaient en cours de traitement par DELTYBA à Bligny sur un total de 51 patients depuis la première utilisation en 2014 (voir Figure).

Figure 2 : Nombre de patients du sanatorium de Bligny sous DELTYBA® entre 2014 et fin octobre 2018 (données cumulatives)



► Rapport du projet endTB (juillet 2018)⁸

Le projet endTB (*Expand new drug markets*) est un partenariat entre *Partners in Health*, Médecins sans Frontières, *Interactive Research & Development* et *UNITAID*, dont l'objectif est la diffusion des médicaments antituberculeux à base de bédaquiline et de delamanide dans 17 pays, puis d'en analyser l'efficacité. endTB souhaite également réaliser un essai clinique évaluant différentes combinaisons de traitements antituberculeux. Les objectifs principaux de ce projet sont finalement de faciliter l'accès aux médicaments dans les 17 pays choisis et de partager les connaissances recueillies sur le traitement de la TB.

endTB a publié en juillet 2018 une analyse intermédiaire de données observationnelles recueillies auprès d'une cohorte multicentrique de patients recevant de la bédaquiline ou du delamanide et répartis dans 17 pays.

Les résultats de cette analyse ont été cohérents avec ceux des essais précédents qui suggéraient une réponse satisfaisante avec ces nouveaux antituberculeux, sans apporter un niveau de preuve optimal. L'allongement de l'intervalle QT, un effet indésirable particulièrement surveillé avec ces deux nouveaux médicaments, a été peu fréquent (2,7% des patients présentaient un allongement QT > 500 ms).

08.6 Programme d'études dans le cadre de l'AMM conditionnelle

1. Soumission des résultats de l'étude MSF en cours (endTB)⁹, avec une analyse supplémentaire spécifique pour le delamanide (début de l'étude décembre 2016 – fin avril 2021). Cet essai a pour objectif de valider des schémas de traitement plus courts. Dans cette perspective, le laboratoire devra soumettre à l'EMA un plan d'analyses statistiques, avant que les 1^{ers} résultats de l'étude ne soient disponibles.
2. Réaliser une étude préclinique sur un modèle « Hollow Fibre », spécialement conçu pour les médicaments antituberculeux, afin d'étudier et de simuler les concentrations plasmatiques et d'évaluer les concentrations optimales de médicaments, les interactions médicamenteuses

⁸ endTB. Bedaquiline and delamanid containing regimens achieve excellent interim treatment response without safety concerns. 2018. Disponible sur: <http://www.endtb.org/sites/default/files/2018-07/endTB%20interim%20analysis%20%2813%20July%202018%29.pdf>

⁹ endTB. Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB (endTB). Disponible : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754765>

avec d'autres traitements de la tuberculose, le développement de résistances, la pénétration tissulaire etc.

Selon le laboratoire, le rapport final est actuellement en préparation et pourra être soumis à la fin de l'année, lors du prochain renouvellement.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur la tuberculose multirésistante et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte^{4,10}. 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.

Suite au dépôt des données finales de l'étude de phase III 242-09-213, l'OMS a conduit une revue externe de ces résultats afin de mettre à jour ses recommandations¹¹.

En août 2018, l'OMS a publié un communiqué¹² basé sur les évaluations préliminaires exposées lors de la réunion de juillet du groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG : « *Guideline Development Group* ») pour la mise à jour des guidelines du traitement de la tuberculose MDR/RR de 2016¹³. L'OMS a regroupé et classé les traitements de la TB-MDR en 3 groupes thérapeutiques au long cours en fonction des dernières données disponibles. Les schémas thérapeutiques au long cours durent généralement 18 à 20 mois et peuvent être standardisés ou individualisés. Ces schémas sont généralement conçus pour inclure au moins quatre médicaments considérés comme efficaces (tableau 2 et annexe 1)⁴ :

- Groupe A : fluoroquinolones (lévofloxacine et moxifloxacine), bédaquiline et linézolide ont été considérés comme très efficaces et fortement recommandés pour l'inclusion dans tous les schémas thérapeutiques sauf contre-indication.
- Groupe B : la clofazimine et la cyclosérine ou la terizidone ont été recommandées de manière conditionnelle comme agents de second choix.
- Groupe C : inclut tous les autres médicaments pouvant être utilisés lorsqu'un régime ne peut pas être composé avec les agents des groupes A et B. Les médicaments du groupe C sont classés en fonction de la balance bénéfice/risque relative normalement attendue de chacun.

Tableau 2 : Groupes de médicaments recommandés pour une utilisation dans des schémas thérapeutiques au long cours de la tuberculose MDR

Groupes	Médicaments	Abréviations
Groupe A Médicaments à privilégier : Inclut les 3 médicaments	Levofloxacine <u>OU</u>	Lfx
	Moxifloxacine	Mfx
	Bedaquiline ^{1,2}	Bdq
	Linezolide ³	Lzd
Groupe B Ajouter 1 ou les 2 médicaments (sauf s'ils ne peuvent pas être utilisés)	Clofazimine	
	Cycloserine <u>OU</u>	Cs
	Terizidone	Trd
Groupe C Ajouter pour compléter le schéma thérapeutique et lorsque les médicaments des groupes A et B ne peuvent pas être utilisés	Ethambutol	E
	Delamanide ^{2,4}	Dlm
	Pyrazinamide ⁵	Z
	Imipenem-cilastatine <u>OR</u> Meropenem ⁶	Ipm-Cln Mpm

¹⁰ FRENCH - endTB Clinical Guide, v4.0. Guide clinique et programmatique pour la gestion du patient avec les nouveaux médicaments antituberculeux. Disponible sur : http://www.endtb.org/sites/default/files/2018-06/FRENCH%20-%20Guide%20for%20new%20TB%20drugs_v4.0.pdf

¹¹ WHO. WHO position statement on the use of delamanid for multidrug-resistant tuberculosis. 2018. Disponible sur : http://www.who.int/tb/publications/2018/Position_Paper_Delamanid/en/

¹² Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

¹³ WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf?sequence=1>

	Amikacine (OU Streptomycine) ⁷	Am (S)
	Ethionamide ⁸ <u>OU</u>	Eto
	Prothionamide ⁸	Pto
	acide <i>p</i> -aminosalicylique ⁸	PAS

¹ Les données sur la tolérance et l'efficacité de la Bdq au-delà de 6 mois et en dessous de 6 ans étaient insuffisantes pour permettre une évaluation. L'utilisation prolongée de la Bdq devra suivre les « *off-label use best practices* »¹⁴

² Les preuves d'utilisation concomitante de la Bdq et du Dlm étaient insuffisantes pour permettre une évaluation.

³ L'utilisation de linézolide pendant au moins 6 mois s'est avérée augmenter l'efficacité, bien que la toxicité puisse en limiter l'utilisation. L'analyse a suggéré que l'utilisation du linézolide pendant toute la durée du traitement optimiserait son effet (environ 70% des patients sous linézolide avec des données l'ont reçu pendant plus de 6 mois et 30% pendant 18 mois ou pour toute la durée). La sous-analyse de l'IPD ne permet pas d'inférer les facteurs prédictifs de l'arrêt précoce du linézolide.

⁴ Les données sur la tolérance et l'efficacité du Dlm au-delà de 6 mois et en dessous de 6 ans étaient insuffisantes pour permettre une évaluation. L'utilisation prolongée du Dlm devra suivre les « *off-label use best practices* »¹⁴.

⁵ Pyrazinamide n'est considéré comme efficace que lorsqu'un DST (*drug sensibility test*) a confirmé la sensibilité.

⁶ L'amoxicilline-acide clavulanique est administré avec chaque dose d'Imp-Cln ou de Mpm, mais n'est donc pas considéré en tant qu'agent distinct et ne doit pas être utilisé seul.

⁷ Les groupes Am et S ne doivent être considérés que lorsqu'un DST confirme la sensibilité et qu'une surveillance de haute qualité pour la perte auditive peut être assurée. La S doit être prise en compte uniquement si l'Am ne peut pas être utilisée et si les résultats du DST confirment la sensibilité (la résistance à la S n'est pas détectable avec les tests moléculaires de 2^{ème} ligne et un test de sensibilité phénotypique est requis). La kanamycine et la capréomycine ne sont plus recommandées dans les schémas thérapeutiques contre la TB-MR.

⁸ Ces agents ont montré leur efficacité uniquement dans les schémas thérapeutiques sans bedaquiline, linézolide, clofazimine ou delamanide et sont donc proposés uniquement lorsque d'autres options pour composer un schéma thérapeutique ne sont pas possibles.

La place du delamanide dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. DELTYBA est un antibiotique de recours, pour le traitement des patients atteints d'une tuberculose multi-résistante, sensible au delamanide et lorsque la prescription d'un agent du groupe C de la classification de l'OMS est indiquée.

¹⁴ WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Disponible sur : <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258941/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf;jsessionid=19E55FD86BAC6B1AC1F66154B88F298A?sequence=1>

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 20 janvier 2016 n'ont pas à être modifiées :

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 encore 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 et jugées satisfaisantes au regard du besoin médical.
- ▮ Cette spécialité est un antibiotique de recours, pour le traitement des patients atteints d'une tuberculose multi-résistante, sensible au delamanide et lorsque la prescription d'un agent du groupe C de la classification de l'OMS est indiquée.
- ▮ A ce stade de l'infection, il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

▮ Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : DELTYBA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la tuberculose multirésistante.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DELTYBA reste important chez les patients atteints d'une tuberculose multi-résistante, sensible au delamanide et lorsque la prescription d'un agent du groupe C de la classification de l'OMS est indiquée et après avis du centre de référence des mycobactéries.

La Commission donne un avis favorable au maintien de 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 multi-résistante, sensible au delamanide et lorsque la prescription d'un agent du groupe C de la classification de l'OMS est indiquée.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- le besoin médical important dans la tuberculose multi-résistante,
- l'activité bactéricide du delamanide et des données préliminaires (études de phase II) ayant montré son efficacité en termes d'augmentation de la fréquence de négativation des cultures bactériologique,
- les nouvelles données cliniques (étude de phase III), n'ayant pas pu montrer de bénéfice de l'ajout systématique du delamanide à une pluri-antibiothérapie antituberculeuse composée d'au moins 4 médicaments efficaces,
- le fait que le delamanide conserve sa place conformément à l'AMM et aux recommandations actualisées de l'OMS,

la Commission considère que DELTYBA, en association avec une pluri-antibiothérapie appropriée, conserve une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge de la tuberculose multi-résistante, sensible au delamanide, lorsque l'utilisation d'un antituberculeux du groupe C de l'OMS est indiqué et après avis du centre de référence des mycobactéries.

010.3 Population cible

L'estimation de la population cible n'est pas modifiée.

Rappel de l'estimation précédente (avis de la CT du 20 janvier 2016) :

« Depuis 2011, le nombre de cas de tuberculoses MDR recensées en France est en nette augmentation, avec 40 cas (dont 6 XDR) en 2010¹⁵, 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)¹⁶ dans le cadre d'une ATU.

Au total, la population cible de DELTYBA serait d'environ 45 patients par an. »

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Conformément à son avis précédent, 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.

¹⁵ Robert J. Résistance aux antituberculeux en France en 2013. Bull Epidemiol Hebd 2015; 9-10: 172-4

¹⁶ 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

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 15 mai 2019 Date d'adoption : 6 novembre 2019
Parties prenantes / expertise externe	Sans objet (dossier programmé en PIS)
Présentations concernées	<u>DELTYBA 50 mg, comprimé pelliculé</u> B/48 (CIP : 34009 300 105 7 0)
Demandeur	Laboratoire OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
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 09.5 Programme d'études). Dernier renouvellement de l'AMM conditionnelle : 2 avril 2019 PGR Européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Médicament orphelin
Classification ATC	J Anti-infectieux à usage systémique J04 Anti-mycobactériens J04A Antituberculeux J04A5 Autres antituberculeux J04AK06 delamanide

ANNEXE 1 : GROUPES DE MEDICAMENTS RECOMMANDES POUR UNE UTILISATION DANS DES SCHEMAS THERAPEUTIQUES AU LONG COURS DE LA TUBERCULOSE MDR (OMS 2019)

Groupes	Médicaments	Abréviations	Force de la recommandation/niveau de preuve (selon l'OMS)
Groupe A Médicaments à privilégier : Inclut les 3 médicaments	Levofloxacin <u>OU</u> Moxifloxacin	Lfx Mfx	Strong recommendation / moderate certainty in the estimates of effect
	Bedaquiline ^{1,2}	Bdq	idem
	Linezolid ³	Lzd	Conditional recommendation / very low certainty in the estimates of effect
Groupe B Ajouter 1 ou les 2 médicaments (sauf s'ils ne peuvent pas être utilisés)	Clofazimine		idem
	Cycloserine <u>OU</u> Terizidone	Cs Trd	idem
Groupe C Ajouter pour compléter le schéma thérapeutique et lorsque les médicaments des groupes A et B ne peuvent pas être utilisés	Ethambutol	E	idem
	Delamanide ^{2,4}	Dlm	Conditional recommendation / moderate certainty in the estimates of effect
	Pyrazinamide ⁵	Z	Conditional recommendation / very low certainty in the estimates of effect
	Imipenem-cilastatin <u>OR</u> Meropenem ⁶	lpm-Cln Mpm	idem
	Amikacin (OU Streptomycin) ⁷	Am (S)	idem
	Ethionamide ⁸ <u>OU</u> Prothionamide ⁸	Eto Pto	conditional recommendation against use / very low certainty in the estimates of effect
	acide aminosalicylique ⁸ <i>p-</i>	PAS	idem

¹ Les données sur la tolérance et l'efficacité de la Bdq au-delà de 6 mois et en dessous de 6 ans étaient insuffisantes pour permettre une évaluation. L'utilisation prolongée de la Bdq devra suivre les « *off-label use best practices* »¹⁷

² Les preuves d'utilisation concomitante de la Bdq et du Dlm étaient insuffisantes pour permettre une évaluation.

³ L'utilisation de linézolide pendant au moins 6 mois s'est avérée augmenter l'efficacité, bien que la toxicité puisse en limiter l'utilisation. L'analyse a suggéré que l'utilisation du linézolide pendant toute la durée du traitement optimiserait son effet (environ 70% des patients sous linézolide avec des données l'ont reçu pendant plus de 6 mois et 30% pendant 18 mois ou pour toute la durée). La sous-analyse de l'IPD ne permet pas d'inférer les facteurs prédictifs de l'arrêt précoce du linézolide.

⁴ Les données sur la tolérance et l'efficacité du Dlm au-delà de 6 mois et en dessous de 6 ans étaient insuffisantes pour permettre une évaluation. L'utilisation prolongée du Dlm devra suivre les « *off-label use best practices* »¹⁷.

⁵ Pyrazinamide n'est considéré comme efficace que lorsqu'un DST (*drug sensibility test*) a confirmé la sensibilité.

⁶ L'amoxicilline-acide clavulanique est administré avec chaque dose d'Imp-Cln ou de Mpm, mais n'est donc pas considéré en tant qu'agent distinct et ne doit pas être utilisé seul.

⁷ Les groupes Am et S ne doivent être considérés que lorsqu'un DST confirme la sensibilité et qu'une surveillance de haute qualité pour la perte auditive peut être assurée. La S doit être prise en compte uniquement si l'Am ne peut pas être utilisée et si les résultats du DST confirment la sensibilité (la résistance à la S n'est pas détectable avec les tests moléculaires de 2^{ème} ligne et un test de sensibilité phénotypique est requis). La kanamycine et la capréomycine ne sont plus recommandées dans les schémas thérapeutiques contre la TB-MR.

⁸ Ces agents ont montré leur efficacité uniquement dans les schémas thérapeutiques sans bedaquiline, linézolide, clofazimine ou delamanide et sont donc proposés uniquement lorsque d'autres options pour composer un schéma thérapeutique ne sont pas possibles.

¹⁷ WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Disponible sur : <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258941/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf;jsessionid=19E55FD86BAC6B1AC1F66154B88F298A?sequence=1>

Section 2. The composition of longer MDR-TB regimens

Recommendations OMS

- 2.1. In MDR/RR-TB patients on longer regimens, all three Group A agents and at least one Group B agent should be included to ensure that treatment starts with at least four TB agents likely to be effective, and that at least three agents are included for the rest of treatment after bedaquiline is stopped. If only one or two Group A agents are used, both Group B agents are to be included. If the regimen cannot be composed with agents from Groups A and B alone, Group C agents are added to complete it (conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect).
- 2.2. Kanamycin and capreomycin are not to be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens (conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect).
- 2.3. Levofloxacin or moxifloxacin should be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens (strong recommendation, moderate certainty in the estimates of effect).
- 2.4. **Bedaquiline** should be included in longer MDR-TB regimens for patients aged 18 years or more (strong recommendation, moderate certainty in the estimates of effect). Bedaquiline may also be included in longer MDR-TB regimens for patients aged 6–17 years (conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect).
- 2.5. Linezolid should be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens (strong recommendation, moderate certainty in the estimates of effect).
- 2.6. Clofazimine and cycloserine or terizidone may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens (conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect).
- 2.7. Ethambutol may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens (conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect).
- 2.8. **Delamanid** may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients aged 3 years or more on longer regimens (conditional recommendation, moderate certainty in the estimates of effect).
- 2.9. Pyrazinamide may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens (conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect).
- 2.10. Imipenem–cilastatin or meropenem may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens (conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect).
- 2.11. Amikacin may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients aged 18 years or more on longer regimens when susceptibility has been demonstrated and adequate measures to monitor for adverse reactions can be ensured. If amikacin is not available, streptomycin may replace amikacin under the same conditions (conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect).
- 2.12. Ethionamide or prothionamide may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens only if bedaquiline, linezolid, clofazimine or delamanid are not used or if better options to compose a regimen are not possible (conditional recommendation against use, very low certainty in the estimates of effect).
- 2.13. **p-aminosalicylic acid may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens only if bedaquiline, linezolid, clofazimine or delamanid are not used or if better options to compose a regimen are not possible (conditional recommendation against use, very low certainty in the estimates of effect).**
- 2.14. Clavulanic acid should not be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens (strong recommendation against use, low certainty in the estimates of effect).

ANNEXE 2 : TABLEAU COMPARATIF SUR LES RUBRIQUES CLES DU RCP DE DELTYBA DEPUIS 2015

Libellé rectificatif d'AMM Renouvellement du 24 avril 2015	Libellé du dernier rectificatif d'AMM Renouvellement du 19 avril 2018
4. DONNEES CLINIQUES	4. INFORMATIONS DONNEES CLINIQUES
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
Aucune donnée n'est disponible sur le traitement par delamanide pendant plus de 24 semaines consécutives.	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 <i>M. tuberculosis</i> - une infection latente par <i>M. tuberculosis</i> Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation du delamanide en association avec d'autres médicaments pour traiter <i>M. tuberculosis</i> sensible aux médicaments.	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 <i>M. tuberculosis</i> - une infection latente par <i>M. tuberculosis</i> Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation du delamanide en association avec d'autres médicaments pour traiter <i>M. tuberculosis</i> 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.	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 <i>M. tuberculosis</i> . 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.	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 <i>M. tuberculosis</i>. 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.
<u>Allongement de l'intervalle QT</u> 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).	<u>Allongement de l'intervalle QT</u> 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).

Libellé rectificatif d'AMM Renouvellement du 24 avril 2015	Libellé du dernier rectificatif d'AMM Renouvellement du 19 avril 2018
<u>Ampleur de l'effet d'allongement de l'intervalle QT</u> 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). Aucun cas de torsades de pointes ou d'événements avec un lien temporel évocateurs de pro-arythmies n'est survenu. <i>Recommandations générales</i> Il est recommandé de pratiquer des électrocardiogrammes (ECG) avant l'instauration du traitement et 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 <i>Facteurs de risque cardiaque</i> 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) : - les antiarythmiques (par exemple amiodarone, disopyramide, dofétilide, ibutilide, procainamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol). - les neuroleptiques (par exemple phénothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, halopéridol, mésoridazine, pimozide ou thioridazine), antidépresseurs.	<u>Ampleur de l'effet d'allongement de l'intervalle QT</u> 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). Aucun cas de torsades de pointes ou d'événements avec un lien temporel évocateurs de pro-arythmies n'est survenu. <i>Recommandations générales</i> Il est recommandé de pratiquer des électrocardiogrammes (ECG) avant l'instauration du traitement et 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 <i>Facteurs de risque cardiaque</i> 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) : - les antiarythmiques (par exemple amiodarone, disopyramide, dofétilide, ibutilide, procainamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol). - les neuroleptiques (par exemple phénothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, halopéridol, mésoridazine, pimozide ou thioridazine), antidépresseurs.

Libellé rectificatif d'AMM Renouvellement du 24 avril 2015	Libellé du dernier rectificatif d'AMM Renouvellement du 19 avril 2018
- certains agents antimicrobiens, incluant les suivants : - macrolides (par exemple érythromycine, clarithromycine) - moxifloxacine, sparfloxacine (voir rubrique 4.4 concernant l'utilisation avec d'autres fluoroquinolones) - agents antifongiques triazolés - pentamidine - saquinavir - certains antihistaminiques non sédatifs (par exemple terféndine, astémizole, mizolastine). - Cisapride, dropéridol, dompéridone, bépéridil, diphémanil, probucol, lévométhadyl, méthadone, alcaloïdes de la pervenche, trioxyde d'arsenic.	- certains agents antimicrobiens, incluant les suivants : - macrolides (par exemple érythromycine, clarithromycine) - moxifloxacine, sparfloxacine (voir rubrique 4.4 concernant l'utilisation avec d'autres fluoroquinolones) - agents antifongiques triazolés - pentamidine - saquinavir - certains antihistaminiques non sédatifs (par exemple terféndine, astémizole, mizolastine). - Cisapride, dropéridol, dompéridone, bépéridil, diphémanil, probucol, lévométhadyl, méthadone, alcaloïdes de la pervenche, trioxyde d'arsenic.
<u>Hypoalbuminémie</u> 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). 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.	<u>Hypoalbuminémie</u> 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). 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.
<u>Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4</u> 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.	<u>Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4</u> 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.
<u>Administration concomitante du delamanide avec des quinolones.</u> 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.	<u>Administration concomitante du delamanide avec des quinolones.</u> 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.
<u>Insuffisance hépatique</u> Delyba est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).	<u>Insuffisance hépatique</u> Delyba est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).
<u>Patients infectés par le VIH</u> 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).	<u>Patients infectés par le VIH</u> 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).

Libellé rectificatif d'AMM Renouvellement du 24 avril 2015	Libellé du dernier rectificatif d'AMM Renouvellement du 19 avril 2018
<u>Limites des données relatives à l'efficacité du delamanide</u> 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).	<u>Limites des données relatives à l'efficacité du delamanide</u> 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).
<u>Biotransformation et élimination</u> 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.	<u>Biotransformation et élimination</u> 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.
<u>Excipients</u> Les comprimés pelliculés Delyba contiennent du lactose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose- galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.	<u>Excipients</u> Les comprimés pelliculés Delyba contiennent du lactose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose- galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
[...]	[...]
<u>Effets de Delyba sur les autres médicaments</u> Des études in vitro ont montré que le delamanide n'inhibait pas les isoenzymes du CYP450. Des études in vitro ont montré l'absence d'effet du delamanide et de ses métabolites sur les transporteurs MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 et BSEP à des concentrations de 5 à 20 fois plus fortes que la Cmax à l'état d'équilibre. Cependant, dans la mesure où les concentrations dans l'intestin sont susceptibles d'être bien plus élevées que ces multiples de la Cmax, il existe une possibilité que le delamanide ait un effet sur ces transporteurs. [...]	<u>Effets de Delyba sur les autres médicaments</u> Des études in vitro ont montré que le delamanide delamanide n'inhibait pas les isoenzymes du CYP450. Des études in vitro ont montré l'absence d'effet du delamanide et de ses métabolites sur les transporteurs MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 et BSEP à des concentrations de 5 à 20 fois plus fortes que la Cmax à l'état d'équilibre. Cependant, dans la mesure où les concentrations dans l'intestin sont susceptibles d'être bien plus élevées que ces multiples de la Cmax, il existe une possibilité que le delamanide ait un effet sur ces transporteurs. [...]
4.8 Effets indésirables	4.8 Effets indésirables
<u>Résumé du profil d'innocuité</u> 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 mentionnées ci-dessous ; 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). L'un des principaux facteurs contribuant à l'allongement de l'intervalle QTc	<u>Résumé du profil d'innocuité</u> 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 mentionnées ci-dessous ; 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). L'un des principaux facteurs contribuant à l'allongement de l'intervalle QTc

**Libellé rectificatif d'AMM
Renouvellement du 24 avril 2015**

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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 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 : Effets indésirables liés au delamanide

Classe de système d'organe	Fréquence peu fréquent	Fréquence fréquent	Fréquence très fréquent
Infections et infestations	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*

**Libellé du dernier rectificatif d'AMM
Renouvellement du 19 avril 2018**

~~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 + traitement de fond optimisé (TFO) (à savoir, incidence > 10 %) sont les nausées (32,9 %), les vomissements (29,9 %), les céphalées (27,6 %), l'insomnie (27,3 %), les sensations vertigineuses (22,4 %), les acouphènes (16,5 %), l'hypokaliémie (16,2 %), la gastrite (15,0 %), la perte d'appétit (13,1 %) et l'asthénie (11,3 %).

~~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.~~

La liste des effets indésirables liés au médicament et les fréquences sont basées sur les résultats de 2 études cliniques en double aveugle contrôlées contre placebo (delamanide plus TFO, n = 662 versus placebo plus TFO n = 330).

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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 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 : Effets indésirables liés au delamanide

Classe de système d'organe	Fréquence peu fréquent	Fréquence fréquent	Fréquence très fréquent
Infections et infestations	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*

Libellé rectificatif d'AMM Renouvellement du 24 avril 2015				Libellé du dernier rectificatif d'AMM Renouvellement du 19 avril 2018			
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 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 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*		Affections oculaires	Conjonctivite allergique*	Sécheresse oculaire*	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Douleur d'oreille	Acouphène	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 cardiaques	Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré Extrasystoles ventriculaires* Extrasystoles supraventriculaires		Palpitations
Affections vasculaires		Hypertension Hypotension Hématome* Bouffées de chaleur*		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 respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée Toux Douleur oropharyngée Irritation de la gorge Gorge sèche* Rhinorrhée	Hémoptysie
Affections gastro-intestinales	Dysphagie Paresthésie buccale Sensibilité abdominale*	Gastrite* Constipation* Douleur abdominale basse Dyspepsie Gêne abdominale	Vomissements Diarrhée* Nausée Douleur abdominale haute	Affections gastro-intestinales	Dysphagie Paresthésie buccale Sensibilité abdominale*	Gastrite* Constipation* Douleur abdominale basse Dyspepsie Gêne abdominale	Vomissements Diarrhée* Nausée Douleur abdominale haute
Affections hépatobiliaires	Anomalie de la fonction hépatique			Affections hépatobiliaires	Anomalie de la fonction hépatique		
Affections de la peau	Alopécie*	Dermatite		Affections de la peau	Alopécie*	Dermatite	

Libellé rectificatif d'AMM Renouvellement du 24 avril 2015				Libellé du dernier rectificatif d'AMM Renouvellement du 19 avril 2018			
et du tissu sous-cutané	Folliculite pustuleuse à éosinophiles* Prurit généralisé* Rash érythémateux	Urticaire Rash prurigineux* Prurit* Rash maculopapuleux* Rash* Acné Hyperhidrose		et du tissu sous-cutané	Folliculite pustuleuse à éosinophiles* Prurit généralisé* Rash érythémateux	Urticaire Rash prurigineux* Prurit* Rash maculopapuleux* Rash* Acné Hyperhidrose	
Affections musculosquelettiques et systémiques		Ostéochondrose Faiblesse musculaire Douleur musculosquelettique* Douleur du flanc Douleur des extrémités	Arthralgie* Myalgie*	Affections musculosquelettiques et systémiques		Ostéochondrose Faiblesse musculaire Douleur musculosquelettique* Douleur du flanc Douleur des extrémités	Arthralgie* Myalgie*
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire Dysurie* Nycturie	Hématurie*		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	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	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.

Description d'effets indésirables choisis

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

* 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.

Description d'effets indésirables choisis

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

Libellé rectificatif d'AMM Renouvellement du 24 avril 2015	Libellé du dernier rectificatif d'AMM Renouvellement du 19 avril 2018
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). 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 et des mises en garde de la rubrique 4.4. 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.	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). 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 et des mises en garde de la rubrique 4.4. 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.
<i>Palpitations</i> 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.	Chez les patients ayant reçu une dose quotidienne totale de 200 mg de delamanide dans les essais de phase 2 et 3, l'augmentation moyenne de l'intervalle QTcF corrigée en fonction du placebo par rapport à la situation initiale variait de 4,7 à 7,6 ms à 1 mois et de 5,3 à 12,1 ms à 2 mois, respectivement. L'incidence d'un intervalle QTcF > 500 ms variait de 0,6 % (1/161) à 2,1 % (7/341) chez les patients recevant une dose quotidienne totale de 200 mg de delamanide versus 0 % (0/160) à 1,2 % (2/170) chez les patients recevant le placebo + TFO, alors que l'incidence de la variation de l'intervalle QTcF par rapport à la situation initiale > 60 ms variait de 3,1 % (5/161) à 10,3 % (35/341) chez les patients recevant une dose quotidienne totale de 200 mg de delamanide versus 0 % (0/160) à 7,1 % (12/170) chez les patients recevant le placebo.
<u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V*.	<u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V*.
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	5.1 Propriétés pharmacodynamiques
Classe pharmacothérapeutique : Antimycobactériens, antibiotiques, code ATC : J04AK06.	Classe pharmacothérapeutique : Antimycobactériens, antibiotiques, code ATC : J04AK06.
<u>Mécanisme d'action</u> Le mécanisme d'action pharmacologique du delamanide implique l'inhibition de la synthèse des composants de la paroi cellulaire des mycobactéries, l'acide méthoxymycolique et cétomycolique. Les métabolites identifiés du delamanide n'ont montré aucune activité antimycobactérienne.	<u>Mécanisme d'action</u> Le mécanisme d'action pharmacologique du delamanide implique l'inhibition de la synthèse des composants de la paroi cellulaire des mycobactéries, l'acide méthoxymycolique et cétomycolique. Les métabolites identifiés du delamanide n'ont montré aucune activité antimycobactérienne.

**Libellé rectificatif d'AMM
Renouvellement du 24 avril 2015**

Activité contre des agents pathogènes spécifiques

Le delamanide ne possède aucune activité in vitro contre des espèces bactériennes différentes des mycobactéries.

Résistance

Le mécanisme de résistance des mycobactéries contre le delamanide serait dû à une mutation dans l'un des 5 gènes de la coenzyme F420. Chez les mycobactéries, les fréquences in vitro de résistance spontanée au delamanide ont été similaires à celles de l'isoniazide, et supérieures à celles de la rifampicine.

L'apparition d'une résistance au delamanide pendant le traitement a été documentée (voir rubrique 4.4).

Le delamanide ne présente pas de résistance croisée avec l'un des médicaments anti-tuberculeux actuellement utilisés.

Concentrations critiques

Les concentrations critiques cliniques du delamanide n'ont pas été encore déterminées.

Dans les essais cliniques, la résistance au delamanide a été définie comme toute croissance, en présence d'une concentration de delamanide de 0,2 µg/ml, supérieure à 1 % de celle des cultures témoins sans substance active sur un milieu Middlebrook 7H11.

Données issues des études cliniques

Dans une seule étude en double aveugle contrôlée contre placebo, 161 patients atteints de TB-MR ont reçu un traitement de 8 semaines par 100 mg de delamanide deux fois par jour en association avec un TFO individualisé recommandé par l'OMS. La négativation des expectorations sur deux mois (à savoir, le passage d'une croissance de Mycobacterium tuberculosis à une absence de croissance sur les 2 premiers mois) observée parmi les patients dont la culture des expectorations était positive au début de l'étude, est présentée ci-dessous sous forme de tableau pour les groupes de traitement recevant le delamanide avec le TFO et le placebo avec le TFO :

	Patients randomisés dans le groupe 100 mg BID + TFO	Patients randomisés dans le groupe Placebo + TFO
Négativation des expectorations dans le système MGIT® n/N (%)	64/141 (45,4 %)	37/125 (29,6 %)
Négativation des expectorations sur milieux solides n/N (%)	64/119 (53,8 %)	38/113 (33,6%)

MGIT® Mycobacterium growth indicator tube liquid media system (indicateur de croissance de Mycobacterium sur milieu liquide en tube)

n = sujets présentant une négativation des expectorations à 2 mois

**Libellé du dernier rectificatif d'AMM
Renouvellement du 19 avril 2018**

Activité contre des agents pathogènes spécifiques

Le delamanide ne possède aucune activité in vitro contre des espèces bactériennes différentes des mycobactéries.

Résistance

Le mécanisme de résistance des mycobactéries contre le delamanide serait dû à une mutation dans l'un des 5 gènes de la coenzyme F420. Chez les mycobactéries, les fréquences in vitro de résistance spontanée au delamanide ont été similaires à celles de l'isoniazide, et supérieures à celles de la rifampicine.

L'apparition d'une résistance au delamanide pendant le traitement a été documentée (voir rubrique 4.4).

Le delamanide ne présente pas de résistance croisée avec l'un des médicaments anti-tuberculeux actuellement utilisés.

Concentrations critiques

Les concentrations critiques cliniques du delamanide n'ont pas été encore déterminées.

Dans les essais cliniques, la résistance au delamanide a été définie comme toute croissance, en présence d'une concentration de delamanide de 0,2 µg/ml, supérieure à 1 % de celle des cultures témoins sans substance active sur un milieu Middlebrook 7H11.

Données issues des études cliniques

Dans une seule étude en double aveugle contrôlée contre placebo, 161 patients atteints de TB-MR ont reçu un traitement de 8 semaines par 100 mg de delamanide deux fois par jour en association avec un TFO individualisé recommandé par l'OMS. La négativation des expectorations sur deux mois (à savoir, le passage d'une croissance de Mycobacterium tuberculosis à une absence de croissance sur les 2 premiers mois) observée parmi les patients dont la culture des expectorations était positive au début de l'étude, est présentée ci-dessous sous forme de tableau pour les groupes de traitement recevant le delamanide avec le TFO et le placebo avec le TFO :

	Patients randomisés dans le groupe 100 mg BID + TFO	Patients randomisés dans le groupe Placebo + TFO
Négativation des expectorations dans le système MGIT® n/N (%)	64/141 (45,4 %)	37/125 (29,6 %)
Négativation des expectorations sur milieux solides n/N (%)	64/119 (53,8 %)	38/113 (33,6%)

MGIT® Mycobacterium growth indicator tube liquid media system (indicateur de croissance de Mycobacterium sur milieu liquide en tube)

n = sujets présentant une négativation des expectorations à 2 mois

Libellé rectificatif d'AMM Renouvellement du 24 avril 2015	Libellé du dernier rectificatif d'AMM Renouvellement du 19 avril 2018
<u>Population pédiatrique</u> L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Deltiba dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le {traitement de la tuberculose multirésistante} (voir rubrique 4.2 pour les	Le delamanide a été évalué dans deux essais contrôlés contre placebo en double aveugle pour le traitement de la TB-MR. Les analyses de négativation des expectorations ont été menées sur la population en intention de traiter modifiée qui comprenait des patients qui avaient des cultures positives au départ et l'isolat était résistant à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine, c'est-à-dire avaient une TB MR. Dans le premier essai (Essai 204), 64/141 (45,4 %) patients randomisés pour recevoir le delamanide 100 mg deux fois par jour + TFO et 37/125 (29,6 %) des patients randomisés pour recevoir le placebo (PLC) + TFO ont obtenu une négativation des expectorations sur deux mois (à savoir, le passage d'une croissance de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> à une absence de croissance sur les 2 premiers mois et le maintien pendant 1 mois de plus) (p = 0,0083). Le temps pour obtenir la négativation des expectorations pour le groupe randomisé à 100 mg deux fois par jour était également plus bref que pour le groupe randomisé pour recevoir le placebo + TFO (p = 0,0056). Dans le deuxième essai (Essai 213), le delamanide a été administré par voie orale à 100 mg deux fois par jour comme traitement d'appoint à un TFO pendant 2 mois, suivi de 200 mg une fois par jour pendant 4 mois. Le temps médian à la négativation des expectorations était de 51 jours dans le groupe delamanide + TFO comparé à 57 jours dans le groupe PLC + TFO (p = 0,0562 en utilisant la modification de Peto et Peto pour la stratification du test de la somme des rangs de Wilcoxon-Gehan). La proportion de patients obtenant la négativation des expectorations après la période de traitement de 6 mois était de 87,6 % (198/226) dans le groupe de traitement delamanide + TFO contre 86,1 % (87/101) dans le groupe placebo + TFO (p = 0,7131). Toutes les cultures manquantes jusqu'au moment de la négativation des expectorations ont été supposées être des cultures positives dans l'analyse primaire. Deux analyses de sensibilité ont été réalisées - une analyse de dernière-observation-reportée (DOR) et une analyse à l'aide de la méthode « bookending » (qui exigeait que la culture précédente et la suivante aient été observées comme deux cultures négatives pour imputer un résultat négatif, sinon un résultat positif était imputé). Toutes deux ont montré un délai médian à la négativation des expectorations plus court de 13 jours dans le groupe delamanide + TFO (p = 0,0281 pour la DOR et p = 0,0052 pour la « bookending »). La résistance au delamanide (définie comme CMI $\geq 0,2$ µg/mL) a été observée au départ chez 2 des 316 patients de l'Essai 204 et 2 des 511 patients de l'Essai 213 (4 sur 827 patients [0,48 %]). La résistance au delamanide est apparue chez 4 des 341 patients (1,2 %) randomisés pour recevoir le delamanide pendant 6 mois dans l'Essai 213. Ces quatre patients ne recevaient que deux autres médicaments en plus du delamanide. <u>Population pédiatrique</u> L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Deltiba dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le {traitement de la tuberculose multirésistante} (voir rubrique 4.2 pour les

Libellé rectificatif d'AMM Renouvellement du 24 avril 2015	Libellé du dernier rectificatif d'AMM Renouvellement du 19 avril 2018
informations concernant l'usage pédiatrique).	informations concernant l'usage pédiatrique).
Une autorisation de mise sur le marché « 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.	Une autorisation de mise sur le marché « 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.
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES	6. DONNEES PHARMACEUTIQUES
6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur	6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur
Plaquette Aluminium /Aluminium : 40 comprimés. 48 comprimés.	Plaquette Aluminium /Aluminium : 40 comprimés. 48 comprimés.
Flacon en verre ambré (type III) avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène, garniture en polyester et sachet(s) déshydratant(s) : 50 ou 300 comprimés.	Flacon en verre ambré (type III) avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène, garniture en polyester et sachet(s) déshydratant(s) : 50 ou 300 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.	Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.
9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION	9. DATE DE PREMIEREPREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION
Date de première autorisation : 28 avril 2014 Date de dernier renouvellement: 24 avril 2015	Date de première autorisation : 28 avril 2014 Date de dernier renouvellement: 24 avril 2015 19 avril 2018