



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 SEPTEMBRE 2020

bedaquiline
SIRTURO 100 mg, comprimé

Extension d'indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'extension d'indication « traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) chez les adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg), lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance ».

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique 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).

Le traitement chez l'adolescent obéit aux mêmes principes et requiert les mêmes médicaments que le traitement chez l'adulte ; cependant, les durées optimales des schémas thérapeutiques ne sont pas connues.

Selon les recommandations de l'OMS, la bedaquiline peut être proposée en association à une pluri-antibiothérapie dans :

- la tuberculose pulmonaire multirésistante ou au moins résistante à la rifampicine (schéma de traitement court de 9 à 11 mois exclusivement par voie orale ou schéma de traitement long personnalisé de 18 à 24 mois),
- la tuberculose multirésistante avec résistance aux fluoroquinolones (schéma de traitement d'une durée de 6 à 9 mois comportant pretomanid, bedaquiline, linezolide).

L'OMS recommande l'utilisation de la bedaquiline à partir de 6 ans.

Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

SIRTURO (bedaquiline) est une option thérapeutique de référence, pour le traitement des patients atteints d'une tuberculose pulmonaire multirésistante sensible à la bedaquiline.

La prescription de SIRTURO (bedaquiline) chez les adolescents doit tenir compte d'un risque potentiel de survenue majorée d'effets indésirables (notamment allongement de l'intervalle QT et augmentation des transaminases) en raison d'une surexposition médicamenteuse, en particulier chez les adolescents pesant entre 30 et 40 kg.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	SIRTURO (bedaquiline) est indiqué, dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments, dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) chez les patients adultes <u>et adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg)</u> , lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le besoin médical important dans la tuberculose multirésistante, - l'activité bactéricide de la bedaquiline et les données limitées chez l'adolescent suggérant une efficacité en termes d'augmentation de la fréquence de négativation des cultures bactériologique comparable à celle décrite dans les études préliminaires (étude de phase II) chez l'adulte, - le fait que la bedaquiline fait partie des options thérapeutique de référence chez l'adulte et l'enfant conformément aux recommandations actualisées de l'OMS, <p>la Commission considère que, comme chez l'adulte, SIRTURO (bedaquiline), en association à une pluri-antibiothérapie appropriée, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg atteints d'une tuberculose multirésistante, sensible à la bedaquiline.</p>
ISP	SIRTURO (bedaquiline) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans le traitement de la tuberculose multirésistante.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La prise en charge de la tuberculose est bien codifiée et fait l'objet de recommandations nationales (HCSP) et internationales (OMS). Le traitement chez l'adolescent obéit aux mêmes principes et requiert les mêmes médicaments que le traitement chez l'adulte ; cependant, les durées optimales des schémas thérapeutiques ne sont pas connues. Selon les recommandations de l'OMS, la bedaquiline peut être proposée en association à une pluri-antibiothérapie dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la tuberculose pulmonaire multirésistante ou au moins résistante à la rifampicine (schéma de traitement court de 9 à 11 mois exclusivement par voie orale ou schéma de traitement long personnalisé de 18 à 24 mois), - la tuberculose multirésistante avec une résistance aux fluoroquinolones (schéma de traitement d'une durée de 6 à 9 mois comportant pretomanid, bedaquiline, linezolid). <p>L'OMS recommande l'utilisation de la bedaquiline à partir de 6 ans.</p> <p><u>Place du médicament dans la stratégie thérapeutique</u> SIRTURO (bedaquiline) est une option thérapeutique de référence, pour le traitement des patients atteints d'une tuberculose pulmonaire multirésistante sensible à la bedaquiline. La prescription de SIRTURO (bedaquiline) chez les adolescents doit tenir compte d'un risque potentiel de survenue majorée d'effets indésirables (notamment allongement de l'intervalle QT et augmentation des transaminases) en raison d'une surexposition médicamenteuse, en particulier chez les adolescents pesant entre 30 et 40 kg. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.</p>
Population cible	L'extension d'indication chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg n'est pas de nature à modifier sensiblement la population cible de SIRTURO (bedaquiline). Cette population ne devrait pas excéder 10 patients par an en France.
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge Conformément à son avis précédent, la Commission préconise la restriction de la prescription de SIRTURO aux médecins expérimentés dans la prise en</p>

charge des tuberculoses multirésistantes et après avis auprès d'un groupe d'experts pour le choix du schéma thérapeutique (ex : CNR-MyRMA)¹.

► **Demandes de données**

Conformément à son avis précédent, la Commission souhaite être destinataire des résultats des études en cours ou planifiées attendues (notamment l'étude STREAM étape n°2) dans le cadre de l'AMM conditionnelle. Sur la base de ces résultats, elle jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.

01 CONTEXTE

Le présent dossier concerne la demande d'inscription de la spécialité SIRTURO (bedaquiline) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'**extension d'indication** : « association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR)² chez les patients adultes **et adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg)**, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance », (rectificatif d'AMM du 23/01/2020).

La bedaquiline est un antibiotique, premier représentant de la famille des diarylquinolines, ayant une activité bactéricide sur les bacilles tuberculeux en répliation et dormants. La bedaquiline inhibe spécifiquement l'adénosine 5'-triphosphate (ATP) synthase, une enzyme essentielle à la production d'énergie chez *Mycobacterium tuberculosis*.

Le 5 mars 2014, SIRTURO (bedaquiline) a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) conditionnelle européenne dans l'indication « association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance ».

Cette AMM conditionnelle est soumise à la réalisation d'une étude de phase III (étude STREAM³) évaluant l'efficacité et la tolérance de plusieurs schémas thérapeutiques avec ou sans bedaquiline. Les résultats de l'étude STREAM étape n°2 ne sont pas disponibles et la soumission du rapport final à l'EMA⁴ est prévue au 4^{ème} semestre 2023.

Dans son avis du 22 juillet 2015 relatif à la demande d'inscription initiale, la Commission de la Transparence a considéré que le Service Médical Rendu (SMR) par SIRTURO (bedaquiline) était important et que l'Amélioration du Service Médical Rendu était modérée (ASMR III) dans le cadre d'une pluri-antibiothérapie chez les patients adultes atteints d'une tuberculose XDR⁵, pré-XDR⁶ ou MDR lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.

Dans ses recommandations, la Commission préconisait la restriction de la prescription de SIRTURO (bedaquiline) aux médecins expérimentés, après avis d'un groupe d'expert pour le choix d'un schéma thérapeutique adapté. La Commission souhaitait aussi être destinataire de toutes nouvelles données dans le cadre de l'AMM conditionnelle.

L'extension d'indication, objet du présent avis, s'appuie sur une nouvelle étude de phase II évaluant la pharmacocinétique, la tolérance et la sécurité de la bedaquiline dans la population pédiatrique. Les premiers résultats chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg sont disponibles.

Selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la bedaquiline fait partie des options de référence dans le traitement de la TB-MDR chez l'enfant à partir de 6 ans.

Cette extension d'indication ne modifie pas sensiblement la population cible de SIRTURO (bedaquiline), déjà restreinte en France.

² Selon l'OMS : TB-MDR pour Tuberculosis MultiDrug Resistant : Tuberculose résistance à l'isoniazide et à la rifampicine

³ STREAM : The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB. ClinicalTrials.gov Identifier : NCT02409290

⁴ EMA = European Medicines Agency

⁵ Selon l'OMS : Tuberculose XDR pour Extensive Drug Resistance : Tuberculose résistante à l'isoniazide, à la rifampicine, aux fluoroquinolones et à un aminoside injectable

⁶ Selon l'OMS : Tuberculose pré-XDR : Tuberculose résistance à l'isoniazide, à la rifampicine, aux fluoroquinolones ou à un aminoside injectable

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« SIRTURO est indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) chez les patients adultes **et adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg)**, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.

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

03 POSOLOGIE

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) en vigueur, révisé en janvier 2020 :

« La posologie recommandée chez les adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg) est la même que chez les adultes de 18 ans et plus :

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

La durée de traitement est de 24 semaines.

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

Mode d'administration :

SIRTURO doit être pris par voie orale avec de la nourriture, car l'administration avec la nourriture augmente la biodisponibilité orale d'environ deux fois (voir rubrique 5.2 du RCP). Les comprimés de SIRTURO doivent être avalés en entier avec de l'eau.

Populations particulières :

Sujets âgés (≥ 65 ans) : Les données cliniques concernant l'utilisation de SIRTURO chez les sujets âgés sont limitées (n = 2).

Insuffisance hépatique : Aucune adaptation de la posologie de SIRTURO n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2 du RCP). SIRTURO doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (voir rubrique 5.2 du RCP). SIRTURO n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère et n'est pas recommandée dans cette population.

Insuffisance rénale : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, SIRTURO doit être utilisé avec précaution (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de SIRTURO chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 30 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. SIRTURO peut être inclus dans le traitement des adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 30 kg atteints d'une TB-MDR confirmée ou probable, diagnostiquée sur la base des signes et

symptômes cliniques de la TB-MDR pulmonaire, dans un contexte épidémiologique approprié et conformément aux recommandations locales et internationales (voir rubrique 4.1 du RCP) ».

04 BESOIN MEDICAL^{7,8}

La tuberculose est une maladie infectieuse due à une bactérie (*Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch - BK) qui touche le plus souvent les poumons.

Elle reste au niveau mondial une cause importante de morbidité et de mortalité avec de fortes disparités géographiques et populationnelles. Selon l'OMS, en 2018, huit pays ont totalisé les deux tiers des nouveaux cas : Inde, Chine, Indonésie, Philippines, Pakistan, Nigéria, Bangladesh et Afrique du Sud. La France est considérée comme un pays à faible incidence de tuberculose avec 5 187 cas déclarés en 2010⁹, 4 991 cas en 2011¹⁰ et 4 221 en 2016¹¹.

Le schéma thérapeutique standard de la tuberculose pulmonaire consiste en une phase intensive de deux mois associant quatre médicaments (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et ethambutol), puis en une phase d'entretien de quatre mois associant deux médicaments (habituellement l'isoniazide et la rifampicine). L'objectif de la pluri-antibiothérapie est l'action complémentaire des antibiotiques sur les différentes populations de bacilles (intra ou extra cellulaires). Le but est d'éviter la sélection de mutants résistants et la persistance de bacilles à métabolisme lent.

Les résistances secondaires ou acquises aux médicaments demeurent un obstacle supplémentaire à l'éradication de la tuberculose. Des schémas thérapeutiques inappropriés, une posologie inférieure à celle recommandée, une qualité douteuse des médicaments, une mauvaise observance au traitement sont souvent associés à l'émergence de résistance.

La résistance aux antituberculeux aggrave le pronostic de la maladie. Les patients concernés doivent être pris en charge par des équipes spécialisées de manière à s'adapter aux données bactériologiques et aux caractéristiques cliniques du patient.

En France, les cas de TB-MDR ont doublé ces dernières années (environ 100 cas par an depuis 2012, dont environ 20 cas XDR) et sont diagnostiqués dans une quarantaine de laboratoires de taille variée et dispersés sur le territoire. La moitié des cas de TB-MDR est diagnostiquée en Ile-de-France. En 2016, parmi les 4 221 cas de tuberculose pulmonaire diagnostiqués, 70 étaient MDR, soit 1,7 % (IC95 : 1,3 - 2,1%) du total des cas. Le pourcentage de cas de TB-MDR a triplé depuis le début de la surveillance en 1992 (0,4-0,7% en 1993-1998)¹⁰.

D'après l'OMS¹², la TB-MDR est une infection à mycobactéries résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine :

Parmi les TB-MDR, on distingue :

- la tuberculose « pré ultra-résistante » (pré-XDR) lorsque les mycobactéries sont également résistantes aux fluoroquinolones ou à un antituberculeux injectable de deuxième ligne,
- la tuberculose « ultra-résistante » (XDR) lorsque les mycobactéries sont également résistantes aux fluoroquinolones et à un antituberculeux injectable de deuxième ligne.

La TB-MDR est curable mais ne peut pas faire appel aux schémas thérapeutiques courts standards. Le traitement de la TB-MDR fait appel à des schémas thérapeutiques de deuxième intention. Le principe du traitement est d'associer au moins quatre médicaments actifs de groupes différents, pour

⁷ World Health Organization. Global tuberculosis report. 2019. [En ligne] [cité le 03/07/2020] https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

⁸ L'Union. Guide pratique pour la prise en charge de la tuberculose résistante. 2018.

⁹ Antoine D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2010. BEH 24-25, 12 juin 2012. www.invs.sante.fr

¹⁰ HCSP. Tuberculoses à bacilles résistants, diagnostic et prises en charge : lignes directrices. 2014

¹¹ Mycobactéries et résistance des mycobactéries aux antituberculeux » (CNR-MyRMA. Rapport annuel d'activité 2018 (année d'exercice 2017). 2017.

¹² WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

une durée prolongée (≥ 18 mois, en général deux ans)¹³. Le choix des antituberculeux associés doit être effectué en fonction des résistances. 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 bedaquiline [SIRTURO] et le delamanide [DELTIBA]) ont pour objectif de valider des schémas de traitement plus courts)¹⁴.

Le delamanide et la bedaquiline, sont récemment venus renforcer l'arsenal thérapeutique. L'OMS préconise leur utilisation dans certains schémas thérapeutiques dès l'âge de trois ans pour le delamanide et dès l'âge de six ans pour la bedaquiline.

La tuberculose chez les adolescents est largement similaire à ses manifestations chez l'adultes, s'agissant par exemple de ses manifestations cliniques, du dosage des médicaments et de la prise en charge de la maladie¹⁵.

Pour éviter l'impasse thérapeutique dans certains cas de TB-MDR, il existe un besoin médical important à 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.

¹³ WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011. [En ligne] [cité le 30 juin 2020] <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44597>

¹⁴ endTB. Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB (endTB). Disponible : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754765>

¹⁵ WHO. Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux. 2^{ème} édition. 2016. [En ligne] [cité le 03/07/2020] https://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/fr/

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de **SIRTURO** (bedaquiline) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse pouvant être proposés au même stade de la stratégie à savoir selon son champ d'indication défini par l'AMM : dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) chez les **adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg)**, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	Prise en charge Oui / Non
DELTYBA (delamanide), comprimé pelliculé <i>Otsuka</i>	Non (nitro-dihydro imidazooxazolés)	DELTYBA est indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.	<u>20/01/2016</u> : <u>Inscription</u> SMR : Important ASMR : modéré (III) <u>06/11/2019</u> : <u>Réévaluation</u> SMR : Important ASMR : modéré (III)	22/04/2016 : Inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités 29/01/2018 : Inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisation

*classe pharmaco-thérapeutique

L'AMM encadre l'utilisation de DELTYBA (delamanide) chez l'adulte uniquement, néanmoins l'OMS recommande son utilisation dès l'âge de 3 ans. Par conséquent, DELTYBA (delamanide) est retenu comme comparateur cliniquement pertinent de SIRTURO (bedaquiline)

A titre informatif, un nouvel antibiotique nitro-imidazolé, le pretomanid, a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) le 14 août 2019. Le 26 mars 2020, le CHMP a rendu un avis favorable concernant l'octroi d'une AMM conditionnelle. Le pretomanid est indiqué chez l'adulte, « en association à la bedaquiline et au linézolide, dans le traitement de la tuberculose XDR ou de la TB-MDR lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance ». Ce médicament n'a pas encore été évalué par la Commission de la transparence.

Le pretomanid ne peut être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent puisqu'il ne doit être utilisé qu'en association avec la bedaquiline et au linézolide.

La vaccination contre la tuberculose n'est plus obligatoire depuis 2007 en France. Elle ne peut donc pas être considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent de SIRTURO (bedaquiline) est DELTYBA (delamanide).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Données fournies par le laboratoire :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Idem
Allemagne		
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

USA : la spécialité SIRTURO (bedaquiline) dispose d'une AMM "SIRTURO is a diarylquinoline antimycobacterial drug indicated as part of combination therapy in adults (18 years and older) with pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (TB-MDR). Reserve SIRTURO for use when an effective treatment regimen cannot otherwise be provided".

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	22 juillet 2015 (Inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités)
Indication	« SIRTURO (bedaquiline) est indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance. »
SMR (libellé)	Dans l'indication de l'AMM, la Commission considère que le Service Médical Rendu par SIRTURO (bedaquiline) est important chez les patients atteints d'une tuberculose XDR, pré-XDR ou MDR lorsque le schéma thérapeutique recommandé n'est pas applicable pour des raisons d'intolérance ou de résistance.
Place dans la stratégie thérapeutique	En accord avec les recommandations de l'OMS et du HCSP ¹⁶ , la Commission préconise l'utilisation de SIRTURO (bedaquiline) en association avec une pluri-antibiothérapie dans : <ul style="list-style-type: none"> - La tuberculose MDR (résistante à l'isoniazide et à la rifampicine) lorsque le schéma thérapeutique recommandé n'est pas applicable pour des raisons d'intolérance ou de résistance ; - la tuberculose pré-XDR (résistante à l'isoniazide, à la rifampicine, aux fluoroquinolones ou à un aminoside injectable) pour maintenir un minimum de quatre médicaments efficaces ; - la tuberculoses XDR (résistante à l'isoniazide, à la rifampicine, aux fluoroquinolones et à un aminoside injectable) pour diminuer le recours aux médicaments du groupe V dont l'efficacité est souvent mal évaluée et la toxicité souvent importante. Dans ce cas la bedaquiline pourrait être utilisée avec ou à la place d'un médicament du groupe V.
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 d'utilisation en France rassurantes à ce jour, SIRTURO (bedaquiline), 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

¹⁶ Haut Conseil de Santé Publique (HCSP). Tuberculoses à bacilles résistants, diagnostic et prises en charge : lignes directrices. 2014

	le schéma thérapeutique recommandé n'est pas applicable pour des raisons d'intolérance ou de résistance.
Etudes demandées	La Commission souhaite être destinataire des données actualisées dans le cadre de l'AMM conditionnelle dès que celles-ci seront disponibles.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A noter que, conformément aux recommandations sur le développement clinique des nouveaux médicaments destinés au traitement de la tuberculose pulmonaire établies par l'EMA¹⁷, une extrapolation des données d'efficacité de l'adulte aux enfants est possible à condition que des schémas posologiques adaptés à l'âge puissent être établis en utilisant des données pharmacocinétiques obtenues chez les enfants atteints de tuberculose et que le profil de sécurité se révèle acceptable.

Aussi, l'extension d'indication de SIRTURO (bedaquiline) chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg est fondée sur une étude de pharmacocinétique TCM207-C211, dont l'objectif était de définir les posologies permettant d'obtenir un profil pharmacocinétique comparable à celui des adultes et d'évaluer la tolérance et l'efficacité à 24 semaines de SIRTURO (bedaquiline) à la dose finale déterminée.

Les premiers résultats de l'analyse de la cohorte 1 de l'étude portant sur 15 adolescents, sont disponibles.

08.1 Données chez les adultes : Rappel des conclusions de la Commission (Avis du 22 juillet 2015 – Inscription collectivités)

8.1.1 Efficacité

L'efficacité de la bedaquiline (SIRTURO) a été évaluée dans le cadre de deux études de phase II :

- L'étude C208 de phase IIb, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle
- L'étude C209 de phase II non comparative

L'objectif principal de l'étude C208 était de démontrer la supériorité de l'activité antibactérienne de la bedaquiline, via la négativation des cultures d'expectorations à 24 semaines par rapport au placebo, en association à un traitement de fond chez des patients atteints de tuberculose pulmonaire multirésistante à *Mycobacterium tuberculosis*.

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

La transposabilité des résultats de ces deux études (C208 et C209) à la pratique française n'est pas assurée puisque les modalités de prise en charge des patients atteints de tuberculose pulmonaire multirésistante en France sont différentes de celles des études.

Au total, il est difficile d'apprécier l'efficacité de la bedaquiline au vu de ces études sur un faible nombre de patients et comportant des limites méthodologiques. Toutefois, les données d'utilisation en France (données d'ATU) rapportées par le laboratoire sont rassurantes à ce jour et suggèrent une réponse satisfaisante en association à d'autres antibiotiques sur la négativation des cultures

¹⁷ Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections to address the clinical development of new agents to treat pulmonary disease due to *Mycobacterium tuberculosis* - EMA/CHMP/EWP/14377/2008 Rev. 1

d'expectorations sans apporter un niveau de preuve optimal. La quantité d'effet de la bedaquiline devra être confirmée dans le cadre d'une étude de phase III.

8.1.2 Tolérance

La tolérance de la bedaquiline (SIRTURO) a été évaluée dans le cadre de deux études de phase II :

- L'étude C208 de phase IIb, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle
- L'étude C209 de phase II non comparative

Dans l'étude C208, une mortalité plus importante a été retrouvée dans le groupe bedaquiline (10/79, soit 12,7%) que dans le groupe placebo (3/81, soit 3,7%). Ce surcroît de mortalité est inexpliqué. Un risque d'allongement de l'intervalle QT a été identifié par ailleurs.

Au total, il est difficile d'apprécier le profil de tolérance de la bedaquiline au vu de ces études.

08.2 Données chez les adolescents : Etude TMC207-C211

► Caractéristiques des patients

Le dossier s'appuie sur une étude clinique de phase II (TMC207-C211), multicentrique, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, la sécurité, la tolérance et l'activité anti-mycobactérienne de la bedaquiline en association à un traitement de fond de la TB-MDR, chez les enfants et les adolescents âgés de 0 mois à moins de 18 ans atteints d'une TB-MDR confirmée ou probable.

La population était divisée en quatre cohortes de tranches d'âge différentes :

- Cohorte 1 : ≥12 ans à <18 ans
- Cohorte 2 : ≥5 ans à <12 ans
- Cohorte 3 : ≥2 ans à <5 ans
- Cohorte 4 : ≥0 mois à <2 ans

Chaque cohorte de l'étude a été évaluée durant 120 semaines : 24 semaines de traitement par bedaquiline (en ouvert), et 96 semaines de suivi. Les patients recevaient également un traitement de fond durant ces deux phases.

Cette étude a été menée en Russie, aux Philippines et en Afrique du Sud, en cohérence avec la réglementation pédiatrique (EC 1901/2006) et le plan d'investigation pédiatrique (PIP # EMEA-000912-PIP01-10-M04).

► Résultats

L'extension d'indication chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg, est fondée sur l'analyse des premiers résultats de la cohorte 1 (adolescents ≥ 12 ans et < 18 ans) à la semaine 24 de l'étude de pharmacocinétique TCM207-C211 portant sur 15 adolescents d'âge médian 16 ans (intervalle de 14 à 17 ans), pesant de 38 à 75 kg, dont 80% étaient des femmes, 53,3% étaient d'origine ethnique noire et 13,3% étaient asiatiques. Les adolescents étaient atteints d'une TB-MDR confirmée (11 sujets, 73,3%) ou probable (4 sujets, 26,7%) et ont reçu un traitement pendant au moins 24 semaines. Seul 1 des 15 adolescents avait une tuberculose ultrarésistante (XDR), et son traitement a été interrompu prématurément car il nécessitait un traitement par clofazimine (antituberculeux non autorisé par le protocole). Ce patient a été retiré de l'étude après la semaine 16.

SIRTURO (bedaquiline) a été administré à raison de 400 mg une fois par jour pendant les deux premières semaines, puis 200 mg trois fois par semaine pendant les 22 semaines suivantes.

Tous les patients avaient déjà reçu un traitement antituberculeux précédemment. Les molécules les plus utilisées dans le traitement de fond initial (pendant les deux premières semaines de traitement par bedaquiline) ont été la lévofloxacine (15/15), la pyrazinamide (13/15) et la kanamycine (12/15) ; seul 1 patient a reçu du linézolide dans cette étude.

Le nombre de médicaments antituberculeux utilisés dans le traitement de fond initial et tout au long de la phase de traitement par bedaquiline variait de quatre à sept molécules (Tableau 1).

Tableau 1 : Traitement de fond de la population intention de traiter (ITT) de la cohorte 1 durant la phase de traitement (analyse intermédiaire).

Traitement de fond	Phase de traitement par bedaquiline	Totalité du traitement
Population ITT, n	15	15
Utilisation d'un traitement antituberculeux de fond, n (%)	15 (100%)	15 (100%)
Aminoglycosides	13 (86,7%)	13 (86,7%)
Sulfate d'amikacine	1 (6,7%)	1 (6,7%)
Kanamycine	12 (80,0%)	12 (80,0%)
Fluoroquinolones	15 (100%)	15 (100%)
Lévofloxacine	15 (100%)	15 (100%)
Moxifloxacine	0 (0%)	4 (26,7%)
Antituberculeux divers	15 (100%)	15 (100%)
Cyclosérine	4 (26,7%)	4 (26,7%)
Ethambutol	8 (53,3%)	8 (53,3%)
Ethionamide	8 (53,3%)	8 (53,3%)
Isoniazide	7 (46,7%)	7 (46,7%)
Linezolid	1 (6,7%)	1 (6,7%)
Acide para-aminosalicylique	6 (40,0%)	6 (40,0%)
Prothionamide	6 (40,0%)	6 (40,0%)
Pyrazinamide	13 (86,7%)	13 (86,7%)
Terizidone	8 (53,3%)	8 (53,3%)

► Pharmacocinétique

L'objectif principal de l'étude était d'établir une dose pour l'adolescent permettant d'obtenir une exposition systémique comparable à celle obtenue chez l'adulte.

Les schémas posologiques ont été choisis grâce à un modèle pharmacocinétique de population¹⁸ s'appuyant sur des données chez l'adulte et sur des données démographiques pédiatriques (données OMS et NHANES III).

Selon la modélisation pharmacocinétique : « L'exposition plasmatique moyenne à la bedaquiline (ASC_{168h}) à la semaine 24 devrait être de $178 \mu g \cdot h/mL$ (intervalle de prédiction de 90% : $55,8-383 \mu g \cdot h/mL$) chez des adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans, pesant au moins 30 kg et recevant la posologie adulte de SIRTURO (bedaquiline) (400 mg une fois par jour pendant les deux premières semaines, puis 200 mg 3 fois par semaine pendant les 22 semaines suivantes). Chez les adolescents pesant de 30 à 40 kg, l'exposition plasmatique moyenne à la bedaquiline (ASC_{168h}) à la semaine 24 devrait être plus élevée (moyenne $224 \mu g \cdot h/mL$; intervalle de prédiction de 90% : $77,4-474 \mu g \cdot h/mL$) en comparaison aux patients adultes. L'exposition plasmatique moyenne à la bedaquiline (ASC_{168h}) à la semaine 24 chez les adultes devrait être de $127 \mu g \cdot h/mL$ (intervalle de prédiction de 90% : $39,7-249 \mu g \cdot h/mL$).

La pharmacocinétique de SIRTURO (bedaquiline) chez des patients pédiatriques âgés de moins de 14 ans ou pesant moins de 38 kg n'a pas été évaluée ». (Cf RCP)

► Efficacité

L'efficacité a été évaluée comme critère secondaire de jugement en déterminant les pourcentages de conversion (négativation) des cultures et de réponse favorable au traitement. Il s'agit de données descriptives (analyses exploratoires).

¹⁸ McLeay SC, Vis P, van Heeswijk RP, Green B. Population pharmacokinetics of bedaquiline (TMC207), a novel antituberculosis drug. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(9):5315-5324. doi:10.1128/AAC.01418-1

Les résultats de conversion sont disponibles pour 8 patients pour la culture MGIT (mycobacteria growth indicator tube)¹⁹ et 7 patients pour la coloration BAAR (bacille acido-alcool-résistant). Une négativation des cultures a été obtenue chez 6 patients sur les 8 patients microbiologiquement évaluables à la semaine 24. Le délai médian de conversion des cultures a été de 55 jours selon la méthode MGIT, et de 30 jours selon la méthode BAAR.

Ces résultats sont cohérents avec ceux observés dans les études de phase 2b chez les adultes.

Par ailleurs, à la semaine 24, 7 patients sur 15 ont eu une réponse favorable au traitement. Les signes et les symptômes n'étaient pas complètement résolus pour 7 patients sur les 8 n'ayant pas eu de réponse favorable au traitement.

Aucun sujet de la cohorte 1 n'est décédé à la semaine 24.

08.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'est disponible dans la population étudiée.

08.4 Tolérance

8.4.1 Données issues de l'étude TMC207-C211

Le profil de sécurité de la bedaquiline chez l'adolescent repose sur l'analyse des données intermédiaires de la cohorte 1 à la semaine 24 et sur l'extrapolation des données de l'adulte à l'adolescent.

Durant la phase de traitement par bedaquiline, 14 des 15 sujets inclus ont rapporté au moins un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : « arthralgie » (6 sujets), « acné » (4 sujets), « temps de prothrombine allongé » (3 sujets).

Un sujet a eu un effet indésirable potentiellement imputable à la bedaquiline. Il s'agit d'un épisode de nausée de grade 1 et un épisode de vomissement de grade 1 puis de grade 2 survenu au deuxième jour de traitement. Le traitement a temporairement été suspendu en raison des vomissements. Les nausées ont cessé au 103^{ème} jour et les vomissements au 31^{ème} jour.

Deux sujets ont eu un effet indésirable potentiellement imputable à l'infection tuberculeuse pendant la phase de traitement par bedaquiline (augmentation acide urique et fatigue) et pendant la phase de traitement global (augmentation de l'acide urique, fatigue, arthralgie, toux productive).

Douze sujets ont rapporté un effet indésirable potentiellement imputable au traitement global (arthralgie).

Aucun effet indésirable de grade 3 ou 4 n'a été considéré comme imputable à la bedaquiline.

Aucun sujet n'a définitivement interrompu le traitement à cause d'un effet indésirable.

Ces données n'ont pas mis en évidence un nouveau signal de tolérance par rapport au profil déjà observé dans la population adulte.

8.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

SIRTURO (bedaquiline) fait l'objet d'un PGR définissant les risques importants identifiés et potentiels liés à son utilisation.

¹⁹ Mycobacteria Growth Indicator Tube (ou tubes indicateurs de croissance mycobactérienne) : tests en milieux liquides
HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique 14/23
Avis définitif

Le PGR version 5.1 (14 février 2020) est présenté ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Allongement de l'intervalle QT - Augmentation des transaminases
Risques importants potentiels	- Hépatotoxicité sévère - Pancréatite - Myopathie - Lésion du myocarde
Informations manquantes	- Effet d'un traitement par bedaquiline au long cours sur la mortalité - Utilisation chez les patients traités par inhibiteurs enzymatiques - Durée de traitement prolongée.

Le développement de résistance n'est plus considéré comme un risque important potentiel. Le RCP stipule que « la bedaquiline ne doit être utilisée que dans le cadre d'une association appropriée de médicaments dans le traitement de la TB-MDR conformément aux recommandations officielles, telles que celles de l'OMS, afin d'éviter l'apparition d'une résistance à la bedaquiline ». Les informations fournies dans le RCP sont jugées suffisantes.

Les informations manquantes suivantes ont été retirées :

- Utilisation chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère
- Utilisation chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère
- Utilisation chez les sujets âgés
- Utilisation pendant la grossesse
- Utilisation pendant l'allaitement
- Utilisation chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) traités par antirétroviraux

Les informations fournies dans le RCP sont jugées suffisantes.

L'information manquante concernant l'utilisation chez les patients traités par des médicaments inhibiteurs enzymatiques et agissant sur des transporteurs a été reformulée.

Aucun nouveau risque n'a été ajouté suite à l'évaluation des nouvelles données chez l'adolescent.

8.4.3 Données issues des PSUR

Les données de pharmacovigilance présentées sont issues des deux derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) :

- PSUR période du 6 septembre 2018 au 5 septembre 2019
- PSUR période du 6 septembre 2017 au 5 septembre 2018

Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié. Le profil de sécurité de la bedaquiline reste inchangé. Les deux effets indésirables importants de la bedaquiline sont l'allongement de l'intervalle QT et l'augmentation des transaminases.

8.4.4 Données issues du RCP

Le RCP en vigueur propose une synthèse du profil de tolérance (rubrique 4.8 du RCP) :

« L'évaluation de la sécurité de la bedaquiline s'appuie sur les données de 15 adolescents âgés de 14 ans et plus atteints d'une infection TB-MDR confirmée ou probable (voir rubrique 5.1 du RCP). Globalement, il n'a pas été identifié de différence entre le profil de sécurité chez ces adolescents et celui observé dans la population adulte ».

8.4.5 Autres informations

Le laboratoire a présenté la synthèse des observations de pharmacovigilance colligées en France. Sur la période du 14 septembre 2014 au 31 mars 2019, 44 cas ont été rapportés dont 31 cas graves (soit 119 effets indésirables donc 55 effets indésirables graves).

Deux cas d'évolution fatale possiblement liés à SIRTURO (bedaquiline) ont été rapportés (1 cas d'insuffisance cardio-pulmonaire et 1 cas d'infarctus du myocarde). Dans la population pédiatrique, quatre cas de pharmacovigilance ont été rapportés dont 3 cas graves (soit 17 effets indésirables dont 9 effets indésirables graves).

Ces données françaises, de part la nature et le nombre d'effets indésirables rapportés, ne sont pas susceptibles de modifier le profil de tolérance de SIRTURO (bedaquiline).

08.5 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT

Sans objet.

08.6 Données d'utilisation

► Données d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

SIRTURO (bedaquiline) a fait l'objet d'une ATU nominative (31/03/2011) puis de cohorte (18/02/2014 – 18/03/2016). Un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'information (PUT) élaboré par l'ANSM en collaboration avec le laboratoire a été mis en place le 06/12/2011.

Le laboratoire a fourni le résumé du 13^{ème} et dernier rapport de synthèse de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) :

Sur la période cumulée du 31/03/2011 au 18/02/2016, une fiche de demande initiale de traitement a été reçue par le laboratoire pour 184 patients, et 181 ont bénéficié d'un traitement.

Quatre cas d'utilisation de bedaquiline chez l'adolescent ont été rapportés.²⁰

Sur cette même période, un enfant âgé de quatre ans avait bénéficié d'un traitement par bedaquiline de façon exceptionnelle et après accord de l'ANSM. Une complication par septicémie à bacilles gram négatif a conduit au décès. Le lien de causalité entre la septicémie et la bedaquiline a été évalué comme non lié chez cet enfant avec un déficit immunitaire important.

Au total, le nombre et la nature des effets indésirables notifiés au cours de l'ATU, sur la période considérée, ne sont pas de nature à modifier le rapport bénéfice/risque de la bedaquiline.

08.7 Résumé & discussion

La bedaquiline (SIRTURO) est un antibiotique, premier représentant de la famille des diarylquinolines, ayant une activité bactéricide sur les bacilles tuberculeux en répllication et dormants.

Le 5 mars 2014, SIRTURO (bedaquiline) a obtenu une AMM conditionnelle européenne dans l'indication « association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance ». Cette indication a été évalué par la Commission le 22 juillet 2015 dans le cadre de la demande initiale d'inscription aux collectivités (cf. rubriques 07 et 08.1 pour le rappel des précédentes évaluations).

Le présent dossier concerne l'extension d'indication (rectificatif d'AMM du 23/01/2020) aux adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg).

Aucune étude comparative n'a été réalisée dans cette population.

²⁰ ANSM. TMC207 100 mg, comprimé. Autorisation temporaire d'utilisation nominative et de cohorte. Résumé du rapport périodique n°13 et final. Données sur la période du 15/09/2015 au 18/02/2016 et données cumulées sur la période du 06/12/2011 au 18/02/2016

A noter que, conformément aux recommandations sur le développement clinique des nouveaux médicaments destinés au traitement de la tuberculose pulmonaire établies par l'EMA²¹, une extrapolation des données de l'adulte aux enfants est possible à condition que des schémas posologiques adaptés à l'âge puissent être établis en utilisant des données pharmacocinétiques obtenues chez les enfants atteints de tuberculose et que le profil de sécurité se révèle acceptable. Aussi, l'extension d'indication aux adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg est fondée sur une étude de pharmacocinétique TCM207-C211, dont l'objectif était de définir les posologies permettant d'obtenir un profil pharmacocinétique comparable à celui des adultes et d'évaluer la tolérance et l'efficacité à 24 semaines de la bedaquiline à la dose finale déterminée.

Les premiers résultats de l'analyse de la cohorte 1 de l'étude portant sur 15 adolescents, sont disponibles. Dans cette cohorte la bedaquiline a été administrée selon le schéma posologique de l'adulte, à raison de 400 mg une fois par jour pendant les deux premières semaines, puis 200 mg trois fois par semaine pendant les 22 semaines suivantes. Tous les patients avaient déjà reçu un traitement antituberculeux précédemment. Les molécules les plus utilisées dans le traitement de fond initial (pendant les deux premières semaines de traitement par bedaquiline) ont été la lévofloxacine (15/15), la pyrazinamide (13/15) et la kanamycine (12/15) ; seul 1 patient a reçu du linézolide dans cette étude. Le nombre de médicaments antituberculeux utilisés dans le traitement de fond initial et tout au long de la phase de traitement par bedaquiline variait de quatre à sept molécules.

► Pharmacocinétique

Les schémas posologiques ont été choisis grâce à un modèle pharmacocinétique de population²² s'appuyant sur des données chez l'adulte et sur des données démographiques pédiatriques (données OMS et NHANES III).

Selon la modélisation pharmacocinétique : « L'exposition plasmatique moyenne à la bedaquiline (ASC_{168h}) à la semaine 24 devrait être de 178 µg*h/mL (intervalle de prédiction de 90% : 55,8-383 µg*h/mL) chez des adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans, pesant au moins 30 kg. Chez les adolescents pesant de 30 à 40 kg, l'exposition plasmatique moyenne à la bedaquiline (ASC_{168h}) à la semaine 24 devrait être plus élevée (moyenne 224 µg*h/mL; intervalle de prédiction de 90% : 77,4-474 µg*h/mL) en comparaison aux patients adultes. L'exposition plasmatique moyenne à la bedaquiline (ASC_{168h}) à la semaine 24 chez les adultes devrait être de 127 µg*h/mL (intervalle de prédiction de 90% : 39,7-249 µg*h/mL).

La pharmacocinétique de SIRTURO (bedaquiline) chez des patients pédiatriques âgés de moins de 14 ans ou pesant moins de 38 kg n'a pas été évaluée. (Cf. RCP)

► Efficacité et tolérance

Les données d'efficacité et de tolérance spécifiquement recueillies chez les adolescents sont très limitées.

L'efficacité a été évaluée comme critère secondaire de jugement en déterminant le pourcentage de négativation des cultures et le taux de réponse favorable au traitement. Il s'agit de données descriptives (analyses exploratoires).

Les résultats de conversion sont disponibles pour 8 patients pour la culture MGIT (mycobacteria growth indicator tube)²³ et 7 pour la coloration BAAR (bacille acido-alcoolo-résistant). Une négativation des cultures a été obtenue chez 6 patients sur les 8 patients microbiologiquement évaluables à la semaine 24. Le délai médian de conversion des cultures a été de 55 jours selon la méthode MGIT, et de 30 jours selon la méthode BAAR. Une réponse favorable (disparition des signes et symptômes) a été observée chez 7/15 patients.

²¹ Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections to address the clinical development of new agents to treat pulmonary disease due to *Mycobacterium tuberculosis* - EMA/CHMP/EWP/14377/2008 Rev. 1

²² McLeay SC, Vis P, van Heeswijk RP, Green B. Population pharmacokinetics of bedaquiline (TMC207), a novel antituberculosis drug. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(9):5315-5324. doi:10.1128/AAC.01418-1

²³ Mycobacteria Growth Indicator Tube (ou tubes indicateurs de croissance mycobactérienne) : tests en milieux liquides

Le profil de tolérance est cohérent avec celui connu dans la population adulte et les informations disponibles dans le RCP. Les effets indésirables les plus fréquents au cours des 24 semaines de traitement ont été les arthralgie, l'acné, l'allongement du temps de prothrombine. Aucun sujet de la cohorte 1 n'est décédé à la semaine 24.

► Discussion

Au total, les données d'efficacité et de tolérance de la bedaquiline (SIRTURO) spécifiquement recueillies chez les adolescents sont très limitées. Le profil d'efficacité et de tolérance a principalement été extrapolé de l'adulte à l'adolescent. Cette extrapolation doit tenir compte du risque potentiel de survenue majorée d'effets indésirables chez l'adolescent en raison d'une surexposition médicamenteuse, en particulier chez les enfants pesant entre 30 et 40 kg. Il existe un risque d'allongement de l'intervalle QT ou d'hépatotoxicité (risques important et potentiel identifiés dans le cadre du PGR). Une mise en garde spécifique a été ajoutée dans la rubrique 4.4 du RCP.

La transposabilité des résultats des études à la pratique française n'est pas assurée puisque les modalités de prise en charge des patients atteints de TB-MDR sont différentes de celles des études réalisées chez l'adulte et chez l'adolescent.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées chez l'adolescent mais tenant compte de l'expérience d'utilisation de la bedaquiline chez l'adulte, SIRTURO (bedaquiline) apporte une réponse au besoin médical identifié, en raison de son activité bactériologique sur les souches multirésistantes. De plus, il est attendu un impact sur la rupture de la chaîne de transmission des souches multirésistantes du fait de la conversion des cultures. Toutefois, son impact sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie est difficile à apprécier à partir des données limitées disponibles.

08.8 Programme d'études

► Etude STREAM (Schéma de traitement standardisé à base d'antituberculeux pour les patients atteints de TB-MDR) étape n°2

L'étude STREAM est la première étude clinique randomisée de phase III internationale élaborée pour tester l'efficacité, l'innocuité et l'impact économique de schémas thérapeutiques raccourcis actifs sur la TB-MDR. Les résultats sont attendus au 4^{ème} semestre 2023. L'EMA examinera ces nouvelles données dans le cadre de l'AMM conditionnelle.

► Etude TMC207-C211

Cette étude évalue trois autres cohortes pédiatriques de patients (cohorte 2, 3 et 4). Des dépôts successifs de demande d'extension d'indication auprès de l'EMA sont prévus. La fin de l'étude est prévue pour juillet 2025.

► Un registre international (TMC207-TBC4002)

Un registre international de patients atteints d'une tuberculose multirésistante est en cours. L'objectif est d'évaluer l'efficacité, la sécurité, la mortalité et la survenue de résistance chez les patients recevant un traitement comportant de la bedaquiline. Le rapport final est prévu au 2^{ème} trimestre 2020.

Deux études financées par le NIH sont en cours : L'étude A5343 et P1108 :

► Etude TMC207TBC2002 (A5343)

Il s'agit d'une étude de phase II financée par le NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) du NIH ayant pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique, la sécurité et la tolérance de la bedaquiline et du delamanide seuls ou en association chez les patients atteints d'une tuberculose pulmonaire multirésistante.

► Etude IMPAACT (P1108)

Il s'agit d'une étude de phase I/II, non comparative ayant pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique, la sécurité et la tolérance de la bedaquiline chez les enfants atteints ou pas du VIH et atteints d'une tuberculose multirésistante.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de la tuberculose est bien codifiée et fait l'objet de recommandations internationales (OMS) régulièrement mises à jour.

Le traitement d'une TB-MDR chez l'adolescent obéit aux mêmes principes et requiert les mêmes médicaments de deuxième intention que le traitement chez l'adulte ; cependant, les durées optimales des schémas thérapeutiques ne sont pas connues.²⁴

En 2020, l'OMS a actualisé ses recommandations²⁵ portant sur le traitement de la TB-MDR (Tableau 2)

► Un schéma de traitement court (9 à 11 mois) exclusivement par voie orale et contenant de la bedaquiline est recommandé chez les patients éligibles atteints de tuberculose pulmonaire multirésistante ou au moins résistante à la rifampicine (MDR/RR-TB).

Les patients éligibles sont des patients sans exposition préalable à des antituberculeux de deuxième intention, sans résistance aux fluoroquinolones et sans tuberculose évolutive étendue ou formes sévères de tuberculose extra-pulmonaire.

L'antituberculeux injectable est remplacé par la bedaquiline (durée de 6 mois) associé à la levofloxacine ou la moxifloxacine, l'ethionamide, l'ethambutol, l'isoniazide (hautes doses), la pyrazinamide et la clofazimine pendant 4 à 6 mois (avec la possibilité d'allonger le traitement jusqu'à 6 mois si le frottis d'expectoration reste positif après 4 mois) puis la levofloxacine ou la moxifloxacine, la clofazimine, l'ethambutol et la pyrazinamide pendant 5 mois.

► Un schéma de traitement long personnalisé (18 à 24 mois) est recommandé chez les patients éligibles atteints de tuberculose pulmonaire multirésistante ou au moins résistante à la rifampicine (MDR/RR-TB).

Les patients éligibles sont des patients avec exposition préalable à des antituberculeux de deuxième intention et/ou avec une résistance aux fluoroquinolones et/ou avec tuberculose évolutive étendue ou formes sévères de tuberculose extra-pulmonaire.

Ce schéma doit comporter les trois agents du groupe A et au moins un agent du groupe B, afin de débiter le traitement avec quatre agents efficaces. Si un agent seulement du groupe A peut être utilisé, alors les deux agents du groupe B doivent être utilisés. Si les agents du groupe A et B ne peuvent pas être utilisés alors les agents du groupe C doivent être utilisés.

Tableau 2 : Groupes de médicaments recommandés pour une utilisation dans des schémas thérapeutiques long de la tuberculose MDR/RR selon l'OMS.

Groupes	Molécules	Abréviation
Groupe A : <i>Inclure les trois médicaments de façon privilégié</i>	Levofloxacine ou moxifloxacine	Lfx Mfx
	Bedaquiline	Bdq
	Linezolid	Lzd

²⁴ WHO. Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux. 2^{ème} édition. 2016. [En ligne] [cité le 03/07/2020] https://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/fr/

²⁵ World Health Organisation (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. 2020

Groupe B : <i>Ajouter un ou les deux des médicaments (sauf s'ils ne peuvent pas être utilisés)</i>	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine <i>ou</i> terizidone	Cs Trd
Groupe C : <i>Ajouter pour compléter le schéma thérapeutique et lorsque les médicaments du groupe A et B ne peuvent pas être utilisées</i>	Ethambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pyrazinamide	Z
	Imipeneme-cilastatine <i>ou</i> meropénème	Ipm-Cln Mpm
	Amikacine (<i>ou</i> streptomycine)	Am (S)
	Ethionamide <i>ou</i> prothionamide	Eto Pto
	p-aminosalicylic acide	PAS

- Un schéma de traitement d'une durée de 6 à 9 mois comportant pretomanid, bedaquiline, linezolid (schéma BPAL) peut être utilisé chez les patients atteints de tuberculose multirésistante avec une résistance aux fluoroquinolones.** Les patients éligibles sont des patients sans exposition préalable au linezolid et à la bedaquiline.

L'OMS recommande l'utilisation du delamanid à partir de 3 ans et de la bedaquiline à partir de 6 ans. L'utilisation de l'amikacine ou de la streptomycine doit être limitée au cas où les autres options ne seraient pas possibles. En effet, ces deux agents injectables sont responsables d'effets indésirables graves (ototoxicité, néphrotoxicité).

Place de SIRTURO (bedaquiline) dans la stratégie thérapeutique :

SIRTURO (bedaquiline) est une option thérapeutique de référence, pour le traitement des patients atteints d'une tuberculose pulmonaire multirésistante sensible à la bedaquiline.

La prescription de SIRTURO (bedaquiline) chez les adolescents doit tenir compte d'un risque potentiel de survenue majorée d'effets indésirables (notamment allongement de l'intervalle QT et augmentation des transaminases) en raison d'une surexposition médicamenteuse, en particulier chez les adolescents pesant entre 30 et 40 kg.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La tuberculose multirésistante est une maladie rare en France, fréquemment mortelle. Sa prévalence est en forte augmentation dans le monde.
- ▶ SIRTURO (bedaquiline) entre dans le cadre d'un traitement curatif de la tuberculose multirésistante.
- ▶ Son 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 satisfaisante au regard du besoin médical.
- ▶ SIRTURO (bedaquiline) fait partie des options thérapeutiques de référence (selon les recommandations de l'OMS) pour le traitement de la tuberculose multirésistante.
- ▶ A ce stade de l'infection, il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de l'infection tuberculeuse qui en fait une priorité de santé publique mondiale,
- du faible nombre de patients concernés en France,
- du besoin médical important de disposer de suffisamment d'antituberculeux de deuxième intention en association pour pouvoir adapter le traitement en cas de contre-indication ou d'intolérance,
- du fait que SIRTURO (bedaquiline), apporte une réponse au besoin médical identifié, en raison de son activité bactériologique sur les souches multirésistantes, mais dont l'impact sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie, ne peut être apprécié à partir des données limitées disponibles,
- d'un d'impact potentiel sur le parcours de soins et de vie en diminuant la durée de contagion (réduction de la durée d'isolement des patients et des précautions complémentaires air), et le recours aux aminosides injectables,
- d'un impact attendu sur la rupture de la chaîne de transmission de souches multirésistantes, du fait de la conversion des cultures bactériologiques,

SIRTURO (bedaquiline) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans le traitement de la tuberculose multirésistante.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SIRTURO (bedaquiline) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à la demande d'inscription de la spécialité SIRTURO (bedaquiline) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) chez les adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg), lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance » et à la posologie de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- le besoin médical important dans la tuberculose multirésistante,
- l'activité bactéricide de la bedaquiline et des données limitées chez l'adolescent suggérant une efficacité en termes d'augmentation de la fréquence de négativation des

cultures bactériologique comparable à celle décrite dans les études préliminaires (étude de phase II) chez l'adulte,

- le fait que la bedaquiline fait partie des options thérapeutiques de référence chez l'adulte et l'enfant conformément aux recommandations actualisées de l'OMS,

la Commission considère que, comme chez l'adulte, SIRTURO (bedaquiline), en association à une pluri-antibiothérapie appropriée, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg atteints d'une tuberculose multirésistante, sensible à la bedaquiline.

010.3 Population cible

La population cible de SIRTURO (bedaquiline) est représentée par les **adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg, traités** dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) et lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.

Cette population peut être approchée à partir des données suivantes.

Dans son rapport 2019 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde, l'OMS estime que 10 millions de personnes ont contracté la tuberculose en 2018. Parmi elles, un demi-million ont contracté une tuberculose multirésistante. Le nombre de nouveaux cas de MDR/RR-TB est estimé à 484 000 dans le monde et à 77 000 dans la région Europe de l'OMS.

L'OMS estime que 1,12 millions d'enfants de moins de 15 ans ont développé la tuberculose en 2018, ce qui représente environ 10% de l'ensemble des cas de tuberculose. Le pourcentage d'enfants décédés de la tuberculose parmi la population générale est de 14%.

L'adolescence est liée à un risque accru de contracter la tuberculose, qui se manifeste alors en règle générale sous la forme de la maladie pulmonaire affectant les adultes.

En France comme dans la plupart des pays d'Europe de l'ouest, la maladie est peu fréquente.

L'incidence nationale est inférieure à 10 cas/100 000 habitants/an depuis plus de 10 ans d'après Santé Publique France.

D'après le Centre National de Références des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux (CNR-MyRMA) qui coordonne la surveillance de la résistance aux antituberculeux, le nombre annuel de cas de tuberculoses multirésistantes était de 82 cas en 2018 en France²⁶.

A titre informatif, 181 patients ont bénéficié d'un traitement par bedaquiline dans le cadre d'une ATU entre le 06/12/2011 et le 14/09/2014.

Dans son précédent avis, la Commission avait estimé une population cible chez l'adulte d'environ 45 patients par an.

Les données épidémiologiques ne permettent pas de préciser le nombre de patients susceptibles de recevoir un traitement par bedaquiline en France dans le cadre de cette extension d'indication.

Estimation :

La population cible ne devrait pas excéder 10 patients par an en France.

²⁶ <http://cnrmyctb.free.fr/spip.php?article13>

011 AUTRES 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 SIRTURO (bedaquiline) aux médecins expérimentés, après avis d'un groupe d'expert (ex : CNR-MyRMA) pour le choix d'un schéma thérapeutique adapté.

► Demandes de données

Conformément à son avis précédent, la Commission souhaite être destinataire des résultats des études en cours ou planifiées attendues (notamment l'étude STREAM étape n°2) dans le cadre de l'AMM conditionnelle. Sur la base de ces résultats, elle jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 9 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>SIRTURO 100 mg, comprimé</u> Boîte de 24 comprimés (CIP : 34009 300 158 1 0)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<ul style="list-style-type: none">- Date initiale d'obtention de l'AMM conditionnelle (procédure centralisée) : 05/03/2014- Date de validation de la variation d'AMM autorisant la mise à disposition du nouveau conditionnement (boîte de 24) : 30/04/2015- Date de validation de l'extension d'indication de l'AMM conditionnelle chez l'adolescent : 23/01/2020 <p>Une AMM « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'EMA réévaluera toute nouvelle information au moins chaque année ; le RCP sera mis à jour si nécessaire.</p> <p>Etude post-inscription demandée par l'EMA (étude STREAM de phase III confirmatoire). Cf § 08.7 Programme d'études</p> <p>Autres suivis particuliers : PGR européen, PSUR</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (26/08/2005) EMA et le 10/01/2005 par la FDA Liste en sus (10/01/2017) Rétrocession ATU préalable : nominative (31/03/2011) et de cohorte (18/02/2014 – 18/02/2016) Médicament à prescription hospitalière (PH)
Code ATC	J04AK05