



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 AVRIL 2022

delamanide

DELTYBA 50 mg, comprimé pelliculé
DELTYBA 25 mg, comprimé dispersible

Nouvelle indication

Et

Mise à disposition d'une nouvelle présentation

► 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, **les enfants et les nourrissons ayant un poids corporel supérieur ou égal à 10 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 au 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 enfants et les nourrissons à partir de 10 kg 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.

La Commission salue l'intérêt de disposer de médicament avec une formulation et une forme galénique adaptée aux jeunes enfants et nourrissons.

► 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.

Motifs de l'examen	<ul style="list-style-type: none"> - Extension d'indication - Inscription d'une nouvelle présentation pédiatrique
Indication concernée	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 adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons ayant un poids corporel supérieur ou égal à 10 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 du delamanide et les données limitées chez l'enfant et l'adolescent suggérant une efficacité comparable à celle décrite chez l'adulte, - le fait que le delamanide fait 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, l'adolescent et l'enfant à partir de 30 kg, DELTYBA (delamanide), en association avec une pluri-antibiothérapie appropriée, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les enfants et les nourrissons ayant un poids corporel d'au moins 10 kg atteints d'une tuberculose multirésistante, sensible au 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	DELTYBA (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>DELTYBA (delamanide) est une option thérapeutique de référence, pour le traitement des patients atteints d'une tuberculose pulmonaire multirésistante sensible au 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 nourrissons à partir de 10 kg 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.</p> <p>La Commission salue l'intérêt de disposer de médicament avec une formulation et une forme galénique adaptée aux jeunes enfants et nourrissons.</p>
Population cible	L'extension d'indication chez les enfants et les nourrissons ayant un poids corporel d'au moins 10 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 16/09/2021 : « association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MR) chez les adultes, les adolescents, **les enfants et les nourrissons ayant un poids corporel supérieur ou égal à 10 kg**, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance ». Cette extension d'indication s'accompagne de la demande d'inscription de DELTYBA (delamanide) 25 mg, comprimé dispersible, nouvelle forme pédiatrique adaptée aux enfants et nourrissons ayant un poids corporel supérieur ou égal à 10 kg.

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-MR).

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.

En 2021, sur la base des données des études de phase II (études 242-12-232 et 242-12-233), la Commission a octroyé à la spécialité DELTYBA (delamanide) un SMR important et une ASMR modérée (ASMR III), en association avec une pluri-antibiothérapie appropriée, chez les adolescents et les enfants d'un poids corporel d'au moins 30 kg atteints d'une tuberculose multirésistante, sensible au delamanide lorsque l'utilisation d'un antituberculeux du groupe C de l'OMS est indiquée et après avis du centre de référence des mycobactéries⁴.

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 résultats de l'analyse finale chez les enfants et les nourrissons pesant au moins 10 kg sont disponibles.

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 [Consulté le 23/0/2022].

⁴ Avis de la Commission de la Transparence relatif à DELTYBA (delamanide). 19 mai 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3269474/fr/deltyba-delamanid [Consulté le 23/0/2022].

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-MR chez l'enfant quel que soit l'âge.

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

02 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 adultes, les adolescents, **les enfants et les nourrissons ayant un poids corporel supérieur ou égal à 10 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

Adultes

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

Adolescents, enfants et nourrissons

Patients pédiatriques ayant un poids corporel :

- ≥ 10 et < 20 kg : la dose recommandée est de 25 mg deux fois par jour pendant 24 semaines ;
- ≥ 20 et < 30 kg : la dose recommandée est de 50 mg le matin et 25 mg le soir pendant 24 semaines ;
- ≥ 30 et < 50 kg : la dose recommandée est de 50 mg deux fois par jour pendant 24 semaines ;
- ≥ 50 kg : la dose recommandée est de 100 mg deux fois par jour pendant 24 semaines.

Pour les patients ayant un poids corporel inférieur à 30 kg, il convient de consulter le RCP de DELTYBA 25 mg comprimés dispersibles.

Pour les patients ayant un poids corporel de 30 kg ou plus, il convient de consulter le RCP de DELTYBA 50 mg comprimés pelliculés.

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).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de DELTYBA chez les enfants ayant un poids corporel inférieur à 10 kg n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie orale.

Le delamanide doit être pris au cours des repas.

Les comprimés dispersibles doivent être dissous dans de l'eau à raison de 10 à 15 mL par comprimé dispersible de 25 mg et la suspension de couleur blanchâtre qui en résulte doit être avalée immédiatement. Ensuite, 10 à 15 mL supplémentaires d'eau par comprimé dispersible doivent être versés dans le verre ou la tasse pour faire en sorte que toute suspension encore présente soit dissoute et la suspension correspondante doit également être bue.

04 BESOIN MEDICAL^{5,6}

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 2016⁷, 5 005 en 2017⁷, 5 092 en 2018⁷ et 5 114 en 2019⁷.

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.

⁵ World Health Organization. Global tuberculosis report. 2020. [En ligne] [cité le 23/03/2021] https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

⁶ L'Union. Guide pratique pour la prise en charge de la tuberculose résistante. 2018.

⁷ 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].

D'après l'OMS⁸, la tuberculose multirésistante (TB-MR) est une infection à mycobactéries résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine. Parmi les TB-MR, on distingue :

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

En France, les cas de TB-MR ont doublé ces dernières années (environ 100 cas par an depuis 2012, dont environ 20 cas TB-UR) et sont diagnostiqués dans une quarantaine de laboratoires de taille variée et dispersés sur le territoire. Un tiers des cas de TB-MR est diagnostiquée en Ile-de-France. En 2019, parmi les 5 114 cas de tuberculose diagnostiqués, 75 étaient MR, soit 1,5 % du total des cas⁷. Le pourcentage de cas de TB-MR a triplé depuis le début de la surveillance en 1992 (0,4-0,7 % en 1993-1998)⁹.

La TB-MR est curable mais ne peut pas faire appel aux schémas thérapeutiques courts standards. Le traitement de la TB-MR 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)¹⁰. Le choix des antituberculeux associés doit être effectué en fonction des résistances. Les antibiotiques utilisés sont souvent associés à une toxicité importante et peuvent être arrêtés lorsque les problèmes de tolérance sont trop importants. Les études cliniques avec les nouveaux antituberculeux (la bedaquiline [SIRTURO] et le delamanide [DELTYBA]) ont pour objectif de valider des schémas de traitement plus courts¹¹.

Le delamanide et la bedaquiline, sont récemment venus renforcer l'arsenal thérapeutique. L'OMS a publié en août 2021 une mise à jour pour la prise en charge de la TB-MR chez les enfants et adolescents :

- La bedaquiline peut être utilisée dans le cadre de schémas thérapeutiques courts contenant de la bedaquiline entièrement orale (recommandé sous condition par l'OMS en 2020) ou dans le cadre de schémas thérapeutiques longs ;
- Le delamanide peut être utilisé dans le cadre de schémas thérapeutiques longs ;
- Ces recommandations permettent de concevoir des schémas thérapeutiques oraux pour les enfants de tous âges¹².

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)¹³.

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 maladie¹⁴.

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.

⁸ WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

⁹ HCSP. Tuberculoses à bacilles résistants, diagnostic et prises en charge : lignes directrices. 2014.

¹⁰ 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>

¹¹ endTB. Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB (endTB). Disponible : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754765>

¹² WHO. Rapid communication on updated guidance on the management of tuberculosis in children and adolescents. 2021. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033450>

¹³ 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.

¹⁴ 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/

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 adolescents ont un risque légèrement plus élevé de progression de la maladie que les adultes¹⁵.

Le diagnostic de la tuberculose infantile est difficile. La confirmation microbiologique n'est souvent pas disponible en raison de la nature pauci-bacillaire de la maladie et la difficulté du prélèvement d'échantillons (en particulier les crachats) chez les enfants en bas âge. Le diagnostic repose généralement sur des signes cliniques et radiologiques non spécifiques, ainsi que sur des antécédents d'exposition (c.-à-d. 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 pulmonaire.

Les enfants reçoivent un diagnostic de :

- TB-MR confirmée : lorsque la mycobactérie est isolée chez l'enfant et s'avère être génotypiquement ou phénotypiquement résistant à l'isoniazide et à la rifampicine
- ou TB-MR présumée : lorsque la tuberculose est diagnostiquée en association avec un contact connu avec un cas de TB-MR ou après échec d'un traitement de première intention approprié lorsque l'observance a été vérifiée.

Les cas incidents de tuberculose infantile reflètent une transmission récente, ce qui implique que les schémas de résistance observés chez les cas pédiatriques de tuberculose reflètent la résistance primaire (transmise) aux médicaments au sein de la communauté. Si un enfant ayant une tuberculose est un contact connu d'un adulte atteint d'une tuberculose pulmonaire multirésistante, l'enfant est un cas probable de TB-MR et doit être pris en charge en conséquence.

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

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, **les enfants et les nourrissons ayant un poids corporel supérieur ou égal à 10 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-MR) 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 noter que SIRTURO (bedaquiline) dispose d'une AMM 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 et pédiatriques (âgés de 5 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 15 kg)**, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance, mais n'a pas encore été évalué par la CT à la date du présent avis. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.

A titre informatif, un nouvel antibiotique nitro-imidazolé, la spécialité DOVPRELA (prétomanide), 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 pulmonaire ultrarésistante (TB-UR ou XDR-TB) ou multirésistante (TB-MR ou MDR-TB) avec intolérance ou absence de réponse au traitement ». Ce médicament n'a pas encore été évalué par la Commission de la transparence.

Le prétomanide 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 enfants (âgés de 5 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 15 kg) uniquement, néanmoins l'OMS recommande son utilisation chez l'enfant de tous âges. 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-UR (résistantes à l'isoniazide, à la rifampicine, aux fluoroquinolones ou à un aminoside injectable) pour maintenir un minimum de 4 médicaments efficaces ; - les tuberculoses UR (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 UR, pré-UR ou MR 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 d'augmentation de la fréquence de négativation des cultures bactériologique, - les nouvelles données cliniques (étude de phase III), n'ayant pas pu montrer de bénéfice de l'ajout systématique du delamanide à une pluri-antibiothérapie antituberculeuse composée d'au moins 4 médicaments efficaces, - le fait que le delamanide conserve sa place conformément à l'AMM et aux recommandations actualisées de l'OMS, <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>
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)	19 mai 2021 (extension)
Indication	« DELTYBA est indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TBMR) 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 (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	DELTYBA (delamanide) est une option thérapeutique de référence, pour le traitement des patients atteints d'une tuberculose pulmonaire multirésistante sensible au 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 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.
ASMR (libellé)	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le besoin médical important dans la tuberculose multirésistante, - l'activité bactéricide du delamanide et les données limitées chez l'enfant et l'adolescent suggérant une efficacité comparable à celle décrite chez l'adulte, - le fait que le 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 au 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>
Etudes demandées	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.

08.1 Rappel des données précédentes chez l'enfant et l'adolescent⁴

« 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 de 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-MR 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-MR 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-MR 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-MR de localisation pulmonaire et extra-pulmonaire, 2 patients avaient une TB-MR pulmonaire et 1 patient avait une TB-MR extra-pulmonaire.

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 reçu pendant 6 mois (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 reçu le traitement pendant 6 mois). 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 reçu le traitement pendant 6 mois).

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. »

08.2 Nouvelles données chez l'enfant et le nourrisson

A noter que, conformément aux recommandations sur le développement clinique des nouveaux médicaments destinés au traitement de la tuberculose pulmonaire établies par l'EMA¹⁶, 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 enfants et les nourrissons ayant un poids corporel supérieur ou égal à 10 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 adolescents et 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 finale des cohortes 3 et 4 (âge compris entre 0 et 6 ans), de l'étude 233 portant sur 24 enfants et nourrissons 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 8.2.2). Le médicament a été administré pendant 10 jours, avec une évaluation de la pharmacocinétique de J1 à J10.

8.2.2 Données chez les enfants et les nourrissons : 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, administré pendant 6 mois au cours d'un traitement de fond de la TB-MR, 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,
- 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 les 6 mois de traitement par le delamanide, avec un suivi de 12 à 18 mois 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 enfants et les nourrissons ayant un poids corporel supérieur ou égal à 10 kg, est fondée sur l'analyse finale des résultats à 24 mois de la cohorte 3 (enfants ≥ 3 ans et < 6 ans) et de la cohorte 4 (nourrissons ≥ 0 mois et < 3 ans), de l'étude de pharmacocinétique 233.

► Caractéristiques des patients

La cohorte 3 était composée de 12 enfants (6 filles et 6 garçons) d'âge médian de 4,5 ans (intervalle 3 à 6 ans), pesant de 10 à 21 kg (poids médian 14 kg) et la majorité (8/12) étaient d'origine asiatique.

¹⁶ 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.

Les 12 enfants étaient atteints d'une TB-MR confirmée¹⁷ (3 patients) ou présumée¹⁸ (8 patients) ou suspectée (1 patient) et ont reçu un traitement de première et de deuxième ligne avant l'inclusion dans l'étude. La majorité (9/12) des patients avaient une TB-MR localisée au niveau pulmonaire. DELTYBA (delamanide) a été administré à raison de 25 mg deux fois par jour pendant 6 mois.

La cohorte 4 était composée de 12 nourrissons (6 filles et 6 garçons) d'âge médian de 1,8 ans (intervalle 0,8 à 2,7 ans), pesant de 6 à 13 kg (poids médian (10 kg), dont la moitié (6/12) était d'origine asiatique. Ils étaient atteints d'une TB-MR confirmée (3 patients) ou présumée (9 patients) et ont reçu un traitement de première et de seconde ligne avant l'inclusion dans l'étude. Dix nourrissons avaient une TB-MR de localisation pulmonaire et 2 nourrissons avaient une TB-MR pulmonaire et extra-pulmonaire.

DELTYBA (delamanide) a été administré à une dose basée sur le poids corporel pendant 6 mois :

- **>10kg : 10 mg deux fois par jour ;**
- > 8 et ≤ 10 kg : 5 mg deux fois par jour ;
- ≥ 5,5 kg et ≤ 8 kg : 5 mg une fois par jour.

► Pharmacocinétique

Une exposition plasmatique similaire à celle observée chez les adultes a été obtenue au cours du traitement avec les doses de delamanide recommandées chez les enfants pesants au moins 10 kg, mais pas chez les enfants de poids < 10kg.

De ce fait, l'AMM n'a pas été validée chez les nourrissons de moins de 10 kg, en raison des données trop limitées pour déterminer les doses à utiliser chez cette population de patients.

► 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 à la séquence thérapeutique globale inclut à la fois la guérison clinique et une séquence thérapeutique menée à son terme¹⁹.

Dans la cohorte 3 (enfants ≥ 3 ans à ≤ 5 ans), 10 patients sur 12 ont eu une réponse favorable au traitement (3 patients guéris et 7 patients ayant terminé le traitement). Un patient a été perdu de vue.

Dans la cohorte 4 (nourrissons ≥ 0 mois à ≤ 2 ans), 11 patients sur 12 ont eu une réponse favorable au traitement (5 patients guéris et 6 patients ayant terminé le traitement).

Les résultats de ces séquences thérapeutiques ont été cohérents, en termes de réponse favorable, avec ceux observés dans les études chez les adultes, les adolescents et les enfants ayant un poids corporel ≥ 30 kg (cf. Tableau 1).

Un décès a été observé dans chacune des deux cohortes 3 et 4 à la suite d'une pneumopathie, non liés au delamanide selon l'investigateur.

A titre informatif, le tableau de l'ensemble des résultats dans les différentes cohortes pédiatriques est présenté ci-après.

¹⁷ La TB-MR 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.

¹⁸ La TB-MR 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.

¹⁹ 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.

Tableau 1. Evaluation de l'efficacité par l'investigateur à 24 mois

Résultat du traitement	Groupe 1 (12-17 ans) (N = 7)	Groupe 2 (6-11 ans) (N = 6)	Groupe 3 (3-5 ans) (N = 12)	Groupe 4 (0-2 ans) (N = 12)	Total (N = 37)
Guérison	4 (57,1)	3 (50,0)	3 (25,0)	5 (41,7)	15 (40,5)
Séquence thérapeutique terminée	2 (28,6)	3 (50,0)	7 (58,3)	6 (50,0)	18 (48,6)
Résultat favorable (guérison + séquence thérapeutique terminée)	6 (85,7)	6 (100,0)	10 (83,3)	11 (91,7)	33 (89,2)
Patients perdus de vue lors du suivi	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	2 (5,4)
Décès	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (8,3)	2 (5,4)
Résultat défavorable (Patients perdus de vue ou décédés)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (16,7)	1 (8,3)	4 (10,8)

► Évaluation de la palatabilité

La palatabilité de la forme pédiatrique a été évaluée dans les cohortes 3 et 4 et a été jugée satisfaisante.

08.3 Qualité de vie

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

08.4 Tolérance

8.4.1 Données issues de l'étude clinique 233

Les données de tolérance issues de l'étude clinique présentées dans cette rubrique concernent uniquement les patients âgés de 0 à 6 ans (cohortes 3 et 4) et correspondant à la population de l'AMM.

La durée totale d'exposition au delamanide est relativement courte (37 patients exposés à peu près 6 mois).

Dans la population de tolérance, les 24 patients (100,0 %) ont rapporté au moins un EI. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les infections des voies respiratoires supérieures (5 [41,7 %] patients dans la cohorte 3 et 2 [16,7 %] patients dans la cohorte 4) et l'hyperuricémie (4 [33,3 %] patients dans la cohorte 3 et 3 [25,0 %] dans la cohorte 4). La majorité des EI a été d'intensité légère.

Les EI considérés comme liés au delamanide ont été rapportés chez 7 patients (29,2 %) dont les plus fréquents ont été : l'augmentation de la corticotrophine sanguine (2 cas dans la cohorte 3) et la prolongation du temps de prothrombine (2 cas dans la cohorte 4).

Un EIG a été rapporté chez 2/12 patients de la cohorte 3 et chez 5/12 patients de la cohorte 4 dont la majorité était des infections.

Deux décès sont survenus au cours de l'étude (un patient dans la cohorte 3 et un dans la cohorte 4) : deux patients sont décédés à la suite d'une pneumopathie, non liées au delamanide selon l'investigateur, mais liées à la tuberculose elle-même.

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

Le résumé des risques du PGR de DELTYBA (delamanide), version 3.5, approuvé le 16 juin 2021, est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Allongement de l'intervalle QT ;- Paresthésie ;- Tremblements ;- Anxiété
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Acouphènes ;- Troubles de la vision ;- Hypokaliémie ;- Dépression ;- Insomnie ;- Augmentation du taux de cortisol dans le sang ;- Résistance médicamenteuse ;- Utilisation pendant la grossesse ;- Utilisation pendant l'allaitement ;- Nausées ;- Vomissements ;- Troubles hépatiques.
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.

8.4.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

8.4.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil d'innocuité

Les effets indésirables liés au médicament les plus fréquemment observés chez les patients traités par delamanide + traitement de fond optimisé (TFO) (à savoir, incidence > 10 %) sont les nausées (32,9 %), les vomissements (29,9 %), les céphalées (27,6 %), l'insomnie. (27,3 %), les sensations vertigineuses (22,4 %), les acouphènes (16,5 %), l'hypokaliémie (16,2 %), la gastrite (15,0 %), la perte d'appétit (13,1 %) et l'asthénie (11,3 %).

Liste des effets indésirables liés au médicament présentés sous forme de tableau

La liste des effets indésirables liés au médicament et les fréquences sont basées sur les résultats de 2 études cliniques en double aveugle contrôlées contre placebo. Les effets indésirables liés au médicament sont répertoriés par classe de système d'organe et terme préférentiel de la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés sous les catégories de fréquence suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau : Effets indésirables liés au delamanide

Classe de système d'organe	Fréquence peu fréquent	Fréquence fréquent	Fréquence très fréquent
Infections et infestations	Herpes zoster Candidose oropharyngée Pityriasis versicolor*	-	-

Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie Thrombopénie	Anémie* Éosinophilie*	Réticulocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Déshydratation Hypocalcémie Hypercholestérolémie	Hypertriglycéridémie	Hypokaliémie Diminution de l'appétit Hyperuricémie*
Affections psychiatriques	Agression Trouble délirant de type persécution Trouble panique Trouble de l'adaptation avec humeur dépressive Névrose Dysphorie Trouble mental Trouble du sommeil Augmentation de la libido*	Trouble psychotique Agitation Anxiété et trouble anxieux Dépression et humeur dépressive Impatiences Hallucination	Insomnie
Affections du système nerveux	Léthargie Trouble de l'équilibre Douleur radiculaire Sommeil de mauvaise qualité	Neuropathie périphérique Somnolence* Hypoesthésie	Sensation vertigineuse* Céphalée Paresthésie Tremblement
Affections oculaires	Conjonctivite allergique*	Sécheresse oculaire* Photophobie	-
Affections de l'oreille et du labyrinthe	-	Douleur d'oreille	Acouphène
Affections cardiaques	Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré Extrasystoles ventriculaires* Extrasystoles supraventriculaires	-	Palpitations
Affections vasculaires	-	Hypertension Hypotension Hématome* Bouffées de chaleur*	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	-	Dyspnée Toux Douleur oropharyngée Irritation de la gorge Gorge sèche* Rhinorrhée*	Hémoptysie
Affections gastro-intestinales	Dysphagie Paresthésie buccale Sensibilité abdominale*	Gastrite* Constipation* Douleur abdominale Douleur abdominale basse Dyspepsie Gêne abdominale	Vomissements Diarrhée* Nausée Douleur abdominale haute
Affections hépatobiliaires	Anomalie de la fonction hépatique	-	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie* Folliculite pustuleuse à éosinophiles* Prurit généralisé* Rash érythémateux	Dermatite Urticaire Rash prurigineux* Prurit* Rash maculopapuleux* Rash* Acné Hyperhidrose	-

Affections musculosquelettiques et systémiques	-	Ostéochondrose Faiblesse musculaire Douleur musculosquelettique* Douleur du flanc Douleur des extrémités	Arthralgie* Myalgie*
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire Dysurie* Nycturie	Hématurie*	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de chaleur	Pyrexie* Douleur thoracique Malaise Malaise thoracique* OEdème périphérique*	Asthénie
Investigations	Sous-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme Augmentation des transaminases* Temps de céphaline activée prolongé* Augmentation des gamma-glutamyltransférases* Diminution du cortisol sanguin Augmentation de la pression artérielle	Augmentation du cortisol sanguin	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme

* La fréquence de ces événements a été plus faible pour le groupe recevant le delamanide avec le TFO que pour le groupe recevant le placebo avec le TFO.

Description d'effets indésirables choisis

Allongement de l'intervalle QT sur l'ECG

Chez les patients ayant reçu une dose quotidienne totale de 200 mg de delamanide dans les essais de phase 2 et 3, l'augmentation moyenne de l'intervalle QTcF corrigée en fonction du placebo par rapport à la situation initiale variait de 4,7 à 7,6 ms à 1 mois et de 5,3 à 12,1 ms à 2 mois, respectivement. L'incidence d'un intervalle QTcF > 500 ms variait de 0,6 % (1/161) à 2,1 % (7/341) chez les patients recevant une dose quotidienne totale de 200 mg de delamanide *versus* 0 % (0/160) à 1,2 % (2/170) chez les patients recevant le placebo + TFO, alors que l'incidence de la variation de l'intervalle QTcF par rapport à la situation initiale > 60 ms variait de 3,1 % (5/161) à 10,3 % (35/341) chez les patients recevant une dose quotidienne totale de 200 mg de delamanide *versus* 0 % (0/160) à 7,1 % (12/170) chez les patients recevant le placebo.

Palpitations

Pour les patients recevant 100 mg de delamanide + TFO deux fois par jour, la fréquence a été de 8,1 % (catégorie de fréquence : fréquent), en comparaison à une fréquence de 6,3 % chez les patients recevant le traitement par placebo + TFO deux fois par jour.

Population pédiatrique

Sur la base d'une étude (voir rubrique 5.1 du RCP) menée chez 37 patients pédiatriques âgés de 0 à 17 ans, la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les enfants devraient être les mêmes que chez les adultes.

Des cas d'hallucination ont été rapportés principalement dans la population pédiatrique après la mise sur le marché du médicament. L'incidence de l'hallucination dans les essais cliniques était fréquente chez les enfants (5,4 %) et chez les adultes (1 %). »

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-dihydro-imidazooxazoles, 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).

En 2021, sur la base des données des études de phase II (études 242-12-232 et 242-12-233), la Commission a octroyé à la spécialité DELTYBA (delamanide) un SMR important et une ASMR III, en association avec une pluri-antibiothérapie appropriée, chez les adolescents et les enfants d'un poids corporel d'au moins 30 kg atteints d'une tuberculose multirésistante, sensible au delamanide lorsque l'utilisation d'un antituberculeux du groupe C de l'OMS est indiquée et après avis du centre de référence des mycobactéries⁴.

La présente évaluation concerne son inscription dans l'extension d'indication pédiatrique (rectificatif d'AMM du 16/09/2021) aux enfants et aux nourrissons ayant un poids corporel supérieur ou égal à 10 kg. Cette extension d'indication s'accompagne de la demande d'inscription de DELTYBA (delamanide) 25 mg, comprimé dispersible, nouvelle forme pédiatrique adaptée aux enfants et nourrissons ayant un poids corporel supérieur ou égal à 10 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'EMA¹⁶, 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 enfants et les nourrissons ayant un poids corporel supérieur ou égal à 10 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 ont été réalisés.

Les résultats de l'analyse finale des cohortes 3 et 4 de l'étude 233 portant sur 24 enfants et nourrissons, sont disponibles.

Dans la cohorte 3 : le delamanide a été administré à raison de 25 mg deux fois par jour pendant 6 mois. Les 12 enfants étaient atteints d'une TB-MR confirmée (3 patients) ou présumée (8 patients)

ou suspectée (1 patient) et ont reçu un traitement de première et de deuxième ligne avant l'inclusion dans l'étude. La majorité (9/12) des patients avaient une TB-MR localisée au niveau pulmonaire. Dans la cohorte 4 : le delamanide a été administré à raison de 10 mg deux fois par jour pendant 6 mois pour les patients ayant un poids supérieur ou égal à 10 kg. Ils étaient atteints d'une TB-MR confirmée (3 patients) ou présumée (9 patients) et ont reçu un traitement de première et de seconde ligne avant l'inclusion dans l'étude. Dix nourrissons avaient une TB-MR de localisation pulmonaire et 2 nourrissons avaient une TB-MR pulmonaire et extra-pulmonaire. Les patients ayant un poids inférieur à 10 kg n'ont pas été retenus par l'AMM du fait de données de pharmacocinétique insuffisantes.

► Pharmacocinétique

Une exposition plasmatique similaire à celle observée chez les adultes a été obtenue au cours du traitement avec les doses de delamanide recommandées chez les enfants pesants au moins 10 kg, mais pas chez les enfants de poids < 10kg.

De ce fait, l'AMM n'a pas été validée chez les nourrissons de moins de 10 kg, en raison des données trop limitées pour déterminer les doses à utiliser chez cette population de patients.

► Efficacité et tolérance

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

L'efficacité a été évaluée comme critère secondaire de jugement en déterminant les pourcentages de réponse favorable au traitement. La réponse « favorable » à la séquence thérapeutique globale inclut à la fois la guérison clinique et une séquence thérapeutique menée à son terme²⁰.

La réponse favorable au traitement inclut à la fois la guérison clinique et un traitement terminé.

Dans la cohorte 3 (enfants ≥ 3 ans à ≤ 5 ans), 10 patients sur 12 ont eu une réponse favorable au traitement (3 patients guéris et 7 patients ayant terminé le traitement). Un patient a été perdu de vue.

Dans la cohorte 4 (nourrissons ≥ 0 mois à ≤ 2 ans), 11 patients sur 12 ont eu une réponse favorable au traitement (5 patients guéris et 6 patients ayant terminé le traitement).

Les résultats de ces séquences thérapeutiques ont été cohérents avec ceux observés dans les études chez les adultes, les adolescents et les enfants ayant un poids corporel ≥ 30 kg en termes de réponse favorable (cf. Tableau 1).

L'efficacité du delamanide, évaluée comme critère secondaire de jugement, est en fait ininterprétable pour ces cohortes de patients, dans la mesure où ce médicament a été intercalé, pendant 6 mois, à des moments variables, dans une séquence thérapeutique antituberculeuse optimisée selon les directives de l'OMS, pouvant durer 2 ans, sans corrélation possible avec l'exposition au médicament, ni sur le plan bactériologique ni clinico-radiologique.

Les effets indésirables les plus fréquents au cours des 24 semaines de traitement ont été les infections des voies respiratoires supérieures et l'hyperuricémie.

Un décès a été observé dans chacune des deux cohortes 3 et 4, mais secondaire à la pathologie sous-jacente.

Globalement, le profil de tolérance a été cohérent avec celui connu dans la population des adultes, des adolescents et des enfants ayant un poids corporel ≥ 30 kg, 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, les enfants et les nourrissons sont très limitées. Le profil d'efficacité et de tolérance a principalement été extrapolé de l'adulte à l'adolescent, l'enfant et le nourrisson. 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

²⁰ 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.

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-MR 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'enfant et le nourrisson mais tenant compte de l'expérience de son utilisation chez l'adulte et chez l'adolescent, 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 ne peut être apprécié à partir des données limitées disponibles.

08.7 Programme d'études

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-MR 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 connues²¹.

En 2020, l'OMS a actualisé ses recommandations²² portant sur le traitement de la TB-MR (cf. Tableau 2 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 (MR/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 (MR/RR-TB)

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

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

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

Groupes	Molécules	Abréviation
Groupe A : <i>Inclure les trois médicaments de façon privilégié</i>	Levofloxacine <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
Groupe C : <i>Ajouter pour compléter le schéma thérapeutique et lorsque les médicaments du groupe A et B ne peuvent pas être utilisées</i>	Cycloserine <i>ou</i> terizidone	Cs Trd
	Ethambutol	E
	Delamanide	Dlm
	Pyrazinamide	Z
	Imipenem- cilastatine <i>ou</i> meropénème	Ipm-Cln Mpm
	Amikacine (<i>ou</i> streptomycine)	Am (S)

²¹ 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/

²² World Health Organisation (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. 2020.

	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.

Plus récemment, l'OMS a publié en mars 2022 une recommandation actualisée concernant la prise en charge de la TB-MR chez les enfants et adolescents :

- La bedaquiline peut être utilisée dans le cadre des schémas thérapeutiques courts contenant de la bedaquiline entièrement orale (recommandé sous condition par l'OMS en 2020) ou dans le cadre de schémas thérapeutiques longs ;
- Le delamanide peut être utilisé dans le cadre de schémas thérapeutiques longs ;
- Ces recommandations permettent de concevoir des schémas thérapeutiques oraux pour les enfants de tous âges²³.

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 au 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 enfants et les nourrissons à partir de 10 kg 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.

La Commission salue l'intérêt de disposer de médicament avec une formulation et une forme galénique adaptée aux jeunes enfants et nourrissons.

²³ WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. 21/03/2022. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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 et adaptés à l'usage pédiatrique pour pouvoir ajuster 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 du delamanide et les données limitées chez l'enfant et l'adolescent suggérant une efficacité comparable à celle décrite chez l'adulte,**
- **le fait que le 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, l'adolescent et l'enfant à partir de 30 kg, DELTYBA (delamanide), en association avec une pluri-antibiothérapie appropriée, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les enfants et les nourrissons ayant un poids corporel d'au moins 10 kg atteints d'une tuberculose multirésistante, sensible au 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 enfants et les nourrissons ayant un poids corporel supérieur ou égal à 10 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'OMS⁵.

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 France⁷.

Dans son précédent avis, la Commission avait estimé une population cible chez les adolescents et les enfants ayant un poids corporel supérieur ou égal à 30 kg d'environ 10 patients par an.

Les données épidémiologiques ne permettent pas de préciser le nombre d'enfants et de nourrissons 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

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► 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* : 17 décembre 2021 Date d'examen et d'adoption : 20 avril 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>DELTYBA 50 mg, comprimé pelliculé</u> B/ 48 comprimés – plaquette thermoformée (alu/alu) (CIP : 34009 300 105 7 0) <u>DELTYBA 25 mg, comprimé dispersible</u> B/ 48 comprimés – plaquette (alu/alu) (CIP : 34009 302 421 8 6)
Demandeur	OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<u>DELTYBA 50 mg comprimé pelliculé</u> : Date initiale de l'AMM conditionnelle : 28 avril 2014 (procédure centralisée) Date l'extension d'indication pédiatrique aux adolescents et enfants d'un poids corporel d'au moins 30 kg : 27 octobre 2020 Date l'extension d'indication pédiatrique aux enfants et nourrissons d'un poids corporel d'au moins 10 kg : 16 septembre 2021 <u>DELTYBA 25 mg comprimé dispersible</u> : Date d'AMM : 16 septembre 2021 AMM conditionnelle Dernier renouvellement de l'AMM conditionnelle : 22 mars 2022 PGR Européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (01/02/2008) Médicament à prescription hospitalière (PH) Rétrocession
Code ATC	J J04 Anti-infectieux à usage systémique J04A 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