

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

prétomanide

DOVPRELA 200 mg,

comprimé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 10 septembre 2025

- Tuberculose pulmonaire multirésistante
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le cadre d'une association avec la bédaquiline et le linézolide, dans le traitement des adultes atteints de tuberculose (TB) pulmonaire due au *Mycobacterium tuberculosis* résistante à l'isoniazide, la rifampicine, une fluoroquinolone et un antibiotique injectable de seconde intention ; et des adultes atteints de tuberculose pulmonaire due au *M. tuberculosis* résistante à l'isoniazide et la rifampicine, avec intolérance ou absence de réponse au traitement standard. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens

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). DOVPRELA (prétomanide) est une option thérapeutique de référence, pour le traitement des patients atteints d'une tuberculose pulmonaire multirésistante sensible au prétomanide. Il fait partie, en association (bédaquiline, linézolide et moxifloxacine), au schéma thérapeutique BPALM recommandé par l'OMS.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu : – du besoin médical important dans la tuberculose multirésistante, – de la démonstration, dans l'essai TB-Practecal, de la non-infériorité d'un schéma thérapeutique court contenant du prétomanide (schéma BPALM) par rapport aux anciens schémas longs de l'OMS avec des médicaments injectables (à la semaine 72 après la randomisation, différence de risque non ajustée d'une réponse défavorable au traitement de -29,2 % (IC à 96,5 % : [-39,8 ; -18,6])) dans le traitement de la tuberculose multirésistante,

	– des résultats des essais cliniques montrant de manière cohérente des taux de succès supérieurs à ceux des schémas historiques, avec une réduction marquée des rechutes et de la mortalité, – du fait que le prétomanide fait partie des options thérapeutique de référence chez l'adulte conformément aux recommandations actualisées de l'OMS, la Commission considère que DOVPRELA (prétomanide), en association à d'autres antibiotiques, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez l'adulte atteint d'une tuberculose multirésistante.
Population cible	La population cible de DOVPRELA (prétomanide) est estimée à moins d'une centaine de patients par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	La Commission préconise la restriction de la prescription de DOVPRELA (prétomanide) 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).

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.3 Profil de tolérance	26
3.4 Synthèse des données d'utilisation	35
3.5 Modification du parcours de soins	36
3.6 Programme d'études	37
4. Discussion	37
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	38
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	38
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	39
5.3 Service Médical Rendu	39
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	40
5.5 Population cible	40
5.6 Demande de données	41
5.7 Autres recommandations de la Commission	41
6. Annexes	42
6.1 Annexe 1 : Récapitulatif des spécialités utilisées dans le traitement de la tuberculose et leurs abréviations	42
6.2 Annexe 2 : Etude clinique ZeNix	42
6.3 Annexe 3 : Etude clinique TB-Practecal	44
6.4 Annexe 4 : Recommandations OMS pour le traitement de la tuberculose du 15 avril 2025	48

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Septembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité DOVPRELA (prétomanide) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Dovprela est indiqué en association avec la bédaciline et le linézolide, dans le traitement - des adultes atteints de tuberculose (TB) pulmonaire due au <i>Mycobacterium tuberculosis</i> résistante à l'isoniazide, la rifampicine, une fluoroquinolone et un antibiotique injectable de seconde intention ; et - des adultes atteints de tuberculose pulmonaire due au <i>M. tuberculosis</i> résistante à l'isoniazide et la rifampicine, avec intolérance ou absence de réponse au traitement standard. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	prétomanide (J04AK08) DOVPRELA 200 mg, comprimé 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 26 comprimés (CIP : 34009 302 247 1 7)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	VIATRIS SANTE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	15/11/2023 (procédure centralisée) - L'AMM conditionnelle octroyée le 31/07/2020 a été levée et l'AMM définitive a été accordée suite à l'approbation de la variation EMEA/H/C/005167/II/0013 en date du 15/11/2023. Date des rectificatifs et teneur : 31/07/2020 : Autorisation d'AMM - EMEA/H/C/005167/0000 – Décision (2020)5425 13/01/2022 : Variation -Soumission des résultats de l'étude NiX - EMEA/H/C/005167/II/0008 – Mise à jour avec la décision (2022)4197 du 14/06/2022 15/11/2023 : Autorisation - AMM définitive - Résultats de l'étude ZeNix - Mise à jour des sections 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 et 9 du RCP - EMEA/H/C/005167/II/0013 – Décision n° (2023)7928 28/06/2024 : Mise à jour bimestrielle - Variation safety mise à jour des sections 4.1 (reformulation pour harmonisation avec les données actuelles de l'OMS), 4.2, 4.8, 5.1, 5.2 - EMEA/H/C/005167/II/0019/G – Décision n° (2024)4693 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance - Liste I - Médicament à prescription hospitalière (PH) Statut particulier - Médicament orphelin (05/12/2007)
Posologie dans l'indication évaluée	« La posologie recommandée est de 200 mg (un comprimé) de prétomanide une fois par jour pendant 26 semaines.

	Un allongement de la durée du traitement peut être envisagé au cas par cas, chez les patients qui ne répondent pas convenablement au traitement à 26 semaines (voir rubrique 5.1 du RCP). Le prêtomanide doit être administré uniquement en association avec la bédaquiline (400 mg une fois par jour pendant 2 semaines, puis 200 mg 3 fois par semaine [avec un intervalle d'au moins 48 heures entre les doses], par voie orale pendant un total de 26 semaines) et le linézolide (600 mg par jour par voie orale sur une durée pouvant aller jusqu'à 26 semaines). » Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antimycobactérien antituberculeux de la classe des nitroimidazoles.
Mécanisme d'action	DOVPRELA (prétomanide) cible les bactéries en phase de réplication et en phase stationnaire.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : ➔ Aux Etats-Unis DOVPRELA (prétomanide) dispose aux Etats-Unis d'une AMM superposable à celle en France dans l'indication suivante : « Le comprimé de prêtomanide est un antimycobactérien indiqué, dans le cadre d'un régime d'association avec la bédaquiline et le linézolide pour le traitement des adultes atteints de tuberculose pulmonaire (TB) résistante à l'isoniazide, aux rifamycines, à un fluoroquinolone et à un médicament antibactérien injectable de deuxième intention OU aux adultes atteints de TB pulmonaire résistante à l'isoniazide et à la rifampicine, qui sont intolérants au traitement ou qui ne répondent pas au traitement standard. L'approbation de cette indication est basée sur des données cliniques limitées sur l'innocuité et l'efficacité. Ce médicament est indiqué pour une utilisation dans une population limitée et spécifique de patients. » ➔ Dans l'Union européenne – Royaume-Uni : demande de prise en charge en cours. – Allemagne : demande de prise en charge en cours. – Pays-Bas : demande de prise en charge en cours. – Belgique : demande de prise en charge en cours. – Espagne : demande de prise en charge en cours. – Italie : pris en charge.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 27 août 2025. • Date d'adoption : 10 septembre 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse due à une mycobactérie du groupe *Mycobacterium Tuberculosis* complex (MTBC) qui comprend plusieurs espèces dont principalement trois : *M. bovis*,

M. africanum et *M. tuberculosis* ou bacille de Koch (BK). Ce dernier est l'agent infectieux le plus fréquemment impliqué (environ 98% des cas¹).

Environ un quart des patients porteur du BK présente une tuberculose latente : ces patients sont asymptomatiques et la radiographie pulmonaire est normale.

Parmi eux, environ 10 % ont un risque de développer la maladie, on parle alors de maladie tuberculeuse ou tuberculose maladie. Ce risque augmente considérablement chez les enfants, les patients avec un système immunitaire déficient, en état de malnutrition ou atteints de diabète².

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La tuberculose maladie, regroupe un ensemble de manifestations dépendant de la localisation de la maladie. La tuberculose pulmonaire est la plus fréquente et se manifeste par des symptômes généraux (altération de l'état général, asthénie, amaigrissement, anorexie, fièvre prolongée, sueurs nocturnes), des symptômes respiratoires (toux chronique, expectorations, hémoptysies, douleurs thoraciques) et des symptômes extra-respiratoires (adénopathie fluctuante, douleur rachidienne ou ostéoarticulaire, syndrome méningé, atteinte épididymaire)^{3,4}. A noter que les manifestations de la tuberculose chez les adolescents est largement similaire à celles des adultes. Chez l'enfant, le diagnostic repose généralement sur des signes cliniques et radiologiques non spécifiques, ainsi que sur des antécédents d'exposition (c'est-à-dire un contact étroit avec un cas de tuberculose). Une fièvre (éventuellement intermittente ou de bas grade), une perte de poids ou un retard de croissance et une toux persistante pendant > 2 semaines sont les symptômes cliniques les plus importants pour une tuberculose.

Les enfants sont plus vulnérables que les adultes et requièrent une attention et des soins particuliers. Par rapport aux adultes, ils encourent un risque accru de progression de l'infection tuberculeuse primaire vers la tuberculose-maladie. Ils constituent donc un groupe cible important pour le traitement préventif.

Les nourrissons ont un taux particulièrement élevé de morbidité et de mortalité induite par la tuberculose. Les enfants de moins de 5 ans sont fréquemment atteints d'adénopathies périphériques et 65 à 75 % de ces enfants ont une localisation thoracique et médiastinale. Dans un contexte où l'incidence de la tuberculose est élevée et où la transmission se poursuit, la présentation clinique la plus courante de la tuberculose chez les jeunes enfants, c'est-à-dire l'âge ≤ 5 ans, est susceptible d'être une tuberculose pulmonaire.

Dans l'ensemble, le risque à vie de progression d'une infection à une maladie active est de 5 % à 20 % pour les enfants plus âgés immunocompétents et 40 % à 50 % pour les enfants dans les 2 premières années de vie.

Les patients atteints de tuberculose pulmonaire peuvent propager la maladie par voie aérienne. Cela se fait par l'intermédiaire de gouttelettes contenant les bactéries, qui sont expectorées par la toux des malades⁵.

Dans certains cas, les patients peuvent présenter une résistance aux médicaments antituberculeux. On distingue deux catégories de résistance :

- **la résistance primaire** : elle concerne les patients infectés par *M. tuberculosis* résistants aux antituberculeux dès le début, avant tout traitement ;

¹ Association des Enseignants de Microbiologie des Facultés de Pharmacie : https://aemip.fr/?page_id=3639

² Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités. La tuberculose. Ministère du travail, de la santé et des solidarités <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-et-infections-respiratoires/tuberculose/article/la-tuberculose> (2024).

³ Haute Autorité de Santé (HAS). Guide Affection Longue Durée - Tuberculose Active. (2007).

⁴ PILLY 2023. Maladies infectieuses et tropicales. Item 159 - Tuberculose de l'adulte et de l'enfant. (2023).

⁵ Haute Autorité de Santé. Evaluation des stratégies de dépistage et de repérage précoce de la tuberculose pulmonaire. (2023).

- **la résistance acquise** : elle est secondaire aux antituberculeux qui exercent une pression sélective sur la population de *M. tuberculosis*. Cela entraîne une diminution des bacilles sensibles, une multiplication des mutants pharmaco-résistants et l'émergence d'une pharmacorésistance. Des schémas thérapeutiques inappropriés, une posologie inférieure à celle recommandée, une qualité douteuse des médicaments et une mauvaise observance au traitement sont souvent associés à l'émergence de la résistance acquise.

L'OMS définit plusieurs types de résistances selon la sensibilité de la bactérie aux médicaments⁶ :

- **la tuberculose résistante à la rifampicine (TB-RR)** : infection à mycobactéries résistantes à la rifampicine ;
- **la tuberculose multirésistante (TB-MDR)** : infection à mycobactéries résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine, dont on distingue :
 - **la tuberculose « pré ultra-résistante » (TB-pré-XDR)**, lorsque les mycobactéries sont également résistantes aux fluoroquinolones (lévofloxacine ou moxifloxacine) ou à un antituberculeux injectable de deuxième ligne, et
 - **la tuberculose « ultra-résistante » (TB-XDR)**, lorsque les mycobactéries sont résistantes à ces quatre classes thérapeutiques.

Il à noter que les nouvelles recommandations de 2025 de l'OMS ont mis à jour les définitions des TB-pré-XDR et TB-XDR⁷. Les TB-pré-XDR regroupent les souches résistantes à la rifampicine, potentiellement résistantes à l'isoniazide, et résistantes aux fluoroquinolones (lévofloxacine ou moxifloxacine). Les TB-XDR regroupent les souches qui répondent à la nouvelle définition des TB-pré-XDR et qui sont résistantes à au moins un antibiotique du groupe A selon la classification de l'OMS des antibiotiques utilisées dans le traitement des formes résistantes de tuberculose décrit ci-après (c-à-d, bédaquiline ou linézolide). Cependant, l'ancienne définition de 2022, plus en phase avec celles retenues dans les études cliniques décrites plus loin, a été gardée dans le présent avis.

Les deux principaux facteurs de risque de la résistance aux antituberculeux sont les antécédents de traitement et le pays d'origine.

Outre la menace majeure pour la sécurité sanitaire, la résistance aux antituberculeux a des conséquences significatives sur le pronostic de la maladie. En effet, les formes multirésistantes réagissent plus lentement au traitement, ce qui peut entraîner une présentation clinique et radiologique plus sévère. De plus, l'évolution de la maladie peut être plus lente chez les patients atteints de tuberculose multirésistante par rapport à ceux dont la tuberculose est sensible aux médicaments. Il est important de noter qu'une proportion importante des cas de tuberculose multirésistante survient chez des patients ayant déjà subi un échec thérapeutique ou une rechute, ce qui suggère que leur tuberculose n'a pas complètement guéri lors du premier traitement et qu'ils sont d'emblée porteurs de formes plus étendues⁸.

Épidémiologie

La tuberculose reste au niveau mondial une cause importante de morbidité et de mortalité avec de fortes disparités géographiques et populationnelles. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en 2022, huit pays ont totalisé les deux tiers des nouveaux cas : le Bangladesh, la Chine, l'Inde, l'Indonésie, le Nigéria, le Pakistan, les Philippines et la République démocratique du Congo⁹.

⁶ World Health Organisation (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis, 2022 update. Module 4: drug-resistant tuberculosis treatment. (2022).

⁷ World Health Organisation (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment and care, 15 April 2025

⁸ Zellweger, J.-P. [Multidrug resistant tuberculosis -- its extent, hazard and possible solutions]. Rev. Mal. Respir. 28, 1025–1033 (2011).

⁹ World Health Organization (WHO). Tuberculose. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (2023)

La France est classée dans le groupe des pays à faible incidence de tuberculose¹⁰. Une baisse régulière des cas déclarés et des décès est observée en France depuis 2000, avec toutefois une légère hausse du nombre de cas recensés chaque année par Santé publique France (SPF) entre 2016 et 2019. Cette incidence a ensuite diminué entre 2020 et 2022, en lien avec la pandémie de Covid-19 : 4 606 cas en 2020, 4 306 cas en 2021 et 4 217 cas en 2022.

Les données disponibles pour 2023 montrent une augmentation des cas en 2023 avec 4 728 cas déclarés dans l'année. Cette augmentation concernait également le nombre de décès, le nombre de cas graves et le nombre de cas MDR et pourrait être le résultat d'un rattrapage des retards diagnostics (augmentant la période de transmissibilité de l'infection tuberculeuse) et des mises sous traitement de patients tuberculeux diagnostiqués à un stade plus avancé de la maladie.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge de la tuberculose est bien codifiée et fait l'objet de recommandations internationales régulièrement mises à jour par l'OMS (liste des spécialités utilisées et leurs abréviations disponibles en annexe).

En France, la prise en charge s'inscrit dans une stratégie d'élimination de la tuberculose en tant que problème de santé publique avec pour objectifs de réduire l'incidence nationale à moins de 5 nouveaux cas annuels pour 100 000 habitants, d'obtenir une issue favorable documentée pour 75 % des cas traités et d'assurer le suivi de 100 % des cas de tuberculose multi-résistante. En effet, la persistance de cas résiduels, l'émergence et l'expansion de la pharmaco-résistance aux antituberculeux constituent une barrière à l'élimination des conséquences de santé publique de cette endémie.

En 2022, l'OMS a actualisé ses recommandations portant sur le traitement de la TB-MDR/RR chez l'adulte et l'enfant¹¹. **Désormais, elle préconise deux schémas de traitement qui sont plus facilement acceptables par les patients, quel que soit leur âge, en raison de leur durée plus courte et de leur administration exclusivement par voie orale :**

- **Schéma BPaLM de 6 mois (option à privilégier)** : ce schéma est composé de bédaquiline, prêtomanide, linézolide et moxifloxacine. Cette recommandation s'applique aux personnes suivantes :
 - les patients atteints de TB-MDR/RR ou de TB-MDR/RR avec une résistance aux fluoroquinolones (pre-XDR-TB) ;
 - et, les patients avec un diagnostic confirmé de tuberculose pulmonaire et de toutes les formes de tuberculose extra-pulmonaire, à l'exception de la tuberculose touchant le système nerveux central, de la tuberculose ostéoarticulaire et de la tuberculose disséminée (miliaire) ;
 - et, les adultes et adolescents âgés de 14 ans et plus ;
 - et, tous les patients, quel que soit leur statut sérologique VIH ;
 - et, les patients ayant été exposés moins d'un mois à la bédaquiline, au linézolide et au prêtomanide ou au délamanide. Les patients pour qui l'exposition était ≥ 1 mois peuvent toujours recevoir cette association si une résistance aux médicaments de cette association a été écartée.
- **Schéma entièrement oral de 9 mois** : ce schéma est composé de bédaquiline, lévofloxacine/moxifloxacine, éthionamide, isoniazide (à forte dose), pyrazinamide et clofazimine pendant 4 mois (possibilité de poursuivre jusqu'à 6 mois), suivis d'un traitement par

¹⁰ Santé Publique France (SPF). Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 19 mars 2024, n°6-7. 105–140 (2024)

¹¹ OMS. Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose : module 4 : traitement : traitement de la tuberculose pharmacorésistante, mise à jour 2022 [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789240007048>

lévofloxacine/moxifloxacine, clofazimine, éthambutol et pyrazinamide pendant 5 mois. Cette recommandation s'applique aux personnes suivantes :

- les patients atteints de TB-MDR/RR sans résistance aux fluoroquinolones ;
- et, les patients sans tuberculose étendue et sans tuberculose extra-pulmonaire sévère ;
- et, les patients ayant été exposés moins d'un mois à la bédaquiline, aux fluoroquinolones, à l'éthionamide, au linézolide et à la clofazimine. Les patients pour qui l'exposition était ≥ 1 mois peuvent encore recevoir cette association si une résistance aux médicaments de cette association a été écartée ;
- et, tous les patients quel que soit leur statut sérologique VIH ;
- et, les enfants (et les patients d'autres groupes d'âge) qui n'ont pas de confirmation bactériologique de la tuberculose ou de signes de résistance mais chez qui la probabilité de présenter une TB-MDR/RR est élevée (sur la base des signes cliniques et des symptômes de la tuberculose, associés à des antécédents de contact avec un patient atteint de tuberculose MDR/RR confirmée).

Selon les recommandations de l'OMS de 2025⁷, les tests de sensibilité pour les fluoroquinolones sont fortement recommandés chez les personnes atteintes de TB-RR/MDR, et bien qu'ils ne doivent pas retarder le début du traitement par BPaLM, leurs résultats doivent guider la décision de maintenir ou d'abandonner la moxifloxacine dans le schéma thérapeutique. En cas de résistance avérée aux fluoroquinolones, un traitement par BPaL sans moxifloxacine sera instauré ou poursuivi.

Il convient de noter qu'un schéma de traitement plus long d'une durée de 18 à 20 mois est toujours recommandé chez les patients (adultes ou enfants) atteints de TB-MDR/RR (pas de modification par rapport aux recommandations de 2020), **lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.**

Ce schéma doit comporter les trois agents du groupe A de la classification de l'OMS (voir Tableau 1), et au moins un agent du groupe B afin de débiter le traitement avec quatre agents efficaces. Si un seul ou deux agents du groupe A peuvent être utilisés, alors les deux agents du groupe B doivent être utilisés. Si les agents du groupe A et du groupe B ne peuvent pas être utilisés, les agents du groupe C doivent être ajoutés pour compléter le schéma de traitement 13.

Tableau 1 : Groupes de médicaments recommandés pour une utilisation des schémas thérapeutiques long de la tuberculose MDR/RR selon l'OMS

Groupes	Molécules	Abréviations
Groupe A Inclure les trois médicaments de façon privilégiée	Lévofloxacine ou moxifloxacine	Lfx M ou Mfx
	Bédaquiline	B ou Bdq
	Linézolide	L ou Lzd
Groupe B : Ajouter un ou les deux des médicaments (sauf s'ils ne peuvent pas être utilisés)	Clofazimine	C ou Cfz
	Cycloserine ou terizidone	Cs Trd
Groupe C : Ajouter pour compléter le schéma thérapeutique et lorsque les médicaments du groupe A et B ne peuvent pas être utilisés	Ethambutol	E
	Delamanide	D ou DIm
	Pyrazinamide	Z ou PZA
	Imipenème-cilastatine ou meropénème	Imp-Cln Mpm
	Amikacine	Am

	(ou streptomycine)	(S)
	Ethionamide ou prothionamide	Eto Pto
	Acide p-aminosalicylique	PAS

Source : d'après les recommandations consolidées de l'OMS sur la tuberculose (Module 4 - Schéma De la tuberculose multirésistante)

Le 15 avril 2025, l'OMS a actualisé et consolidé ses recommandations sans apporter de modifications au schéma BPaLM, au schéma entièrement oral de 9 mois ou au schéma long de 18 à 20 mois¹². Elles introduisent deux nouveaux schémas :

- **Schéma BDLLfxC** : il inclut bédaquiline, délamanide, linézolide, lévofloxacine et clofazimine sur 6 mois pour les patients atteints de TB-MDR/RR avec ou sans résistance aux fluoroquinolones.
- **Schéma oral de 9 mois modifié (BLMZ ou BLLfxCZ ou BDLLfxZ)** : le traitement BLMZ est à favoriser par rapport au BLLfxCZ qui est lui-même à favoriser par rapport au BDLLfxZ, chez les patients atteints de TB-MDR/RR sans résistance aux fluoroquinolones).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents de DOVPRELA (prétomanide) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse pouvant être proposés au même stade de la stratégie thérapeutique dans l'indication de l'AMM et selon les recommandations de l'OMS.

➔ Traitements médicamenteux

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Nitro-dihydro-imidazooxazolés				
DELTYBA 50 mg (délamanide) Otsuka Pharmaceutical	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.	06/11/2019	IMPORTANT (PAS D'ISP)	ASMR III dans la prise en charge
Dérivés de la nicotinamide				
PIRILENE 500 mg (pyrazinamide) Sanofi	– Traitement des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire par traitement court en association avec les antibiotiques standards (rifampicine, isoniazide, et éthambutol), pendant les deux premiers mois du traitement, pour accélérer la vitesse de négativation de l'expectoration et réduire la durée globale du traitement (6 mois).	19/09/2018 (Date du renouvellement) 15/10/2008 (Date de l'inscription)	IMPORTANT	Sans objet

¹² WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

- Traitement de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire à bacilles résistants aux antibiotiques majeurs (isoniazide et/ou rifampicine) en association avec les autres antibiotiques disponibles.

➔ Traitements non-médicamenteux

Chez les patients atteints de tuberculose résistante à la rifampicine ou multirésistante, une résection pulmonaire partielle élective peut être mise en œuvre en parallèle d'un schéma de traitement médicamenteux recommandé de la TB-MDR.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement important à disposer de suffisamment d'antituberculeux de deuxième ligne à utiliser en association pour pouvoir adapter le traitement en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de DOVPRELA (prétomanide) repose sur 3 études cliniques réalisées chez des patients de 14 ans ou plus atteints de tuberculose pulmonaire hautement pharmaco-résistante (ultrarésistante, pré-ultrarésistante, ou multirésistante avec intolérance ou absence de réponse au traitement standard) :

- **Une étude de phase III (étude Nix-TB, n°NCT 02333799)¹³** non-comparative, en ouvert, réalisée chez des patients porteurs d'une TB pulmonaire résistante à l'isoniazide, la rifampicine, une fluoroquinolone et un antituberculeux injectable ou TB pulmonaire multirésistante avec intolérance ou absence de réponse au traitement standard (MR IT/AR) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, l'innocuité, la tolérance et la pharmacocinétique du prétomanide associé à la bédaquiline et au linézolide ;
- **Une étude de phase III (étude ZeNix, n°NCT 03086486)¹⁴** non comparative, en aveugle partiel¹⁵, multicentrique, randomisée réalisée chez des patients porteurs d'une TB pulmonaire résistante à la rifampicine, une fluoroquinolone et un aminoglycoside ou TB pulmonaire résistante à la rifampicine, une fluoroquinolone ou un aminoglycoside ou TB pulmonaire multirésistante avec intolérance ou absence de réponse au traitement standard (MR IT/AR) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance de quatre schémas d'administration différents de linézolide associé au prétomanide et à la bédaquiline ;

¹³ Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. N Engl J Med [Internet]. 5 mars 2020 [cité 4 avr 2025];382(10):893-902. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1901814> ; Imperial MZ, Nedelman JR, Conradie F, Savic RM. Proposed Linezolid Dosing

Strategies to Minimize Adverse Events for Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 30 mai 2022 [cité 10 avr 2025];74(10):1736-47. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/article/74/10/1736/6380680>

¹⁴ Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, et al. Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. N Engl J Med [Internet]. sept 2022 [cité 4 avr 2025];387(9):810-23. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2119430>

¹⁵ Les patients, les investigateurs et le personnel (y compris le personnel de laboratoire) ne connaissaient pas la dose et la durée d'administration du linézolide. En revanche, les traitements par bédaquiline et prétomanide, identiques dans les 4 groupes, n'étaient pas en aveugle

- Une étude de phase II/III (étude TB-Practecal, n° NCT 02589782)¹⁶ comparative, randomisée, contrôlée en ouvert, multicentrique, réalisée chez des patients porteurs d'une TB pulmonaire multirésistante dont l'objectif était d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de 3 schémas thérapeutiques expérimentaux associant prétomanide à bédaquiline et linézolide ± d'autres molécules, et les comparant aux traitements standards, courts ou longs ;

Ces trois études cliniques ont été menées par TB Alliance (Nix-TB et ZeNix) et Médecins Sans Frontières (TB-Practecal).

Le laboratoire a également fourni des résultats de 2 revues systématiques et méta-analyses ayant inclus les données de ces 3 études précédemment décrites dont l'objectif était de mesurer l'efficacité globale du traitement et le taux de récurrence globale de la TB après administration de schémas thérapeutiques incluant la combinaison BPAL. Cependant, les hypothèses sous-jacentes nécessaires à la validité de ces comparaisons ne sont pas toutes respectées ou suffisamment décrites. En conséquence, les résultats ne sont pas détaillés.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude Nix-TB

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III **non-comparative**, en ouvert, non randomisée, multicentrique (3 centres en Afrique du Sud), débutée le 16/04/2015 (1^{er} patient inclus), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique du prétomanide associé à la bédaquiline et au linézolide (schéma BPAL) après 6 mois de traitement (avec une option de traitement pendant 9 mois chez les patients dont la culture était encore positive ou est redevenue positive entre le 4^{ème} et le 6^{ème} mois) chez les patients atteints de TB pulmonaire ultrarésistante ou TB pulmonaire multirésistante (MR) avec intolérance ou absence de réponse au traitement (MR IT/AR).

A noter que le critère d'inclusion sur l'âge permettait d'inclure des patients âgés de 14 ans ou plus dans l'étude clinique.

Le schéma de l'étude en ouvert était composé de trois périodes, à savoir :

- Une période d'inclusion allant de 1 à 9 jours, les patients devaient être sélectionnés dans les 9 jours avant la première dose de traitement à l'étude ;
- Une période de traitement allant de 1 à 26 semaines (soit 6 mois de traitement) avec une extension possible jusqu'à 39 semaines (9 mois) ou retrait du patient de l'étude si la culture était encore positive ou était redevenue positive entre les visites du 4^{ème} et du 6^{ème} mois, et si l'état clinique du patient suggérait une infection tuberculeuse ;
- Une période de suivi après-traitement allant de 1 à 24 mois.

Traitements reçus

L'ensemble des patients a reçu la combinaison B-Pa-L par voie orale (n = 109) :

- Prétomanide (Pa) (comprimé de 200 mg) : 1 comprimé 1 fois par jour pendant 26 semaines (ou 39 semaines si nécessaire) ;

¹⁶ Berry C, Du Cros P, Fielding K, Gajewski S, Kazounis E, McHugh TD, et al. TB-PRACTECAL: study protocol for a randomised, controlled, open-label, phase II–III trial to evaluate the safety and efficacy of regimens containing bedaquiline and pretomanid for the treatment of adult patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. *Trials* [Internet]. déc 2022 [cité 10 avr 2025];23(1):484. Disponible sur: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-022-06331-8>

- Bédaquiline (B) (comprimé de 100 mg) : 4 comprimés 1 fois par jour les 2 premières semaines, puis 2 comprimés 3 fois par semaine de la semaine 3 à la semaine 26 (ou semaine 39 si nécessaire) ;
- Linézolide (L) (comprimé de 600 mg) : 1 comprimé 2 fois par jour, puis 2 comprimés 1 fois par jour¹⁷ pendant 26 semaines (ou 39 semaines si nécessaire). Les 44 premiers patients ont commencé à prendre 600 mg de linézolide deux fois par jour, et les 65 autres patients 1 200 mg une fois par jour.

Population de l'étude

Les principales caractéristiques de la population décrites sont celles de la population de tolérance. L'âge médian des patients était de 35 ans (IQR : 17 - 60 ans). La moitié des patients était des hommes (n = 57 [52 %]), et avait un score de Karnofsky¹⁸ de 90 (n = 50 [46 %]).

Au total, 56 patients (51 %) étaient séropositifs. Tous les patients co-infectés par le VIH ont reçu un traitement antirétroviral pendant l'étude, et tous sauf deux patients avaient reçu un traitement antirétroviral avant la sélection.

Tous les patients avaient une radiographie pulmonaire compatible avec un diagnostic de TB, et 92 patients (84 %) avaient des cavités sur ces radiographies.

Au total, la majorité des patients de l'étude avait un diagnostic à l'inclusion d'une tuberculose ultra-résistante (TB-XDR) (n = 71 [65 %]). Au moment de l'étude, 19 patients (17 %) ont également été diagnostiqués avec une tuberculose multirésistante avec absence de réponse au traitement standard et 19 (17 %) avaient une tuberculose multirésistante et étaient intolérants au traitement standard. Le temps médian écoulé depuis le diagnostic actuel de TB était de 3 mois (intervalle de <1 à 90 mois (min-max)).

La majorité des patients (n = 105 [96%]) avait reçu un traitement contre la TB au cours du mois précédant la sélection.

La majorité des patients a terminé le traitement de 6 mois par la combinaison B-Pa-L (n = 102 soit [71 %]). Les motifs d'arrêts prématurés (n = 7) conduisant à l'impossibilité de l'évaluation du critère de jugement principal, étaient : le décès (n = 6 [4,2 %]) et le retrait de consentement éclairé (n = 1 [0,7 %]).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était **l'incidence d'un échec ou d'une rechute bactériologique ou d'un échec clinique à 6 mois (26 semaines) après la fin du traitement défini comme un résultat défavorable**.

Les patients ont été classés comme ayant un résultat favorable, défavorable ou non-évaluable 6 mois après la fin du traitement.

- **Définitions des résultats défavorables :**
 - Echec bactériologique (réinfection) : incapacité à maintenir un statut de conversion de culture négative (c-à-d, au moins 2 cultures négatives lors de différentes visites éloignées de 7 jours minimum sans résultat intermédiaire de culture positive pour *M. tuberculosis*) ou déclaration d'un résultat défavorable (dont le retrait de l'étude de patients pour des raisons cliniques incluant une modification du traitement initial ou une reprise d'un nouveau traitement

¹⁷ Amendement 2 du 22 Janvier 2016

¹⁸ Score de karnosky en %, indiquant une situation normale, sans plainte (100) et 0 indique le décès. Karnofsky D. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. Columbia University Press, New-York 1949 :191-205

antituberculeux) après la fin du traitement chez des patients qui ont eu un statut de culture négative à la fin du traitement puis une conversion en culture positive avec une autre souche de *M. tuberculosis* après la fin du traitement. Si la réinfection ne pouvait pas être distinguée de la rechute, le patient devait être présumé avoir rechuté.

- Rechute bactériologique : incapacité à maintenir un statut de culture négative ou déclaration d'un résultat défavorable après la fin du traitement chez des patients qui ont eu un statut de culture négative à la fin du traitement puis une conversion en culture positive avec la même souche de *M. tuberculosis* après la fin du traitement et qui ont été retirés de l'étude pour des raisons cliniques incluant une modification du traitement initial ou une reprise d'un nouveau traitement antituberculeux.
- Échec clinique : incapacité à obtenir un statut de culture négative ou retrait de l'étude pour des raisons cliniques exigeant une modification du traitement initial ou une reprise d'un nouveau traitement antituberculeux.
- Conversion de culture : au moins 2 cultures négatives/positives consécutives à au moins 7 jours d'intervalle.
- **Définition des résultats favorables** : les patients étaient considérés comme ayant eu un résultat favorable si leur TB clinique avait disparu, s'ils avaient un statut de culture négatif 6 mois après la fin du traitement et s'ils n'avaient pas déjà été classés comme ayant eu un résultat défavorable.

Les résultats du critère de jugement principal rapportés dans cet avis portent sur la population en intention de traiter (ITT) qui était définie comme l'ensemble des patients, à l'exclusion des échecs de sélection tardifs.

Les proportions de patients évaluable avec un résultat défavorable ou favorable avec des intervalles de confiance (IC) à 95% ont été calculées. Il était pré-spécifié que le schéma thérapeutique serait jugé efficace si la borne inférieure de l'IC à 95% du pourcentage de patients avec un résultat favorable était supérieure à 50 %. **Du fait du schéma non-comparatif de l'étude clinique, le critère de jugement principal est présenté uniquement à visée descriptive.**

Il est à souligner qu'aucune gestion du risque alpha n'a été prévue dans l'étude clinique. En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal (à visée descriptive)

Au total, 11 des 109 patients (10 %) de la population d'analyse en ITT ont présenté un échec ou une rechute bactériologique ou un échec clinique 6 mois après la fin du traitement (Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats du critère de jugement principal dans la population ITT (à visée descriptive)

Résultat	TB ultrarésistante TB-XDR	TB multirésistante TB-MDR	Total
Population d'analyse ITT †	N = 71	N = 38	N = 109
Résultat favorable — n (%)	63 (89 %)	35 (92 %)	98 (90 %)
[IC 95%]	[79 % - 95 %]	[79% - 98 %]	[83 % - 95 %]
Résultat défavorable — n (%)	8 (11 %)	3 (8 %)	11 (10 %)
Décès — n	6	1	7
Retrait au cours du traitement — n	1	0	1

Perdu de vue après la fin du traitement — n	0	1	1
Rechute — n	1	1	2 ‡
Décès — n	5	1	6
Rechute — n	1	1	2 ‡

Source : CSR p.132 table 11-17 and p.135 table 11-30 ; ‡ Il n'y avait pas d'isolat de départ pour un patient qui avait fait une rechute.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude clinique Nix-TB dans des analyses exploratoires analysant la modification de l'état de santé déclaré par le patient par rapport au début de l'étude à l'aide d'une échelle visuelle analogique. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Etude ZeNix

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, **non comparative**, en aveugle partiel¹⁹, multicentrique (11 centres : 4 centres en Afrique du Sud, 1 centre en Géorgie, 1 centre en Moldavie, et 5 centres en Russie), randomisée dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance de quatre schémas d'administration différents de linézolide associé au prétomanide et à la bédaquiline réalisée chez des patients porteurs d'une TB pulmonaire résistante à la rifampicine, une fluoroquinolone et un aminoglycoside ou TB pulmonaire résistante à la rifampicine, une fluoroquinolone ou un aminoglycoside ou TB pulmonaire multirésistante avec intolérance ou absence de réponse au traitement standard (MR IT/AR). Cette étude a été réalisée à la suite de l'étude clinique Nix-TB, au cours de laquelle l'administration de linézolide à 1200 mg par jour a été associée à de nombreux événements indésirables (cf. section 3.3) et a débuté le 7/11/2017 (1^{er} patient inclus).

Il est à noter que le critère d'inclusion sur l'âge permettait d'inclure des patients âgés de 14 ans ou plus dans l'étude clinique. En raison d'un amendement du 15 Novembre 2018, il y a eu une élévation de l'âge d'éligibilité (18 ans versus 14 ans) en Moldavie et en Russie.

Le schéma de l'étude partiellement en aveugle était composé de trois périodes, à savoir :

- Une période d'inclusion allant de 1 à 14 jours, les patients devaient être sélectionnés dans les 14 jours avant la première dose de traitement à l'étude ;
- Une période de traitement allant de 1 à 26 semaines (soit 6 mois de traitement) avec une extension possible jusqu'à 39 semaines (9 mois) si la culture de l'échantillon d'expectoration était positive entre les visites de traitement de la semaine 16 (4 mois) et de la semaine 26 (6 mois) et que l'état clinique du patient suggérait une infection tuberculeuse. Si les résultats de culture entre la semaine 16 et la semaine 26 étaient contaminés, manquants ou considérés comme un résultat positif isolé sans signification clinique, les résultats de culture disponibles devaient être utilisés pour prendre cette décision ;
- Une période de suivi après-traitement allant de 1 à 78 semaines (soit 18 mois).

¹⁹ Les patients, les investigateurs et le personnel (y compris le personnel de laboratoire) ne connaissaient pas la dose et la durée d'administration du linézolide. En revanche, les traitements par bédaquiline et prétomanide, identiques dans les 4 groupes, n'étaient pas en aveugle.

Traitements reçus

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : selon le statut VIH et le type de TB.

L'ensemble des patients (n = 181) a reçu la combinaison B-Pa-L par voie orale en une fois par jour :

- Prétomanide (Pa) (comprimé de 200 mg) : 1 comprimé 1 fois par jour pendant 26 semaines ;
- Bédaquiline (B) (comprimé de 100 mg) : 2 comprimés 1 fois par jour pendant 8 semaines, puis 1 comprimé 1 fois par jour pendant 18 semaines ;
- Linézolide (L) (comprimé de 600 mg) selon un des quatre schémas d'administration suivants :
 - 2 comprimés 1 fois par jour pendant 26 semaines ;
 - 2 comprimés 1 fois par jour pendant 9 semaines ;
 - 1 comprimé 1 fois par jour pendant 26 semaines ;
 - 1 comprimé 1 fois par jour pendant 9 semaines.

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients sont celles de la population ITT. La population de l'étude a été divisée en quatre groupes de patients selon le schéma d'administration du linézolide de la combinaison BPAL, à savoir :

- Linézolide 1200 mg par jour pendant 26 semaines (n = 45) ;
- Linézolide 1200 mg par jour pendant 9 semaines (n = 46) ;
- Linézolide 600 mg par jour pendant 26 semaines (n = 45) ;
- Linézolide 600 mg par jour pendant 9 semaines (n = 45).

Au total, l'âge médian des patients était de 36 ans (IQR : 30 – 44 ans). Les patients étaient légèrement plus jeunes dans le groupe « linézolide 1200 mg par jour pendant 9 semaines » (âge médian de 33,5 ans [IQR : 26 – 42 ans]). La majorité des patients était des hommes (n = 122 patients [67%]), avec un score de Karnofsky de 90 (n = 113 [62 %]). Les groupes de traitement étaient comparables sur la base de ces données : 115 patients (64%) ont été recrutés en Géorgie, Moldavie ou Russie et 66 (36%) ont été recrutés en Afrique du Sud. 36 patients (20%) étaient séropositifs.

La majorité des patients (n = 174 [96,1%]) avait une radiographie pulmonaire compatible avec un diagnostic de TB, et 112 patients (62 %) avaient des cavités sur ces radiographies.

Pour la suite, il est à noter que les terminologies de TB employées se réfèrent aux définitions de l'OMS en vigueur au début de l'essai, avant le changement de terminologie publié en 2021. Au total, la majorité des patients de l'étude avaient un diagnostic actuel de tuberculose multirésistante avec : 85 cas (47 %) de forme pré-ultra-résistante (TB pre-XDR, c'est-à-dire, résistante à la rifampicine et à une fluoroquinolone ou à un aminoglycoside) et 75 cas (41 %) ultra-résistante (TB-XDR, c'est-à-dire résistante à la rifampicine, à une fluoroquinolone et à un aminoglycoside). 21 patients (12 %) ont également été diagnostiqués avec une tuberculose multirésistante (résistante à la rifampicine avec ou sans résistance à l'isoniazide) dont 12 cas (7 %) absence de réponse au traitement standard (AR) et 9 cas (5%) intolérante au traitement standard (IT).

Le détail des caractéristiques des patients selon le schéma d'administration du linézolide de la combinaison BPAL est fourni en annexe (cf. Annexe 2).

Parmi les 181 patients randomisés, 169 patients ont terminé le traitement (93,4 %) et 155 patients (85,6%) ont terminé la période de suivi de 18 mois.

Environ 7% des patients (n = 12) ont interrompu le traitement prématurément : 4 patients pour événements indésirables, et un patient pour chacune des causes suivantes, à savoir retrait volontaire du

patient, sensibilité initiale aux rifamycines, décision de l'investigateur/promoteur, déviation au protocole, retrait du consentement éclairé, échec du traitement, perte de suivi, et décès.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'incidence d'un échec ou d'une rechute bactériologique ou d'un échec clinique à 6 mois (26 semaines) après la fin du traitement défini comme un résultat défavorable dans la population mITT. Les résultats sont également disponibles dans la population ITT et PP.

Les patients ont été classés comme ayant un résultat favorable, défavorable ou non-évaluable 26 semaines après la fin du traitement.

- **Définition du résultat favorable (statut de culture négative) :** au moins 2 cultures négatives lors de différentes visites éloignées de 7 jours minimum sans résultat intermédiaire de culture positive pour *M. tuberculosis*.
- **Définitions des résultats défavorables :**
 - Échec bactériologique : incapacité à obtenir ou maintenir un statut de conversion de culture négative (réponse favorable) pendant la période de traitement ;
 - Rechute bactériologique : incapacité à maintenir un statut de conversion de culture négative et avoir un statut de conversion en culture positive avec une souche de *M. tuberculosis* génétiquement identique à celle ayant causé l'infection au départ ;
 - Échec clinique : nécessité d'administration d'un nouveau traitement différent du traitement de la TB défini dans le protocole –avant la fin de l'étude– en raison d'un échec du traitement, renouvellement du traitement de la TB pendant la période de suivi, ou décès lié à la TB ;
 - Conversion de culture : au moins 2 cultures négatives/positives consécutives à au moins 7 jours d'intervalle.

Les patients incapables de produire des expectorations lors d'une visite et considérés comme répondant bien au traitement d'un point de vue clinique ont été considérés comme ayant une culture négative lors de cette visite.

Il est souligné que l'étude clinique ZeNix est une étude non-comparative : aucune comparaison statistique formelle par paires entre les groupes n'a été effectuée. Du fait du schéma non-comparatif de l'étude clinique, le critère de jugement principal est présenté uniquement à visée descriptive.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal (à visée descriptive)

Pour rappel, le critère de jugement principal était défini par un résultat défavorable. Toutefois, les IC à 95% sont rapportés uniquement pour le résultat favorable, ce qui n'est pas cohérent avec la définition du critère de jugement principal dans le protocole.

Par groupe de traitement de linézolide, le pourcentage de patients avec un résultat favorable 6 mois après la fin du traitement (population d'analyse en ITT) sont les suivants :

- 91% (n = 41/45) (IC95% 79-98) du groupe linézolide 1200 mg pendant 26 semaines ;
- 87% (n = 40/ 46) (IC95% 74-95) du groupe linézolide 1200 mg pendant 9 semaines ;
- 91% (n = 41/45) (IC95% 79-98) du groupe linézolide 600 mg pendant 26 semaines ;
- 82% (n = 37/45) (IC95% 79-98) du groupe linézolide 600 mg pendant 9 semaines.

Tableau 4 : Résultats du critère de jugement principal dans la population ITT (à visée descriptive)

Résultat*	bédaquiline + prétomanide + linézolide				
	linézolide 1200 mg, 26 sem. (N = 45)	linézolide 1200 mg, 9 sem. (N = 46)	linézolide 600 mg, 26 sem. (N = 45)	linézolide 600 mg, 9 sem. (N = 45)	Total (N = 181)
Population d'analyse ITT	N = 45	N = 46	N = 45	N = 45	N = 181
Résultat favorable — n (%)	41 (91%)	40 (87%)	41 (91%)	37 (82%)	159 (88%)
[IC 95%]	[79-98]	[74-95]	[79-98]	[68-92]	[82-92]
[IC 97,5%]	-	[72-96]	[77-98]	-	-
Résultat défavorable — n (%)	4 (9%)	6 (13%)	4 (9%)	8 (18%)	22 (12%)
EB ou rechute au cours du suivi — n	0	2	1	1	4
Décès au cours du traitement — n	0	1	0	0	1
Perdu de vue au cours du suivi — n	1	0	0	1	2
Échec clinique au cours du suivi — n	2	0	1	1	4
Rechute ou échec bactériologique — n	0	0	0	1	1
Retrait au cours du traitement — n	1	3	2	3	9
Retrait au cours du suivi — n	0	0	0	1	1

Source : CSR p.238 table 14.2.1.3.3

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude clinique ZeNix dans des analyses exploratoires analysant la modification de l'état de santé déclaré par le patient par rapport au début de l'étude à l'aide d'une échelle visuelle analogique. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.3 Etude TB-Practecal

L'étude clinique TB-Practecal a débuté avant l'étude clinique ZeNix, après obtention des résultats préliminaires de l'étude clinique Nix-TB.

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II/III **comparative**, randomisée, contrôlée en **ouvert**, multicentrique (2 centres en Ouzbékistan, 1 centre en Biélorussie, 3 centres en Afrique du Sud), **de non-infériorité**, dont l'objectif était d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de 3 schémas thérapeutiques expérimentaux associant prétomanide à bédaquiline et linézolide plus ou moins d'autres molécules, et les comparant aux traitements standards, courts ou longs chez des patients porteurs d'une TB pulmonaire multi-résistante. La durée totale de l'étude clinique était de 108 semaines après la randomisation pour chaque patient, à moins que le décès ou retrait du consentement du patient ne survienne. L'étude a débuté le 16/01/2017 (1^{er} patient inclus).

Le schéma de l'étude était composé de deux périodes (cf. Figure 1), à savoir :

- **Période 1** (correspondant à la phase IIb) dont l'objectif était d'évaluer plusieurs schémas thérapeutiques contenant de la bédaquiline et du prétomanide avant de poursuivre une évaluation

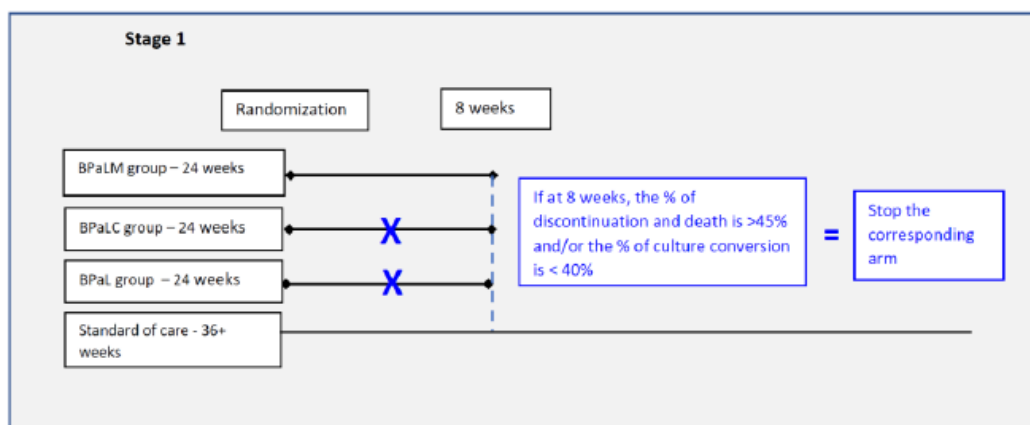
plus approfondie en fonction des résultats d'innocuité et d'efficacité après 8 semaines de traitement ;

- **Période 2** (correspondant à la phase III) dont l'objectif était d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des schémas thérapeutiques expérimentaux contenant de la bédaquiline et du prêtomanide par rapport aux traitements standards 72 semaines après la randomisation. A noter qu'un seul groupe expérimental a finalement été évalué, au lieu de 2 initialement (voir amendement « Période 2 avec un seul bras expérimental (protocole version 7.0/1)²⁰.

La marge de non-infériorité était fixée à 12% pour l'analyse dans le protocole de l'étude clinique. En cas de démonstration de la non-infériorité d'un schéma thérapeutique expérimental par rapport aux traitements standards, la p-value de supériorité était calculée.

Il est à noter que sur recommandation du comité de surveillance et de suivi des données, le recrutement des participants dans l'étude a été interrompue pour bénéfice le 18 mars 2021 ; lors d'une analyse non planifiée, une différence statistiquement significative entre les groupes randomisés en période 2, prédéfinie dans le critère de jugement principal²¹, avait été atteinte en faveur du groupe de traitement expérimental par rapport aux traitements standards.

Figure 1 : Schéma de l'étude TB-Practecal (période 1)

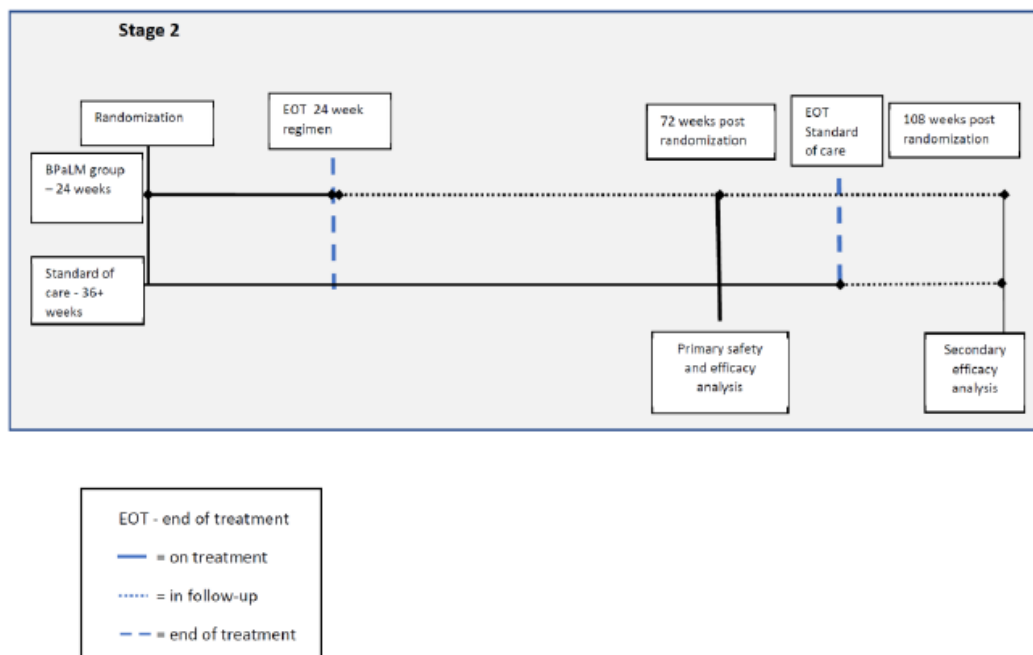


Source : CSR p.22, figure 1a

²⁰ Période 2 avec un seul bras expérimental (protocole version 7.0/1). Fin 2019, à la fin de la période 1, le recrutement était plus lent que prévu. Il a été proposé de ne conserver qu'un seul bras pour la période 2. Au cours de la discussion, la pandémie de COVID-19 est apparue avec de nouvelles contraintes de recrutement. Cette proposition a été acceptée (le protocole version 6 et antérieures stipulait qu'au moins 2 bras seraient reconduits).

²¹ Le comité de surveillance et de suivi des données recommandait l'arrêt de l'essai si une différence d'au moins trois écarts-types était atteinte dans l'analyse intermédiaire d'un critère d'évaluation majeur, à l'instar de la règle de Haybittle-Peto. Le comité a demandé une analyse intermédiaire en novembre 2020 incluant le bras BPaLM et le groupe traitements standards. Source : [TB PRACTECAL FAQ Version1.2_final_Dec2022.pdf](#)

Figure 2 : Schéma de l'étude TB-Practecal (période 2)



Source : CSR p.22, figure 1b

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patient âgé de 15 ans ou plus (≥ 18 ans en Ouzbékistan et en Biélorussie), quel que soit son statut VIH ;
- Test microbiologique (moléculaire ou phénotypique) confirmant la présence de *M. tuberculosis* dans les expectorations ;
- Résistant au moins à la rifampicine par un test de sensibilité aux médicaments, moléculaire ou phénotypique.

L'un des critères de non-inclusion portait sur ayant un ou plusieurs facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc (à l'exclusion de l'âge et du sexe) ou autres facteurs de risque non corrigés pour les torsades de pointes. Pour plus de précisions, se référer au tableau disponible en annexe (Tableau annexe 3).

Traitements reçus

Il est important de distinguer les deux périodes de l'étude clinique TB-Practecal :

- Période 1 : les patients ont été randomisés à un ratio de 1:1:1:1 (blocs variables) et stratifiés par site d'essai pour recevoir le traitement standard local pendant 36 à 80 semaines ou un des trois traitements à l'étude par voie orale uniquement pendant 24 semaines ;
- Période 2 : les patients ont été randomisés à un ratio de 1:1 pour recevoir le traitement standard ou le schéma thérapeutique sélectionné parmi les trois qui ont été évalués pendant la période 1.

Un total de 552 patients a été randomisé pour recevoir :

- Groupe schéma thérapeutique BPaLM : bédaquiline (B) + prêtomanide (Pa) + linézolide (L) + moxifloxacine (M) : $n = 151/552$ patients (27 %) ;
- Groupe schéma thérapeutique BPaLC : B + Pa + L + clofazimine (C) : $n = 126/552$ (23 %) ;
- Groupe schéma thérapeutique BPaL : B + Pa + L : $n = 123/552$ (22 %) ;
- Traitements standards : $n = 152/552$ (28 %).

Tableau 5 : Schémas thérapeutiques administrés dans l'étude clinique TP-Practecal

Traitements reçus	Posologies
– Schéma thérapeutique 1 (BPALM) : bédaquiline (B) + prétomanide (Pa) + linézolide (L) + moxifloxacine (M) pendant 24 semaines – Schéma thérapeutique 2 (BPALC) : B + Pa + L + clofazimine (C) pendant 24 semaines – Schéma thérapeutique 3 (BPAL) : B + Pa + L pendant 24 semaines – Traitements standards²² : traitement standard approuvé localement, aussi conforme que possible aux recommandations de l'OMS pour le traitement de la TB multirésistante ou ultrarésistante d'une durée de 36-44 à 72-96 semaines	– B : 400 mg 1 fois par jour pendant les 2 premières semaines, puis 200 mg 3 fois par semaine pendant 22 semaines – Pa : 200 mg 1 fois par jour – L : 600 mg par jour pendant 16 semaines puis 300 mg par jour pendant les 8 semaines restantes ou moins longtemps si le traitement était moyennement toléré. Les Investigateurs pouvaient réduire la dose de L à 300 mg par jour avant la semaine 16 en cas de toxicité (par exemple, myélotoxicité). – M : 400 mg une fois par jour – C : 50 mg (<33 kg) ou 100 mg (>33 kg)

Trois analyses ont été effectuées selon le plan d'analyse statistique :

- deux initialement prévues :
 - Analyse statistique n°1 : réalisée à la fin de la période 1 lorsque les 240 patients sélectionnés avaient eu au moins 12 semaines de suivi ; effectuée uniquement pour les groupes expérimentaux.
 - Analyse statistique n°3 : analyse finale réalisée à la fin du suivi de tous les patients ;
- une analyse non planifiée initialement
 - Analyse statistique n°2 : réalisée après le recrutement du dernier patient). ; le 19 février 2021, le comité de surveillance et suivi des données de l'essai a remis une recommandation écrite au comité de pilotage de l'essai afin de mettre fin prématurément au recrutement en raison de l'efficacité supérieure du bras Practecal 1 (c'est-à-dire le schéma BPALM de 24 semaines comprenant de la bédaquiline, du prétomanide, du linézolide et de la moxifloxacine) par rapport au groupe témoin (le traitement standard localement accepté (SOC)).

Population de l'étude

Population d'analyse

La population en intention de traiter modifiée (**ITTm**) incluait tous les patients ayant reçu un numéro de randomisation, au moins une dose des médicaments à l'étude et répondant à certains critères (cf. Tableau).

La population en intention de traiter modifiée excluant les changements de groupe (**ITTm excl.**) était définie comme la population d'analyse ITTm avec une exclusion supplémentaire : patients passés du groupe traitements standards au groupe BPALM après l'arrêt du recrutement le 18 mars 2021.

Les patients des 2 types de populations ITTm ont été analysés en fonction du groupe de traitement auquel ils étaient affectés.

La population d'analyse per protocole (**PP**) était définie comme la population ITTm avec des exclusions supplémentaires : i) patients n'ayant pas terminé le traitement conformément au protocole, sauf en cas d'échec du traitement ou de décès ; ii) patients ayant prématurément interrompu le traitement pour

²² Les investigateurs pouvaient utiliser soit un traitement individualisé guidé par un algorithme, soit des traitements standardisés plus courts. Les traitements individualisés comprenaient 4 à 7 médicaments, dont une quinolone de dernière génération (moxifloxacine [M] ou lévofloxacine [Lfx]), un injectable de deuxième intention (capréomycine [Cm] ou kanamycine [Km] ou amikacine [Am]), le pyrazinamide [Z] et 2 agents parmi prothionamide [Pto]/éthionamide [Eto], cyclosérine [Cs]/térizidone [Trd], linézolide [L] ou clofazimine [C]. D'autres médicaments tels que l'éthambutol, l'isoniazide à forte dose, la bédaquiline [B], le délamanide, l'acide para-aminosalicylique [PAS], l'imipénem/la cilastatine et le méropénem pouvaient également être utilisés. Suite à la mise à jour des lignes directrices de l'OMS en 2019 (ou plus tôt comme recommandé en Afrique du Sud), des schémas thérapeutiques entièrement oraux devaient être privilégiés.

cause de non-respect d'au moins un des critères d'inclusion et d'exclusion ; (iii) patients passés du groupe « traitements standards » au groupe BPaLM après l'arrêt du recrutement le 18 mars 2021, suite à l'acceptation, par le comité de pilotage de l'étude, de la recommandation du comité de surveillance et de suivi des données.

A noter que les effectifs entre la population ITT, mITT et PP diffèrent fortement. Au sein de la population d'analyse ITTm (ITTm excl. pour le groupe traitements standards), 81 patients n'ont pas terminé le traitement en raison d'un arrêt précoce du traitement ou d'un retrait du consentement ; la majorité (n = 50 [62 %]) était dans le groupe témoin « traitements standards ». Moins de patients ont arrêté le traitement de façon précoce (n = 29 [36 %]) ou par retrait de consentement (n = 2 [2 %]) dans les 3 groupes expérimentaux ayant reçu un traitement associant prétémanide, bédaquiline et linézolide (+/- moxifloxacine ou clofazimine). Pour plus de précisions, se référer à la Figure 3 en annexe.

Caractéristiques de la population

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 3 groupes expérimentaux de la période 1 de l'étude clinique (Tableau 6).

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques de la population de la période 1 (population en ITTm)

	BPaLM (N=52)	BPaL (N=51)	BPaLC (N=52)
Age moyen (intervalle) — ans	35 (18 à 61)	37 (18 à 62)	32 (20 à 63)
Sexe masculin — n (%)	30 (57,7 %)	29 (56,9 %)	31 (59,6 %)
IMC moyen (intervalle) *	20,4 (15,6 à 31,2)	20,57 (13,4 à 29,8)	20,2 (13,2 à 37,6)
VIH positif — n (%)	12 (23,1%)	10 (19,6%)	12 (23,1%)

Abréviations : IMC, indice de masse corporelle ; ITTm, intention de traiter modifiée ; VIH, virus de l'immunodéficience humaine

Source : CSR p.59, table 12

Les principales caractéristiques de la population entre les groupes sont globalement similaires. Les principales caractéristiques de la population en période 2 sont décrites dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Caractéristiques démographiques de la population totale à l'inclusion (population en ITTm) par schéma thérapeutique de la période 2

	Traitements standards (N=143)	BPaLM (N=138)	BPaL (N=111)	BPaLC (N=115)
Age médian (EI) — ans (min-max)	37 (18 à 71)	35 (17 à 71)	34 (15 à 72)	32 (19 à 67)
Sexe masculin — n (%)	89 (62 %)	77 (56 %)	57 (51 %)	76 (66 %)
IMC médian (EI) ‡	19,9 (17,5 à 22,8)	19,7 (17,7 à 22,7)	20,0 (18,1 à 22,5)	19,4 (17,6 à 22,1)
VIH positif — n (%)	39 (27,3 %)	34 (24,6 %)	36 (32,4 %)	31 (27,0 %)
Nombre médian de cellules CD4/ μ L (EI)	250 (143 à 445) DM = 2	330 (223 à 547) DM = 2	383 (161 à 550) DM = 1	297 (115 à 511) DM = 1
Frottis positif — n (%)	94 (65,7 %)	86 (62,3 %)	73 (65,8 %)	79 (68,7 %)
Présence de cavités sur la radio thoracique — n (%)	90 (62,9 %)	76 (55,1 %)	68 (61,3 %)	74 (64,4 %)
Résistance aux fluoroquinolones — n (%)	32 (25,2 %) DM = 16	32 (25,8 %) DM = 14	25 (25,5 %) DM = 13	22 (20,2 %) DM = 6
Résistance à la bédaquiline — n (%)	1 (0,8 %) DM = 18	1 (0,9 %) DM = 21	1 (1,1 %) DM = 17	2 (1,9 %) DM = 8

Culture de base positive en milieu liquide — n (%)	127 (88,8 %)	120 (87,0 %)	96 (86,5 %)	107 (93,0 %)
Traitement précédent pour TB MR — n (%)	13 (9,1 %)	18 (13,0 %)	16 (14,4 %)	12 (10,4 %)

Source : CSR P.61, table 13c (modified)

Critères de jugement

Concernant la période 1, aucune comparaison avec le schéma thérapeutique « traitements standards » n'a été prévue, les résultats sont à visée descriptive uniquement.

Concernant la période 2, une analyse de non-infériorité afin d'évaluer l'efficacité a été prévue au protocole. Il a été fait le choix de considérer un risque alpha de 1,7 %, au regard du design adaptatif de l'étude clinique et de la multiplicité des comparaisons (3 schémas thérapeutiques)²³.

Les critères de jugement principaux pour les périodes 1 et 2 étaient les suivants :

- **Période 1 :**
 - Efficacité : Pourcentage de patients avec une conversion de culture en milieu liquide 8 semaines après la randomisation ;
 - Sécurité : Pourcentage de patients dont le traitement a été interrompu pour quelque raison que ce soit et décès 8 semaines après la randomisation.
- **Période 2 :**
 - Pourcentage de patients présentant un résultat défavorable (échec du traitement, décès, arrêt du traitement, récurrence, perte de suivi) à 72 semaines après la randomisation (critère composite).

L'analyse principale de ce critère de jugement concerne uniquement le schéma thérapeutique BPALM par rapport aux traitements standards.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis. Toutefois, le pourcentage de patients présentant un résultat défavorable (échec du traitement, décès, arrêt du traitement, récurrence, perte de suivi) à 108 semaines après la randomisation disposant d'un suivi plus long est décrit.

Résultats sur le critère de jugement principal

➔ Critère de jugement principal, (période 1, à visée descriptive)

Concernant la période 1, aucune comparaison avec le schéma thérapeutique « traitements standards » n'a été prévue. Les résultats sont à visée descriptive uniquement.

- Pourcentage de patients avec une conversion de culture en milieu liquide 8 semaines après la randomisation (Tableau 8).

²³ Selon le plan d'analyse statistiques, les valeurs de p de non-infériorité seront calculées sur la base d'une marge de non-infériorité (delta) de 12 %. Si la non-infériorité d'un traitement expérimental est démontrée, les valeurs de p de supériorité seront également calculées.

Tableau 8 : Pourcentage de patients avec une conversion de culture en milieu liquide 8 semaines après la randomisation (période 1)

Résultat	Traitements standards	BPaLM	BPaL	BPaLC
n/N (%)	NA	37/48 (77,1 %)	21/46 (45,7 %)	33/49 (67,3 %)
IC à 85%	NA	[66,4-85,6]	[34,4-57,3]	[56,2-77,2]

Abréviations : IC, indice de confiance ; n ou N, nombre de patients ; NA, non applicable

➔ Critère de jugement principal, (période 2)

- Pourcentage de patients présentant un résultat défavorable (échec du traitement, décès, arrêt du traitement, récurrence, perte de suivi) 72 semaines après la randomisation (soit 48 semaines après la fin du traitement pour les traitements expérimentaux (Tableau 9).

Tableau 9 : Pourcentage de patients présentant un résultat défavorable (échec du traitement, décès, arrêt du traitement, récurrence, perte de suivi) 72 semaines après la randomisation (population mITT et PP)

	Traitements standards	BPaLM	BPaL (post-hoc)	BPaLC (post-hoc)
Population d'analyse ITTm *	137 (mITT exl)	138	111	115
Résultat favorable — n (%)	81 (59,1 %)	121 (88,3 %)	96 (86,5 %)	88 (76,5 %)
Résultat défavorable — n (%)	56 (40,9 %)	16 (11,7 %)	15 (13,5 %)	27 (23,5 %)
Non évaluable — n	0	1	0	0
Différence de risque non ajustée [IC à 95% ou 96,6%] †		-29,2 % [-39,8 ; -18,6]	-27,4 % [-37,8 ; -17,0]	-17,4 % [-28,7 ; -6,1]
p non-infériorité (marge 12%)		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
p supériorité		p<0,0001	p<0,0001	p=0,003
Risque relatif non ajusté [IC à 95% ou 96,6%] †		0,29 [0,17 à 0,49]	0,33 [0,20 à 0,55]	0,57 [0,39 à 0,85]
Décès — n (%)	5 (3,7 %)	0 (0 %)	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)
Arrêt précoce — n (%)	39 (28,5 %)	11 (8 %)	8 (7,2 %)	10 (8,7 %)
Échec du traitement — n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,9 %)
Perdu de vue à 72 semaines — n (%)	1 (0,7 %)	4 (2,9 %)	0 (0 %)	9 (7,8 %)
Perdu de vue — n	1	1	0	6
Retrait du consentement — n	0	3	0	3
Rechute — n (%)	0 (0 %)	1 (0,7 %)	3 (2,7 %)	5 (4,4 %)
Population d'analyse PP	83	125	99	103
Résultat favorable — n (%)	77 (92,8%)	120 (96,0%)	95 (96,0%)	87 (84,5%)
Résultat défavorable — n (%)	6 (7,2%)	5 (4,0%)	4 (4,0%)	16 (15,5%)
Non évaluable — n	0	0	0	0
Différence de risque non ajustée [IC à 95% ou 96,5%] †		-3,2 % [-10,3 à 3,9]	-3,2 % [-10,0 à 3,6]	8,3 % [-0,1 à 17,2]
p non-infériorité (marge 12%)		p<0,0001	p<0,0001	p=0,21
p supériorité		p=0,24	p=0,27	-
Risque relatif non ajusté [IC à 95% ou 96,5%] †		0,55 [0,16 à 1,93]	0,56 [0,16 à 1,91]	2,15 [0,88 à 5,25]

Abréviations : IC, indice de confiance ; ITTm, intention de traiter modifiée ; PP, per protocole

* Population ITTm excl. (ITTm excluant les patients ayant changé de groupe) pour le groupe traitements standards
† IC à 96,5% pour les groupes traitements standards et BPaLM (analyse principale) et à 95% pour les groupes BPaL et BPaLC (analyse post-hoc)

A 72 semaines après la randomisation, le schéma thérapeutique BPaLM était non-inférieur aux traitements standards : différence de risque non ajustée de -29,2 points de pourcentage [IC à 96,5 % : [-39,8 à -18,6] p non-infériorité<0,0001 pour la population ITTm et -3,2 points de pourcentage [IC à 96,5% : [-10,3 à 3,9] p non-infériorité<0,0001 pour la population PP.

Il est rappelé que les résultats pour les schémas thérapeutiques BPaL et BPaLC sont issus d'une analyse post-hoc, et sont ainsi décrits à titre descriptif uniquement.

Résultats sur les critères de jugement secondaire sans gestion du risque alpha

Les résultats du critère de jugement principal sont disponibles avec un suivi plus long, à savoir à 108 semaines après la randomisation. Pour l'analyse secondaire, les résultats ont été ajustés sur le pays, le statut VIH, le statut de fumeur, le statut SARS-CoV-2 et une variable de sévérité de la maladie.

À 108 semaines après la randomisation, 64 (47%) des 137 patients du groupe traitements standards et 19 (14%) des 138 patients du groupe BPaL avaient un résultat défavorable (population ITTm ; ITTm excl. pour le groupe traitements standards) (Tableau 10).

Tableau 10 : Résultats du critère de jugement secondaire de l'étude TB-Practecal - 108 semaines après randomisation

	Traitements standards	BPaLM	BPaL	BPaLC
Population d'analyse ITTm *	137	138	111	115
Résultat favorable — n (%)	73 (53,3%)	118 (86,1%)	87 (78,4%)	87 (75,7%)
Résultat défavorable — n (%)	64 (46,7%)	19 (13,9%)	24 (21,6%)	28 (24,4%)
Non évaluable — n	0	1	0	0
Différence de risque non ajustée [IC à 95%]		-32,8% [-43,0 ; -22,7]	-25,1% [-36,4 ; -13,8]	-22,4% [-33,8 ; -10,9]
Différence de risque ajustée [IC à 95%]		-32,8% [-42,6 ; -22,9]	-23,8% [-34,9 ; -12,6]	-21,4% [-32,5 ; -10,4]
Décès — n (%)	9 (6,6%)	0 (0%)	2 (1,8%)	2 (1,7%)
Arrêt précoce — n (%)	51 (37,2%)	12 (8,8%)	11 (9,9%)	11 (9,6%)
Échec du traitement — n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Perdu de vue à 108 semaines — n (%)	6 (4,4%)	6 (4,4%)	7 (6,3%)	10 (8,7%)
Perdu de vue — n	4	3	5	7
Retrait du consentement — n	2	3	2	3
Rechute — n (%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	4 (3,6%)	5 (4,4%)
Encore sous traitement à 108 semaines — n	0	0	0	0
Population d'analyse PP	83	125	99	103
Résultat favorable — n (%)	70 (84,3%)	118 (94,4%)	86 (86,9%)	86 (83,5%)
Résultat défavorable — n (%)	13 (15,7%)	7 (5,6%)	13 (13,1%)	17 (16,5%)
Non évaluable — n	0	0	0	0

Différence de risque non ajustée [IC à 95%]		-10,1% [-18,9 ; -1,3]	-2,5% [-12,8 ; -7,7]	0,8% [-9,8 ; -11,5]
Différence de risque ajustée [IC à 95%]		-9,7% [-18,3 ; -1,2]	-2,3% [-11,9 ; 7,4]	1,7% [-8,5 ; 12,0]

Abréviations : IC, indice de confiance ; ITTm, intention de traiter modifiée ; PP, per protocole

* Population ITTm excl. (ITTm excluant les patients ayant changé de groupe) pour le groupe traitements standards

Source : CSR p.67, table 25 and 26 (pour les traitements standards et schéma thérapeutique BPALM)

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude TB-Practecal-PRO, une étude fille de l'étude TB-Practecal destinée à analyser la qualité de vie générale et la qualité de vie spécifique à la maladie des patients à l'étude, et de la comparer à celle de témoins sains locaux appariés. A ce jour, les résultats exploratoires sont uniquement rapportés dans une publication en cours de soumission.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

3.3.1.1 Etude clinique Nix-TB

L'analyse du profil de tolérance a porté sur la population de tolérance équivalente à la population d'analyse ITT. Au total, 109 patients ont été inclus dans l'étude et étaient répartis en un seul bras : 7 ont quitté l'étude avant l'évaluation du critère principal (dont 6 (4,2 %) sont décédés), 2 patients (1,4 %) ont quitté l'étude après la fin du traitement (dont 1 patient décédé). Dans l'ensemble, 100 patients (69,9%) ont terminé la période de suivi de 6 mois et 98 patients (68,5 %) ont terminé la période de suivi de 24 mois

L'ensemble des patients (n = 109) a présenté au moins un événement indésirable (EI) survenu pendant le traitement au cours de l'essai avec 6 patients (5,5 %) décédés à cause d'un EI. La plupart des patients ont présenté au moins un EI lié au traitement (n = 108 [99,1%] ; 706 EIs) et un EI d'intérêt particulier (n = 107 [98,2%] ; 315 EIs).

Des événements indésirables graves (36 événements), dont le décès, ont été signalés chez 19 patients (17,4 %), dont 10 patients (9,2 %) d'entre eux ont présenté des événements indésirables graves (12 EIG) considérés comme liés au traitement selon l'investigateur (effets qui pouvaient être liés à l'un des 3 médicaments du protocole).

Des EIs graves ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 3/4 ; (126 EI) ont été rapportés chez 62 patients (56,9 %) pendant l'étude.

65 EIs hépatiques ont été signalés chez 42 patients (38,5 %), dont 36 patients (33 %) ont présenté des EIs hépatiques (55 EIs) considérés par l'investigateur comme liés au médicament (liés au schéma thérapeutique). Un EI hépatique grave a été signalé chez 1 patient (0,9 %).

En ce qui concerne le statut VIH, une proportion plus élevée de patients séropositifs que de patients séronégatifs présentaient un EI de grade 3 et/ou 4 (62,5 % des patients séropositifs contre 50,9 % des patients séronégatifs), des EIs hépatiques (46,4 % des patients séropositifs contre 30,2 % des patients séronégatifs) et des EIs hépatiques liés aux médicaments (41,1 % des patients séropositifs contre 24,5 % des patients séronégatifs).

En ce qui concerne l'administration de linézolide, une proportion plus importante de patients traités par linézolide 600 mg deux fois par jour que sous traitement par 1 200 mg en une seule fois a rapporté respectivement un EI grave (29,5 % contre 9,2 % respectivement), un EI grave ayant entraîné l'interruption du traitement (52,3 % contre 32,3 %) et un EI grave lié au traitement (15,9 % contre 4,6 %).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient :

- Neuropathie sensorielle périphérique avec (n = 76 patients [69,7 %]), majoritairement présente dans le bras de patient ayant reçu 1 200 mg de linézolide par jour, en une prise (n = 53 patients soit 81,5 %) ;
- Nausées et vomissements avec respectivement n = 40 patients [36,7 %] et n = 37 patients [33,9 %] ;
- Anémie, n = 40 patients [36,7 %]. La myélosuppression est un événement indésirable connu du linézolide.

Décès

8 patients (7,3 %) sont décédés au cours de l'étude, dont 6 (5,5 %) en raison d'un événement indésirable grave et 2 patients sont décédés au cours de la période de suivi.

Parmi les événements indésirables graves signalés comme fatal, l'hémorragie gastro-intestinale haute, la pancréatite hémorragique aiguë et la défaillance multiviscérale considérées comme possiblement liées au traitement de l'essai ont été rapportées.

Hépatotoxicité

42 patients (38,5 %) ont présenté au moins un événement indésirable hépatique au cours de l'essai. Les événements indésirables hépatiques étaient répartis de la manière suivante :

- Augmentation des gamma-GT chez 20 (18,3 %) patients ;
- Augmentation des transaminases chez 12 (11,0 %) patients ;

Tous les autres événements indésirables hépatiques ont été signalés par 10 patients ou moins.

3.3.1.2 Etude clinique ZeNix

Parmi les 181 patients de la population de tolérance, 156 patients (86,2 %) ont présenté au moins un événement indésirable ; les pourcentages étaient similaires dans tous les groupes de traitement. Un patient (0,6 %) est décédé, lié à un EI (groupe 1200 mg sur 9 semaines ; insuffisance cardiaque aiguë à la suite d'une surdose de méthadone et n'a pas été considéré comme lié au traitement).

Au total, 740 EI ont été rapportés chez 156 patients (86,2 %) dans la population de la tolérance. Les groupes de traitement étaient comparables en ce qui concerne le nombre de patients présentant au moins 1 EI.

Plus de la moitié des patients (n = 116 [64,1%]) a signalé au moins un EI considéré par l'investigateur comme étant lié au traitement expérimental.

Le groupe 1 200 mg sur 9 semaines a enregistré le plus de patients ayant présenté au moins 1 EI en nombre et en pourcentage (n = 41 [89,1%]). Il est suivi du groupe 1200 mg sur 26 semaines (n = 40 [88,9%]), puis du groupe 600 mg sur 26 semaines (n = 39 [86,7%]) et enfin du groupe 600 mg sur 9 semaines (n = 36 [80%]).

Les groupes de linézolide à 1200 mg ont été marqués par un pourcentage plus élevé de patients ayant nécessité une modification de la dose (réduction, interruption ou arrêt) de linézolide et comptaient également le plus grand nombre de patients ayant présenté au moins 1 EI ayant conduit à l'arrêt, à l'interruption ou à la réduction du linézolide.

Les événements indésirables liés au traitement en lien avec la neuropathie périphérique étaient plus fréquents dans le groupe de linézolide à 1200 mg pendant 26 semaines (37,8%) que dans les autres groupes (groupe de 600 mg sur 26 semaines : 24,4%, groupe de 1200 mg sur 9 semaines : 23,9% et

groupe de 600 mg sur 9 semaines : 13,3%). Aucun événement indésirable de neuropathie périphérique de grade 3 ou 4 n'a été signalé.

La myélosuppression semblait être associée à des doses de linézolide plus élevées, et pour la dose de 1200 mg à une durée de traitement plus longue par linézolide (soit 26 semaines). La majorité (82,4 %) des événements indésirables liés à la myélosuppression étaient légers ou modérés.

4 patients (2,2 %) ont présenté une neuropathie optique résolutive et ils étaient tous dans le groupe linézolide à 1200 mg pendant 26 semaines.

47 patients (26%) ont présenté un total de 66 événements indésirables hépatiques (PT, Troubles hépatiques) les pourcentages étant similaires dans tous les groupes de traitement (de 24,4 % à 26,7 %). 3 patients (1,7%) ont signalé des événements indésirables hépatiques graves : 1 participant dans chacun des groupes 1200 mg sur 9 semaines, 600 mg sur 26 semaines et 600 mg sur 9 semaines.

Des Els graves ont été rapportés chez 11 patients (6,1 %) ; 4 patients (8,7 %) faisaient partie du groupe 1 200 mg sur 9 semaines, 3 patients (6,7 %) chacun faisaient partie des groupes 1200 mg sur 26 semaines et 600 mg sur 9 semaines, et 1 participant (2,2 %) faisait partie du groupe 600 mg sur 26 semaines.

Au total, 1 participant (0,6 %) a présenté 2 EI ayant entraîné le décès. Les EI comprenaient une toxicité à divers agents et un œdème cérébral et a été jugé non lié au traitement de l'étude.

Els liés au linézolide

300 Els rapportés chez 102 patients (56,4 %) ont été considérés par l'investigateur comme étant liés au linézolide. L'incidence variait de 48,9 % dans le groupe de 600 mg pendant 9 semaines à 64,4 % dans le groupe de 1 200 mg pendant 26 semaines. Les Els les plus courants (≥ 5 % de l'ensemble des patients) considérés comme liés au linézolide étaient : la neuropathie sensorielle périphérique (11%), la neutropénie (7,7 %), l'augmentation des enzymes hépatiques (7,2 %), l'hypoesthésie (7,2 %), l'anémie (6,6 %), les paresthésies (5,5%) et les nausées (5 %). Les événements indésirables étaient conformes au profil de tolérance connu du linézolide.

Els liés à la bédaquiline

247 Els rapportés chez 97 patients (53,6 %) ont été considérés par l'investigateur comme étant liés à la bédaquiline. L'incidence était proche dans tous les groupes de traitement. Les événements indésirables signalés correspondaient au profil de tolérance connu de la bédaquiline.

Els liés au prétomanide

221 Els rapportés chez 88 patients (48,6 %) ont été considérés par l'investigateur comme étant liés au prétomanide. L'incidence était proche dans tous les groupes de traitement. Les événements indésirables étaient cohérents avec le profil de tolérance connu du prétomanide.

Le Tableau 11 présente l'incidence des Els lié au prétomanide dans la population de sécurité.

Tableau 11 : Incidence des Els lié au prétémanide dans la population de tolérance

Système Classe Organe (SOC)	Linézolide 1200 mg 26 sem. (N=45) n (%)	Linézolide 1200 mg 9 sem. (N=46) n (%)	Linézolide 600 mg 26 sem. (N=45) n (%)	Linézolide 600 mg 9 sem. (N=45) n (%)	Total (N=181) n (%)
Nombre total de Els	54	67	52	48	221
Nombre de patients avec au moins 1 EI lié au Prétémanide	21 (46,7%)	24 (52,2 %)	22 (48,9 %)	21 (46,7 %)	88 (48,6 %)
Affections hématologiques et du système lymphatique	3 (6,7 %)	3 (6,5 %)	3 (6,7 %)	3 (6,7 %)	12 (6,6 %)
Affections cardiaques	0	3 (6,5 %)	3 (6,7 %)	1 (2,2 %)	7 (3,9 %)
Affections oculaires	1 (2,2 %)	0	3 (6,7 %)	0	4 (2,2 %)
Affections gastro-intestinales	5 (11,1 %)	8 (17,4 %)	3 (6,7 %)	5 (11,1 %)	21 (11,6 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	0	1 (2,2 %)	0	1 (2,2 %)	2 (1,1 %)
Affections hépatobiliaires	2 (4,4 %)	1 (2,2 %)	0	1 (2,2 %)	4 (2,2 %)
Infections et infestations	0	1 (2,2 %)	1 (2,2 %)	2 (4,4 %)	4 (2,2 %)
Investigations	9 (20,0 %)	12 (26,1 %)	9 (20,0 %)	12 (26,7 %)	42 (23,2 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1 (2,2 %)	4 (8,7 %)	4 (8,9 %)	1 (2,2 %)	10 (5,5 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	0	0	3 (6,7 %)	0	3 (1,7 %)
Affections neurologiques	4 (8,9 %)	3 (6,5 %)	1 (2,2 %)	3 (6,7 %)	11 (6,1 %)
Affections psychiatriques	0	2 (4,4 %)	0	0	2 (1,1 %)
Affections du rein et des voies urinaires	0	0	1 (2,2 %)	1 (2,2 %)	2 (1,1 %)
Affections des organes de reproduction et du sein	1 (2,2 %)	0	0	0	1 (0,6 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	6 (13,3 %)	7 (15,2 %)	8 (17,8 %)	7 (15,6 %)	28 (15,5 %)
Affections vasculaires	0	0	2 (4,4 %)	2 (4,4 %)	4 (2,2 %)

Source : CSR p.357, Table 14.3.1.6.3 Els de grade 3/4

45 patients (24,9 %) ont rapporté au moins un EI de grade 3/4 (62 Els).

Tableau 12 : Incidence des EI de grade 3/4 EI dans la population de tolérance ayant une occurrence ≥1%

Système Classe Organe (SOC)	Linézolide 1200 mg 26 sem. (N=45) n (%)	Linézolide 1200 mg 9 sem. (N=46) n (%)	Linézolide 600 mg 26 sem. (N=45) n (%)	Linézolide 600 mg 9 sem. (N=45) n (%)	Total (N=181) n (%)
Nombre total de d'EI de grade 3 ou 4	17	16	10	19	62
Nombre de patients ayant au moins un EI de grade 3 ou 4	14 (31,1 %)	11 (23,9 %)	9 (20,0 %)	11 (24,4 %)	45 (24,9 %)
Affections hématologiques et du système lymphatique	1 (2,2 %)	2 (4,4 %)	1 (2,2 %)	3 (6,7 %)	7 (3,9 %)

Neutropénie	0	2 (4,4 %)	1 (2,2 %)	2 (4,4 %)	5 (2,8 %)
Affections hépatobiliaires	1 (2,2 %)	1 (2,2 %)	0	1 (2,2 %)	3 (1,7 %)
Lésions hépatique liée au traitement	0	1 (2,2 %)	0	1 (2,2 %)	1 (2,2 %)
Investigations	6 (13,3 %)	6 (13,0 %)	5 (11,1 %)	6 (13,3 %)	23 (12,7 %)
Augmentation du taux de créatine phosphokinase dans le sang	1 (2,2 %)	0	1 (2,2 %)	1 (2,2 %)	3 (1,7 %)
Augmentation des enzymes hépatiques	3 (6,7 %)	3 (6,5 %)	1 (2,2 %)	1 (2,2 %)	8 (4,4 %)
Augmentation lipase	2 (4,4 %)	0	0	1 (2,2 %)	3 (1,7 %)
Augmentations transaminases	1 (2,2 %)	2 (4,4 %)	3 (6,7 %)	3 (6,7 %)	9 (5,0 %)

Source : CSR p.124, table 31

El graves

3 patients ont présenté des Els graves liés au linézolide : 1 neuropathie optique et 1 névrite optique dans le groupe 1200 mg sur 26 semaines, et 1 lésion hépatique induite dans le groupe 1200 mg sur 9 semaines.

2 patients ont présenté des Els graves liés à la bédaquiline : 1 lésion hépatique induite dans le groupe 1200 mg sur 9 semaines et 1 dans le groupe 600 mg sur 9 semaines.

2 patients ont présenté des Els graves liés au prétomanide : 1 lésion hépatique induite dans le groupe 1200 mg sur 9 semaines et 1 dans le groupe 600 mg sur 9 semaines.

3.3.1.3 Etude clinique TB-Practecal

➔ Période 1 (population ITT)

- Patients ayant interrompu le traitement quelle qu'en soit la raison et décédés 8 semaines après la randomisation : 5 patients sur 51 (9,8 %) ont interrompu le traitement ou sont décédés 8 semaines après la randomisation dans le groupe avec le schéma thérapeutique BPaL, 4 (7,7 %) dans le groupe avec le schéma thérapeutique BPaLM et enfin 3 (5,8 %) dans le groupe avec le schéma thérapeutique BPaLC ;
- Pourcentage de patients présentant dans les 8 semaines suivant la randomisation :
 - un allongement de l'intervalle QT de grade 3 ou plus : aucun patient (0 %) quel que soit le schéma thérapeutique expérimental ;
 - au moins un événement indésirable grave (EIG) : 2 patients (3,4 %) avec le schéma thérapeutique BPaL, 3 (5,0 %) dans le groupe avec le schéma thérapeutique BPaLM et enfin 2 (3,3 %) dans le groupe avec le schéma thérapeutique BPaLC ;
 - au moins un nouvel EI de grade 3 ou plus : 6 patients (10,2 %) avec le schéma thérapeutique BPaL, 5 (8,3 %) dans le groupe avec le schéma thérapeutique BPaLM et enfin 7 (11,7 %) dans le groupe avec le schéma thérapeutique BPaLC.

→ Période 2 (population ITT)

Tableau 13 : Incidence des EI de grade ≥ 3 ou EIG à 72 semaines dans la population de sécurité – période 2

	Traitements standards	BPaLM	BPaL	BPaLC
Population	151	151	122	126
Nombre de patients présentant un EI de grade ≥ 3 ou EIG (n %)	72 (47,7 %)	34 (22,5 %)	29 (23,8 %)	38 (30,2 %)
Nombre d'événements	121	53	45	52
Événements (EIG / grade ≥ 3) après passage aux traitements standards exclus	[48/110]	[13/51]	[20/41]	[24/50]

Source : CSR p.81 table 41

Le groupe avec le schéma thérapeutique BPaLM a présenté moins d'EIG et d'EI d'au moins grade 3 que le groupe de traitements standards.

Dans la population de tolérance, 34 des 151 patients (22,5 %) du groupe avec le schéma thérapeutique BPaLM ont eu au moins un événement indésirable de grade 3 ou plus ou des événements indésirables graves dans les 72 semaines (53 événements au total), contre 72 des 151 patients (47,7 %) du groupe de traitements standards (121 événements au total).

Le Tableau 14 présente les événements de grade 3 ou plus et les EIG à 72 semaines dans les schémas thérapeutiques.

Tableau 14 : Analyse des événements de grade ≥ 3 ou EIG à 72 semaines dans la population de sécurité – période 2

	Traitements standards	BPaLM	BPaL	BPaLC	Total
Troubles hépatiques	22 (16 %)	17 (32 %)	5 (11 %)	7 (16 %)	51 (19 %)
Troubles cardiaques	19 (11 %)	2 (4 %)	0 (0 %)	4 (9 %)	25 (9 %)
Anémie	13 (11 %)	6 (11 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	21 (8 %)
Diminution de la clairance rénale de la créatinine	9 (7 %)	5 (9 %)	3 (7 %)	3 (7 %)	20 (7 %)
Augmentation de la lipase	4 (3 %)	3 (6 %)	5 (11 %)	2 (4 %)	14 (5 %)
Neutropénie	3 (2 %)	3 (6 %)	2 (4 %)	1 (2 %)	9 (3 %)
Pneumonie	2 (2 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	2 (4 %)	5 (2 %)
Insuffisance rénale aiguë	2 (2 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	0 (0 %)	4 (1 %)
Hémoptysie	2 (2 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	4 (1 %)
Diminution du nombre de lymphocytes	1 (1 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	4 (1 %)
Autre	44 (36 %)	15 (28 %)	25 (56 %)	30 (67 %)	114 (42 %)
Total	121	53	45	52	271

Source : CSR p.82 table 42

Les événements indésirables fréquents étaient notamment des troubles hépatiques (17 événements dans le groupe BPaLM contre 22 dans le groupe traitements standards), des troubles cardiaques (2 événements pour le groupe BPaLM contre 19 pour le groupe des traitements standards) et l'anémie (6 pour le groupe BPaLM contre 13 pour le groupe des traitements standards).

Lors de l'évaluation des événements indésirables sur 108 semaines, les résultats étaient similaires.

Les intervalles QT corrigés de Fridericia (QTcF) moyens à 24 semaines étaient de 425,1 ms dans le groupe BPaLM contre 440,9 ms dans le groupe de traitements standards.

Tableau 15 : Intervalles QT corrigés de Fridericia (QTcF) à 24 semaines

	Traitements standards	BPaLM	BPaL	BPaLC
N	151	151	151	151
Nombre avec un QTcF mesuré à 24 semaines	96	96	96	96
QTcF à 24 semaines	440,9	425,1	421,8	436,3
Différence moyenne (95% IC) msec		17,5 (-22,0 à -12,9)	-21,1 (-25,6 to -16,6)	-4,4 (-8,8 to -0,1)

Source : CSR p.86 table 48

A la semaine 108, 13 patients sont décédés : 2 dans le groupe BPaL (crises d'épilepsie et infection des voies respiratoires inférieures ; sans rapport avec le traitement), 2 dans le groupe BPaLC (pneumonie, et maladie chronique pulmonaire obstructive sans rapport avec le traitement), et 9 dans le groupe de traitements standards (dont 4 en rapport avec le traitement).

Le nombre de participants présentant des événements indésirables graves par Système Organe Classe (SOC) – PT MedDRA et par groupe de schémas thérapeutiques est présenté dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Incidence des EIG selon la classification MedDRA, par Preferred Term (PT) et par schémas thérapeutiques

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Traitements standards	BPaLM	BPaL	BPaLC	Total
Affections hématologiques et du système lymphatique	7	2	1	0	10
Affections cardiaques	0	0	1	0	1
Affections de l'oreille et du labyrinthe	3	0	1	0	4
Affections oculaires					
Affections gastro-intestinales	7	1	0	3	11
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5	0	1	1	7
Affections hépatobiliaires	1	0	1	1	3
Troubles du système immunitaire	1	2	1	1	5
Infections et infestations	10	2	3	11	26
Lésions, intoxications et complications d'interventions	3	1	0	0	4
Investigations	8	2	4	3	17
Troubles du métabolisme et de la nutrition	2	1	0	1	4
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1	0	1	1	3
Affections de la grossesse, de la puerpéralité et de la période périnatale	0	2	1	1	4
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	0	1	1	1	3

Affections neurologiques	2	0	1	0	3
Affections psychiatriques	4	1	2	1	8
Affections du rein et des voies urinaires	2	1	2	0	5
Affections des organes de reproduction et du sein	1	0	0	1	2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	3	1	2	3	9
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	0	1	0	0	1
Affections vasculaires	1	0	0	1	2

Source : CSR p.89 table 50

3.3.2 Données du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de DOVPRELA (prétomanide) (version 2.1 datée du 28 juin 2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 17 : Risques importants identifiés, risques importants potentiels et informations manquantes

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Toxicité testiculaire
Informations manquantes	– Utilisation pendant la grossesse

3.3.3 Données issues des rapports de pharmacovigilance (PSUR)

Le dernier PSUR disponible couvre la période du 14 août 2023 au 13 août 2024.

Les données collectées dans le PSUR n'apportent pas de nouvelle information quant à la caractérisation de ces risques. En effet, aucun signal validé n'a été évalué, classé comme indéterminé, classé comme risque nouveau ou modifié ou réfuté au cours de la période de rapport. L'examen des données reçues au cours de la période de rapport n'a pas non plus permis d'identifier de nouveau signal validé.

Le profil de sécurité de DOVPRELA (prétomanide) reste inchangé. Les deux événements indésirables importants sont l'allongement de l'intervalle QT (risque important identifié) et l'hépatotoxicité (risque important potentiel) (Tableau 18).

Tableau 18 : Récapitulatif des données collectées sur les EI graves et non graves sur la période du PSUR et en cumulatif

Système Classe Organe (SOC)	Cas spontanés, incluant les cas littérature et autorités				Etudes non interventionnelles, post-marketing et rapports issus d'autres sources sollicitées		
	Graves		Non graves		Total	Graves	
	Inter-valle	Cumula-tif	Inter-valle	Cumula-tif	Cumula-tif	Inter-valle	Cumula-tif
Affections hématologiques et du système lymphatique	6	11	1	3	14	4	6
Affections cardiaques	2	3	1	1	4	18	21
Affections de l'oreille et du labyrinthe	0	0	0	0	0	0	0

Système Classe Organe (SOC)	Cas spontanés, incluant les cas littérature et autorités				Etudes non interventionnelles, post-marketing et rapports issus d'autres sources sollicitées		
	Graves		Non graves		Total	Graves	
	Inter-valle	Cumula-tif	Inter-valle	Cumula-tif	Cumula-tif	Inter-valle	Cumula-tif
Affections oculaires	0	0	1	1	1	0	0
Affections gastro-intestinales	3	5	58	93	98	5	5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	32	43	7	9	52	3	8
Affections hépatobiliaires	6	11	0	0	11	1	4
Troubles du système immunitaire	0	0	0	0	0	0	0
Infections et infestations	2	7	2	4	11	1	3
Lésions, intoxications et complications d'interventions	1	1	5	9	10	2	2
Investigations	5	18	26	40	58	11	17
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0	1	3	9	10	0	2
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	0	0	2	4	4	0	0
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	0	0	0	0	0	4	4
Affections neurologiques	3	6	4	12	18	2	2
Grossesse, puerpéralité et pathologies périnatales	0	0	0	0	0	0	0
Affections psychiatriques	1	1	3	6	7	1	1
Affections du rein et des voies urinaires	5	6	0	2	8	1	2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	2	2	1	2	4	6	10
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	0	1	7	14	15	0	0
Situation sociale	0	0	0	0	0	0	0
Actes médicaux et chirurgicaux	0	0	0	0	0	0	0
Affections vasculaires	1	1	0	1	2	3	3

Source : PSUR

3.3.4 Données issues du résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Selon les données du RCP, les événements indésirables les plus fréquents pendant le traitement par le prétomanide en association avec la bédaquiline et le linézolide ont été les nausées, les vomissements et l'élévation des transaminases. Les patients ont présenté, respectivement, une neuropathie périphérique et une anémie, des événements indésirables connus du linézolide. Les nausées, les vomissements et l'élévation des transaminases sont des événements indésirables possibles des trois médicaments du traitement combiné. Pour plus de précisions, se référer au RCP.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Le laboratoire a fourni des données d'utilisation issues de trois études observationnelles : Oelofse et al., 2021²⁴ ; Joean et al., 2023²⁵ ; et Trauth et al., 2024²⁶.

3.4.1 Etude d'Oelofse et al

Cette étude avait pour objectif d'effectuer une analyse *post-hoc* pour comparer deux cohortes de patients atteints de TB en Afrique du Sud, traités en milieu hospitalier : la cohorte de l'étude clinique Nix-TB et une cohorte de patients atteints de TB multirésistante ou ultrarésistante (selon les définitions de l'OMS avant 2021), recrutés de façon prospective dans un registre clinique dans le cadre d'une étude observationnelle, traités par des associations thérapeutiques incluant bédaquiline et linézolide mais pas le prétomanide.

La cohorte de l'étude clinique Nix-TB ayant inclus 109 patients est décrite dans la section 3.2.1.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des 2 cohortes sont présentées dans le Tableau 19 ci-dessous.

Tableau 19 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion dans l'étude Nix-TB et la cohorte comparative

Caractéristiques*	Nix-TB N=109	Cohorte compa- rative « TB UR » N=102	P
Sexe masculin — n/N (%)	57/109 (52 %)	65/102 (64 %)	0,12
Age à l'initiation du traitement, ans — moyenne ± ET	35,6 ± 10,1	36,8 ± 11,2	0,41
Poids, kg — moyenne ± ET	56,9 ± 15,0	53,1 ± 10,0	0,03
Frottis positif au départ — n/N (%)	78/109 (72 %)	28/102 (28 %)	<0,01
VIH positif — n (%)	56/109 (51 %)	52/102 (51 %)	1,00
Nombre de cellules CD4/mm3 au départ — médiane [inter- valle]	406 [282-632]	129 [56-283]	<0,01
Durée d'exposition à un traitement de seconde ligne avant l'initiation du traitement à l'étude			0,011
Donnée non disponible	0	11	
≤8 semaines	21/109 (19%)	32/91 (35%)	
>8 semaines	88/109 (81%)	59/91 (65%)	
Prise d'un traitement incluant du linézolide — n/N (%)	109/109 (100%)	86/102 (84%)	<0,01

Abréviations : ET, écart-type ; kg, kilogramme ; n, nombre de patients présentant une caractéristique donnée ; N, nombre de patients évalués au total ; VIH, virus de l'immunodéficience humaine

* Les pourcentages ayant été arrondis, leur total peut ne pas correspondre à 100.

La cohorte comparative de 102 patients a été recrutée entre août 2013 et août 2018 dans une étude observationnelle prospective du centre de traitement de référence pour la TB ultrarésistante en Afrique

²⁴ Oelofse S, Esmail A, Diacon AH, Conradie F, Olayanju O, Ngubane N, et al. Pretomanid with bedaquiline and linezolid for drug-resistant TB: a comparison of prospective cohorts. *int j tuberc lung dis* [Internet]. 1 juin 2021 [cité 4 avr 2025];25(6):453-60. Disponible sur: <https://www.ingentaconnect.com/content/10.5588/ijtld.21.0035>

²⁵ Joean O, Trauth J, Ahrenstorf G, Kuhns M, Friesen I, Picksak G, et al. The implementation of a pretomanid-based treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis. *Deutsches Ärzteblatt in-ternational* [Internet]. 22 sept 2023 [cité 4 avr 2025]; Disponible sur: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.m2023.0172>

²⁶ Trauth J, Kantelhardt V, Usenko B, Knipper M, Kuhns M, Friesen I, et al. Bedaquiline, pretomanid and linezolid in multidrug-resistant and pre-extensively drug-resistant tuberculosis in refugees from Ukraine and Somalia in Germany. *Eur Respir J* [Internet]. mai 2024 [cité 4 avr 2025];63(5):2400303. Disponible sur: <https://publications.ersnet.org/lookup/doi/10.1183/13993003.00303-2024>

du Sud. Le schéma thérapeutique était conforme au Programme national sud-africain de lutte contre la TB. Dans cette cohorte, les patients ont reçu une médiane de 8 médicaments incluant bédaquiline (100 %), linézolide (84 % ; dose de 600 mg par jour), pyrazinamide (98 %), clofazimine (96 %), lévofloxacine (91 %), acide para-aminosalicylique (90 %) et térazidone (89 %). La durée médiane du traitement, qui devait être de 18 à 24 mois dans cette cohorte, a été de 18 mois chez les patients qui ont terminé le traitement.

Dans la comparaison globale des 2 cohortes, le pourcentage de résultats favorables était significativement meilleur chez les patients de la cohorte Nix-TB, sous traitement BPaL, que chez ceux de la cohorte comparative UR-TB ($n = 98/109$ [89,9 %] vs $n = 66/102$ [64,7 %] ; $P < 0,01$ avec un risque relatif de 1,39 [IC à 95% = 1,19 - 1,62]). Le délai de conversion de la culture était significativement plus rapide avec le traitement BPaL ($P < 0,001$). De même, le délai avant résultat défavorable et le délai avant décès étaient significativement plus longs avec le traitement BPaL ($P = 0,0023$ et $P = 0,027$, respectivement).

Les résultats de la comparaison entre les patients de la cohorte de l'étude Nix-TB ($n = 109$) et le sous-groupe de patients ($n = 86$) de la cohorte observationnelle TB UR ayant reçu de la bédaquiline et du linézolide dans le cadre de leur schéma thérapeutique étaient similaires, avec un meilleur pourcentage de résultats favorables pour la cohorte Nix-TB (89,9 % vs. 65,1 %, $P < 0,01$) et un risque relatif de 1,38 [IC à 95% = 1,17-1,63].

Dans une analyse comparant les 75 patients des 2 cohortes ayant reçu de la bédaquiline et du linézolide, **appariés individuellement à un ratio de 1:1** selon le sexe, l'âge, le poids corporel et le statut VIH au départ, le pourcentage de résultats favorables était toujours plus élevé pour les patients de la cohorte Nix-TB (89,3% vs. 64,0%, $P < 0,01$, avec un risque relatif de 1,40 [IC à 95% = 1,16-1,68], $P < 0,001$). Le résultat était similaire lorsque le statut résultant du frottis mycobactérien a été ajouté aux critères d'appariement. De même, le pourcentage de résultats favorables était meilleur chez les patients ayant ou n'ayant pas d'infection par le VIH traités par l'association BPaL en comparaison avec les patients ayant reçu un traitement sans prétomanide.

3.4.2 Etudes Joëan et al. et Trauth et al.

Compte-tenu du faible effectif de ces études ($n = 22$ patients), la portée de l'information des résultats de ces dernières est extrêmement limitée, ils ne sont pas décrits dans cet avis.

3.5 Modification du parcours de soins

DOVPRELA (prétomanide) fait partie du schéma court oral BPaLM de 6 mois préconisé par l'OMS (cf. 2.2 Prise en charge actuelle) qui avec les autres schémas de 6 à 9 mois entièrement oraux ont remplacé les anciens schémas longs de 18 à 24 mois qui comportaient des traitements par voie injectable et qui provoquaient plus d'événements indésirables.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Adulte et adolescents

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude FAST-TB « Feasibility of routine Application of Six-month Treatment regimens for multidrug/rifampicin-resistant Tuberculosis in France »	Etude initiée par un sponsor indépendant (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris), étude de cohorte observationnelle multicentrique évaluant la faisabilité de l'introduction systématique de schémas thérapeutiques à base de BPaL pour la TB MR/RR en France, dont l'objectif principal est de déterminer la faisabilité d'un traitement systématique des patients atteints de TB MR/RR au moyen de schémas thérapeutiques entièrement oraux à base de BPaL d'une durée de 6 mois chez les patients adultes et adolescents atteints de tuberculose âgés de 15 ans ou plus.	Semestre 2 2026 (provisoire)

→ Dans d'autres indications

Sans objet.

4. Discussion

L'évaluation de l'efficacité de DOVPRELA (prétomanide) dans le traitement de formes multirésistantes de tuberculose s'appuie principalement sur deux études de phase III non-comparatives (Nix-TB et ZeNix) et une étude de phase II/III comparative (TB-Practecal).

Dans l'étude Nix-TB, démarrée en 2015, les patients ont reçu un schéma BPaL. Le critère de jugement principal était l'incidence d'un échec ou d'une rechute bactériologique ou d'un échec clinique à 6 mois (26 semaines) après la fin du traitement défini comme un résultat défavorable. Au total, 11 des 109 patients (10%) de la population d'analyse en ITT ont présenté un échec ou une rechute bactériologique ou un échec clinique 6 mois après la fin du traitement.

L'étude ZeNix, démarrée en 2017, fait suite à l'étude Nix-TB, au cours de laquelle l'administration de linézolide à 1200 mg par jour a été associée à de nombreux événements indésirables. L'ensemble des patients (n = 181) a reçu la combinaison BPaL par voie orale en une fois par jour. La population de l'étude a été divisée en quatre groupes de patients selon le schéma d'administration du linézolide. Le critère de jugement principal était l'incidence d'un échec ou d'une rechute bactériologique ou d'un échec clinique à 6 mois (26 semaines) après la fin du traitement défini comme un résultat défavorable dans la population mITT. Cependant, les IC à 95% sont rapportés uniquement pour le résultat favorable. Par groupe de traitement de linézolide, le pourcentage de patients avec un résultat favorable 6 mois après la fin du traitement (population d'analyse en ITT) a varié de 82 % à 91 % (91 % IC₉₅ % = [79 ; 98] groupe linézolide 1200 mg pendant 26 semaines ; 87 % IC₉₅ % = [74 ; 95] du groupe linézolide 1200 mg pendant 9 semaines ; 91 % IC₉₅ % = [79 ; 98] du groupe linézolide 600 mg pendant 26 semaines ; 82 % IC₉₅ % = [79 ; 98] du groupe linézolide 600 mg pendant 9 semaines).

L'étude TB-Practecal a débuté avant l'étude clinique ZeNix, après obtention des résultats préliminaires de l'étude clinique Nix-TB. Elle visait à évaluer le schéma thérapeutique court entièrement oral BPaL, en association ou non avec une 4ème molécule (moxifloxacine [M] ou clofazimine [C]), chez des patients avec TB pulmonaire multirésistante, et à effectuer une comparaison avec les traitements standards.

Cette étude de phase II/III comporte deux périodes (la première correspond à la phase IIb et la seconde à la phase III). La seconde phase avait pour objectif d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des schémas thérapeutiques expérimentaux contenant de la bédaquiline et du prétomanide par rapport aux

traitements standards 72 semaines après la randomisation (étude de non-infériorité de 12 % pour l'analyse dans le protocole de l'étude clinique). Il est à noter que sur recommandation du comité de surveillance et de suivi des données, l'étude a été interrompue pour bénéfice le 18 mars 2021. A noter qu'un seul groupe expérimental a finalement été évalué, en l'occurrence BPaLM.

Le critère principal était le pourcentage de patients présentant un résultat défavorable (échec du traitement, décès, arrêt du traitement, récurrence, perte de suivi) 72 semaines après la randomisation (soit 48 semaines après la fin du traitement pour les traitements expérimentaux). A 72 semaines après la randomisation, le schéma thérapeutique BPaLM était non-inférieur aux traitements standards avec une différence de risque non ajustée de -29,2 % (IC à 96,5 % : [-39,8 ; -18,6]).

Si les études de phase III Nix-TB et ZeNix ont permis de mettre en évidence un effet favorable du prétozanide dans le traitement des formes résistantes de la tuberculose, en association avec la bédaquiline et le linézolide dans le cadre d'un schéma BPaL, celles-ci restent non-comparatives. L'étude TB-Practecal, dans sa partie 2, compare le schéma BPaLM par rapport aux traitements standards OMS qui étaient alors en vigueur et qui, pour des raisons pratiques, étaient très variables. Ces derniers, longs et source de nombreux EI, ont fait l'objet d'un arrêt précoce chez près d'un tiers des patients les recevant (n = 39/137 [28 %]) là où cela concernait un dixième des patients dans le schéma BPaLM (n = 11/138 [8 %]). Cela explique en partie les résultats différents retrouvés en termes d'efficacité du traitement entre les populations ITTm et PP. Il est à noter que, dans son plan d'analyse statistique, le laboratoire n'a pas précisé quelle population il convenait de retenir.

Les événements indésirables les plus fréquents rapportés dans les trois études étaient hépatiques et cardiaques. Les données de pharmacovigilance rapportent principalement deux événements indésirables importants sont l'allongement de l'intervalle QT (risque important identifié) et l'hépatotoxicité (risque important potentiel). En plus de ces deux risques, le PGR mentionne un risque important potentiel de toxicité testiculaire.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie, et sur le parcours de soins et de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

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

DOVPRELA (prétomanide) est une option thérapeutique de référence, pour le traitement des patients atteints d'une tuberculose pulmonaire multirésistante sensible au prétomanide. Il fait partie, en association (bédaquiline, linézolide et moxifloxacine), au schéma thérapeutique BPaLM recommandé par l'OMS. DOVPRELA (prétomanide) est utilisable chez l'adulte.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- La tuberculose multirésistante est une maladie rare en France, fréquemment mortelle. Sa prévalence est en forte augmentation dans le monde.
- DOVPRELA (prétomanide) entre dans le cadre d'un traitement curatif de la tuberculose multirésistante chez l'adulte.
- Son rapport efficacité/événements indésirables est important.
- DOVPRELA (prétomanide) 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 DOVPRELA (prétomanide), apporte une réponse au besoin médical identifié, en raison de son activité bactériologique sur les souches multirésistantes,
- d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie, et 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, de la durée du traitement), et le recours aux aminosides injectables (avec des traitement exclusivement oraux),
- d'un impact attendu sur la rupture de la chaîne de transmission de souches multirésistantes, du fait de la conversion des cultures bactériologiques,

DOVPRELA (prétomanide) 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 DOVPRELA (prétomanide) est important dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments chez les patients adultes atteints de tuberculose (TB) pulmonaire due à *Mycobacterium tuberculosis* résistant au moins à la rifampicine et à l'isoniazide, à la posologie et dans les indications de l'AMM et selon les recommandations OMS.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de DOVPRELA (prétomanide) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications de AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical important dans la tuberculose multirésistante,
- de la démonstration, dans l'essai TB-Practecal, de la non-infériorité d'un schéma thérapeutique court contenant du prêtomanide (schéma BPaLM) par rapport aux anciens schémas longs de l'OMS avec des médicaments injectables (à la semaine 72 après la randomisation, différence de risque non ajustée d'une réponse défavorable au traitement de -29,2 % (IC à 96,5 % : [-39,8; -18,6])) dans le traitement de la tuberculose multirésistante,
- des résultats des essais cliniques montrant de manière cohérente des taux de succès supérieurs à ceux des schémas historiques, avec une réduction marquée des rechutes et de la mortalité,
- du fait que le prêtomanide fait partie des options thérapeutique de référence chez l'adulte conformément aux recommandations actualisées de l'OMS,

la Commission considère que DOVPRELA (prétomanide), en association à d'autres antibiotiques, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez l'adulte atteint d'une tuberculose multirésistante.

5.5 Population cible

La population cible de DOVPRELA (prétomanide) est représentée par les patients adultes traités dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire résistante à la rifampicine (TB-RR) et multirésistante (TB-MDR). En effet, les schémas thérapeutiques (polychimiothérapies d'antibiotiques) recommandées par l'OMS sont communs aux deux formes.

Depuis 2010 et en excluant la période 2020-2022 du fait de la pandémie de COVID-19, le nombre de cas déclarés de tuberculose en France est d'environ 5000 cas/an²⁷. Parmi ces derniers, environ 1,5 % à 1,6 % sont des cas de TB-MDR soit entre 75 à 80 cas/an²⁸. Le nombre de TB-RR oscillerait entre 5 à 15 cas/an. Au total, cela représenterait une population de 80 à 95 cas/an.

Près de 30 % des patients sont résistants à la rifampicine et aux fluoroquinolones²⁹. Selon une méta-analyse de Perumal *et al.* de décembre 2023, la résistance primaire à la bédaquiline a été estimée à 2,4 % (1,7 ; 3,5)³⁰. Dans une méta-analyse plus récente de Hu & Wu *et al.* de mai 2025, la résistance acquise a été estimée à 5,5 % (1,7 ; 11)³¹. Ces résistances rendent impossibles le choix du schéma thérapeutique BPaLM.

²⁷ Santé Publique France (SPF). Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 19 mars 2024, n°6-7. 105–140 (2024).

²⁸ [Surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants – cnrmyrma.fr](#)

²⁹ OMS. Mettre fin à la tuberculose dans la Région européenne : un défi et une tâche inachevée [In-ternet]. 2023. Disponible sur: <https://www.who.int/europe/fr/news/item/24-03-2023-unfinished-business--the-challenge-of-ending-tuberculosis-in-the-european-region>

³⁰ Perumal R, Bionghi N, Nimmo C, Letsoalo M, Cummings MJ, Hopson M, Wolf A, Jubaer SA, Padayatchi N, Naidoo K, Larsen MH, O'Donnell M. Baseline and treatment-emergent bedaquiline resistance in drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2023 Dec 14;62(6):2300639. doi: 10.1183/13993003.00639-2023. PMID: 37945030; PMCID: PMC11035900.

³¹ Hu X, Wu Z, Lei J, Zhu Y, Gao J. Prevalence of bedaquiline resistance in patients with drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2025 May 12;25(1):689. doi: 10.1186/s12879-025-11067-2. PMID: 40355818; PMCID: PMC12067902.

La population cible de DOVPRELA (prétomanide) est estimée à moins d'une centaine de patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières

La Commission préconise la restriction de la prescription de DOVPRELA (prétomanide) 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).

6. Annexes

6.1 Annexe 1 : Récapitulatif des spécialités utilisées dans le traitement de la tuberculose et leurs abréviations

Tableau Annexe 1 : Récapitulatif des spécialités utilisées dans le traitement de la tuberculose et leurs abréviations

	Abréviations
Amikacine	Am
Bédaquiline	B ou Bdq
Clofazimine	C ou Cfz
Cyclosérine	Cs
Délamanide	D ou DIm
Ethambutol	E
Ethionamide	Eto
FQ	Fluoroquinolones
Isoniazide	H
Isoniazide haute dose	Hh
Imipénem/cilastine	Imp-Cln
Linézolide	L ou Lzd
Moxifloxacin	M ou Mfx
Méropénem	Mpm
Rifapentine	P ou Rpt
Acide p-aminosalicylique	PAS
Prothionamide	Pto
Rifampicine	R
Streptomycine	S
Terizidone	Trd
Pyrazinamide	Z ou PZA

6.2 Annexe 2 : Etude clinique ZeNix

Tableau Annexe 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion

Caractéristiques*	bédaquiline + prétomanide + linézolide				
	linézolide 1 200 mg, 26 sem. (N = 45)	linézolide 1 200 mg, 9 sem. (N = 46)	linézolide 600 mg, 26 sem. (N = 45)	linézolide 600 mg, 9 sem. (N = 45)	Total (N = 181)
Age médian (EI) — ans	38,0 (30,0-44,0)	33,5 (26,0-42,0)	38,0 (30,0-46,0)	36,0 (32,0-41,0)	36,0 (30,0-44,0)
Sexe masculin — n (%)	30 (67%)	30 (65%)	31 (69%)	31 (69%)	122 (67%)
Race — n (%)					

Caractéristiques*	bédaquiline + prétomanide + linézolide				
	linézolide 1 200 mg, 26 sem. (N = 45)	linézolide 1 200 mg, 9 sem. (N = 46)	linézolide 600 mg, 26 sem. (N = 45)	linézolide 600 mg, 9 sem. (N = 45)	Total (N = 181)
Noir ou afro-américain	11 (24%)	18 (39%)	21 (47%)	16 (36%)	66 (37%)
Blanc	34 (76%)	28 (61%)	24 (53%)	29 (64%)	115 (64%)
Métisse	0	0	0	0	0
Poids médian (EI)	61,0 (55,0-67,3)	58,9 (52,9-69,0)	61,5 (52,4-66,5)	64,4 (58,0-70,7)	61,2 (54,0-67,8)
IMC médian (EI)	20,3 (18,8-22,3)	21,0 (18,6-23,4)	20,9 (18,6-23,6)	20,8 (19,6-24,0)	20,8 (18,8-23,2)
VIH positif — n (%)	9 (20%)	9 (20%)	9 (20%)	9 (20%)	36 (20%)
Type de TB actuelle — n (%)					
UR	21 (47%)	18 (39%)	19 (42%)	17 (38%)	75 (41%)
Pré-UR	19 (42%)	22 (48%)	22 (49%)	22 (49%)	85 (47%)
MR AR	2 (4%)	5 (11%)	2 (4%)	3 (7%)	12 (7%)
MR IT	3 (7%)	1 (2%)	2 (4%)	3 (7%)	9 (5%)
Présence de cavités sur la radio thoracique — n (%)					
Non	18 (40%)	21 (46%)	12 (27%)	18 (40%)	69 (38%)
Unilatérale	22 (49%)	21 (46%)	20 (44%)	21 (47%)	84 (46%)
Bilatérale	5 (11%)	4 (9%)	13 (29%)	6 (13%)	28 (16%)
Score de Karnofsky — n (%) ¶					
100	1 (2%)	1 (2%)	2 (4%)	4 (9%)	8 (4%)
90	28 (62%)	30 (65%)	29 (64%)	26 (58%)	113 (62%)
80	13 (29%)	13 (28%)	10 (22%)	11 (24%)	47 (26%)
70	3 (7%)	2 (4%)	4 (9%)	4 (9%)	13 (7%)
≤ 60	0	0	0	0	0
Répartition géographique — n (%)					
Afrique du Sud	11 (24%)	18 (39%)	21 (47%)	16 (36%)	66 (36%)
Géorgie	13 (29%)	8 (17%)	5 (11%)	8 (18%)	34 (31%)
Russie	19 (42%)	16 (35%)	18 (40%)	18 (40%)	71 (65%)
Moldavie	2 (4%)	4 (9%)	1 (2%)	3 (7%)	10 (9%)

Abréviations : EI, écart interquartile ; IMC, indice de masse corporelle ; IT, intolérant au traitement ; MR, multirésistant ; AR, absence de réponse au traitement ; sem., semaine ; TB, tuberculose ; VIH, virus de l'immunodéficience humaine ; UR, ultrarésistant

* Les pourcentages ayant été arrondis, leur total peut ne pas correspondre à 100.

Le score de Karnofsky varie de 0 à 100, les scores les plus bas indiquant une incapacité plus importante.

Source : CSR, p. 76 to 81, table 11 to 15

6.3 Annexe 3 : Etude clinique TB-Practecal

Tableau Annexe 3 : Principales caractéristiques de l'étude clinique TB-Practecal

Référence	A Randomised, Controlled, Open-Label, Phase II-III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Regimens Containing Bedaquiline and Pretomanid for the Treatment of Adult Patients with Pulmonary Multidrug Resistant Tuberculosis
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02589782
Objectifs principaux de l'étude	Période 1 : Évaluer plusieurs schémas thérapeutiques contenant de la bédaquiline et du prétomanide avant de poursuivre une évaluation plus approfondie en fonction des résultats d'innocuité et d'efficacité après 8 semaines de traitement. Période 2 : Évaluer l'innocuité et l'efficacité des schémas thérapeutiques expérimentaux contenant de la bédaquiline et du prétomanide par rapport aux traitements standards 72 semaines après la randomisation.
Type de l'étude	Étude de phase II-III de non-infériorité, multicentrique, randomisée, contrôlée en ouvert Remarque : étude en ouvert mais le personnel de laboratoire et les examinateurs des électrocardiogrammes étaient en aveugle : ils ne connaissaient pas le traitement administré aux patients.
Date et durée de l'étude	Patients inclus entre le 16 janvier 2017 et le 18 mars 2021 Étude conduite dans 6 centres : 2 centres en Ouzbékistan, 1 centre en Biélorussie, 3 centres en Afrique du Sud
Principaux critères d'inclusion	Patient âgé de 15 ans ou plus (≥ 18 ans en Ouzbékistan et en Biélorussie), quel que soit son statut VIH Test microbiologique (moléculaire ou phénotypique) confirmant la présence de <i>M. tuberculosis</i> dans les expectorations Résistant au moins à la rifampicine par un test de sensibilité aux médicaments, moléculaire ou phénotypique
Principaux critères de non-inclusion	Taux d'alanine aminotransférase et taux d'aspartate aminotransférase et/ou bilirubine supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale Prise de médicaments contre-indiqués avec les médicaments de l'essai QTcF > 450 ms Un ou plusieurs facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc (à l'exclusion de l'âge et du sexe) ou autres facteurs de risque non corrigés pour le Torsades de pointes Antécédents de maladie cardiaque, d'épisodes syncopaux, d'arythmies symptomatiques ou asymptomatiques significatives (à l'exception de l'arythmie sinusale) Tout résultat d'analyse biologique correspondant à une toxicité de grade 4 Utilisation antérieure de bédaquiline et/ou de prétomanide et/ou de linézolide et/ou de delamanide pendant un ou plusieurs mois Patients non éligibles à débiter un nouveau traitement de la TB multirésistante ou ultrarésistante selon le protocole local, incluant, sans s'y limiter : – actuellement sous traitement contre la TB multirésistante depuis au moins 2 semaines (et sans échec de traitement) – adresse postale instable – perte de suivi au cours du traitement antérieur sans changement de circonstances et de motivation Méningo-encéphalite tuberculeuse, abcès cérébraux, ostéomyélite ou arthrite. Remarques : Certains traitements concomitants n'étaient pas autorisés pendant l'étude, notamment les inhibiteurs et inducteurs puissants de CYP3A4. Un traitement antirétroviral approprié était proposé aux patients infectés par le VIH.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	Non applicable

Schéma de l'étude	L'étude comportait 2 périodes : la période 1 correspondait à une étude de phase IIb et la période 2 correspondait à une étude de phase III. Les patients ont été randomisés à un ratio de 1:1:1:1 (blocs variables) et stratifiés par site d'essai pour recevoir le traitement standard local pendant 36 à 80 semaines ou un des trois traitements à l'étude par voie orale uniquement pendant 24 semaines. Ensuite, les patients ont été randomisés à un ratio de 1:1 pour recevoir le traitement standard ou le schéma thérapeutique sélectionné parmi les trois qui ont été évalués pendant la période 1. Le recrutement des patients se poursuivait dans tous les groupes pendant la transition entre les périodes 1 et 2, tant que les résultats étaient conformes aux exigences de sécurité et d'efficacité prédéfinies. Tous les patients recrutés devaient être suivis pendant 108 semaines après la randomisation, sauf s'ils étaient décédés, avaient retiré leur consentement plus tôt ou avaient été censurés au plus tôt à 72 semaines. Après l'inclusion, une visite de suivi était prévue aux jours 1, 7 et 14 puis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 24, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 104, et enfin une dernière visite à la semaine 108.
Traitements étudiés	Schéma thérapeutique 1 (BPaLM) : bédaquiline (B) + prétomanide (Pa) + linézolide (L) + moxifloxacine (M) pendant 24 semaines Schéma thérapeutique 2 (BPaLC) : B + Pa + L + clofazimine (C) pendant 24 semaines Schéma thérapeutique 3 (BPaL) : B + Pa + L pendant 24 semaines Traitements standards* : traitement standard approuvé localement, aussi conforme que possible aux recommandations de l'OMS pour le traitement de la TB multirésistante ou ultrarésistante d'une durée de 36-44 à 72-96 semaines Posologie des traitements à l'étude : B : 400 mg 1 fois par jour pendant les 2 premières semaines, puis 200 mg 3 fois par semaine pendant 22 semaines Pa : 200 mg 1 fois par jour L : 600 mg par jour pendant 16 semaines puis 300 mg par jour pendant les 8 semaines restantes ou moins longtemps si le traitement était moyennement toléré. Les Investigateurs pouvaient réduire la dose de L à 300 mg par jour avant la semaine 16 en cas de toxicité (par exemple, myélotoxicité). M : 400 mg une fois par jour C : 50 mg (<33 kg) ou 100 mg (>33 kg) *Traitements standards : Tout au long de l'étude, les investigateurs pouvaient utiliser soit un traitement individualisé guidé par un algorithme, soit des traitements standardisés plus courts. Les traitements individualisés comprenaient l'utilisation de 4 à 7 médicaments, dont une quinolone de dernière génération (moxifloxacine [M] ou lévofloxacine [Lfx]), un injectable de deuxième intention (capréomycine [Cm] ou kanamycine [Km] ou amikacine [Am]), le pyrazinamide [Z] et 2 agents parmi prothionamide [Pto]/éthionamide [Eto], cyclosérine [Cs]/térizidone [Trd], linézolide [L] ou clofazimine [C]. D'autres médicaments tels que l'éthambutol, l'isoniazide à forte dose, la bédaquiline [B], le delamanide, l'acide para-aminosalicylique [PAS], l'imipénème/la cilastatine et le méropénème pouvaient également être utilisés. Suite à la mise à jour des lignes directrices de l'OMS en 2019 (ou plus tôt comme recommandé en Afrique du Sud), des schémas thérapeutiques entièrement oraux devaient être privilégiés. Un schéma thérapeutique standardisé plus court ou un traitement raccourci modifié approuvé localement pouvait être administré aux patients atteints de TB multirésistante ne présentant pas de résistance aux médicaments de deuxième intention si les patients répondaient aux critères décrits dans les recommandations cliniques
Critère de jugement principal	Période 1 : Efficacité : Pourcentage de patients avec une conversion de culture en milieu liquide 8 semaines après la randomisation. Sécurité : Pourcentage de patients dont le traitement a été interrompu pour quelque raison que ce soit et décès 8 semaines après la randomisation. Période 2 : Pourcentage de patients présentant un résultat défavorable (échec du traitement, décès, arrêt du traitement, récurrence, perte de suivi) 72 semaines après la randomisation.

Critères de jugement secondaires	Période 1 : Sécurité : Pourcentage de patients présentant un allongement de l'intervalle QT de grade 3 ou plus dans les 8 semaines suivant la randomisation Pourcentage de patients présentant au moins un événement indésirable grave (EIG) dans les 8 semaines suivant la randomisation Pourcentage de patients présentant au moins un nouvel EI de grade 3 ou plus dans les 8 semaines suivant la randomisation Période 2 : Efficacité : Pourcentage de patients avec une conversion de culture 12 semaines après la randomisation Pourcentage de patients présentant un résultat défavorable (c'est-à-dire échec, arrêt du traitement, décès, perte de suivi) 24 semaines après la randomisation Pourcentage de patients présentant un résultat défavorable (c'est-à-dire échec, arrêt du traitement, décès, perte de suivi, traitement toujours en cours au moment de la censure ou récurrence) 108 semaines après la randomisation Délai médian de conversion de la culture Pourcentage de patients présentant une récurrence à la semaine 48 dans les groupes expérimentaux Sécurité : Pourcentage de patients présentant un EIG ou un nouvel EI de grade 3 ou plus 72 semaines après la randomisation Pourcentage de patients présentant un EIG ou un nouvel EI de grade 3 ou plus 108 semaines après la randomisation Pourcentage de patients présentant un EIG ou un EI de grade 3 ou plus à la fin du traitement (24 semaines dans les bras expérimentaux et 36-80+ semaines dans le bras « traitements standards ») ΔQTcF unique moyen 24 semaines après la randomisation
Taille de l'échantillon	Période 1 : 240 patients étaient estimés nécessaires (60 patients par bras) pour détecter un pourcentage de conversion de culture <40% et/ou un pourcentage d'arrêt du traitement et de décès >45% par bras, et pouvoir rejeter chacune des hypothèses nulles avec une puissance de 80%. Période 2 : En se basant sur (i) un modèle de non-infériorité avec un delta de 12% pour évaluer l'efficacité et (ii) un alpha conservateur de 1,7% (5%/3 - pour tenir compte à la fois de la nature adaptative de la conception de l'étude et des 3 bras), et (iii) une puissance d'au moins 85%, 181 patients par bras étaient nécessaires. Ce calcul tenait compte de l'hypothèse qu'il y aurait 50% de résultats défavorables dans le groupe « traitements standards » et 45% dans les groupes expérimentaux. Pour inclure une marge d'environ 10% de patients non évaluables dans le calcul, 201 patients par bras étaient estimés nécessaires pour cette période. Les patients de la période 1 recrutés dans les groupes qui seraient maintenus en période 2 étaient inclus dans la taille de l'échantillon de la période 2. Au total, l'objectif était de recruter environ 601 patients : 240 en période 1, 157 pendant la transition et 204 en période 2.
Méthode d'analyse des résultats	Trois analyses ont été effectuées selon les plans d'analyse statistique : deux initialement prévues (n°1 et 3) et une non prévue au départ (n°2) Analyse 1 : réalisée à la fin de la période 1 lorsque les 240 patients sélectionnés avaient eu au moins 12 semaines de suivi ; effectuée uniquement pour les groupes expérimentaux. Analyse 2 : réalisée après le recrutement du dernier patient, sur recommandation du comité de surveillance et de suivi des données après une découverte importante aux niveaux clinique et statistique ; effectuée sur les résultats des patients qui avaient eu un suivi suffisamment long : au moins 72 semaines depuis la randomisation. Le suivi des patients était poursuivi entre-temps. Analyse 3 : analyse finale réalisée à la fin du suivi de tous les patients. Les données ont été analysées en utilisant des modèles de régression multiple. Les résultats binaires ont été rapportés sous forme de différences de risque absolu (utilisation d'un modèle linéaire généralisé pour un résultat binomial avec lien d'identité) et de risque relatif (utilisation d'un modèle linéaire généralisé pour un résultat binomial avec une fonction lien logarithmique).

Les effets de l'intervention ont été rapportés sous forme de différences de proportions ajustées avec leurs intervalles de confiance (IC) bilatéraux : IC à 96,6% pour les critères de jugement principaux et IC à 95% pour les critères de jugement secondaires et l'analyse n°2.

Les analyses d'efficacité portaient sur la population en intention de traiter modifiée (ITTm) (ITTm excl. pour les traitements standards ; définition ci-dessous). Les analyses ont également été réalisées sur la population per protocole (PP).

Populations d'analyse :

La population en intention de traiter modifiée (ITTm) incluait tous les patients ayant reçu un numéro de randomisation, au moins une dose des médicaments à l'étude et répondant aux critères suivants :

Sélectionné avant la version 6.0 du protocole : une culture bactérienne positive pour *M. tuberculosis* et résistance à la rifampicine au minimum d'après un test de sensibilité phénotypique aux médicaments, effectué dans un laboratoire approuvé pour l'étude à partir d'échantillons prélevés entre 28 jours avant le jour 0 et la semaine 4 (28 jours + fenêtre de 3 jours = 31 jours)

Sélectionné sous la version 6.0 du protocole ou ultérieure :

une culture bactérienne positive pour *M. tuberculosis* et résistance à la rifampicine au minimum, confirmée par au moins deux tests (test de sensibilité aux médicaments MGIT, Gene Xpert ou MTBDRplus) à partir d'échantillons prélevés entre 28 jours avant le jour 0 et la semaine 4 (28 jours + fenêtre de 3 jours = 31 jours)

OU

un test de sensibilité moléculaire (Gene Xpert, MTBDRplus) ou phénotypique suggérant une résistance à la rifampicine lors de la sélection et culture bactérienne ultérieure négative pour *M. tuberculosis*, à partir d'échantillons prélevés entre 28 jours avant le jour 0 et la semaine 4 (28 jours + fenêtre de 3 jours = 31 jours)

La population en intention de traiter modifiée excluant les changements de groupe (ITTm excl.) était définie comme la population d'analyse ITTm avec une exclusion supplémentaire : patients passés du groupe traitements standards au groupe BPALM après l'arrêt du recrutement le 18 mars 2021.

Les patients des 2 types de populations ITTm ont été analysés en fonction du groupe de traitement auquel ils étaient affectés.

La population d'analyse per protocole (PP) était définie comme la population ITTm avec des exclusions supplémentaires : i) patients n'ayant pas terminé le traitement conformément au protocole, sauf en cas d'échec du traitement ou de décès ; ii) patients ayant prématurément interrompu le traitement pour cause de non-respect d'au moins un des critères d'inclusion et d'exclusion ; (iii) patients passés du groupe « traitements standards » au groupe BPALM après l'arrêt du recrutement le 18 mars 2021, suite à l'acceptation, par le comité de pilotage de l'étude, de la recommandation du comité de surveillance et de suivi des données.

Un patient était considéré comme ayant terminé un traitement conformément au protocole s'il avait pris 80% des doses dans les 120% de la durée prescrite.

Les patients de cette population étaient analysés en fonction du traitement qu'ils ont réellement reçu plutôt que de celui auquel ils étaient affectés.

Principaux amendements au protocole

Révision des critères d'inclusion/exclusion (protocole version 6.0) :

Les niveaux de sensibilité à la rifampicine et de négativité de la culture étaient plus élevés qu'attendu dans la cohorte de l'étude. Jusqu'à la version 6 du protocole, les patients concernés étaient exclus de l'étude selon la procédure. Cependant, le traitement était généralement poursuivi avec des schémas thérapeutiques standard pour la TB multirésistante. Par conséquent, et avec l'émergence de données rassurantes sur l'innocuité, les critères d'inclusion ont été élargis pour permettre la rétention des patients avec culture négative. Les personnes ayant des résultats discordants à la rifampicine ont également été autorisées à continuer l'étude si un test moléculaire supplémentaire confirmait leur statut de TB multirésistante.

Rétention des femmes enceintes (Afrique du Sud uniquement, version 6.0)

Peu de données probantes sont disponibles sur le traitement de la TB multirésistante pendant la grossesse. La prise en charge des patientes dans le cadre de l'essai a été considérée comme une évolution raisonnable. Les décisions étaient prises avec les patientes en considérant leur intérêt.

Reprise du traitement en cas d'interruption en raison d'événements indésirables (protocole version 6.0)

La version 6 du protocole a été révisée pour permettre explicitement la reprise du traitement à l'étude en cas d'événement indésirable lié au traitement sous les conseils et la supervision du moniteur médical.

Période 2 avec un seul bras expérimental (protocole version 7.0/1)

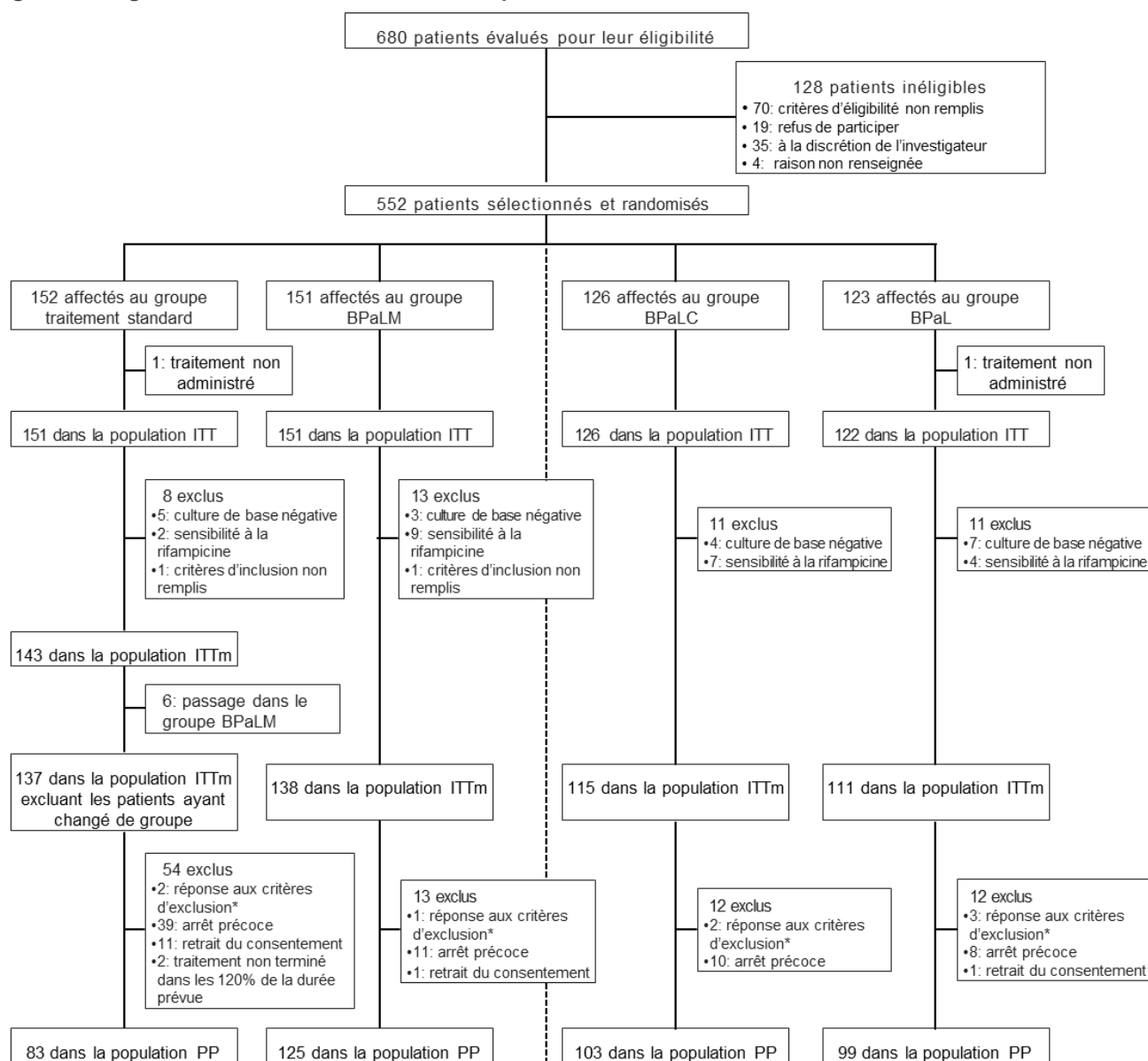
Fin 2019, à la fin de la période 1, le recrutement était plus lent que prévu. Il a été proposé de ne conserver qu'un seul bras pour la période 2. Au cours de la discussion, la pandémie de COVID-19 est

apparue avec de nouvelles contraintes de recrutement. Cette proposition a été acceptée (le protocole version 6 et antérieures stipulait qu'au moins 2 bras seraient reconduits).

Ajout du séquençage au début de l'étude (Protocole version 7.2/3)

La transition vers un test de sensibilité aux médicaments (DST) génotypique, en particulier le séquençage du génome entier, comme test de référence complémentaire au test phénotypique, a commencé au cours de la période d'étude. Il a donc été jugé essentiel de permettre le séquençage des isolats de départ.

Figure 3 : Diagramme des effectifs de l'étude clinique TB-Practecal



*Précédemment non identifié comme répondant aux critères d'exclusion

Source : NIT du laboratoire, p.90

6.4 Annexe 4 : Recommandations OMS pour le traitement de la tuberculose du 15 avril 2025

[WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment and care, 15 April 2025](#)

DOVPRELA 200 mg, 10 septembre 2025

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr