ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Deltyba 25 mg comprimés dispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé dispersible contient 25 mg de delamanide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible.

Comprimé dispersible rond, blanc à blanc cassé, d'un diamètre de 11 mm, portant les inscriptions « DLM » et « 25 » sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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). 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
Pour les patients adultes, il est recommandé d'utiliser les comprimés pelliculés ; il convient de consulter le RCP de Deltyba 50 mg comprimés pelliculés.

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.

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. Pour les patients adultes, il convient de consulter le RCP de Deltyba 50 mg comprimés pelliculés.

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).

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).

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, 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.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Albumine sérique < 2,8 g/dL (voir rubrique 4.4 concernant l'utilisation chez les patients dont l'albumine sérique est ≥ 2,8 g/dL).
- Coadministration de puissants inducteurs du CYP3A4 (par exemple carbamazépine).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Aucune donnée n'est disponible sur le traitement par delamanide pendant plus de 24 semaines consécutives (voir rubrique 4.2).

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation du delamanide pour traiter

- la tuberculose extra-pulmonaire (par exemple du système nerveux central, la tuberculose osseuse)
- les infections dues à des espèces de mycobactéries autres que celles du complexe *M. tuberculosis*
- une infection latente par *M. tuberculosis*

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation du delamanide en association avec d'autres médicaments pour traiter *M. tuberculosis* sensible aux médicaments.

Résistance au delamanide

Utiliser le delamanide uniquement dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la TB-MR, conformément aux recommandations de l'OMS, afin de prévenir l'apparition de résistance au delamanide.

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT a été observé chez les patients traités par delamanide. Cet allongement augmente lentement avec le temps au cours des 6 à 10 premières semaines de traitement, puis se stabilise. L'allongement de l'intervalle QTc est en corrélation étroite avec le DM-6705, principal métabolite du delamanide. L'albumine plasmatique et le CYP3A4 régulent respectivement la formation et le métabolisme du DM-6705 (voir Éléments particuliers à prendre en compte ci-dessous).

Recommandations générales
Il est recommandé de pratiquer des électrocardiogrammes (ECG) avant l'instauration du traitement et tous les mois pendant la cure complète du traitement par delamanide. Si un intervalle QTcF > 500 ms est observé avant la première dose de delamanide ou pendant le traitement par delamanide, il convient de ne pas débuter ou d'interrompre le traitement par delamanide. Si la durée de l'intervalle QTc est supérieure à 450/470 ms pour les patients de sexe masculin/féminin pendant le traitement par delamanide, la surveillance des ECG des patients concernés devra être plus fréquente. Il est également recommandé de pratiquer un contrôle des électrolytes sériques, par exemple du potassium, en début de traitement et de les corriger en cas d'anomalie.

Éléments particuliers à prendre en compte

Facteurs de risque cardiaque
Un traitement par delamanide ne doit pas être instauré chez les patients présentant les facteurs de risque suivants, sauf si l'on estime que le bénéfice possible du delamanide l'emporte sur les risques potentiels. Une surveillance très fréquente des ECG de ces patients sera nécessaire pendant toute la période de traitement par delamanide.
- Allongement congénital connu de l'intervalle QTc, toute condition clinique connue pour allonger l'intervalle QTc, ou QTc > 500 ms.
- Antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques ou patient présentant une bradycardie cliniquement significative.
- Toute affection cardiaque prédisposant à une arythmie, telle qu'une hypertension sévère, une hypertrophie ventriculaire gauche (y compris une cardiomyopathie hypertrophique) ou une insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche.
- Troubles électrolytiques, en particulier hypokaliémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie.
- Prise de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc. Ces produits comprennent notamment (mais sans y être limités) :

- les antiarythmiques (par exemple amiodarone, disopyramide, dofétilide, ibutilide, procaïnamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol).
- les neuroleptiques (par exemple phénothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, halopéridol, mésoridazine, pimozide ou thioridazine), antidépresseurs.
- certains agents antimicrobiens, incluant les suivants :
  - macrolides (par exemple érythromycine, clarithromycine)
  - moxifloxacine, sparfloxacine (voir rubrique 4.4 concernant l'utilisation avec d'autres fluoroquinolones)
  - bédaquiline
  - agents antifongiques triazolés
  - pentamidine
  - saquinavir
- certains antihistaminiques non sédatifs (par exemple terfénadine, astémizole, mizolastine).
- certains antipaludéens ayant un potentiel d'allongement du QT (par exemple, halofantrine, quinine, chloroquine, artésunate/amodiaquine, dihydroartémisinine/pipéraquine).
- cisapride, dropéridol, dompéridone, bépridil, diphémanil, probucol, lévométhadyl, méthadone, alcaloïdes de la pervenche, trioxyde d'arsenic.

Hypoalbuminémie
Dans une étude clinique, la présence d'hypoalbuminémie a été associée à un risque accru d'allongement de l'intervalle QTc chez les patients traités par delamanide. Le delamanide est contre-indiqué chez les patients dont l'albumine est < 2,8 g/dL (voir rubrique 4.3). Les patients qui commencent le delamanide avec un taux d'albumine sérique < 3,4 g/dL ou qui connaissent une chute de l'albumine sérique jusqu'à ces valeurs au cours du traitement doivent faire l'objet d'une surveillance par ECG très fréquente pendant toute la période de traitement par delamanide.

Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4
Une administration concomitante du delamanide avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) a été associée à une exposition 30 % supérieure au métabolite DM-6705, avec un allongement de QTc. Par conséquent, si une administration concomitante du delamanide avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 est considérée comme nécessaire, il est recommandé d'effectuer une surveillance très fréquente par ECG pendant toute la période de traitement par delamanide.

Administration concomitante du delamanide avec des quinolones.
Tous les allongements de l'intervalle QTcF supérieurs à 60 ms ont été associés à une utilisation concomitante de fluoroquinolones. Par conséquent, si une administration concomitante est considérée comme inévitable pour constituer un schéma thérapeutique adéquat pour la TB-MR, il est recommandé d'effectuer une surveillance très fréquente par ECG pendant toute la période de traitement par delamanide.

Insuffisance hépatique

Deltyba est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale

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 4.2 et 5.2).

Réaction paradoxale au médicament

Des cas de réactions paradoxales au médicament (aggravation clinique ou radiologique de lésions existantes, ou développement de nouvelles lésions chez un patient qui avait déjà présenté une amélioration avec un traitement antimycobactérien approprié) ont été rapportés avec Deltyba après la mise sur le marché du médicament. Les réactions paradoxales au médicament sont souvent transitoires et ne doivent pas être interprétées à tort comme une absence de réponse au traitement. En cas de suspicion de réponse paradoxale, il est recommandé de poursuivre le traitement combiné tel qu'il était prévu et un traitement symptomatique visant à supprimer la réaction immunitaire excessive doit être instauré si nécessaire (voir rubrique 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets des autres médicaments sur le delamanide

Inducteurs du cytochrome P450 3A4
Les études cliniques d'interactions médicamenteuses menées chez des volontaires sains ont montré une exposition réduite au delamanide, pouvant atteindre 45 % après 15 jours d'administration concomitante de l'inducteur puissant du cytochrome P450 (CYP) 3A4 (300 mg de rifampicine par jour) et du delamanide (200 mg par jour). Aucune réduction cliniquement pertinente de l'exposition au delamanide n'a été observée avec l'efavirenz, un inducteur faible, lorsque celui-ci est administré à une dose de 600 mg par jour pendant 10 jours en association avec 100 mg de delamanide deux fois par jour.

Médicaments anti-VIH
Dans les études cliniques d'interactions médicamenteuses menées chez des volontaires sains, le delamanide a été administré seul (100 mg deux fois par jour) et avec du ténofovir disoproxil (245 mg par jour) ou avec l'association lopinavir/ritonavir (400/100 mg par jour) pendant 14 jours, et avec l'efavirenz pendant 10 jours (600 mg par jour). L'exposition au delamanide est restée inchangée (différence < 25 %) avec les médicaments anti-VIH ténofovir disoproxil et efavirenz, mais a légèrement augmenté avec l'association de médicaments anti-VIH composée de lopinavir/ritonavir.

Effets du delamanide sur les autres médicaments

Des études in vitro ont montré que le delamanide n'inhibait pas les isoenzymes du CYP450.
Des études in vitro ont montré l'absence d'effet du delamanide et de ses métabolites sur les transporteurs MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 et BSEP à des concentrations de 5 à 20 fois plus fortes que la C_{max} à l'état d'équilibre. Cependant, dans la mesure où les concentrations dans l'intestin sont susceptibles d'être bien plus élevées que ces multiples de la C_{max}, il existe une possibilité que le delamanide ait un effet sur ces transporteurs.

Médicaments anti-tuberculeux
Dans une étude clinique d'interactions médicamenteuses conduite chez des volontaires sains, le delamanide a été administré seul (200 mg par jour) et avec l'association rifampicine/isoniazide/pyrazinamide (300/720/1 800 mg par jour) ou avec l'éthambutol (1 100 mg par jour) pendant 15 jours. L'exposition des médicaments anti-TB concomitants (rifampicine [R]/ isoniazide [H]/ pyrazinamide [Z] n'a pas été modifiée. Une administration concomitante avec le delamanide a conduit à une augmentation significative (environ 25%) des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de l'éthambutol dont la pertinence clinique n'est pas connue.

Médicaments anti-VIH
Dans une étude clinique d'interactions médicamenteuses conduite chez des volontaires sains, le delamanide a été administré seul (100 mg deux fois par jour) et avec le ténofovir disoproxil (245 mg par jour) et l'association lopinavir/ritonavir (400/100 mg par jour) pendant 14 jours et avec l'efavirenz

pendant 10 jours (600 mg par jour). Le delamanide donné en association avec les médicaments anti-VIH, ténofovir disoproxil, lopinavir/ritonavir et efavirenz, n'a pas modifié l'exposition à ces médicaments.

Médicaments susceptibles de provoquer un allongement de l'intervalle QTc
Il convient d'être prudent lors de l'utilisation du delamanide chez des patients recevant déjà des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante de moxifloxacine et de delamanide chez les patients atteints de TB-MR n'a pas été étudiée. L'utilisation de moxifloxacine est déconseillée chez les patients traités par delamanide.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de delamanide chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).
Deltyba n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le delamanide ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du delamanide et/ou de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu, il est recommandé aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par Deltyba.

Fertilité

Deltyba n'a eu aucun effet sur la fécondité des mâles ou des femelles chez l'animal (voir rubrique 5.3). Aucune donnée clinique n'est disponible quant aux effets du delamanide sur la fécondité chez l'homme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Deltyba devrait avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient de conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser des machines s'ils présentent un effet indésirable susceptible d'avoir un impact sur l'aptitude à réaliser ces activités (par exemple, les céphalées sont très fréquentes et les tremblements sont fréquents).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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 (28,4 %), les troubles et anomalies du sommeil (28,2 %), les sensations vertigineuses (22,4 %), la gastrite (15,9 %) et la diminution de l'appétit (13,1 %).

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 et sur les notifications spontanées. Les effets indésirables liés au médicament sont répertoriés par classe de système d'organe et terme préférentiel de la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés sous les catégories de fréquence suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau : Effets indésirables liés au delamanide

Classe de système d'organe	**Fréquence très fréquent**	**Fréquence fréquent**	**Fréquence peu fréquent**	**Fréquence indéterminée**
Affections endocriniennes	-	Hypothyroïdie[a]	-	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit diminué	-	-	-
Affections psychiatriques	Troubles et anomalies du sommeil[b]	Trouble psychotique[c] Anxiété[d] Dépression[e] Hallucination[f]	-	-
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse Céphalée[g]	Hypoesthésie Tremblement	Léthargie	-
Affections cardiaques	-	Bloc auriculoventriculaire du premier degré Extrasystoles ventriculaires Palpitations	-	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	-	Irritation de la gorge	-	-
Affections gastro-intestinales	Nausée Vomissement Gastrite[b]	Dyspepsie	-	-
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	-	Faiblesse musculaire Contractures musculaires	-	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	-	Douleur thoracique	-	Réaction paradoxale au médicament

Classe de système d'organe	Fréquence très fréquent	Fréquence fréquent	Fréquence peu fréquent	Fréquence indéterminée
Investigations	-	Cortisol augmenté[i] Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	-	-

Les termes qui désignent des événements se rapportant au même concept médical ou à la même affection ont été regroupés et rapportés sous la forme d'un seul effet indésirable lié au médicament dans le tableau « Effets indésirables liés au delamanide ». Les termes préférentiels qui ont été rapportés en tant que tels dans les études cliniques menées en double aveugle et qui contribuent à l'effet indésirable en question sont indiqués entre parenthèses dans la liste ci-dessous :
a. Hypothyroïdie (hypothyroïdie, hypothyroïdie primaire)
b. Troubles et anomalies du sommeil (insomnie de début de nuit, insomnie, trouble du sommeil, cauchemar)
c. Trouble psychotique (psychose aiguë, trouble psychotique, psychose réactionnelle, trouble psychotique induit par une substance)
d. Anxiété (anxiété, trouble anxieux, anxiété généralisée)
e. Dépression (trouble de l'adaptation avec humeur dépressive, humeur dépressive, dépression, dépression majeure, trouble anxieux et dépressif mixte, trouble dépressif persistant, trouble schizoaffectif de type dépressif)
f. Hallucination (hallucination, hallucination auditive, hallucination visuelle, hallucination tactile, hallucinations mixtes, hallucinations hypnopompiques, hallucination hypnagogique)
g. Céphalée (gêne de la tête, céphalée, migraine, céphalée d'origine sinusienne, céphalée de tension, céphalée vasculaire)
h. Gastrite (gastrite chronique, gastrite, gastrite érosive)
i. Cortisol augmenté (syndrome de Cushing, hyperadrénocorticisme, cortisol augmenté)

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 le traitement par delamanide + TFO dans les essais de phase 2 et 3, la fréquence a été de 7,9 % (catégorie de fréquence : fréquent), comparée à une fréquence de 6,7 % chez les patients recevant le traitement par placebo + TFO.

Population pédiatrique

Sur la base d'une étude (voir rubrique 5.1) 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 %).
Des cas de cauchemar ont été rapportés principalement dans la population pédiatrique après la mise sur le marché du médicament.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage de delamanide n'a été observé dans les essais cliniques. Cependant, des données cliniques complémentaires ont montré que chez les patients recevant 200 mg deux fois par jour, soit un total de 400 mg de delamanide par jour, le profil global de sécurité est comparable à celui obtenu chez les patients recevant la dose recommandée de 100 mg deux fois par jour. Cependant, certains effets ont été observés à une fréquence plus élevée et le taux d'allongement de l'intervalle QT a augmenté de façon proportionnelle à la dose.
Le traitement du surdosage impose des mesures immédiates pour éliminer le delamanide du tube digestif, ainsi qu'un traitement d'appoint, selon les besoins. Une surveillance ECG fréquente doit être effectuée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antimycobactériens, médicaments pour le traitement de la tuberculose, code ATC : J04AK06.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action pharmacologique du delamanide implique l'inhibition de la synthèse des composants de la paroi cellulaire des mycobactéries, l'acide méthoxymycolique et cétomycolique. Les métabolites identifiés du delamanide n'ont montré aucune activité anti-mycobactérienne.

Activité contre des agents pathogènes spécifiques

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

Résistance

Le mécanisme de résistance des mycobactéries contre le delamanide serait dû à une mutation dans l'un des 5 gènes de la coenzyme F420. Chez les mycobactéries, les fréquences *in vitro* de résistance spontanée au delamanide ont été similaires à celles de l'isoniazide, et supérieures à celles de la rifampicine. L'apparition d'une résistance au delamanide pendant le traitement a été documentée (voir rubrique 4.4). Le delamanide ne présente une résistance croisée avec aucun des médicaments antituberculeux actuellement utilisés, à l'exception du prétomanide. Des études *in vitro* ont montré

une résistance croisée avec le prétomanide. Ceci est probablement dû au fait que le delamanide et le prétomanide sont activés par la même voie.

Concentrations critiques

Les concentrations critiques ou seuils de concentrations minimales inhibitrices (CMI) à partir desquels est interprétée la sensibilité de la souche bactérienne, sont établies par le *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pour le delamanide et sont les suivantes :
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Données issues des études cliniques

Le delamanide a été évalué dans deux essais contrôlés contre placebo en double aveugle pour le traitement de la TB-MR. Les analyses de négativation des expectorations ont été menées sur la population en intention de traiter modifiée qui comprenait des patients qui avaient des cultures positives au départ et l'isolat était résistant à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine, c'est-à-dire avaient une TB-MR.

Dans le premier essai (Essai 204), 64/141 (45,4 %) patients randomisés pour recevoir le delamanide 100 mg deux fois par jour + TFO et 37/125 (29,6 %) des patients randomisés pour recevoir le placebo (PLC) + TFO ont obtenu une négativation des expectorations sur deux mois (à savoir, le passage d'une croissance de *Mycobacterium tuberculosis* à une absence de croissance sur les 2 premiers mois et le maintien pendant 1 mois de plus) (p = 0,0083). Le temps pour obtenir la négativation des expectorations pour le groupe randomisé à 100 mg deux fois par jour était également plus bref que pour le groupe randomisé pour recevoir le placebo + TFO (p = 0,0056).

Dans le deuxième essai (Essai 213), le delamanide a été administré par voie orale à 100 mg deux fois par jour comme traitement d'appoint à un TFO pendant 2 mois, suivi de 200 mg une fois par jour pendant 4 mois. Le temps médian à la négativation des expectorations était de 51 jours dans le groupe delamanide + TFO comparé à 57 jours dans le groupe PLC + TFO (p = 0,0562 en utilisant la modification de Peto et Peto pour la stratification du test de la somme des rangs de Wilcoxon-Gehan). La proportion de patients obtenant la négativation des expectorations après la période de traitement de 6 mois était de 87,6 % (198/226) dans le groupe de traitement delamanide + TFO contre 86,1 % (87/101) dans le groupe placebo + TFO (p = 0,7131).
Toutes les cultures manquantes jusqu'au moment de la négativation des expectorations ont été supposées être des cultures positives dans l'analyse primaire. Deux analyses de sensibilité ont été réalisées - une analyse de dernière-observation-reportée (DOR) et une analyse à l'aide de la méthode « bookending » (qui exigeait que la culture précédente et la suivante aient été observées comme deux cultures négatives pour imputer un résultat négatif, sinon un résultat positif était imputé). Toutes deux ont montré un délai médian à la négativation des expectorations plus court de 13 jours dans le groupe delamanide + TFO (p = 0,0281 pour la DOR et p = 0,0052 pour la « bookending »).

La résistance au delamanide (définie comme CMI ≥ 0,2 µg/mL) a été observée au départ chez 2 des 316 patients de l'Essai 204 et 2 des 511 patients de l'Essai 213 (4 sur 827 patients [0,48 %]). La résistance au delamanide est apparue chez 4 des 341 patients (1,2 %) randomisés pour recevoir le delamanide pendant 6 mois dans l'Essai 213. Ces quatre patients ne recevaient que deux autres médicaments en plus du delamanide.

Étude end-TB (*Evaluating Newly approved Drugs for multidrug resistant TB* [Evaluation de médicaments récemment approuvés pour la TB multirésistante])

L'étude end-TB était une étude de non-infériorité de phase 3, contrôlée, randomisée, réalisée dans plusieurs pays, en ouvert, à l'initiative d'un investigateur indépendant, menée chez des patients âgés de 15 ans et plus atteints de TB pulmonaire due à *Mycobacterium tuberculosis* résistante à la rifampicine et sensible aux fluoroquinolones. Cinq schémas posologiques oraux de 9 mois ont été évalués par rapport au traitement de référence recommandé à l'époque par l'OMS (principalement des schémas posologiques individualisés d'une durée ≥ 18 mois). Trois des schémas posologiques de 9 mois contenaient du delamanide : BDLLfxZ (bédaquiline, delamanide, linézolide, lévofloxacine et pyrazinamide), DCLLfxZ (delamanide, clofazimine, linézolide, lévofloxacine et pyrazinamide) et DCMZ (delamanide, clofazimine, moxifloxacine et pyrazinamide). La dose de delamanide était de 100 mg 2x/j.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la proportion de participants présentant un résultat favorable à la semaine 73, défini comme l'absence de résultat défavorable et soit deux cultures négatives consécutives (dont une entre les semaines 65 et 73), soit une évolution favorable sur le plan bactériologique, radiologique et clinique. Les résultats défavorables comprenaient le décès (toutes causes confondues), le remplacement ou l'ajout d'un médicament dans les schémas thérapeutiques expérimentaux ou de deux médicaments dans le schéma thérapeutique de référence, ou encore l'instauration d'un nouveau traitement pour la tuberculose résistante à la rifampicine. La durée maximale du suivi était de 104 semaines.

La population en intention de traiter modifiée (ITTm) comprenait tous les participants randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'essai et dont la culture de *Mycobacterium tuberculosis* était positive avant la randomisation.

Dans la population ITTm, 37,8 % étaient des femmes. L'âge médian était de 32 ans, et 25 participants (3,6 %) étaient âgés de moins de 18 ans ; 14,0 % vivaient avec une infection par le VIH et 57,1 % des participants présentaient une cavitation à la radiographie thoracique.

Le résultat de l'analyse principale de l'efficacité est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. Analyse principale de l'efficacité pour l'étude end-TB (ITTm)

	BDLLfxZ (N = 122)	**DCLLfxZ (N = 118)**	**DCMZ (N = 107)**	**Traitement de référence (N = 119)**
Participants avec une issue favorable — n (%)	104 (85,2)	93 (78,8)	89 (83,2)	96 (80,7)
Différence par rapport au traitement de référence (IC à 95 %)	4,6 (−4,9 à 14,1)	−1,9 (−12,1 à 8,4)	2,5 (−7,5 à 12,5)	

Selon des tests hiérarchiques, quatre schémas thérapeutiques expérimentaux se sont avérés non inférieurs au traitement de référence dans l'analyse ITTm. La non-infériorité par rapport au traitement de référence a été établie pour deux des trois schémas thérapeutiques contenant du delamanide (BDLLfxZ et DCMZ). Les données de la semaine 104 ont confirmé ces résultats.

L'analyse des données à la semaine 104 par l'OMS a montré que les schémas DCMZ et DCLLfxZ présentaient des taux plus élevés d'échec (échec de conversion de culture ou réversion de culture) ou de récidive, ainsi que des taux plus élevés de résistance amplifiée que le groupe prenant le traitement de référence, et ne sont pas préférés par rapport au traitement de référence. Les taux d'échec ou de

récidive étaient de 2,5 % pour le traitement de référence, de 1,6 % pour le schéma BDLLfxZ, de 11,0 % pour DCLLfxZ et de 11,2 % pour DCMZ. L'amplification de la résistance au médicament a été observée chez 0,0 % des patients dans les groupes du traitement de référence et BDLLfxZ, 4,0 % dans le groupe DCLLfxZ et 6,7 % dans le groupe DCMZ.

Étude BEAT-TB Afrique du Sud

L'étude BEAT-TB était une étude de phase 3, multicentrique, en ouvert, pragmatique, randomisée, contrôlée et de non-infériorité, initiée par un investigateur indépendant, menée auprès de patients âgés de 6 ans et plus, atteints de TB pulmonaire due à *Mycobacterium tuberculosis* résistante au moins à la rifampicine. Les participants ont été randomisés pour recevoir le schéma posologique BDLLfxC de six mois (bédaquiline, delamanide, linézolide, lévofloxacine, clofazimine), ou le schéma posologique sud-africain alors en cours de neuf mois, ou un schéma posologique témoin plus long. Dès réception du résultat du test de sensibilité aux fluoroquinolones (FQ-DST), la lévofloxacine (en cas de résistance aux FQ) ou la clofazimine (en cas de sensibilité aux FQ) a été retirée du schéma thérapeutique (c.-à-d. interrompue ou non initiée, selon le moment où les résultats du test de sensibilité sont devenus disponibles). Le schéma posologique pouvait être administré pendant 6 mois ou prolongé à 9 mois en l'absence d'amélioration clinique ou bactériologique.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était un résultat de traitement réussi, suivi d'un résultat de fin de suivi réussi. Un résultat de traitement réussi, mesuré à la fin du traitement, était défini soit comme « Guéri », c.-à-d. une observance adéquate du traitement (≥ 80 % des doses prises) conformément au protocole, sans preuve d'échec, et avec les 2 derniers échantillons d'expectorations négatifs à la fin du traitement (≥ 14 jours d'intervalle), soit comme « Traitement terminé », c.-à-d. une observance adéquate du traitement (comme ci-dessus) sans signe d'échec, mais sans preuve que 2 cultures consécutives ou plus, prélevées à ≥ 14 jours d'intervalle, étaient négatives. Un résultat de fin de suivi réussi, mesuré 76 semaines après l'instauration du traitement, était défini soit comme « Guéri », c.-à-d. une culture négative à la fin du suivi, soit comme « Culture négative » lors de la dernière visite du patient (si le patient était perdu de vue avant la fin du suivi et à condition qu'il ait présenté un résultat de traitement satisfaisant lors de la dernière visite de l'étude disponible).

Dans cette étude, 42 % des patients étaient des femmes. L'âge médian était de 35,0 ans, 30 patients (7 %) étaient âgés de moins de 18 ans. La moitié des patients (51 %) étaient séropositifs pour le VIH.

Le résultat de l'analyse principale de l'efficacité est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. Analyse principale de l'efficacité pour l'étude BEAT-TB (ITT)

	BDLLfxC (N = 202)	**Témoin (N = 200)**
Résultat positif en fin de traitement et de suivi – n (%)	174 (86,1 %)	172 (86,0 %)
Différence de risque ajustée (IC à 95 %)	−0,2 % (−6,9 %, 6,5 %)	

Dans la population ITT, le schéma posologique BDLLfxC s'est avéré non inférieur au schéma du groupe témoin. Les taux d'échec (échec de conversion de culture ou réversion de culture) ou de récidive étaient de 8,4 % pour BDLLfxC et de 7,0 % pour le groupe témoin.

L'amplification de la résistance au médicament a été observée chez 2,5 % des patients dans le groupe BDLLfxC et chez 3,0 % des patients dans le groupe témoin.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité du delamanide en association avec un traitement de fond (TF) ont été évaluées dans l'essai 242-12-232 (pharmacocinétique sur 10 jours) suivi de l'essai - 233 (pharmacocinétique, efficacité et sécurité), deux essais à bras unique, en ouvert, qui ont inclus 37 patients d'un âge médian de 4,55 ans (intervalle : 0,78 à 17,60 ans), et dont 25 (67,6 %) étaient asiatiques et 19 (51,4 %) de sexe féminin.
Les patients pédiatriques ont été répartis dans quatre groupes :
Groupe 1 : 12 à 17 ans (7 patients), groupe 2 : 6 à 11 ans (6 patients), groupe 3 : 3 à 5 ans (12 patients) et groupe 4 : 0 à 2 ans (12 patients). Globalement, le poids corporel moyen des patients à l'inclusion était de 19,5 kg. Dans les groupes 1, 2, 3 et 4, le poids corporel moyen était de 38,4 kg, 25,1 kg, 14,8 kg et 10,3 kg, respectivement.

Les patients présentaient une TB-MR confirmée ou probable et devaient suivre un traitement de 26 semaines par delamanide + TFO, suivis par TFO seul conformément à la recommandation de l'OMS. Les patients des groupes 1 et 2 ont reçu des comprimés pelliculés. La dose de delamanide était de 100 mg deux fois par jour dans le groupe 1 et de 50 mg deux fois par jour dans le groupe 2. Les doses administrées étaient supérieures à la posologie basée sur le poids actuellement recommandée dans la population pédiatrique. Les patients des groupes 3 et 4 ont reçu des comprimés dispersibles. Cette formulation pédiatrique n'est pas bioéquivalente aux comprimés pelliculés. Les patients du groupe 3 ont reçu 25 mg deux fois par jour et les patients du groupe 4 ont reçu des doses comprises entre 10 mg deux fois par jour et 5 mg une fois par jour en fonction de leur poids corporel. Les doses administrées dans le groupe 4 étaient inférieures à la posologie basée sur le poids actuellement recommandée dans la population pédiatrique.
Une analyse de pharmacocinétique de population a été réalisée à partir des données issues des 2 essais pédiatriques afin de déterminer, pour les patients pédiatriques, les doses susceptibles de donner une exposition au delamanide similaire à celle qui est observée chez les patients adultes atteints de TB-MR. Les données chez les enfants ayant un poids corporel inférieur à 10 kg étaient trop limitées pour déterminer les doses à utiliser chez cette population de patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité orale du delamanide s'améliore d'un facteur d'environ 2,7 par rapport à des conditions de jeûne lorsqu'il est administré avec un repas standard. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 5 heures après l'administration de la dose, qu'elle ait été prise avec des aliments ou non.

Distribution

Le delamanide se lie fortement à toutes les protéines plasmatiques, avec une liaison aux protéines totales de ≥ 99,5 %. Le delamanide a un important volume apparent de distribution (V_z/F de 2 100 l).

Biotransformation

Le delamanide est principalement métabolisé dans le plasma par l'albumine et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4. Le profil métabolique complet du delamanide n'est pas encore élucidé et l'existence d'interactions médicamenteuses est possible avec d'autres médicaments administrés simultanément si des métabolites importants encore inconnus sont découverts. Les métabolites identifiés ne montrent aucune activité anti-mycobactérienne, mais certains contribuent à l'allongement de l'intervalle QTc, principalement le DM-6705. Les concentrations des métabolites identifiés augmentent progressivement jusqu'à l'état d'équilibre après 6 à 10 semaines.

Élimination

Le delamanide disparaît du plasma avec une $t_{1/2}$ de 30 à 38 heures. Le delamanide n'est pas excrété dans les urines.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition plasmatique du delamanide augmente moins que proportionnellement à l'augmentation de la dose.

Populations particulières

Population pédiatrique
Au cours du traitement avec les doses de delamanide recommandées chez les adolescents et les enfants pesant au moins 10 kg (voir rubrique 4.2), une exposition plasmatique similaire à celle observée chez les adultes a été obtenue.

Patients insuffisants rénaux
Moins de 5 % de la dose orale de delamanide est retrouvée dans les urines. Une insuffisance rénale légère (50 mL/min < ClCr < 80 mL/min) ne semble pas modifier l'exposition au delamanide. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. On ignore si le delamanide et ses métabolites sont significativement éliminés par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Patients insuffisants hépatiques
Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Le delamanide est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Patients âgés (≥ 65 ans)
Aucun patient âgé de ≥ 65 ans n'a été inclus dans les essais cliniques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité et de potentiel cancérogène n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Le delamanide et/ou ses métabolites peuvent modifier la repolarisation cardiaque par un blocage des canaux potassiques hERG. Chez le chien, des macrophages spumeux ont été observés dans le tissu lymphoïde de divers organes pendant des études de toxicologie en administration répétée. Ces résultats se sont révélés partiellement réversibles ; la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. Les études de toxicologie en administration répétée chez le lapin ont révélé un effet inhibiteur du delamanide et/ou de ses métabolites sur la coagulation dépendant de la vitamine K. Dans les études des fonctions de reproduction chez les lapins, une toxicité pour l'embryon et le fœtus a été observée à des posologies toxiques pour la mère. Les données pharmacocinétiques chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du delamanide /des métabolites dans le lait maternel. Chez les rates allaitantes, la C_{max} du delamanide dans le lait maternel était 4 fois supérieure à celle du sang. Dans les études de toxicité chez de jeunes rats, tous les résultats liés au traitement par delamanide étaient conformes à ceux observés chez les animaux adultes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phtalate d'hypromellose
Povidone (K-25)
all-*rac*-α-tocophérol
Mannitol
Crospovidone
Sucralose
Silice colloïdale hydratée
Arôme cerise (Cherry micron OT-22685)
Stéarate de calcium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette Aluminium /Aluminium :
48 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Novel Products GmbH
Erika-Mann-Straße 21
80636 München
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/875/005

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 avril 2014
Date du dernier renouvellement : 20 février 2026

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu/.