



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 MAI 2021

delamanide
DELTYBA 50 mg, comprimé pelliculé

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'extension d'indication au traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MR) chez les adultes, **les adolescents et les enfants d'un poids corporel d'au moins 30 kg**, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.

► Quel progrès ?

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

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

Place du médicament

DELTYBA (delamanide) est une option thérapeutique de référence, pour le traitement des patients atteints d'une tuberculose pulmonaire multirésistante sensible à la delamanide, lorsque l'utilisation d'un antituberculeux du groupe C de l'OMS est indiquée et après avis du centre de référence des mycobactéries.

La prescription de DELTYBA (delamanide) chez les adolescents et les enfants doit tenir compte d'un risque potentiel de survenue majorée d'effets indésirables (notamment allongement de l'intervalle QT et augmentation des transaminases) en raison d'une surexposition médicamenteuse.

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

► **Recommandations particulières**

Conformément à son avis précédent, la Commission préconise la restriction de la prescription de DELTYBA (delamanide) aux médecins expérimentés dans la prise en charge des tuberculoses multirésistantes. De plus, la décision d'instauration du traitement par ce médicament devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un groupe d'experts pour le choix du schéma thérapeutique (ex : CNR-MyRMA)¹.

Motif de l'examen	Extension
Indication concernée	DELTIBA 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 adultes, les adolescents et les enfants d'un poids corporel d'au moins 30 kg , lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le besoin médical important dans la tuberculose multirésistante, - l'activité bactéricide de la delamanide et les données limitées chez l'enfant et l'adolescent suggérant une efficacité comparable à celle décrite chez l'adulte, - le fait que la delamanide fasse partie des options thérapeutiques de référence chez l'adulte et l'enfant conformément aux recommandations actualisées de l'OMS, <p>la Commission considère que, comme chez l'adulte, DELTYBA (delamanide), en association avec une pluri-antibiothérapie appropriée, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les adolescents et les enfants d'un poids corporel d'au moins 30 kg atteints d'une tuberculose multirésistante, sensible à la delamanide lorsque l'utilisation d'un antituberculeux du groupe C de l'OMS est indiquée et après avis du centre de référence des mycobactéries.</p>
ISP	DELTIBA (delamanide) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans le traitement de la tuberculose multirésistante.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>DELTIBA (delamanide) est une option thérapeutique de référence, pour le traitement des patients atteints d'une tuberculose pulmonaire multirésistante sensible à la delamanide, lorsque l'utilisation d'un antituberculeux du groupe C de l'OMS est indiquée et après avis du centre de référence des mycobactéries.</p> <p>La prescription de DELTYBA (delamanide) chez les enfants et les adolescents doit tenir compte d'un risque potentiel de survenue majorée d'effets indésirables (notamment allongement de l'intervalle QT et augmentation des transaminases) en raison d'une surexposition médicamenteuse.</p>
Population cible	L'extension d'indication chez les adolescents et les enfants d'un poids corporel d'au moins 30 kg, n'est pas de nature à modifier sensiblement la population cible de DELTYBA (delamanide). Cette population ne devrait pas excéder 10 patients par an en France.
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Conformément à son avis précédent, la Commission préconise la restriction de la prescription de DELTYBA (delamanide) aux médecins expérimentés dans la prise en charge des tuberculoses multirésistantes. De plus, la décision d'instauration du traitement par ce médicament devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un groupe d'experts pour le choix du schéma thérapeutique (ex : CNR-MyRMA)¹.</p> <p>► Demandes de données</p> <p>Conformément à son avis précédent, la Commission souhaite être destinataire des données actualisées dans le cadre de l'AMM conditionnelle dès que celles-ci seront disponibles.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité DELTYBA (delamanide) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication pédiatrique obtenue le 27/10/2020 : « association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MR) chez les adultes, **les adolescents et les enfants ayant un poids corporel supérieur ou égal à 30 kg**, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance ».

Le delamanide est un antibiotique, premier représentant de la classe des nitro-dihydroimidazooxazoles, ayant une activité bactéricide contre les *Mycobacterium tuberculosis*.

Pour rappel, DELTYBA (delamanide) a obtenu chez l'adulte, une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle européenne (le 28 avril 2014) dans l'indication « 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 ». Cette AMM conditionnelle était soumise à la réalisation d'une étude de phase III (étude 242-09-213) évaluant l'efficacité et la tolérance du delamanide par rapport placebo, en association à un traitement antituberculeux de fond optimisé (TFO)² pendant une période de 6 mois (phase intensive du traitement de la TB-MDR).

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

En 2019, sur la base des données de l'étude de phase III (étude 242-09-213), la Commission a réévalué la spécialité DELTYBA (delamanide) et a maintenu un SMR important et une ASMR modérée (ASMR III), en association avec une pluri-antibiothérapie appropriée, dans la stratégie de prise en charge de la tuberculose multi-résistante, sensible au delamanide, lorsque l'utilisation d'un antituberculeux du groupe C de l'OMS est indiqué et après avis du centre de référence des mycobactéries³.

L'extension d'indication, objet du présent avis, s'appuie sur une étude de recherche de dose et une étude de phase II évaluant la pharmacocinétique, la tolérance et l'efficacité du delamanide dans la population pédiatrique. Les premiers résultats chez les adolescents et les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg sont disponibles.

Selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le delamanide fait partie des options de référence dans le traitement de la TB-MDR chez l'enfant à partir de 3 ans.

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

² TFO = la meilleure association d'antituberculeux de chaque patient sélectionné selon la susceptibilité à l'antibiogramme.

³ Avis de la Commission de la Transparence relatif à DELTYBA (delamanide). 6 novembre 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3120940/fr/deltyba

02 INDICATIONS

DELTYBA (delamanide) 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 adultes, **les adolescents et les enfants ayant un poids corporel supérieur ou égal à 30 kg**, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP).

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

03 POSOLOGIE

« Le traitement par delamanide doit être **instauré et surveillé par un médecin expérimenté** dans la prise en charge des infections à *Mycobacterium tuberculosis* multirésistant.

Le delamanide doit toujours être administré dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose multirésistante (TB-MR) (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). Après la fin de la période de 24 semaines de multithérapie avec le delamanide, un schéma d'association appropriée devra être poursuivi, conformément aux recommandations de l'OMS.

Il est recommandé d'administrer le delamanide par thérapie sous observation directe (DOT).

Posologie

La dose recommandée pour les adultes est de 100 mg deux fois par jour pendant 24 semaines.

Population pédiatrique

Adolescents et enfants ayant un poids corporel :

- supérieur ou égal à 50 kg : la dose recommandée est de 100 mg deux fois par jour pendant 24 semaines.
- supérieur ou égal à 30 kg et inférieur à 50 kg : la dose recommandée est de 50 mg deux fois par jour pendant 24 semaines.

La sécurité et l'efficacité du delamanide chez les enfants ayant un poids corporel inférieur à 30 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patient âgé (plus de 65 ans)

Aucune donnée n'est disponible pour la population âgée.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du delamanide chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Son utilisation chez ces patients est déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Le delamanide est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Mode d'administration

Voie orale.

Le delamanide doit être pris au cours des repas. »

04 BESOIN MEDICAL^{4,5}

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

Elle reste au niveau mondial une cause importante de morbidité et de mortalité avec de fortes disparités géographiques et populationnelles. Selon l'OMS, en 2018, huit pays ont totalisé les deux tiers des nouveaux cas : Inde, Chine, Indonésie, Philippines, Pakistan, Nigéria, Bangladesh et Afrique du Sud. La France est considérée comme un pays à faible incidence de tuberculose avec, 4 794 en 2016⁶, 5 005 en 2017⁶, 5 092 en 2018⁶ et 5 114 en 2019⁶.

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

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

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

D'après l'OMS⁷, la tuberculose multirésistante (TB-MDR) est une infection à mycobactéries résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine. Parmi les TB-MDR, on distingue :

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

En France, les cas de TB-MDR ont doublé ces dernières années (environ 100 cas par an depuis 2012, dont environ 20 cas XDR) et sont diagnostiqués dans une quarantaine de laboratoires de taille variée et dispersés sur le territoire. Un tiers des cas de TB-MDR est diagnostiquée en Ile-de-France. En 2019, parmi les 5 114 cas de tuberculose diagnostiqués, 75 étaient MDR, soit 1,5 % du total des cas⁶. Le pourcentage de cas de TB-MDR a triplé depuis le début de la surveillance en 1992 (0,4-0,7 % en 1993-1998)⁸.

La TB-MDR est curable mais ne peut pas faire appel aux schémas thérapeutiques courts standards. Le traitement de la TB-MDR fait appel à des schémas thérapeutiques de deuxième intention. Le principe du traitement est d'associer au moins quatre médicaments actifs de groupes différents, pour une durée prolongée (≥ 18 mois, en général deux ans)⁹. Le choix des antituberculeux associés doit être effectué en fonction des résistances. Les antibiotiques utilisés sont souvent associés à une toxicité importante et peuvent être arrêtés lorsque les problèmes de tolérance sont trop importants.

⁴ World Health Organization. Global tuberculosis report. 2020. [En ligne] [cité le 23/03/2021] https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

⁵ L'Union. Guide pratique pour la prise en charge de la tuberculose résistante. 2018.

⁶ Santé publique France. Tuberculose en France : données épidémiologiques 2019. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/tuberculose-en-france-donnees-epidemiologiques-2019> [Consulté le 02/04/2021].

⁷ WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

⁸ HCSP. Tuberculoses à bacilles résistants, diagnostic et prises en charge : lignes directrices. 2014.

⁹ WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011. [En ligne] [cité le 30 juin 2020] <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44597>

Les études cliniques avec les nouveaux antituberculeux (la bedaquiline [SIRTURO] et le delamanide [DELTIBA]) ont pour objectif de valider des schémas de traitement plus courts)¹⁰.

Le delamanide et la bedaquiline, sont récemment venus renforcer l'arsenal thérapeutique. L'OMS préconise leur utilisation dans certains schémas thérapeutiques dès l'âge de trois ans pour le delamanide et dès l'âge de six ans pour la bedaquiline. Les données d'utilisation de ces nouveaux antituberculeux sont à ce jour rassurantes en termes d'augmentation de la fréquence de la négativation des cultures bactériologiques (environ 90 % à 2 mois) et de réponse favorable (environ 70 % à la fin du traitement dont 60 % de guérison clinique)¹¹.

La tuberculose chez les adolescents est largement similaire à ses manifestations chez l'adulte, s'agissant par exemple de ses manifestations cliniques, du dosage des médicaments et de la prise en charge de la maladie¹².

Pour éviter l'impasse thérapeutique dans certains cas de TB-MDR, il existe un besoin médical important à disposer de suffisamment d'antituberculeux de deuxième ligne à utiliser en association pour pouvoir adapter le traitement en cas de contre-indication ou d'intolérance.

¹⁰ endTB. Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB (endTB). Disponible : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754765>

¹¹ Koirala S et al. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global cohort. Pulmonology. 2021 Mar 19:S2531-0437(21)00053-2.

¹² WHO. Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux. 2ème édition. 2016. [En ligne] [cité le 03/07/2020] https://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/fr/

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de DELTYBA (delamanide) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique pouvant être proposés au même stade de la stratégie à savoir selon son champ d'indication défini par l'AMM : dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MR) chez les adultes, **les adolescents et les enfants ayant un poids corporel supérieur ou égal à 30 kg**, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
SIRTURO (bedaquiline) <i>Janssen Cilag</i>	Non	SIRTURO est indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) chez les patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg) , lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.	09/09/2020	Important (avec un ISP)	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le besoin médical important dans la tuberculose multirésistante, - l'activité bactéricide de la bedaquiline et les données limitées chez l'adolescent suggérant une efficacité en termes d'augmentation de la fréquence de négativation des cultures bactériologique comparable à celle décrite dans les études préliminaires (étude de phase II) chez l'adulte, - le fait que la bedaquiline fait partie des options thérapeutique de référence chez l'adulte et l'enfant conformément aux recommandations actualisées de l'OMS, <p>la Commission considère que, comme chez l'adulte, SIRTURO (bedaquiline), en association à une pluri-antibiothérapie appropriée, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg atteints d'une tuberculose multirésistante, sensible à la bedaquiline.</p>	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

A titre informatif, un nouvel antibiotique nitro-imidazolé, le pretomanid, a été approuvé par l'EMA (AMM conditionnelle) le 31 juillet 2020 dans l'indication, « chez l'adulte, en association à la bedaquiline et au linézolide, dans le traitement de la tuberculose XDR ou de la TB-MDR lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance ». Ce médicament n'a pas encore été évalué par la Commission de la transparence. Le pretomanid ne peut être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent puisqu'il n'est pas indiqué en pédiatrie et ne doit être utilisé qu'en association avec la bedaquiline et au linézolide.

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

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

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

A noter que l'AMM encadre l'utilisation de SIRTURO (bedaquiline) chez les adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg) uniquement, néanmoins l'OMS recommande son utilisation dès l'âge de 6 ans. Par conséquent, SIRTURO (bedaquiline) est retenu comme comparateur cliniquement pertinent de DELTYBA (delamanide).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Sans objet.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	20 janvier 2016 (Inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités)
Indication	« DELTYBA est indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MR) chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance ».
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>En accord avec les recommandations de l'OMS et du HCSP, la Commission préconise l'utilisation de DELTYBA en association avec une pluri-antibiothérapie dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les tuberculoses MDR (résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine) lorsque le schéma thérapeutique recommandé n'est pas applicable en raison d'intolérance ou de résistances ; - les tuberculoses pré-XDR (résistantes à l'isoniazide, à la rifampicine, aux fluoroquinolones ou à un aminoside injectable) pour maintenir un minimum de 4 médicaments efficaces ; - les tuberculoses XDR (résistantes à l'isoniazide, à la rifampicine, aux fluoroquinolones et à un aminoside injectable) pour diminuer le recours aux médicaments du groupe V dont l'efficacité est souvent mal évaluée et la toxicité souvent importante. Dans ce cas le delamanide pourrait être utilisé avec ou à la place d'un médicament du groupe V. <p>Dans ces situations cliniques, le delamanide représente une nouvelle option thérapeutique en alternative à la bédaquiline. Comme la bédaquiline, des précautions particulières sont nécessaires lorsque le delamanide est utilisé avec une fluoroquinolone ou un médicament du groupe V en raison du risque potentiel d'interactions médicamenteuses synergiques, en particulier sur l'allongement du QT.</p>
ASMR (libellé)	En dépit d'un profil d'efficacité et de tolérance mal établi dans les études cliniques, compte tenu du besoin thérapeutique important et des données préliminaires, rassurantes à ce jour, DELTYBA, en association avec une pluri-antibiothérapie appropriée, apporte au même titre que SIRTURO (bédaquiline) une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'une tuberculose XDR, pré-XDR ou MDR lorsque le schéma thérapeutique recommandé n'est pas applicable en raison d'intolérance ou de résistances.
Etudes demandées	La Commission souhaite être destinataire des données actualisées dans le cadre de l'AMM conditionnelle dès que celles-ci seront disponibles.

Date de l'avis (motif de la demande)	6 novembre 2019 (Réévaluation)
Indication	« DELTYBA est indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MR) chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance ».
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	La place du delamanide dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. DELTYBA est un antibiotique de recours, pour le traitement des patients atteints d'une tuberculose multi-résistante, sensible au delamanide et lorsque la prescription d'un agent du groupe C de la classification de l'OMS est indiquée.
ASMR (libellé)	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le besoin médical important dans la tuberculose multi-résistante, - l'activité bactéricide du delamanide et des données préliminaires (études de phase II) ayant montré son efficacité en termes

Etudes demandées	<p>d'augmentation de la fréquence de négativation des cultures bactériologique,</p> <ul style="list-style-type: none"> - les nouvelles données cliniques (étude de phase III), n'ayant pas pu montrer de bénéfice de l'ajout systématique du delamanide à une pluri-antibiothérapie antituberculeuse composée d'au moins 4 médicaments efficaces, - le fait que le delamanide conserve sa place conformément à l'AMM et aux recommandations actualisées de l'OMS, <p>la Commission considère que DELTYBA, en association avec une pluri-antibiothérapie appropriée, conserve une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge de la tuberculose multi-résistante, sensible au delamanide, lorsque l'utilisation d'un antituberculeux du groupe C de l'OMS est indiqué et après avis du centre de référence des mycobactéries.</p> <p>La Commission souhaite être destinataire des données actualisées dans le cadre de l'AMM conditionnelle dès que celles-ci seront disponibles.</p>
------------------	--

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Rappel des données précédentes chez les adultes

- Avis du 20 janvier 2016 (inscription)

« La principale preuve d'efficacité du delamanide (DELTYBA) à la posologie (100 mg x 2/j) retenue par l'AMM repose sur une étude de phase II (étude 242-07-204) contrôlée *versus* placebo, randomisée, double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de 2 doses orales de delamanide (100 mg et 200 mg), administrées deux fois par jour pendant 56 jours (2 mois) consécutifs en association à un traitement de fond (TFO), chez des patients atteints de tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) à *mycobacterium* et dont la culture des expectorations était positive.

Dans cette étude, les patients ont reçu pendant 2 mois le delamanide (100 mg x2/j, n = 161 ; 200 mg x2/j, n = 160) ou un placebo (n = 160), en association au TFO. Après cette période initiale, le TFO était poursuivi durant 12 à 18 mois supplémentaires. Le TFO était constitué d'une sélection d'au moins 4 médicaments sensibles dont un médicament du 1^{er} groupe (pyrazinamide, éthambutol), au moins un des antituberculeux injectables (streptomycine, amikacine, kanamycine, capréomycine) et d'un médicament de la classe des fluoroquinolones (lévofloxacine, ofloxacine).

La supériorité du delamanide *versus* placebo a été démontrée sur la proportion de patients ayant eu une négativation de la culture des expectorations (critère principal de jugement) en utilisant le système MGIT (milieu de culture liquide) à J57 (2 mois) : 45,4 % (64/141) dans le groupe delamanide 100 mg ; 41,9 % (57/136) dans le groupe delamanide 200 mg contre 29,6 % (37/125) dans le groupe placebo (p *versus* placebo < 0,05).

Dans la strate de patients avec cavitation à l'inclusion, la négativation des cultures des expectorations a été plus importante avec le delamanide qu'avec le placebo. En revanche, chez les patients sans cavitation, les différences n'étaient pas statistiquement significatives.

Une proportion plus importante de sujets du groupe placebo avait une tuberculose ultrarésistante (TB-XDR : 22 % pour le placebo, contre 17 % et 13 % dans les groupes delamanide ; p < 0,05 dans la population MITT). La négativation des cultures des expectorations a été plus faible chez ces patients avec 16,7 % [4/20] dans le groupe delamanide 100 mg, 27,8 % [5/18] dans le groupe delamanide 200 mg et 7,4 % [2/27] dans le groupe placebo.

Des données d'extension du traitement à 6 mois (étude 208) et de suivi long terme (étude 116) des patients initialement randomisés dans l'étude 204, en ouvert sans groupe contrôle, suggèrent que la prolongation de la durée de traitement par delamanide jusqu'à 6 mois (durée retenue par l'AMM) en association au TFO de la TB-MR (jusqu'à 24 mois) améliore la réponse thérapeutique (réponse favorable selon les critères de l'OMS) par rapport à une durée plus courte ≤ 2 mois (74,5 %, IC_{95%} [67,7 % ; 80, 5%] *versus* 55 % [48,3 % ; 61,6 %] et réduit la mortalité (1 % [0,1 % ; 3,7 %] *versus*

8,3 % [5,1 % ; 12,7 %]). Cependant, ces données ne permettent de conclure avec certitude sur l'efficacité du traitement et du schéma posologique optimal, puisque la comparaison *versus* placebo + TFO n'est limitée qu'à 2 mois. En outre, la proportion importante (> 50 %) de patients n'ayant pas participé à la phase d'extension du traitement dans l'étude 208 pourrait induire un biais de sélection des patients. Des analyses complémentaires (cf. EPAR) indiquent en effet que parmi les patients initialement randomisés dans le groupe delamanide, les réponses (négativation des cultures des expectorations) à la fin du traitement de l'étude 204 (après 2 mois) étaient plus fréquentes chez les patients ayant accepté de participer à l'étude 208 (66,4 %) que chez ceux non inclus dans cette étude (53,5 %). De plus les résultats de cette phase d'extension et de suivi ne montrent pas de différence notable en termes de réponse thérapeutique favorable à la fin du traitement (selon les critères de l'OMS) entre les patients atteints d'une TB-MR bactériologiquement confirmée traités seulement par le delamanide 100 mg x2/j (dose retenue par l'AMM) tout au long des études 204/208 (jusqu'à 6 et 8 mois) et ceux n'ayant jamais reçu de delamanide (64 % *versus* 60,4 %).

L'évaluation de la tolérance du delamanide repose essentiellement sur les données très limitées issues de l'étude 204 contrôlée *versus* placebo, en association à un TFO, dans laquelle 321 patients atteints de TB-MR ont reçu le delamanide pendant 2 mois (durée inférieure à la durée d'utilisation de 6 mois retenue par l'AMM). Les études 208 et 116 apportent des informations à long terme, mais sans groupe contrôle ce qui ne permet pas de conclure sur l'utilisation prolongée pendant 6 mois *versus* placebo. Mais dans l'ensemble, le profil de tolérance semble favorable en dehors du risque important d'allongement de l'intervalle QT identifié, qui peut être problématique en cas d'association à d'autres médicaments allongeant le QT (moxifloxacine en particulier).

La transposabilité des résultats de ces études à la pratique française n'est pas assurée puisque les modalités de prise en charge des patients atteints de tuberculose pulmonaire multirésistante sont différentes de celles des études. Les fluoroquinolones majoritairement utilisées dans ces études (lévofloxacine et ofloxacine) ne correspondent pas à celles utilisées et recommandées en France (moxifloxacine, la lévofloxacine étant utilisée en cas de contre-indication à la moxifloxacine). De plus, on ne dispose pas de données concernant l'utilisation de ce médicament en France, notamment dans le cadre d'un programme compassionnel (ATU).

Au total, il est difficile d'apprécier l'apport thérapeutique du delamanide à la posologie et à la durée d'utilisation retenue par l'AMM au vu de ces études comportant de nombreuses limites méthodologiques.

L'AMM est conditionnée à la réalisation d'une étude de phase III, qui permettra de statuer avec un meilleur niveau de preuve sur l'intérêt thérapeutique du delamanide. »

- **Avis du 6 novembre 2019 (réévaluation)**

« L'efficacité du delamanide (DELTIBA) a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase III (étude 242-09-213/étude 213), contrôlée *versus* placebo, randomisée, en double aveugle.

L'objectif principal était de démontrer l'efficacité de DELTIBA (delamanide) comparativement à celle d'un placebo, en association à un traitement antituberculeux de fond optimisé (TFO), pendant une période de 6 mois (phase intensive du traitement de la TB-MDR).

Après la fin de la période de 6 mois de multithérapies avec le delamanide, le TFO seul est poursuivi pendant 12 -18 mois conformément aux recommandations de l'OMS. Une période de suivi de 6 à 12 mois après la fin du traitement antituberculeux est planifiée afin de recueillir des résultats à long terme.

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

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

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

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

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

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

Globalement, aucun nouveau signal de tolérance n'a été rapporté dans cette étude. »

08.2 Nouvelles données chez l'enfant et l'adolescent

A noter que, conformément aux recommandations sur le développement clinique des nouveaux médicaments destinés au traitement de la tuberculose pulmonaire établies par l'EMA¹³, une extrapolation des données d'efficacité de l'adulte aux enfants est possible à condition que des schémas posologiques adaptés à l'âge puissent être établis en utilisant des données pharmacocinétiques obtenues chez les enfants atteints de tuberculose et que le profil de sécurité se révèle acceptable.

Aussi, l'extension d'indication de DELTYBA (delamanide) chez les adolescents et les enfants ayant un poids corporel supérieur ou égal à 30 kg est fondée sur une étude de pharmacocinétique (étude 242-12-232 ou 232) dont l'objectif était de définir les posologies permettant d'obtenir un profil pharmacocinétique comparable à celui des adultes et une étude de phase II (étude 242-12-233 ou 233), extension de l'étude 232, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité à 6 mois de DELTYBA (delamanide) à la dose finale déterminée.

Les résultats de l'analyse intermédiaire des cohortes 1 et 2 (âge compris entre 6 et 12 ans), de l'étude 233 portant sur 13 adolescents et enfants sont disponibles.

8.2.1 Données de pharmacocinétique : Etude 232

Les données de pharmacocinétique de l'étude 232 ont été présentées de manière combinée avec celles de son étude d'extension (étude 233) (cf. rubrique 08.2.2).

8.2.2 Données chez les adolescents et les enfants : Etude 233

► Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude clinique de phase II (233), multicentrique, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, la tolérance et l'activité anti-mycobactérienne du delamanide en association à un traitement de fond de la TB-MDR, chez les adolescents et les enfants âgés de 0 mois à moins de 18 ans atteints d'une TB-MR confirmée ou probable, ayant terminé l'étude 232.

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

- cohorte 1 (≥12 ans à ≤17 ans) : 7 patients,

¹³ Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections to address the clinical development of new agents to treat pulmonary disease due to *Mycobacterium tuberculosis* - EMA/CHMP/EWP/14377/2008 Rev. 1

- cohorte 2 (≥ 6 ans à ≤ 11 ans) : 6 patients,
- cohorte 3 (≥ 3 ans à ≤ 5 ans) : 12 patients,
- cohorte 4 (≥ 0 mois à ≤ 2 ans) : 12 patients.

Chaque cohorte de l'étude a été évaluée durant 24 mois incluant 6 mois de traitement par le delamanide et 12 à 18 mois de suivi après la dernière dose de delamanide.

Cette étude a été menée aux Philippines et en Afrique du Sud, en cohérence avec la réglementation pédiatrique (EC 1901/2006) et le plan d'investigation pédiatrique (PIP # EMEA-001113-PIP01-10-M06).

L'extension d'indication chez les adolescents et les enfants ayant un poids corporel supérieur ou égal à 30 kg, est fondée sur l'analyse intermédiaire des résultats de la cohorte 1 (adolescents ≥ 12 ans et < 18 ans) et de la cohorte 2 (enfants ≥ 6 et < 12 ans) à 24 mois de l'étude de pharmacocinétique 233.

► Caractéristiques des patients

La cohorte 1 était composée de 7 adolescents (3 filles et 4 garçons) d'âge médian de 16 ans (intervalle 13 à 17 ans), pesant de 27 à 45 kg (poids médian 39 kg) et tous étaient d'origine asiatique. Les 7 adolescents étaient atteints d'une TB-MDR confirmée¹⁴ (6 patients) ou présumée¹⁵ (1 patient) et ont reçu un traitement de première et de deuxième ligne avant l'inclusion dans l'étude. La totalité des patients avaient une TB-MDR localisée au niveau pulmonaire.

DELTYBA (delamanide) a été administré à raison de 100 mg deux fois par jour pendant 6 mois.

La cohorte 2 était composée de 6 enfants (4 filles et 2 garçons) d'âge médian de 10 ans (intervalle 7 à 11 ans), pesant de 16 à 34 kg (poids médian (25 kg), dont 4 étaient d'origine asiatique. Ils étaient atteints d'une TB-MDR confirmée (3 patients) ou suspectée (3 patients) et ont reçu un traitement de première et de seconde ligne avant l'inclusion dans l'étude. Trois enfants avaient une TB-MDR de localisation pulmonaire et extra-pulmonaire, 2 enfants avaient une TB-MDR pulmonaire et 1 enfant avait une TB-MDR extra-pulmonaire.

DELTYBA (delamanide) a été administré à raison de 50 mg deux fois par jour pendant 6 mois.

► Pharmacocinétique

L'objectif principal de l'étude 232 était d'établir une dose de delamanide pour les patients âgés de 0 à 17 ans permettant d'obtenir une exposition systémique comparable à celle obtenue chez l'adulte. Au total, 37 patients ont été inclus dans quatre cohortes de tranches d'âge différentes ayant reçu pendant 10 jours, une association de TFO et une dose de delamanide adaptée, selon :

- cohorte 1 (7 patients âgés de 12 ans à 17 ans) : 100 mg x2/jour
- cohorte 2 (6 patients âgés de 6 ans à 11 ans) : 50 mg x2/jour
- cohorte 3 (12 patients âgés de 3 ans à 5 ans) : 5 mg x2/jour
- cohorte 4 (12 patients âgés de la naissance à 2 ans) : dose adaptée selon le poids corporel
 - > 10 kg : 10 mg x2/jour ;
 - > 8 kg et ≤ 10 kg : 5 mg x2/jour ;
 - $\geq 5,5$ kg et ≤ 8 kg : 5 mg x1/jour.

Les patients ayant terminé l'étude 232 ont eu la possibilité de poursuivre l'étude dans son extension (étude 233) afin d'évaluer la pharmacocinétique et la tolérance à long terme (6 mois) du delamanide. Les données de pharmacocinétique, critère de jugement secondaire de l'étude 233 ont été combinées avec celles de l'étude 232 dans un modèle pharmacocinétique de population.

Les distributions d'aire sous la courbe (ASC) et les concentrations minimales à l'état d'équilibre ($C_{\min,ss}$) dans les groupes par tranche de poids ont été évaluées par rapport aux paramètres pharmacocinétiques correspondants chez les adultes recevant 100 mg deux fois par jour.

Selon la modélisation pharmacocinétique, dans la tranche de poids de 40 kg à 50 kg, les doses 50 mg et 100 mg deux fois par jour fournissent une ASC et une $C_{\min,ss}$ comparables :

¹⁴ La TB-MDR confirmée est diagnostiquée lorsqu'un organisme est isolé chez l'enfant et qu'il est génotypiquement ou phénotypiquement résistant à l'isoniazide et à la rifampicine.

¹⁵ La TB-MDR présumée survient lorsque la tuberculose est diagnostiquée en combinaison d'un contact connu avec un cas de TB-MR ou après l'échec d'un traitement de première ligne approprié.

- rapport des ASC des patients pédiatriques par rapport aux adultes : 0,931 (dose 50 mg) et 1,21 (dose 100 mg),
- rapport des $C_{\min,ss}$ des patients pédiatriques par rapport aux adultes : 0,912 (dose 50 mg) et 1,2 (dose 100 mg).

Les résultats ont été cohérents avec la dose de 50 mg deux fois par jour pour 30 à 50 kg. Pour le groupe > 50 kg, la dose adulte proposée était en cohérence avec le fait que le poids médian dans l'étude adulte (essai 242-17-256) était de 55 kg.

Selon les propriétés pharmacocinétiques du RCP : « Au cours du traitement avec les doses de delamanide recommandées chez les adolescents et les enfants pesant au moins 30 kg (voir rubrique 4.2 du RCP), une exposition plasmatique similaire à celle observée chez les adultes a été obtenue. »

► Efficacité

L'efficacité a été évaluée comme critère secondaire de jugement en déterminant les pourcentages de réponse favorable au traitement. Il s'agit de données descriptives (analyses exploratoires). La réponse favorable au traitement inclus à la fois la guérison clinique et un traitement terminé¹⁶.

Dans la cohorte 1 (adolescents ≥ 12 ans à ≤ 17 ans), 6 patients sur 7 ont eu une réponse favorable au traitement (4 patients guéris et 2 patients ayant terminé le traitement). Un patient a été perdu de vue.

Dans la cohorte 2 (enfants ≥ 6 ans à ≤ 11 ans), 6 patients sur 6 ont eu une réponse favorable au traitement (3 patients guéris et 3 patients ayant terminé le traitement).

Ces résultats ont été cohérents avec ceux observés dans les études chez les adultes en termes de réponse favorable.

Aucun patient des cohortes 1 et 2 n'est décédé à 24 mois.

08.3 Qualité de vie

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

08.4 Tolérance

8.4.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance issues des études cliniques présentées dans cette rubrique concernent uniquement les patients âgés de 6 à 17 ans (cohortes 1 et 2) et correspondant à la population de l'AMM.

8.4.1.1 Etude 232

Dans la population de tolérance, les 13 patients âgés de 6 à 17 ans (cohortes 1 et 2) de l'étude ont reçu toutes les doses de delamanide pendant 10 jours.

Dans la population de tolérance, 76,9 % des patients (10/13) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les nausées (4 patients [30,8 %]), les vomissements (4 patients [30,8 %]), l'asthénie (3 patients [23,1 %]), l'hyperuricémie (3 patients [23,1 %]), l'arthralgie (3 patients [23,1 %]) et les céphalées (3 patients [23,1 %]). La majorité des EI a été d'intensité légère ou modérée.

Les EI potentiellement liés au delamanide selon l'investigateur ont été les troubles gastro-intestinaux (3 patients [23,1 %]). L'ensemble des EI potentiellement liés au delamanide a été d'intensité légère à modérée.

¹⁶ Les patients définis comme ayant terminé leur traitement conformément aux recommandations de l'OMS, étaient ceux qui avaient terminé leur traitement mais pour lesquels il n'y avait pas de données suffisantes pour les considérer comme guéris.

Aucun événement indésirable grave (EIG) n'est survenu chez les 13 patients âgés de 6 à 17 ans (cohortes 1 et 2).

Aucun décès, ni EI ayant entraîné l'arrêt du traitement n'ont été rapportés dans l'étude.

8.4.1.2 Etude 233

La durée totale d'exposition au delamanide a été de 1196 jours pour les 7 patients âgés de 12 à 17 ans (cohorte 1) et de 1092 jours pour les 6 patients âgés de 6 à 11 ans (cohorte 2).

Dans la population de tolérance, les 13 patients (100,0 %) ont rapporté au moins un EI. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les céphalées (8 patients [61,5 %]), les infections des voies respiratoires supérieures (7 patients [53,8 %]) et les arthralgies (5 patients [38,5 %]). La majorité des EI a été d'intensité légère ou modérée.

Les EI considérés comme liés au delamanide ont été rapportés chez 2 patients (15,4 %), et tous considérés comme non graves : arthralgie, céphalées et érythèmes cutanés rapportés chez un patient ; étourdissement rapporté chez l'autre patient.

Un EIG a été rapporté chez un 1 patient de la cohorte 2 : un cas de lymphome non hodgkinien d'intensité sévère et non lié au delamanide.

Aucun décès ni EI ayant entraîné l'arrêt du traitement n'ont été rapportés dans l'étude.

A noter que plusieurs cas d'augmentation de l'intervalle QTcF (intervalle QT corrigé par la formule de Fridericia) ont été observés dans l'étude 233. La variation moyenne maximale de l'intervalle QTcF après 4 mois de traitement par delamanide a été de 17,5 msec sans correction par placebo. Dans la population adulte (étude 204), cette variation moyenne maximale de l'intervalle QTcF après 2 mois de traitement par delamanide a été de 12,1 msec avec correction par placebo. Cependant aucun EI, ni EIG de prolongation de l'intervalle QT ou de torsades de pointe n'a été observé dans cette étude.

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

Le résumé des risques du PGR de DELTYBA (delamanide) version 3.1 (5 août 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Allongement de l'intervalle QT- Paresthésie, hypoesthésie et tremblements- Troubles psychiatriques : Anxiété, dépression et insomnie- Troubles gastro-intestinaux : Nausées, vomissements et gastrite- Résistance aux médicaments
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Acouphènes- Vision floue- Hypokaliémie- Augmentation du taux de cortisol dans le sang- Troubles hépatiques- Utilisation pendant la grossesse- Utilisation pendant l'allaitement
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Utilisation chez les patients pédiatriques- Utilisation chez les personnes âgées- Utilisation chez les patients atteints du VIH- Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave- Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave- Interactions médicamenteuses- Utilisation prolongée (\geq 24 semaines)

Le développement de résistance est considéré comme un risque important identifié.

Ainsi, le RCP de DELTYBA (delamanide) recommande : « d'utiliser le delamanide uniquement dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la TB-MR, conformément aux recommandations de l'OMS, afin de prévenir l'apparition de résistance au delamanide. »

Selon les informations fournies par le laboratoire : « une version actualisée du PGR contenant les données cliniques finales de l'essai pédiatrique 242-12-233 a été soumise à l'EMA en juillet 2020 dans le cadre de la deuxième variation de type II pour l'extension de l'indication aux enfants avec un poids corporel < 30 kg. La procédure d'évaluation est en cours. »

8.4.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

8.4.4 Données issues du RCP

Le RCP en vigueur propose une synthèse du profil de tolérance (rubrique 4.8 du RCP) : « Sur la base d'une étude (voir rubrique 5.1 du RCP) chez 13 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans, la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les enfants devraient être les mêmes que chez les adultes. Aucune donnée de sécurité provenant d'études cliniques n'est disponible pour les enfants de moins de 6 ans. »

8.4.5 Autres informations

Sans objet.

08.5 Données d'utilisation

Sans objet.

08.6 Résumé & discussion

Le delamanide est un antibiotique, premier représentant de la classe des nitro-dihydroimidazooxazoles, ayant une activité bactéricide contre les *Mycobacterium tuberculosis*.

Pour rappel, DELTYBA (delamanide) a obtenu une AMM conditionnelle européenne (le 28 avril 2014) chez l'adulte dans l'indication « 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 ». Cette indication a été évaluée par la Commission le 20 janvier 2016 dans le cadre de la demande initiale d'inscription aux collectivités puis réévaluée par la Commission le 6 novembre 2019 sur la base des données de l'étude de phase III, 242-09-213 (SMR important, ASMR III dans la stratégie, cf. rubriques 07 et 08.1 pour le rappel des précédentes évaluations).

La présente évaluation concerne son inscription dans l'extension d'indication pédiatrique (rectificatif d'AMM du 27/10/2020) aux adolescents et aux enfants ayant un poids corporel supérieur ou égal à 30 kg.

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

A noter que, conformément aux recommandations sur le développement clinique des nouveaux médicaments destinés au traitement de la tuberculose pulmonaire établies par l'EMA¹³, une extrapolation des données de l'adulte aux enfants est possible à condition que des schémas

posologiques adaptés à l'âge puissent être établis en utilisant des données pharmacocinétiques obtenues chez les enfants atteints de tuberculose et que le profil de sécurité se révèle acceptable.

Aussi, l'extension d'indication de DELTYBA (delamanide) chez les adolescents et les enfants ayant un poids corporel supérieur ou égal à 30 kg est fondée sur deux études :

- une étude de phase I (étude 232), en ouvert, de recherche de doses dont l'objectif a été d'évaluer la pharmacocinétique et la tolérance du delamanide, en association à un traitement de fond optimisé (TFO), pendant 10 jours chez 37 patients pédiatriques atteints de tuberculose MR,
- une étude de phase II (étude 233), d'extension de l'étude 232, non comparative, en ouvert, à doses multiples dont l'objectif a été d'évaluer la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité du delamanide, en association à un TFO. La tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité ont été évaluées jusqu'à 8 semaines après la dernière dose delamanide. Une visite à 6 mois après la dernière dose de delamanide et un suivi supplémentaire de résultats de traitement un an après cette dernière visite de suivi sont prévus au protocole.

Les résultats de l'analyse intermédiaire des cohortes 1 et 2 de l'étude 233 portant sur 13 adolescents et enfants, sont disponibles.

Dans la cohorte 1 : le delamanide a été administré selon le schéma posologique de l'adulte, à raison de 100 mg deux fois par jour pendant 6 mois. Les 7 adolescents étaient atteints d'une TB-MDR confirmée (6 patients) ou présumée (1 patient) et ont reçu un traitement de première et de seconde ligne avant l'inclusion dans l'étude. La totalité des patients avaient une TB-MDR localisée au niveau pulmonaire.

Dans la cohorte 2 : le delamanide a été administré selon le schéma posologique suivant : 50 mg deux fois par jour pendant 6 mois. Les 6 enfants étaient atteints d'une TB-MDR confirmée (3 patients) ou suspectée (3 patients) et ont reçu un traitement de première et de deuxième ligne avant l'inclusion dans l'étude. Trois patients avaient une TB-MDR de localisation pulmonaire et extra-pulmonaire, 2 patients avaient une TB-MDR pulmonaire et 1 patient avait une TB-MDR extra-pulmonaire.

► Pharmacocinétique

Un modèle pharmacocinétique de population a été développé pour le delamanide dans la population pédiatrique à partir des données issues des études 232 et 233 afin de définir la dose pédiatrique.

Les distributions d'aire sous la courbe (ASC) et les concentrations minimales à l'état d'équilibre ($C_{\min,ss}$) dans les groupes par tranche de poids ont été évaluées par rapport aux paramètres pharmacocinétiques correspondants chez les adultes recevant 100 mg deux fois par jour.

Selon la modélisation pharmacocinétique, dans la tranche de poids de 40 kg à 50 kg, les doses 50 mg et 100 mg deux fois par jour fournissent une ASC et une $C_{\min,ss}$ comparables :

- rapport des ASC des patients pédiatriques par rapport aux adultes : 0,931 (dose 50 mg) et 1,21 (dose 100 mg),
- rapport des $C_{\min,ss}$ des patients pédiatriques par rapport aux adultes : 0,912 (dose 50 mg) et 1,2 (dose 100 mg).

Les résultats ont été cohérents avec la dose de 50 mg deux fois par jour pour 30 à 50 kg. Pour le groupe > 50 kg, la dose adulte proposée est en cohérence avec le fait que le poids médian dans l'étude adulte (essai 242-17-256) était de 55 kg.

Selon les propriétés pharmacocinétiques du RCP : « Au cours du traitement avec les doses de delamanide recommandées chez les adolescents et les enfants pesant au moins 30 kg (voir rubrique 4.2 du RCP), une exposition plasmatique similaire à celle observée chez les adultes a été obtenue. »

► Efficacité et tolérance

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

L'efficacité a été évaluée comme critère secondaire de jugement en déterminant les pourcentages de réponse favorable au traitement. Il s'agit de données descriptives (analyses exploratoires). La réponse favorable au traitement inclut à la fois la guérison clinique et un traitement terminé.

Dans la cohorte 1 (adolescents ≥ 12 ans à ≤ 17 ans), 6 patients sur 7 ont eu une réponse favorable au traitement (4 patients guéris et 2 patients ayant terminé le traitement). Un patient a été perdu de vue.

Dans la cohorte 2 (enfants ≥ 6 ans à ≤ 11 ans), 6 patients sur 6 ont eu réponse favorable au traitement (3 patients guéris et 3 patients ayant terminé le traitement).

Ces résultats sont cohérents avec ceux observés dans les études chez les adultes en termes de réponse favorable.

Les effets indésirables les plus fréquents au cours des 24 semaines de traitement ont été les céphalées, les infections des voies respiratoires supérieures et les arthralgies.

Les cas d'augmentation de l'intervalle QTcF survenus dans la population pédiatrique âgé de 6 à 17 ans (étude 233) suggèrent que l'exposition plus élevée par rapport à la population adulte se traduirait par un risque accru de prolongation de l'intervalle QTcF. Cependant, aucun événement indésirable, ni événement indésirable grave de prolongation de l'intervalle QT n'a été observé dans cette étude. A noter que les patients ayant des troubles du rythme préexistants et le recours à l'utilisation concomitante de delamanide et de moxifloxacine ou de bedaquiline ont été exclus de l'étude 233. Aucun patient des cohortes 1 et 2 n'est décédé à la semaine 24.

Globalement, le profil de tolérance a été cohérent avec celui connu dans la population adulte et les informations disponibles dans le RCP.

Discussion

Au total, les données d'efficacité et de tolérance du delamanide (DELTYBA) spécifiquement recueillies chez les adolescents et les enfants sont très limitées. Le profil d'efficacité et de tolérance a principalement été extrapolé de l'adulte à l'adolescent et l'enfant. Le profil de tolérance est marqué par un risque d'allongement de l'intervalle QT, de troubles psychiatriques, neurologiques, gastro-intestinaux ou hépatiques et de résistances médicamenteuses (risques importants et potentiels identifiés dans le cadre du PGR). Des mises en garde spécifiques ont été ajoutées dans la rubrique 4.4 du RCP.

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

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

08.7 Programme d'études

8.7.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Une demande d'extension d'indication aux enfants d'un poids corporel ≥ 10 kg a été déposée le 24 juillet 2020 à l'EMA et est actuellement en cours d'évaluation (début de procédure le 13 août 2020). Cette demande s'accompagne de la mise à disposition d'une nouvelle présentation sous forme d'un comprimé orodispersible de 25 mg.

8.7.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

Le traitement d'une TB-MDR chez l'adolescent et l'enfant obéit aux mêmes principes et requiert les mêmes médicaments de deuxième intention que le traitement chez l'adulte ; cependant, les durées optimales des schémas thérapeutiques ne sont pas connues¹⁷.

En 2020, l'OMS a actualisé ses recommandations¹⁸ portant sur le traitement de la TB-MDR (cf. Tableau 1 et Annexe).

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

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

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

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

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

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

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

Groupes	Molécules	Abréviation
Groupe A : <i>Inclure les trois médicaments de façon privilégiée</i>	Levofloxacine <i>ou</i> moxifloxacine	Lfx Mfx
	Bedaquiline	Bdq
	Linezolid	Lzd
Groupe B : <i>Ajouter un ou les deux des médicaments (sauf s'ils ne peuvent pas être utilisés)</i>	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine <i>ou</i> terizidone	Cs Trd
Groupe C :	Ethambutol	E

¹⁷ WHO. Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux. 2ème édition. 2016. [En ligne] [cité le 03/07/2020] https://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/fr/

¹⁸ World Health Organisation (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. 2020.

<i>Ajouter pour compléter le schéma thérapeutique et lorsque les médicaments du groupe A et B ne peuvent pas être utilisés</i>	Delamanide	Dlm
	Pyrazinamide	Z
	Imipeneme-cilastatine <i>ou</i> meropénème	Ipm-Cln Mpm
	Amikacine (<i>ou</i> streptomycine)	Am (S)
	Ethionamide <i>ou</i> prothionamide	Eto Pto
	p-aminosalicylic acide	PAS

- ▶ **Un schéma de traitement d'une durée de 6 à 9 mois comportant pretomanid, bedaquiline, linezolid (schéma BPAL) peut être utilisé chez les patients atteints de tuberculose multirésistante avec une résistance aux fluoroquinolones**

Les patients éligibles sont des patients sans exposition préalable au linezolid et à la bedaquiline.

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

Place de DELTYBA (delamanide) dans la stratégie thérapeutique :

DELTYBA (delamanide) est une option thérapeutique de référence, pour le traitement des patients atteints d'une tuberculose pulmonaire multirésistante sensible à la delamanide, lorsque l'utilisation d'un antituberculeux du groupe C de l'OMS est indiquée et après avis du centre de référence des mycobactéries.

La prescription de DELTYBA (delamanide) chez les adolescents et les enfants doit tenir compte d'un risque potentiel de survenue majorée d'effets indésirables (notamment allongement de l'intervalle QT et augmentation des transaminases) en raison d'une surexposition médicamenteuse.

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

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La tuberculose multirésistante est une maladie rare en France, fréquemment mortelle. Sa fréquence, est en forte augmentation dans le monde.
- ▶ DELTYBA (delamanide) entre dans le cadre d'un traitement curatif de la tuberculose multirésistante.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est encore mal établi dans les études cliniques et reste à préciser dans le cadre de l'AMM conditionnelle. Cependant, les données préliminaires sont pour l'instant rassurantes et jugées satisfaisantes au regard du besoin médical.
- ▶ A ce stade de l'infection, il existe peu d'alternatives thérapeutiques.
- ▶ DELTYBA (delamanide) fait partie des options thérapeutiques de référence (selon les recommandations de l'OMS) pour le traitement de la tuberculose multirésistante.

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 DELTYBA (delamanide), apporte une réponse au besoin médical identifié, en raison de son activité bactéricide sur les souches multirésistantes, mais dont l'impact sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie, ne peut être apprécié à partir des données limitées disponibles,
 - d'un impact potentiel sur le parcours de soins et de vie en diminuant la durée de contagion (réduction de la durée d'isolement des patients et des précautions complémentaires air), et le recours aux aminosides injectables,
 - d'un impact attendu sur la rupture de la chaîne de transmission de souches multirésistantes, du fait de la conversion des cultures bactériologiques,
- DELTYBA (delamanide) 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 DELTYBA (delamanide) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- **le besoin médical important dans la tuberculose multirésistante,**
- **l'activité bactéricide de la delamanide et les données limitées chez l'enfant et l'adolescent suggérant une efficacité comparable à celle décrite chez l'adulte,**
- **le fait que la delamanide fait partie des options thérapeutiques de référence chez l'adulte et l'enfant conformément aux recommandations actualisées de l'OMS,**

la Commission considère que, comme chez l'adulte, DELTYBA (delamanide), en association avec une pluri-antibiothérapie appropriée, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les adolescents et les enfants d'un poids corporel d'au moins 30 kg atteints d'une tuberculose multirésistante, sensible à la delamanide lorsque l'utilisation d'un antituberculeux du groupe C de l'OMS est indiquée et après avis du centre de référence des mycobactéries.

010.3 Population cible

La population cible de DELTYBA (delamanide) est représentée par **les adolescents et les enfants ayant un poids corporel supérieur ou égal à 30 kg**, traités dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MR) et lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.

Cette population peut être approchée à partir des données suivantes.

Dans son rapport 2020 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde, l'OMS estime que 10 millions de personnes ont contracté la tuberculose en 2019. Parmi elles, un demi-million ont contracté une tuberculose multirésistante. Le nombre de nouveaux cas de MDR/RR-TB est estimé à 465 000 dans le monde et à 70 000 dans la région Europe de l'OMS⁴.

L'OMS estime que 1,19 millions d'enfants de moins de 15 ans ont développé la tuberculose en 2019, ce qui représente environ 12 % de l'ensemble des cas de tuberculose. Le pourcentage d'enfants décédés de la tuberculose parmi la population générale est de 16 %.

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

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

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

D'après le Centre National de Références des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux (CNR-MyRMA) qui coordonne la surveillance de la résistance aux antituberculeux, le nombre annuel de cas de tuberculoses multirésistantes était de 75 cas en 2019 en France⁶.

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

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

Estimation :

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

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Conformément à son avis précédent, la Commission préconise la restriction de la prescription de DELTYBA (delamanide) aux médecins expérimentés dans la prise en charge des tuberculoses multirésistantes. De plus, la décision d'instauration du traitement par ce médicament devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un groupe d'experts pour le choix du schéma thérapeutique (ex : CNR-MyRMA)¹.

► Demandes de données

Conformément à son avis précédent, la Commission souhaite être destinataire des données actualisées dans le cadre de l'AMM conditionnelle dès que celles-ci seront disponibles.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 28 janvier 2021 Date d'examen et d'adoption : 19 mai 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentation concernée	<u>DELTYBA 50 mg, comprimé pelliculé</u> plaquette(s) aluminium de 48 comprimé(s) (CIP : 34009 300 105 7 0)
Demandeur	OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<ul style="list-style-type: none">- Date initiale d'obtention de l'AM conditionnelle (procédure centralisée) : 28 avril 2014- Date de dernier renouvellement de l'AMM conditionnelle : 23 avril 2020- Date de validation de l'extension d'indication pédiatrique de l'AMM conditionnelle : 27 octobre 2020 Une AMM « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, le RCP sera mis à jour. Suivis particuliers : PGR Européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (01/02/2008) Médicament à prescription hospitalière (PH)
Code ATC	J Anti-infectieux à usage systémique J04 Anti-mycobactériens J04A Antituberculeux J04A5 Autres antituberculeux J04AK06 Delamanide

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

► Résumé des évolutions de recommandations de l’OMS pour la tuberculose multi-résistante¹⁹

Recommendations in the 2019 update	Recommendations in the current update
<p>Section 2: The composition of longer MDR-TB regimens</p>	<p>Section 3: Longer regimens for multidrug-/ rifampicin-resistant tuberculosis</p>
<p>In MDR/RR-TB patients on longer regimens, all three Group A agents and at least one Group B agent should be included to ensure that treatment starts with at least four TB agents likely to be effective, and that at least three agents are included for the rest of the treatment after bedaquiline is stopped.⁶⁸ Group A = levofloxacin/moxifloxacin, bedaquiline, linezolid; Group B = clofazimine, cycloserine/terizidone; Group C = ethambutol, delamanid, pyrazinamide, imipenem–cilastatin, meropenem, amikacin (streptomycin), ethionamide/prothionamide, p-aminosalicylic acid (see also Table 3.1). If only one or two Group A agents are used, both Group B agents are to be included. If the regimen cannot be composed with agents from Groups A and B alone, Group C agents are added to complete it (<i>conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect</i>).</p>	<p>3.1 In multidrug- or rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) patients on longer regimens, all three Group A agents and at least one Group B agent should be included to ensure that treatment starts with at least four TB agents likely to be effective, and that at least three agents are included for the rest of treatment if bedaquiline is stopped. If only one or two Group A agents are used, both Group B agents are to be included. If the regimen cannot be composed with agents from Groups A and B alone, Group C agents are added to complete it. (<i>Conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect</i>). (editing of the word “after” to “if” with reference to stopping bedaquiline)</p>
<p>Kanamycin and capreomycin are not to be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens (<i>conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect</i>).</p>	<p>3.2 Kanamycin and capreomycin are not to be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens. (<i>Conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect</i>). (no change)</p>
<p>Levofloxacin or moxifloxacin should be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens (<i>strong recommendation, moderate certainty in the estimates of effect</i>).</p>	<p>3.3 Levofloxacin or moxifloxacin should be included in the treatment of MDR/ RR-TB patients on longer regimens. (<i>Strong recommendation, moderate certainty in the estimates of effect</i>). (no change)</p>

19 OMS. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. 2020.

<p>Bedaquiline should be included in longer MDR-TB regimens for patients aged 18 years or more (strong recommendation, moderate certainty in the estimates of effect). Bedaquiline may also be included in longer MDR-TB regimens for patients aged 6–17 years (<i>conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect</i>).</p>	<p>3.4 Bedaquiline should be included in longer multidrug-resistant TB (MDR-TB) regimens for patients aged 18 years or more. (<i>Strong recommendation, moderate certainty in the estimates of effect</i>) Bedaquiline may also be included in longer MDR-TB regimens for patients aged 6–17 years. (<i>Conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect</i>). (no change)</p>
<p>Linezolid should be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens (strong recommendation, moderate certainty in the estimates of effect).</p>	<p>3.5 Linezolid should be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens. (Strong recommendation, moderate certainty in the estimates of effect). (no change)</p>
<p>Clofazimine and cycloserine or terizidone may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens (conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect).</p>	<p>3.6 Clofazimine and cycloserine or terizidone may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens.(Conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect). (no change)</p>
<p>Ethambutol may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens (conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect).</p>	<p>3.7 Ethambutol may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens.(Conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect). (no change)</p>
<p>Delamanid may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients aged 3 years or more on longer regimens (conditional recommendation, moderate certainty in the estimates of effect).</p>	<p>3.8 Delamanid may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients aged 3 years or more on longer regimens.(Conditional recommendation, moderate certainty in the estimates of effect). (no change)</p>
<p>Pyrazinamide may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens (conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect).</p>	<p>3.9 Pyrazinamide may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens.(Conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect). (no change)</p>
<p>Imipenem–cilastatin or meropenem may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens (conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect).</p>	<p>3.10 Imipenem–cilastatin or meropenem may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens.(Conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect).69 (no change)</p>
<p>Amikacin may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients aged 18 years or more on longer regimens when susceptibility has been demonstrated and adequate measures to monitor for adverse reactions can be ensured. If amikacin is not available, streptomycin may replace</p>	<p>3.11 Amikacin may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients aged 18 years or more on longer regimens when susceptibility has been demonstrated and adequate measures to monitor for adverse reactions can be ensured. If amikacin is not available, streptomycin may replace</p>

amikacin under the same conditions (*conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect*).

Ethionamide or prothionamide may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens only if bedaquiline, linezolid, clofazimine or delamanid are not used or if better options to compose a regimen are not possible (*conditional recommendation against use, very low certainty in the estimates of effect*).

p-aminosalicylic acid may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens only if bedaquiline, linezolid, clofazimine or delamanid are not used or if better options to compose a regimen are not possible (*conditional recommendation against use, very low certainty in the estimates of effect*).

Clavulanic acid should not be included in the treatment of MDR/ RR-TB patients on longer regimens (*strong recommendation against use, low certainty in the estimates of effect*).⁷⁰

Section 3: The duration of longer MDR-TB regimens

In MDR/RR-TB patients on longer regimens, a total treatment duration of 18–20 months is suggested for most patients; the duration may be modified according to the patient's response to therapy (*conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect*).

In MDR/RR-TB patients on longer regimens, a treatment duration of 15–17 months after culture conversion is suggested for most patients; the duration may be modified according to the patient's response to therapy (*conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect*).

amikacin under the same conditions. (*Conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect*). (**no change**)

3.12 Ethionamide or prothionamide may be included in the treatment of MDR/ RR-TB patients on longer regimens only if bedaquiline, linezolid, clofazimine or delamanid are not used, or if better options to compose a regimen are not possible. (*Conditional recommendation against use, very low certainty in the estimates of effect*). (**no change**)

3.13 P-aminosalicylic acid may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens only if bedaquiline, linezolid, clofazimine or delamanid are not used, or if better options to compose a regimen are not possible. (*Conditional recommendation against use, very low certainty in the estimates of effect*). (**no change**)

3.14 Clavulanic acid should not be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens. (*Strong recommendation against use, low certainty in the estimates of effect*). (**no change**)

Section 3: Longer regimens for multidrug-/ rifampicin-resistant tuberculosis

3.15 In MDR/RR-TB patients on longer regimens, a total treatment duration of 18–20 months is suggested for most patients; the duration may be modified according to the patient's response to therapy. (*Conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect*). (**no change to wording but combined with section above called: Section 3: Recommendations on the use of longer regimens for multidrug/ rifampicin resistant tuberculosis**)

3.16 In MDR/RR-TB patients on longer regimens, a treatment duration of 15–17 months after culture conversion is suggested for most patients; the duration may be modified according to the patient's response to therapy. (*Conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect*). (**no change to wording but combined with section above**)

called: Section 3: Recommendations on the use of longer regimens for multidrug/ rifampicin resistant tuberculosis)

In MDR/RR-TB patients on longer regimens that contain amikacin or streptomycin, an intensive phase of 6–7 months is suggested for most patients; the duration may be modified according to the patient's response to therapy (*conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect*).

3.17 In MDR/RR-TB patients on longer regimens containing amikacin or streptomycin, an intensive phase of 6–7 months is suggested for most patients; the duration may be modified according to the patient's response to therapy. (*Conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect. (no change to wording but combined with section above called: Section 2.2: Recommendations on the use of longer regimens for multidrug/ rifampicin resistant tuberculosis)*)

Section 4: Use of the standardized shorter MDR-TB regimen

In MDR/RR-TB patients who have not been previously treated for more than 1 month with second-line medicines used in the shorter MDR-TB regimen or in whom resistance to fluoroquinolones and second-line injectable agents has been excluded, a shorter MDR-TB regimen of 9–12 months may be used instead of the longer regimens (*conditional recommendation, low certainty in the estimates of effect*).

Section 2: Shorter, all-oral, bedaquiline-containing regimen for multidrug-/ rifampicin-resistant tuberculosis

2.1 A shorter all-oral bedaquiline-containing regimen of 9–12 months duration is recommended in eligible patients with confirmed multidrug- or rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) who have not been exposed to treatment with second-line TB medicines used in this regimen for more than 1 month, and in whom resistance to fluoroquinolones has been excluded. (*Conditional recommendation, very low certainty in the evidence. (updated recommendation)*)

Not included in 2019 guidelines

Section 4: The bedaquiline, pretomanid and linezolid (BPAL) regimen for MDR-TB with additional fluoroquinolone resistance

Not included in 2019 guidelines

4.1. A treatment regimen lasting 6–9 months, composed of bedaquiline, pretomanid and linezolid (BPAL), may be used under operational research conditions in multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) patients with TB that is resistant to fluoroquinolones, who have either had no previous exposure to bedaquiline and linezolid or have been exposed for no more than 2 weeks. (*Conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect. (new recommendation)*)