

GUIDE DE L'ACTIVISTE

TRAITEMENT

DE LA TUBERCULOSE PHARMACORÉSISTANTE



Juillet 2020

Ecrit par: Lindsay McKenna.

Revu par : Christophe Perrin, Diptendu Bhattacharya, Gloria Kerubo Moses, Jennifer Furin, Jimmy Galarza Castillo, Lynette Mabote, Mike Frick, Oxana Rucshineanu, Sergey Kondratyuk, et Vivian Cox. Traduit par: Khaoula Hajarabi

I. INTRODUCTION ET CONTEXTE

En 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié des directives actualisées, établissant une nouvelle norme mondiale de soins pour le traitement de la **tuberculose pharmacorésistante** (TB R).¹ Les directives actualisées renforcent l'utilisation de schémas thérapeutiques standardisés plus courts et s'éloignent davantage de l'utilisation d'**agents injectables** (voir encadré ci-dessous) auparavant considérés comme la pierre angulaire du traitement de la tuberculose pharmacorésistante.

L'OMS a introduit pour la première fois des directives soutenant l'utilisation d'un schéma thérapeutique standardisé plus court pour la tuberculose pharmacorésistante en 2016.² Au cours de plusieurs années, et en réponse à de nouvelles preuves, l'OMS a modifié la composition du schéma thérapeutique standardisé court qu'elle recommande dans les **conditions de programmes**, en remplaçant l'agent injectable par la bédaquiline.¹ Dans la dernière itération de ses directives, l'OMS soutient également l'utilisation d'autres schémas thérapeutiques plus courts à base de bédaquiline dans des **conditions de recherche opérationnelle** (c'est à dire le nouveau **schéma thérapeutique TB Nix** et les modifications du schéma thérapeutique standardisé plus court).³

La nouvelle norme mondiale de soins propose des schémas thérapeutiques plus courts, plus efficaces et moins toxiques. Elle met également en évidence les enjeux lorsque les personnes et les communautés touchées par la tuberculose pharmacorésistante sont incapables d'accéder aux meilleurs traitements disponibles - morbidité prolongée et absence du travail entraînant une perte de revenus et une instabilité financière, développement et transmission de la résistance aux médicaments, et risque accru de handicaps et de décès.

Nous avons rédigé ce guide pour aider les activistes : à décortiquer les dernières directives de l'OMS, à comprendre les preuves qui sous-tendent chacun des traitements recommandés par l'OMS, à identifier les obstacles à la disponibilité, à l'accessibilité et à l'abordabilité, et à tenir les gouvernements et autres parties prenantes responsables de veiller à ce que toutes les personnes et communautés touchées par la tuberculose résistante aux médicaments puissent bénéficier des avantages du progrès scientifique. Ce guide suggère des actions que les activistes peuvent entreprendre pour promouvoir un accès équitable à la nouvelle norme mondiale de soins pour la tuberculose résistante aux médicaments.

TERMES CLÉS

TUBERCULOSE PHARMACORÉSISTANTE comprend toutes les formes de TB résistante aux médicaments clés (voir section II).

Les **CONDITIONS DE PROGRAMMES** sont les conditions de routine auxquelles sont soumis les programmes nationaux de TB.

Les **CONDITIONS DE RECHERCHE OPÉRATIONNELLE** exigent que les programmes nationaux de lutte contre la TB suivent le traitement de la TB plus attentivement que dans le cadre des programmes et recueillent des données supplémentaires sur la sécurité et l'efficacité des médicaments et/ou des schémas non encore prouvés ou approuvés pour une utilisation programmatique plus large, et pour lesquelles des recherches supplémentaires sont nécessaires.

Le **SCHÉMA NIX-TB** (également appelé BPAL) est un schéma de six à neuf mois composé de bédaquiline, de prétomanide et de linézolide, qui est recommandé par l'OMS dans des conditions très spécifiques (voir section III).



Les agents injectables (amikacine, kanamycine, capréomycine et streptomycine), dont la plupart sont également appelés aminoglycosides, étaient auparavant considérés comme un élément clé du traitement de la tuberculose pharmacorésistante. Ces médicaments, administrés quotidiennement par injection, ont des effets secondaires toxiques qui peuvent entraîner des handicaps permanents, notamment une perte auditive, et la kanamycine et la capréomycine ont été associées à un risque accru d'échec du traitement et de décès. Une autre famille de médicaments utilisés pour traiter la tuberculose pharmacorésistante, les carbapénèmes, est également administrée par injection mais n'est pas utilisée de façon routinière et est donc considérée comme une catégorie distincte.

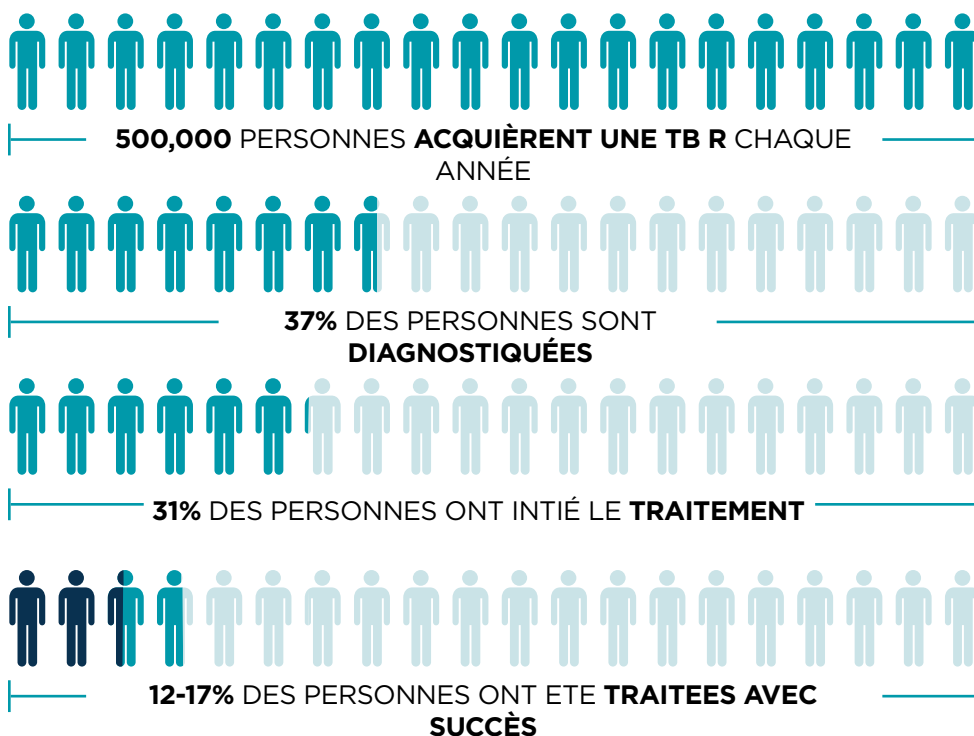
i. Neuf à douze mois de clofazimine, de lévofloxacine (ou de moxifloxacine), d'éthambutol et de pyrazinamide, complétés par de la bédaquiline pendant les six premiers mois et par une forte dose d'isoniazide, d'éthionamide (ou de prothionamide) pendant les quatre à six premiers mois.

II. DEFINIR LA TUBERCULOSE PHARMACORÉSISTANTE

Chacun des médicaments utilisés pour traiter la tuberculose a un **mécanisme d'action** spécifique pour désactiver ou tuer les bactéries de la tuberculose. Certaines mutations bactériennes peuvent inactiver ou empêcher un médicament de pénétrer dans la cellule bactérienne de la TB ou d'exercer son mécanisme d'action. Les mutations qui confèrent une résistance peuvent se produire naturellement ou se développer au fil du temps à la suite d'expositions inadéquates ou irrégulières aux médicaments. La TB pharmacorésistante peut être transmise d'une personne à l'autre, appelée résistance primaire ou transmise, ou se développer à la suite d'un traitement antituberculeux interrompu ou incomplet, appelée résistance acquise.⁴

On estime que 500 000 personnes tombent malades chaque année avec une TB résistante aux médicaments, mais seulement 37 % de ces personnes sont diagnostiquées (186 772), et seulement 31 % sont mises sous traitement (156 071). Les taux mondiaux de réussite du traitement chez les personnes diagnostiquées et traitées varie de 39 à 56 %, selon l'ampleur de la résistance.⁴

Figure 1. Lacunes mondiales dans le diagnostic et le traitement de la tuberculose pharmacorésistante



La tuberculose résistante aux médicaments se présente sous de nombreuses formes. Les sous-catégories qui relèvent de la tuberculose pharmacorésistante sont définies par le ou les médicaments auxquels les bactéries tuberculeuses sont résistantes (voir figure 2).

Avant 2016, l'OMS a recommandé un traitement individualisé de 18 à 24 mois, basé sur un traitement dont la base est composée d'une **fluoroquinolone** et d'un **aminoglycoside** (agent injectable). L'héritage de cette politique et de cette pratique est apparent dans la terminologie utilisée pour indiquer l'étendue de la résistance et pour déterminer l'éligibilité au traitement avec un schéma thérapeutique standardisé plus court (voir section III). En 2018, l'OMS a dépriorisé l'amikacine et a recommandé de ne pas utiliser la kanamycine et la

Le **MÉCANISME D'ACTION** est la méthode par laquelle un médicament antituberculeux inactive ou tue la bactérie TB (par exemple, en inhibant la production d'énergie [bédaquiline] ou la croissance via la synthèse de la paroi cellulaire [délamanide]).

Les **FLUOROQUINOLONES** sont une classe d'antibiotiques qui agissent en inhibant la synthèse de l'ADN des bactéries (par exemple, la lévofloxacine et la moxifloxacine).

Les **AMINOGLYCOSIDES**, qui sont administrés par injection, sont une classe d'antibiotiques qui agissent en inhibant la synthèse des protéines bactériennes (par exemple, l'amikacine, la kanamycine, la capréomycine et la streptomycine).

capréomycine pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante, mais les définitions de la tuberculose pré-ultrarésistante (TB pré-UR) et de la tuberculose ultrarésistante (TB UR), ainsi que la capacité des laboratoires à tester la résistance à des médicaments antituberculeux de plus en plus importants, nouveaux et reconvertis, n'ont pas encore rattrapé leur retard (voir Coup de projecteur 1).

Figure 2. Formes de tuberculose pharmacorésistante

TB S	rifampicine	TB sensible ou non résistante aux médicaments
	isoniazide	
TB RR	⊗ rifampicine	TB pharmacorésistante à la rifampicine.
	isoniazide	
TB RH	rifampicine	TB pharmacorésistante à l'isoniazide
	⊗ isoniazide	
TB MR	⊗ rifampicine	TB pharmacorésistante à plusieurs médicaments
	⊗ isoniazide	
TB MR IT/NR	⊗ rifampicine	TB MR intolérante ou non réactive au traitement
	⊗ isoniazide	
TB MR RFQ	⊗ rifampicine	TB MR pharmacorésistante à la fluoroquinolone
	⊗ isoniazide	
	⊗ fluoroquinolone	
TB pré-UR	⊗ rifampicine	TB pré-ultrarésistante aux médicaments
	⊗ isoniazide	
	⊗ fluoroquinolone	
	aminoglycoside	
TB UR	⊗ rifampicine	TB ultrarésistante aux médicaments
	⊗ isoniazide	
	⊗ fluoroquinolone	
	⊗ aminoglycoside	

III. DÉCORTIQUER LES DIRECTIVES DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

La mise à jour 2020 des directives consolidées de l'OMS sur la tuberculose, *module 4 : Traitement - Traitement de la tuberculose pharmacorésistante*, a modifié la norme mondiale de soins pour la tuberculose pharmacorésistante de plusieurs façons importantes. En recommandant l'utilisation de la bédaquiline à la place de l'agent injectable dans le schéma standardisé de neuf à douze mois et en soutenant l'utilisation d'autres schémas plus courts à base de bédaquiline dans des conditions de recherche opérationnelle, la bédaquiline est devenue un élément essentiel de tous les schémas de traitement de la TB R.⁵

TB S : tuberculose sensible aux médicaments, il s'agit d'une TB qui n'est pas pharmacologiquement résistante aux médicaments antituberculeux.

TB RR : tuberculose pharmacorésistante à la rifampicine.

TB RH : tuberculose pharmacorésistante à l'isoniazide.

TB MR : tuberculose multirésistante, il s'agit d'une TB résistante à l'isoniazide et à la rifampicine.

TB MR IT/NR: TB MR intolérante ou non réactive au traitement, il s'agit d'une TB résistante à l'isoniazide et à la rifampicine et qui ne répond pas au schéma standard et/ou qui présente des effets secondaires intolérables induits par le traitement.

TB MR RFQ: TB MR résistante à la fluoroquinolone, il s'agit d'une TB résistante à l'isoniazide et à la rifampicine, ainsi qu'aux fluoroquinolones (par exemple, la lévofloxacine ou la moxifloxacine).

TB pré-UR : tuberculose pré-ultrarésistante, il s'agit d'une TB résistante à l'isoniazide, à la rifampicine et aux fluoroquinolones (par exemple, la lévofloxacine ou la moxifloxacine) ou aux agents injectables de deuxième intention, également appelés aminoglycosides (par exemple, l'amikacine).

TB UR : tuberculose ultrarésistante aux médicaments ; il s'agit d'une TB résistante à l'isoniazide, à la rifampicine et aux fluoroquinolones (par ex, lévofloxacine ou moxifloxacine) et aux agents injectables de deuxième intention, également appelés aminoglycosides (par exemple, l'amikacine).

Les schémas pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante incluent:

- 1 dans les conditions de programmes de routine, et uniquement pour la TB RR/MR, le schéma standardisé plus court de neuf à douze mois avec de la bédaquiline administrée à la place de l'agent injectable;ⁱⁱ
- 2 dans les conditions de programmes de routine, un schéma tout-oral individualisé de 18 à 20 mois composé de quatre à cinq médicaments sélectionnés selon le groupe prioritaire de médicaments recommandé par l'OMS en 2018/2019 (voir tableau 1);
- 3 dans des conditions de recherche opérationnelle, modification du schéma thérapeutique standardisé plus court de neuf à douze mois avec de la bédaquiline administrée à la place de l'agent injectable. Les modifications peuvent inclure, par exemple, le linézolide donné à la place de l'éthionamide/prothionamide; et
- 4 dans des conditions de recherche opérationnelle, et uniquement pour la TB MR avec résistance additionnelle aux fluoroquinolones (TB MR RFQ), le schéma de six à neuf mois de BPAL ou schéma Nix-TB, composé de bédaquiline, de prêtomanide et de linézolide.

Tableau 1. Catégories de traitement recommandés pour les schémas thérapeutiques individualisés

Groupes [étapes pour composer un schéma individualisé]	Médicaments	Abréviations
Groupe A [inclu les 3 médicaments]	lévofloxacine ou moxifloxacine	L, Lfx M, Mfx
	bédaquiline	J, Bdq
	linézolide	Lzd
Groupe B [ajout d'un ou plusieurs médicaments]	clofazimine	Cfz
	cyclosérine ou terizidone	Cs Trd
Groupe C [ajout, pour compléter le schéma, de 4 à 5 médicaments quand ceux des groupes A et B ne peuvent être utilisés]	éthambutol	E
	délamanide	D, Dlm
	pyrazinamide	Z, PZA
	imipénem-cilastatine ou meropenem	Imp-Cln Mpm
	amikacine (ou streptomycine)	Am (S)
	prothionamide ou éthionamide	Pto Eto
	acide p-aminosalicylique	PAS

En plus de préciser si les schémas thérapeutiques sont recommandés dans le cadre de programmes de routine ou de conditions de recherche opérationnelle - déterminées principalement par la quantité et la qualité des données disponibles sur la sécurité et l'efficacité - la mise à jour 2020 des Directives consolidées de l'OMS sur la tuberculose, *Module 4 : Traitement - Traitement de la tuberculose pharmacorésistante* énonce d'autres critères importants pour déterminer quel(s) schéma(s) thérapeutique(s) doit/doivent être proposé(s) à un individu. Les facteurs à prendre en compte dans le choix d'un schéma thérapeutique comprennent le **profil des résistances aux antituberculeux** de l'individu, l'exposition antérieure aux médicaments de seconde ligne contre la TB, le type et la gravité de la maladie, l'âge et la présence d'autres co-infections, comorbidités ou affections.

PROFIL DES RÉSISTANCES AUX ANTITUBERCULEUX: médicaments auxquels un individu a une sensibilité (ou un manque de résistance) documentée.

ii. Neuf à douze mois de clofazimine, de lévofloxacine (ou de moxifloxacine), d'éthambutol et de pyrazinamide, complétés par de la bédaquiline pendant les six premiers mois et par une forte dose d'isoniazide, d'éthionamide (ou de prothionamide) pendant les quatre à six premiers mois.

Qu'en est-il des personnes présentant une résistance au-delà de la TB RR ou de la TB MR ?

Si la souche de TB d'une personne est résistante aux médicaments contenus dans le schéma standardisé plus court de 9 à 12 mois, dans le cadre des programmes de routine, cette personne recevra probablement un schéma individualisé de 18 à 20 mois construit selon le tableau 1. Cela s'applique également aux personnes qui ne tolèrent pas les médicaments contenus dans le schéma standardisé plus court de 9 à 12 mois. Par ailleurs, et en fonction d'un certain nombre de facteurs, dont le plus important est l'étendue de la pharmacorésistance, ces personnes peuvent recevoir un traitement avec une version modifiée du schéma standardisé plus court de neuf à douze mois ou du schéma de six à neuf mois contre la TB, mais uniquement dans des conditions de recherche opérationnelle en raison des incertitudes concernant la sécurité et l'efficacité de ces schémas (voir section IV).

Qu'en est-il des personnes atteintes de TB résistante à l'isoniazide (TB RH) ?

Chez les personnes atteintes d'une TB résistante à l'isoniazide seul, l'OMS recommande un traitement de six mois composé de rifampicine, d'éthambutol, de pyrazinamide et de lévofloxacine.⁷ Des doses plus élevées d'isoniazide peuvent permettre de surmonter la résistance conférée par certaines mutations (**inhA**), mais les preuves chez les humains sont limitées. La décision d'inclure ou non l'isoniazide, et à une dose augmentée ou standard, est laissée à la discrétion du prestataire ou de la prestatrice, car il n'y a pas de preuve évidente que l'ajout d'isoniazide à ces schémas offre des avantages ou cause des dommages aux personnes atteintes de TB RH. L'utilisation d'associations à doses fixes (plutôt que la discrétion du prestataire ou de la prestatrice) peut dicter l'inclusion de l'isoniazide aux côtés des autres médicaments recommandés pour le traitement de la TB RH.

COUP DE PROJECTEUR 1 : L'IMPORTANCE DES TESTS DE SENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

Les **tests de sensibilité aux médicaments (TSM)** sont utilisés pour déterminer l'étendue de la résistance aux médicaments et pour éclairer le choix du schéma thérapeutique. Selon le médicament en question, les TSM peuvent être effectués à l'aide de **tests génotypiques** ou de **cultures**. Des tests génotypiques rapides (également appelés tests moléculaires) sont disponibles pour détecter la résistance à la rifampicine et éclairent généralement le choix du schéma thérapeutique initial. Un test de dépistage supplémentaire, généralement effectué par le biais d'un **test de sondes linéaires (LPA)**, de **plateformes de test à haut débit** ou d'une culture, permet ensuite de déterminer une résistance supplémentaire au médicament et si des ajustements correspondants du schéma sont nécessaires.

Les tests moléculaires existants se concentrent sur la résistance à la rifampicine, à l'isoniazide, aux fluoroquinolones et aux agents injectables. Comme pour la terminologie utilisée pour indiquer l'étendue de la résistance, les technologies et les capacités des laboratoires pour les TSM ont été construites autour du schéma thérapeutique individualisé de 18 à 24 mois recommandé par l'OMS avant 2016, dont les composants principaux étaient une fluoroquinolone et un agent injectable. Au fur et à mesure que les données disponibles, les médicaments prioritaires et les orientations de l'OMS évoluent, il en va de même pour les priorités en matière de TSM.

Il est essentiel de pouvoir tester la sensibilité aux médicaments inclus dans le schéma thérapeutique standardisé plus court de neuf à douze mois, ainsi qu'aux autres médicaments des groupes A et B, afin d'éclairer le choix du schéma thérapeutique, d'améliorer les résultats du traitement, de prévenir toute nouvelle résistance aux médicaments et de se prémunir contre les risques potentiels inutiles de toxicité liée au traitement. Pour plus d'informations sur les méthodes et les technologies utilisées pour réaliser des TSM, les besoins correspondants et pour les messages de plaidoyer, veuillez vous référer au *Guide de l'activiste: outils de diagnostic de la tuberculose*.⁶

INH A: mutation qui confère une faible résistance à l'isoniazide, qui pourrait être surmontée avec de plus fortes doses.

TESTS DE SENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

(TSM): tests utilisés pour déterminer une résistance aux médicaments.

TESTS GÉNOTYPIQUES:

tests qui détectent la TB et la pharmacorésistance en amplifiant l'ADN de la bactérie et en détectant les mutations génétiques qui confèrent une résistance à des médicaments spécifiques (ex: GeneXpert, Truenat).

CULTURES: tests qui détectent la TB et la pharmacorésistance en tentant de cultiver la bactérie TB, y compris en présence de médicaments antituberculeux (test phénotypique).

TEST DE SONDES LINÉAIRES (en anglais, line probe assay, LPA):

tests qui détectent la pharmacorésistance en introduisant des sondes qui changent de couleur en sa présence et se attachent à l'ADN de la bactérie qui présente des mutations conférant une résistance à des médicaments spécifiques (test génotypique).

PLATEFORMES À HAUT DÉBIT:

plateformes positionnées dans des laboratoires centraux capables de faire des tests moléculaires sur de multiples échantillons simultanément (test génotypique).

Qu'en est-il des personnes vivant avec le VIH ?

Les schémas thérapeutiques utilisés pour traiter la TB pharmacorésistante chez les personnes vivant avec le VIH sont les mêmes que ceux utilisés pour traiter les personnes non infectées par le VIH, bien que certaines interactions médicamenteuses entre la TB et le VIH ainsi que des toxicités qui se chevauchent nécessitent une attention et une gestion minutieuses. Par exemple, les personnes vivant avec le VIH sous inhibiteurs de protéase ou sous efavirenz devront être suivies de près ou changer de médicaments contre le VIH pour initier un traitement contre la TB pharmacorésistante compte tenu des interactions avec la bédaquiline (voir tableau 2). Les personnes vivant avec le VIH peuvent également avoir besoin d'adapter leur traitement contre le VIH et/ou la TB pharmacorésistante en raison du chevauchement des toxicités (voir tableau 3).

Tableau 2. VIH et interactions avec les médicaments de la TB R

Médicaments antirétroviraux	Interactions avec les médicaments TB R
les inhibiteurs de protéase stimulés par le ritonavir (par exemple, lopinavir/ritonavir)	augmentent le taux de bédaquiline; ne doivent pas être utilisés ensemble
efavirenz	diminue le taux de bédaquiline; ne doivent pas être utilisés ensemble diminue les niveaux de prétomanide; ne doivent pas être utilisés ensemble

Tableau 3. Chevauchement des toxicités entre les médicaments contre le VIH et la TB^{8,9,10,11,12,13}

	Suppression de la moelle osseuse/troubles sanguins zidovudine; linézolide
	Toxicité pour le système nerveux central/effets psychiatriques efavirenz, didanosine, stavudine, rilpivirine; cyclosérine
	Hépatotoxicité abacavir, atazanavir, darunavir, dolutegravir, efavirenz, emtricitabine, lamivudine, lopinavir/ritonavir, nevirapine, raltegravir, rilpivirine, tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate; bédaquiline, éthambutol, isoniazide, PAS, prétomanide, pyrazinamide
	Acidose lactique stavudine; linézolide
	Pancréatite didanosine, lopinavir/ritonavir, stavudine; linézolide
	Neuropathie périphérique didanosine, stavudine, zidovudine, cyclosérine, isoniazide, linézolide
	Allongement de l'intervalle QT: atazanavir, efavirenz, rilpivirine, bédaquiline, délamanide, clofazimine, lévofloxacine, moxifloxacine
	Néphrotoxicité/ effets rénaux lopinavir/ritonavir, tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate; amikacine, streptomycine

Les toxicités, les médicaments antirétroviraux et les médicaments ne sont pas classés par risque ou par importance.

SUPPRESSION DE LA MOELLE OSSEUSE / TROUBLES SANGUINS:

réduction de la production de cellules sanguines à partir de la moelle osseuse. Cela peut se manifester sous forme d'anémie (globules rouges causant de la fatigue), de neutropénie (globules blancs, augmentant le risque d'infection grave) ou de thrombocytopénie (plaquettes, entraînant facilement des ecchymoses ou des saignements).

TOXICITÉ POUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL/EFFETS PSYCHIATRIQUES:

termes généraux utilisés pour désigner un groupe d'effets indésirables neurologiques et psychiatriques, notamment la faiblesse, l'engourdissement, les vertiges, les troubles de la concentration, la confusion, l'insomnie, la dépression, l'agitation, les hallucinations, la psychose et les pensées suicidaires.

HÉPATOTOXICITÉ:

dommages ou lésions hépatiques provoqués par la drogue.

ACIDOSE LACTIQUE:

accumulation d'acide lactique dans la circulation sanguine, entraînant une faiblesse, des douleurs musculaires et des nausées.

PANCRÉATITE:

inflammation du pancréas.

NEUROPATHIE

PÉRIPHÉRIQUE: lésions nerveuses aux extrémités, pouvant provoquer un engourdissement et des douleurs commençant dans les doigts et les orteils et s'étendant vers le haut.

ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT:

perturbation de l'activité électrique du cœur qui peut entraîner des troubles du rythme graves (et parfois mortels).

NÉPHROTOXICITÉ/ EFFETS RÉNAUX:

dommages ou lésions aux reins provoqués par les médicaments.

Qu'en est-il des enfants et des jeunes ?

Des études sont en cours pour déterminer la dose appropriée et la sécurité de la bédaquiline, du délamanide et du prêtomanide pour le traitement de la TB pharmacorésistante chez les enfants. La bédaquiline et le délamanide ont été étudiés chez des enfants de six et trois ans, respectivement, et des évaluations chez des enfants plus jeunes sont en cours. Une étude sur le prêtomanide chez les adolescents et les enfants est prévue, mais ne commencera pas tant que des recherches supplémentaires sur les toxicités pour la reproduction observées dans les études sur les animaux ne seront pas terminées. Actuellement, les adolescentEs et les enfants plus âgéEs sont susceptibles de recevoir un traitement avec le schéma thérapeutique standardisé plus court de neuf à douze mois, tandis que les enfants plus jeunes sont susceptibles de recevoir un traitement avec un schéma individualisé avec ou sans délamanide selon l'âge (par exemple, avec délamanide au lieu de la bédaquiline pour les enfants entre trois et cinq ans ; sans bédaquiline ou délamanide pour les enfants de moins de trois ans). La durée des schémas individualisés pour les enfants sont généralement déterminés par le site et la gravité de la maladie de TB. Le module 4 du Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose comprend des recommandations de dosage en fonction de l'âge et du poids pour les médicaments contre la TB pharmacorésistante chez les enfants, dont plusieurs sont maintenant disponibles dans des formulations adaptées aux enfants (voir Coup de projecteur 3).¹⁴

Qu'en est-il des personnes enceintes ?

Les personnes enceintes sont généralement exclues des essais cliniques, ce qui limite les données disponibles pour éclairer le traitement de la TB pharmacorésistante pendant la grossesse. Plusieurs médicaments utilisés pour le traitement de la TB pharmacorésistante sont contre-indiqués pendant la grossesse. Il s'agit notamment des agents injectables (amikacine, streptomycine) et de l'éthionamide/prothionamide, ce dernier pouvant empêcher les personnes enceintes de suivre le schéma standardisé plus court de neuf à douze mois. Dans les endroits où l'éthionamide est remplacé par un autre médicament tel que le linézolide (par exemple, en Afrique du Sud), les personnes enceintes peuvent recevoir un traitement modifié d'une durée de neuf à douze mois plus courte. Elles peuvent aussi recevoir un traitement individualisé, dont la composition est déterminée par un mélange de données animales, d'avis/expériences d'experts et d'analyses risques/bénéfices. Les données d'une cohorte de 108 personnes enceintes en Afrique du Sud, dont 58 ont été traitées avec un schéma contenant de la bédaquiline, suggèrent que la bédaquiline peut être utilisée sans danger pendant la grossesse.¹⁵

Qu'en est-il des personnes atteintes de TB extrapulmonaire ?

La **TB extrapulmonaire** peut être plus grave et plus difficile à traiter que la **TB pulmonaire** étant donné la variabilité des capacités des médicaments antituberculeux à atteindre et à pénétrer les sites de la maladie en dehors des poumons. Les formes non graves de TB extrapulmonaire sont généralement considérées comme pouvant être traitées avec la même combinaison de médicaments et la même durée d'utilisation que la TB pulmonaire. Cependant, la plupart des études et des données des programmes soutenant les schémas plus courts pour la TB pharmacorésistante n'ont pas inclus les personnes avec une TB extrapulmonaire. Étant donné ces lacunes dans les données et l'importance de garantir une exposition adéquate aux médicaments sur le site de la maladie, les personnes atteintes de **TB extrapulmonaire grave** ou de **TB étendue** sont susceptibles de recevoir un traitement avec un schéma individualisé de 18 à 20 mois composé de médicaments capables de pénétrer les tissus/organes affectés.

Qu'en est-il des personnes traitées pour le virus de l'hépatite C (VHC) ?

Les médicaments **antiviraux à action directe (AAD)**, utilisés pour traiter le VHC, sont métabolisés dans le foie par des enzymes qui peuvent être inhibées ou induites par d'autres médicaments. L'inhibition de ces enzymes peut entraîner un ralentissement du métabolisme des médicaments, ce qui se traduit par une exposition plus importante aux médicaments, et l'induction peut entraîner un métabolisme plus rapide des médicaments, ce qui se traduit par une exposition plus faible aux médicaments. Les rifamycines (rifampicine, rifapentine), utilisées pour traiter la TB sensible aux médicaments, sont connues pour induire ces enzymes, réduisant la concentration d'AAD à des niveaux sous-thérapeutiques. Des données limitées sont disponibles concernant les effets des médicaments utilisés pour traiter la TB pharmacorésistante sur les enzymes impliquées dans le métabolisme des AAD. Compte tenu des connaissances limitées sur les interactions potentielles entre les AAD et les médicaments utilisés pour traiter la TB pharmacorésistante, les personnes atteintes du VHC qui suivent un traitement contre la TB R devraient consulter leur prestataire de soins de santé pour savoir comment planifier au mieux et commencer en toute sécurité le traitement contre le VHC.

TB EXTRAPULMONAIRE:

Maladie TB dans d'autres parties du corps en dehors des poumons.

TB PULMONAIRE:

maladie tuberculeuse dans les poumons.

TB EXTRAPULMONAIRE

GRAVE: TB disséminée dans tout le corps (TB militaire) ou méningite tuberculeuse (tuberculose dans le cerveau et/ou la moelle épinière).

TB ÉTENDUE:

maladie cavitaire affectant les deux poumons.

ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE

(AAD): classe de médicaments utilisés pour traiter le VHC.

Qu'en est-il des personnes usagères de drogues (PUD) ?

Les personnes usagères de drogues (PUD) sont souvent exclues de la participation aux essais cliniques, ce qui limite les données disponibles pour s'informer sur le traitement de la TB pharmacorésistante chez les personnes suivant un **traitement de substitution aux opiacés (TSO) ou un traitement des troubles liés à l'utilisation d'opiacés (TUO)**. Les interactions médicamenteuses potentielles et les chevauchements de toxicités entre les TSO et les médicaments utilisés pour traiter la TB pharmacorésistante doivent guider le choix du schéma thérapeutique. Les personnes qui suivent un TSO et un traitement contre la TB R doivent être suivies de près pour les signes de sevrage des opiacés et autres événements indésirables (par exemple, toxicité hépatique, allongement de l'intervalle QT) nécessitant des ajustements de dose ou des interruptions de traitement. L'usage actif de drogues ne doit pas servir de prétexte pour interrompre le traitement d'une TB pharmacorésistante.¹⁶

COUP DE PROJECTEUR 2: OUTILS POUR LE SUIVI DE LA TOXICITÉ ET DU TRAITEMENT

La surveillance et la gestion actives de la sécurité des médicaments (aDSM) est un élément essentiel de la mise en œuvre de schémas thérapeutiques standardisés plus courts et individualisés plus longs, ainsi que des nouveaux médicaments antituberculeux et de ceux qui ont été reconvertis qu'ils contiennent.¹⁷ En plus des **enquêtes bactériologiques** nécessaires au suivi du traitement, et en fonction des médicaments utilisés, plusieurs tests de suivi sont nécessaires au départ et en cours de traitement. Il s'agit notamment de l'**électrocardiographie (ECG)**, des évaluations cliniques pour la neuropathie périphérique et les troubles psychiatriques, de l'évaluation en laboratoire des fonctions hépatiques et rénales et des **profils sanguins**.¹⁸ Des tests de base et de routine pour la perte auditive sont également nécessaires dans ce qui devrait être des scénarios relativement rares dans lesquels un agent injectable est indiqué dans le cadre du schéma.

TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACÉS (TSO) / TRAITEMENT DES TROUBLES LIÉS À L'UTILISATION D'OPIACÉS (TUO):

un type d'intervention de réduction des risques qui traite la dépendance aux opiacés en remplaçant les opiacés (comme l'héroïne) par des médicaments prescrits qui peuvent gérer ou réduire les envies d'opiacés et empêcher un sevrage soudain.

SURVEILLANCE ET LA GESTION ACTIVES DE LA SÉCURITÉ DES MÉDICAMENTS (en

anglais, active drug safety monitoring and management aDSM): un ensemble d'exigences et de tests qui, lorsqu'ils sont mis en œuvre parallèlement à de nouveaux médicaments et schémas thérapeutiques, peuvent aider à détecter, gérer et signaler les toxicités suspectes ou confirmées des médicaments.

ENQUÊTES BACTÉRIOLOGIQUES:

tests de microscopie ou de culture de bactéries TB vivantes et répliquatives utilisés pour vérifier l'efficacité du traitement.

ECG: test qui mesure l'activité électrique du cœur pour vérifier l'irrégularité des rythmes.

PROFILS SANGUINS:

évaluation en laboratoire des fonctions hépatiques et rénales, numération globulaire complète et autres tests de fonctionnement des organes pouvant être contrôlés dans le sang.

DONNÉES INDIVIDUELLES SUR LES PATIENTES (DIP):

données brutes sur des patientEs individuelLEs provenant de plusieurs études et milieux, combinées en un seul ensemble de données qui peut ensuite être utilisé pour répondre à des questions et identifier des tendances concernant la sécurité et l'efficacité des médicaments ou des schémas.

IV. CONNAITRE LES DONNEES SCIENTIFIQUES

L'ensemble de **données individuelles sur les patientes (DIP)** utilisé pour alimenter la mise à jour 2020 des directives consolidées de l'OMS sur la tuberculose, *module 4 : Traitement de la tuberculose pharmacorésistante*, contenait plus de 13 000 dossiers de patientEs provenant de 55 études différentes menées dans 38 pays, y compris des ajouts récents provenant des programmes, études d'observation et essais cliniques suivants:¹⁹

le ministère de la santé d'Afrique du Sud a fourni un ensemble de données comprenant environ 4 000 personnes traitées selon le schéma standardisé plus court de neuf à douze mois (avec de la bedaquiline administrée à la place de l'agent injectable) et chez lesquelles les résultats finaux du traitement et les données de suivi étaient disponibles;²⁰

Médecins Sans Frontières (MSF) a fourni des ensembles de données comprenant environ 200 personnes d'Inde et d'Ouzbékistan, et le programme national de lutte contre la TB en Biélorussie a fourni un ensemble de données comprenant environ 100 personnes,²¹ traitées avec des schémas intéressants exprimés dans un appel public à données publié par l'OMS en août 2019;²²

Partners in Health (PIH), MSF et Interactive Research and Development (IRD) ont fourni un ensemble de données provenant de l'étude d'observation du projet endTB, comprenant 1 000 personnes traitées avec des schémas contenant de la bédaquiline et/ou du délamanide, de composition et de durée variables;^{23,24}

le Conseil sud-africain de la recherche médicale a fourni les résultats préliminaires d'une cohorte de 108 personnes atteintes de TB pharmacorésistante, dont 58 ont été traitées avec un schéma contenant de la bédaquiline pendant leur grossesse entre 2013 et 2017 au KwaZulu-Natal;²⁵ et

L'Alliance contre la TB a fourni un ensemble de données provenant de l'essai Nix-TB comprenant environ 100 personnes traitées avec le schéma BPaL (bédaquiline, prétomanide et linézolide) de six à neuf mois.²⁶

Les conditions dans lesquelles les schémas standardisés plus courts et modifiés de neuf à douze mois, les schémas individualisés de dix-huit à vingt mois et les schémas de six à neuf mois contre la TB sont recommandés reflètent les différences dans la quantité et la qualité des données disponibles pour étayer chaque schéma (voir le tableau 4), ainsi que les populations de patientèle incluses dans ces études et cohortes. Les futures données recueillies dans le cadre des programmes mettant en œuvre ces schémas thérapeutiques, ainsi que les essais cliniques en cours (voir tableau 5) et les initiatives de recherche opérationnelle, fourniront des données supplémentaires sur la sécurité et l'efficacité, combleront d'importantes lacunes dans les connaissances et éclaireront les futures mises à jour des lignes directrices de l'OMS.²⁷

Tableau 4. Schéma, indication, critères d'utilisation, preuves à l'appui

Schéma	Indication	Critères	Preuves
<p>1 Schéma standardisé plus court de 9 à 12 mois</p> <p>9 à 12 mois de clofazimine, de lévofloxacine (ou de moxifloxacine), d'éthambutol et de pyrazinamide, complétés par de la bédaquiline pendant les 6 premiers mois et par une forte dose d'isoniazide, d'éthionamide (ou de prothionamide) pendant les 4 à 6 premiers mois</p>	TB RR, et MR	Conditions de programme	Données de programme ²⁸ [Afrique du Sud] N=4,000; 71% positivité VIH Schéma associé à de meilleurs résultats de traitement et à une réduction de la perte de suivi par rapport à l'injectable contenant un schéma standardisé plus court de neuf à douze mois Recherches complémentaires : STREAM II (voir tableau 5)
<p>2 Schémas tout-oraux individualisés de 18 à 20 mois</p> <p>Quatre à cinq médicaments sélectionnés selon le groupe prioritaire de médicaments recommandé par l'OMS en 2018/2019</p>	TB RR, MR, MR IT/NR, MR RFQ, pré-UR, UR	Conditions de programme	IPD meta-analysis ²⁹ [38 pays] N=13,000 Les médicaments des groupes A et B sont associés à une amélioration des résultats des traitements et à une réduction de la mortalité Les médicaments du groupe C sont associés à des avantages limités ou inexistantes ; l'amikacine est associée à des avantages modestes (la kanamycine et la capréomycine sont associées à des résultats de traitement plus mauvais) ; ils sont classés de préférence en fonction des avantages potentiels par rapport aux inconvénients Les résultats du traitement sont améliorés par l'utilisation de médicaments auxquels la souche de TB d'une personne est susceptible

Schéma	Indication	Critères	Preuves
<p>3 Régimes courts modifiés de neuf à douze mois</p> <p>Modifications de la composition du schéma standardisé plus court de 9 à 12 mois</p>	<p>TB RR, MR, MR IT/NR, MR RFQ, pré-UR, UR</p>	<p>Conditions de recherche opérationnelle</p>	<p>Données provisoires de l'étude d'observation du projet endTB³⁰ [Afrique du Sud, Arménie, Bangladesh, Belarus, Corée du Sud, Éthiopie, Géorgie, Haïti, Indonésie, Kazakhstan, Kenya, Kirghizstan, Lesotho, Myanmar, Pakistan, Pérou, Vietnam] N=1,244 [Bdq: 848; DIm: 354; Bdq + DIm: 42]; 11.7% positivité VIH Innocuité démontrée de la bédaquiline et du délamanide (la plupart des toxicités associées aux agents injectables et au linézolide) Conversion des cultures dans les six mois chez 78 % des participantEs aux schémas contenant du délamanide et 85 % des participantEs aux régimes contenant de la bédaquiline Résultats positifs du traitement chez 77,6 % des participantEs ayant reçu des médicaments plus récents et 84,8 % dans le sous-ensemble des participantEs ayant reçu des régimes entièrement oraux (N=259)³¹ Recherches complémentaires : endTB ; endTB-Q ; MDR-END (voir tableau 5)</p>
<p>4 Schéma Nix-TB</p> <p>Six à neuf mois de bédaquiline, de prétomanide et de linézolide</p>	<p>TB MR IT/NR, MR RFQ, pré-UR, UR</p>	<p>Conditions de recherche opérationnelle</p>	<p>Données provisoires de l'étude ouverte à bras unique Nix-TB³² [Afrique du Sud] N=109; 51% positivité VIH Résultats positifs du traitement chez 90% des participantEs ; la plupart des participantEs ont exigé une réduction de la dose ou une interruption du linézolide pendant le traitement Recherches complémentaires : Nix-TB ; ZeNix ; TB PRACTECAL (voir tableau 5)</p>

Tableau 5. Essais cliniques en cours et prévus

Nom de l'étude	Bras expérimentaux [Contrôle/ Comparaison]	Indication	Estimation de fin
NEXT NCT02454205	6-9JLzLxZ(Eto or H _{Hd} ou Tzd) [12-24mo schéma contenant un agent injectable- AI]	TB MR	Déc 2020
TB PRACTECAL NCT02589782	6JPaMLz 6JPaLzC 6JPaLz [9-20mo local SOC]	TB MR TB pré-UR TB UR	Mar 2021
MDR-END NCT02619994	9-12DLzLxZ [20mo schéma contenant un AI]	TB MR	Jui 2021
Nix-TB NCT02333799	JPaL [aucun]	TB IT/NR TB pré-UR TB UR	Oct 2021
ZeNix NCT03086486	6JPaLz ₁₂₀₀ 2JPaLz ₁₂₀₀ /4JPa 6JPaLz ₆₀₀ 2JPaLz ₆₀₀ /4JPa [aucun]	TB MR IT/NR TB pré-UR TB UR	Déc 2021
SimpliciTB NCT03338621	4JPaMZ [2HRZE/4HR]	TB S TB MR	Jan 2022
endTB NCT02754765	9JLzMZ 9JLzLxCZ 9JLzLxDZ 9DLzLxCZ 9DMCZ [9-20mo SOC]	TB MR	Mai 2022
STREAM II NCT02409290	4JCLxEZH _{Hd} Pto/5JCLxEZ 2JCLxZH _{Hd} K/4JCLxZ [4CLxEZH _{Hd} KPto/5CLxZE]	TB MR	Juil 2022
endTB-Q NCT03896685	6JDLzC 9JDLzC [9-20mo SOC]	TB MR RFQ	Déc 2022
BEAT TB CTRI/2019/01/017310	6-9JDLzC [aucun]	TB pré-UR TB UR	Jan 2023
BEAT-Tuberculosis NCT04062201	6JDLz (Lx, C ou les deux) [9-12mo SOC]	TB RR TB MR TB MR RFQ	Mar 2023
MYL-XXX- 1234 [Mylan phase III]	6JPaMZ 6JPaLz ₆₀₀ [9-12mo SOC]	TB RR TB MR	Protocole en développement
ACTG 5373/FIRST	6H _{Hd} RZE [2RZELx/4RLx]	TB UR	Protocole en développement

* Sauf indication contraire (c'est-à-dire le dosage expérimental indiqué par des chiffres en indice), les chiffres représentent la durée du traitement en mois (mo). Les lettres représentent les différents médicaments composant chaque schéma thérapeutique (voir tableau 6). Les barres obliques sont utilisées pour séparer les phases intensives et de continuation du traitement

Tableau 6. Abréviations des médicaments antituberculeux

amikacine	Am	lévofloxacine	L, Lfx, Lx
bédaquiline	J, Bdq	linézolide	Lzd, Lz
clofazimine	C, Cfz	meropenem	Mpm
cyclosérine	Cs	moxifloxacine	M, Mfx, Mx
délamanide	D, DIm	p-aminosalicylic acid	PAS
éthambutol	E	prétomanide	Pa
éthionamide	Eto	prothionamide	Pto
haute dose	Hd	pyrazinamide	Z, PZA
imipénem-cilastatine ou meropenem	Imp-Cln	rifampicine	R, RIF
agent injectable	IA (ang), AI	standard de soin	SOC, standard of care
isoniazide	H, INH	streptomycine	S
kanamycine	K, Kan	terizidone	Trd, Tzd

V. DÉTERMINER LES BARRIÈRES À L'ACCÈS

Historiquement, les lacunes en matière de connaissances ont joué un rôle majeur dans la restriction de l'accès aux nouveaux médicaments et aux nouveaux schémas thérapeutiques pour la TB pharmacorésistante et ont ralenti la vitesse à laquelle ils ont été adoptés par les programmes nationaux de lutte contre la TB. Bien que d'importantes limitations subsistent, les obstacles en matière d'**enregistrement**, de **propriété intellectuelle** et de prix entravent désormais de manière plus évidente l'accès aux médicaments nécessaires à la composition des schémas standardisés, modifiés, et individualisés que l'OMS recommande (l'accès aux tests de diagnostic est un autre facteur essentiel examiné en profondeur dans le *Guide de l'activiste: outils diagnostiques de la tuberculose*).

Les **médicaments reconvertis**, dont la moxifloxacine, la lévofloxacine, le linézolide et la clofazimine, sont enregistrés pour d'autres indications et utilisés **hors indication** pour le traitement de la TB R. En revanche, les nouveaux médicaments, y compris la bédaquiline, le délamanide et le prétomanide, qui ont été développés spécifiquement pour la TB sont considérés comme de **nouvelles entités chimiques**. Il existe plusieurs voies réglementaires de **pré-approbation** par lesquelles les nouveaux médicaments peuvent être accessibles avant leur enregistrement.³³ Cependant, un accès large, équitable et durable aux nouveaux médicaments nécessite des approbations réglementaires mondiales et nationales.

Le tableau 7 donne un aperçu des endroits où des demandes de nouvelles applications pour la bédaquiline, le délamanide et le prétomanide ont été approuvées, déposées ou sont en cours de planification. Les promoteurs de ces trois médicaments ont d'abord déposé des demandes réglementaires auprès des autorités réglementaires strictes (SRA) des pays à revenu élevé (c'est-à-dire la Food and Drug Administration [FDA] américaine et/ou l'Agence européenne des médicaments [EMA]) et en sont à divers stades de dépôt auprès des autorités réglementaires des pays à faible et moyen revenu, ainsi qu'auprès du **programme de préqualification de l'OMS**.

ENREGISTREMENT: processus par lequel les promoteurs d'un médicament demandent une approbation réglementaire.

PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE: catégorie de propriété, y compris les connaissances et les produits, sur laquelle les entreprises peuvent revendiquer la possession.

MÉDICAMENTS RECONVERTIS: médicaments initialement développés et indiqués pour d'autres maladies qui ont été reconvertis pour traiter la TB (par exemple, la clofazimine a été initialement développée pour traiter la lèpre).

HORS INDICATION: les étiquettes des produits précisent la ou les maladies ou affections pour lesquelles les autorités réglementaires ont approuvé l'utilisation d'un médicament. L'utilisation hors indication consiste à utiliser un médicament pour traiter une maladie ou une condition pour laquelle il n'a pas été approuvé, qui n'apparaît pas sur l'étiquette.

NOUVELLES ENTITÉS CHIMIQUES: médicaments entièrement nouveaux, définis par leur structure chimique unique.

PRÉ-APPROBATION: avant l'enregistrement ou l'approbation réglementaire au niveau mondial et/ou national par les autorités réglementaires.

PROGRAMME DE PRÉQUALIFICATION DE L'OMS : mécanisme réglementaire mondial visant à garantir la qualité des médicaments et autres technologies de la santé.

Tableau 7. Enregistrements approuvés, déposés et prévus par pays (au 22 juillet 2020)

Médicament	Approuvés	Déposés	Prévus
bédaquiline - adultes	Afrique du Sud, Arménie, Belarus, Brésil, Burundi, Cameroun, Chine, République démocratique du Congo, Ethiopie, Union européenne, Hong Kong, Islande, Inde, Indonésie, Israël, Japon, Liechtenstein, Macao, Mexique, Moldavie, Mongolie, Nouvelle-Zélande, Norvège, Pérou, Philippines, Fédération de Russie, Rwanda, Corée du Sud, Taiwan, Tanzanie, Thaïlande, Turquie, Turkménistan, Ouganda, Ukraine, Royaume-Uni, Etats-Unis, Ouzbékistan	Ghana, Kenya, Malaisie, Myanmar, Namibie, Nigeria, Tadjikistan, Vietnam, Zambie, Zimbabwe	Bahrain
bédaquiline - enfants	12 < 18 ans : Brésil, Union européenne, Taiwan, États-Unis 5 < 12 ans : États-Unis	12 < 18ans: Union européenne, Hong Kong, Inde, Pérou, Fédération de Russie, Corée du Sud, Thaïlande 5 < 12 ans: Union européenne	12 < 18 ans : Burundi, Cameroun, République démocratique du Congo, Éthiopie, Ghana, Indonésie, Kenya, Malaisie, Myanmar, Namibie, Nigeria, Philippines, Rwanda, Afrique du Sud, Tanzanie, Turquie, Ukraine, Vietnam, Zambie, Zimbabwe 5 < 12 ans : Afrique du Sud, Brésil, Burundi, Cameroun, Corée du Sud, Ethiopie, Ghana, Hong Kong, Inde, Indonésie, Kenya, Malaisie, Myanmar, Namibie, Nigeria, Pérou, Philippines, République démocratique du Congo, Russie, Rwanda, Taiwan, Tanzanie, Thaïlande, Turquie, Ukraine, Vietnam, Zambie, Zimbabwe
délamanide	Chine, Union européenne, Hong Kong, Inde, Indonésie, Japon, Kazakhstan, Mongolie, Pérou, Philippines, Fédération de Russie, Corée du Sud, Afrique du Sud, Turquie, Turkménistan, Ukraine, Royaume-Uni	Azerbaïdjan, Brésil, Maroc, Mexique, Ouzbékistan	Arménie, Belarus, Cameroun, République démocratique du Congo, Éthiopie, Géorgie, Ghana, Kenya, Kirghizstan, Malawi, Moldavie, Mozambique, Nigeria, Pakistan, Tanzanie, Ouganda
prétomanide	Inde, États-Unis	République démocratique du Congo, Ethiopie, Union européenne, Mozambique, Philippines, Afrique du Sud, Thaïlande, Vietnam, Zimbabwe	Australie, Azerbaïdjan, Bangladesh, Belarus, Brésil, Cambodge, Cameroun, Géorgie, Indonésie, Kazakhstan, Kenya, Kirghizstan, Laos, Moldavie, Myanmar, Nigeria, Pakistan, Pérou, Corée du Sud, Tadjikistan, Turkménistan, Ukraine, Ouzbékistan

Les médicaments reconvertis, utilisés pour lutter contre la TB hors indication, sont tombés dans le domaine public dans la plupart des pays, certains plus récemment que d'autres. L'introduction, ces dernières années, de multiples génériques dont la qualité est garantie a entraîné des réductions de prix spectaculaires dans le monde entier. Les promoteurs de nouveaux médicaments contre la TB, la bédaquiline, le délamanide et le prétomanide, bénéficient cependant toujours de la protection des brevets et contrôlent les prix de ces médicaments directement et par le biais de licences volontaires accordées aux fabricants de génériques. Le tableau 8 donne un aperçu des entreprises qui ont un monopole sur les brevets (titulaires de brevets) et des entreprises qui ont été autorisées par les titulaires de brevets (sous licences) à commercialiser la bédaquiline, le délamanide, le prétomanide dans certains territoires, ainsi qu'à fixer les prix qu'elles pratiquent pour ces médicaments essentiels.

Tableau 8. Propriété intellectuelle

Médicament	Demandes de brevet PCT* (expiration)	Société	Prix par mois	Portée géographique**
bédaquiline	composé de base : WO2004011436 (Juil 2023)	Johnson & Johnson (J&J)/ Janssen (titulaire du brevet)	Forme adulte : PFMR: 45-57USD [†] PRE: 5 000 USD Forme pédiatrique : PFMR: 33 USD PRE: 2 500 USD	Global (moins la Géorgie et les pays de la CEI)
	sel de fumarate : WO2008068231 (Déc 2027)	Pharmstandard (sous licence)	CEI: 246 USD	Fédération de Russie, Arménie, Azerbaïdjan, Belarus, Géorgie, Kirghizstan, Kazakhstan, Moldavie, Tadjikistan, Turkménistan, Ouzbékistan
délamanide	composé de base : WO2004033463 (Oct 2023)	Otsuka (titulaire du brevet)	PFMR: 283 USD PRE: 5,000 USD	Australie, Canada, Chine, Egypte, Union Européenne, Islande, Liechtenstein, Norvège, Suisse, Hong Kong, Indonésie, Japan, Myanmar, Philippines, Corée du Sud, Singapour, Taiwan, Thaïlande, Turquie, USA, Vietnam
		R-Pharm Russia/ R-Pharm Germany (sous licence)	Inconnu	Fédération de Russie, Arménie, Azerbaïdjan, Belarus, Géorgie, Kirghizstan, Kazakhstan, Moldova, Tadjikistan, Turkménistan, Ukraine, Ouzbékistan
		Mylan (sous licence)	PFMR: 283 USD Afrique du Sud: 157USD	Global (moins Otsuka + R-Pharm)
prétomanide	Schéma combiné (BPaL): WO2017066053A1 (Oct 2036)	TB Alliance (titulaire du brevet)	NA	Aucun projet de commercialisation directe
		Mylan (sous licence)	PFMR: 61 USD PRE: 600 USD	214 pays (70 exclusifs) – voir medspal.org
		Macleods (sous licence)	Inconnu	143 pays – voir medspal. org
		Hongqi Pharma (sous licence)	Inconnu	Chine, Taiwan, Hong Kong, Macao

*Veuillez noter que toutes les demandes internationales (Traité de coopération sur les brevets, en anglais Patent Cooperation Treaty ou PCT) pertinentes ne sont pas répertoriées ici. Pour un aperçu plus détaillé des brevets pertinents et de leur statut actuel par pays (délivrés, en instance, déposés), visitez medspal.org, effectuez une recherche nationale sur les brevets ou contactez votre office national des brevets

**La portée géographique se réfère aux territoires où les titulaires de brevets ont conservé ou concédé sous licence des droits de commercialisation de produits, et non aux territoires où des brevets sont délivrés, en instance ou déposés

[†]PFMR La fourchette de prix indiquée pour la bédaquiline correspond à un prix de base de 57 dollars US par mois, plus un maximum de 20 % de produits gratuits pour les volumes annuels supérieurs à 125 000 traitements. Jusqu'à 30 % de gratuité est possible pour les volumes annuels supérieurs à 200 000, en vertu de l'accord négocié entre J&J et le Global Drug Facility du partenariat Stop TB (GDF).³⁴

PFMR signifie pays à faible et moyen revenu ; PRE signifie pays à revenu élevé ; et CEI désigne les États membres de la Communauté des États indépendants

L'introduction de génériques devrait entraîner une réduction des prix des nouveaux médicaments contre la TB, mais les volumes limités et les exclusivités empêchent une véritable concurrence des génériques. Des chercheurs et chercheuses de l'Université de Liverpool estiment que les versions génériques des médicaments antituberculeux nouveaux et reconvertis peuvent être vendues à profit pour un prix compris entre 4 et 17 dollars US par médicament et par mois (voir tableau 9b).³⁵ La nuance est que ces estimations supposent des volumes annuels de 108 000 traitements, bien supérieurs aux volumes annuels de bédaquiline et de délamanide atteints en 2019.³⁶ Le tableau 9a fournit des fourchettes de prix estimées pour les schémas standardisés, modifiés et individualisés pour le traitement de la TB R. La comparaison des prix actuels et des prix cibles des génériques pour les principaux médicaments nouveaux et reconvertis qui composent ces schémas met en évidence le fait que la bédaquiline, le délamanid et le prétomanide font augmenter les coûts du traitement de la TB R.

C'est sur ce point que les activistes devraient concentrer leur plaidoyer et leur énergie.

Tableau 9a. Coût des schémas thérapeutiques pour la tuberculose pharmacorésistante ^{37,38}

Schémas	Prix estimés* (2020, en dollars US)
Schémas standardisé plus court de 9 à 12 mois 6 Bdq 4 Cfz E HdH Lfx Pto Z / 5 Cfz E Lfx Z	540 USD
Schémas courts modifiés de neuf à douze mois 6 Bdq 2 Lzd 4 Cfz E HdH Lfx Z / 5 Cfz E Lfx Z 6 Bdq Lfx Lzd Cfz Dlm 6 Bdq Lzd Cfz Dlm	481 USD 2,150 USD 2,136 USD
Schémas individualisés de 18 à 20 mois 6 Bdq Lfx Lzd Cfz Cs / 12 Lfx Lzd Cfz Cs 12 Bdq Lfx Lzd Cfz / 6 Lfx Lzd Cfz 18 Bdq Lfx Lzd Cfz 20 Bdq Lzd Cfz Dlm	1,168 USD 1,077 USD 1,298 USD 7,317 USD
Schéma Nix-TB de 6 à 9 mois 6 Bdq Pa Lzd	905 USD

*Les prix estimés des schémas thérapeutiques supposent que le prix mensuel de la bédaquiline est de 45 dollars US, ce qui correspond à 20 % de produits gratuits disponibles pour des volumes annuels supérieurs à 125 000 traitements.

Tableau 9b. Ce qui pousse vers le haut le prix des schémas contre la TB R

Médicament	Prix actuel* (par patientE et par mois)	Prix indicatif pour les versions génériques (par patientE et par mois)**
moxifloxacine (M; Mx; Mfx)	10 USD	4-8 USD
lévofloxacine (L; Lx; Lfx)	2.50 USD	7-17 USD
linézolide - 600 mg (Lz; Lzd)	13 USD	5-13 USD
clofazimine (Cfz)	15 USD	4-11 USD
bédaquiline (J; Bdq)	45-57 USD	8-17 USD
délamanide (D; Dlm)	283 USD	5-16 USD
prétomanide (Pa)	61 USD	5-16 USD

*Prix GDF le plus bas : http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp.
 **Les fourchettes de prix cibles sont basées sur les coûts estimés des ingrédients pharmaceutiques actifs et inactifs, de la formulation, du conditionnement et d'un modèle de coût majoré, qui inclut une marge bénéficiaire raisonnable : <https://doi.org/10.1093/jac/dkw522>.
 Pour un aperçu complet de l'approvisionnement en médicaments antituberculeux, des prix et des questions de brevet par médicament, consultez la note de synthèse de MSF, DR-TB Drugs Under the Microscope, 7e édition.³⁹

SPOTLIGHT 3: LES FORMULATIONS PÉDIATRIQUES

Les formulations pédiatriques de lévofloxacine, moxifloxacine, cyclosérine, clofazimine, éthambutol, isoniazide, éthionamide, pyrazinamide et PAS sont disponibles via le Dispositif mondial pour les médicaments, en anglais Global Drug Facility (GDF) et ont été lancées à ce jour dans 56 pays.⁴⁰ Ces formulations ont fait l'objet d'une assurance qualité par le Programme de préqualification de l'OMS mais il est peu probable qu'elles soient enregistrées au niveau national dans la plupart des pays, étant donné le manque d'incitation pour les entreprises à le faire (c'est-à-dire lorsque les coûts et les efforts d'enregistrement requis dépassent le potentiel du marché). En l'absence d'enregistrement national, dans la plupart des endroits, ces formulations peuvent être importées en utilisant des dérogations dans le cadre de régimes d'accès spéciaux.

Une formulation pédiatrique de 20 mg de bédaquiline a récemment été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) étatsunienne, et une formulation pédiatrique de 25 mg de délamanide est disponible via le programme d'usage compassionnel d'Otsuka. Une formulation pédiatrique de linézolide est en cours de développement. Une formulation dispersible de prêtomanide a été mise au point, bien que les recherches pédiatriques n'aient pas encore commencé et soient en attente jusqu'à ce que des données supplémentaires sur la sécurité soient disponibles.

VI. PASSER À L'ACTION

Il existe plusieurs actions que les activistes peuvent entreprendre pour aider à surmonter les obstacles évoqués dans les sections précédentes et pour promouvoir un accès équitable au traitement de la TB pharmacorésistante.



Recueillir des informations pour soutenir les appels lancés aux décideurs et décideuses politiques nationaux et infranationaux afin qu'ils et elles adoptent la norme mondiale de soins énoncée dans la mise à jour 2020 des lignes directrices consolidées de l'OMS sur le traitement de la tuberculose pharmacorésistante et s'appuyant sur des preuves scientifiques en constante évolution.

- Examinez votre plan stratégique national (PSN) et les directives de traitement de la TB pour rechercher les politiques qui ne sont pas conformes aux orientations de l'OMS ;
- Demandez des informations sur le nombre de traitements contre la TB pharmacorésistante initiés par schéma, et comparez ces chiffres avec les estimations de l'incidence locale ;
- Examinez le paysage national des bailleurs de fonds pour la TB pharmacorésistante (c'est-à-dire le budget global du programme, le pourcentage financé et la proportion de financement national par rapport au financement des bailleurs de fonds) ;
- Cherchez à comprendre les mécanismes et les sources de financement utilisés pour l'achat de médicaments contre la TB pharmacorésistante et le fonctionnement des appels d'offres gouvernementaux correspondants ;
- Examinez la disponibilité de programmes de soutien nutritionnel, économique et de santé mentale ou d'autres programmes d'assistance pour les patientEs qui suivent un traitement contre la TB pharmacorésistante ; et
- Sondez les professionnelLEs de la santé et les patientEs atteintEs ou non de TB pour comprendre leurs expériences et leurs préoccupations, documenter les lacunes entre les politiques et les pratiques et définir les obstacles à l'accès au traitement.

2 Faire pression sur le gouvernement et les autres parties prenantes nationales et locales pour augmenter le nombre de personnes atteintes de TB pharmacorésistante qui sont diagnostiquées et traitées selon les schémas thérapeutiques standardisés, modifiés ou individualisés recommandés par l'OMS.

- Générez la demande en donnant aux communautés touchées par la TB les moyens d'organiser des formations sur le diagnostic et le traitement de la TB et de contrôler la disponibilité des tests et des schémas thérapeutiques au niveau local ;
- Créez des liens entre les membres des communautés touchées par la TB et les organisations communautaires et de la société civile ;
- Établissez des relations avec le programme national de lutte contre la TB et les prestataires et prestatrices du secteur privé afin de comprendre leurs positions et leurs besoins, et d'identifier les points d'entrée et les possibilités de plaider ;
- Écrivez aux membres du parlement et aux responsables des organismes gouvernementaux, y compris déconcentrés, ou d'autres niveaux sous-nationaux, qui participent à l'affectation des fonds nationaux et des bailleurs de fonds aux programmes de santé ;
- Engagez les membres de votre mécanisme de coordination communautaire national (CCM) et de tout autre organisme qui informe les demandes de financement faites aux bailleurs de fonds internationaux.

3 Tenir les compagnies promotrices de médicaments et les génériqueuses de la bédaquiline, du délamanide et du prétomanide responsables de la disponibilité, de l'accessibilité et du prix de ces médicaments.

- Exigez la transparence sur les volumes, les coûts des produits, les prix et les conditions des accords de licence ;
- Exigez un prix d'accès mondial unique basé sur le coût des marchandises vendues (CMV, c'est-à-dire le coût supporté par un fabricant pour produire un médicament) et les volumes annuels ;
- Travaillez avec des juristes, des universitaires et des organisations d'intérêt public pour étudier les politiques nationales en faveur de l'accès, les garanties juridiques et les autres mécanismes disponibles pour soutenir l'entrée sur le marché de fabricantEs de génériques supplémentaires ;
- Plaidez pour que les nouveaux médicaments et leurs équivalents génériques soient enregistrés auprès de votre autorité réglementaire nationale, et pour que celle-ci accélère son examen des demandes d'enregistrement des médicaments contre la TB pharmacorésistante.

4 Plaider pour que les gouvernements, les compagnies promotrices de médicaments et les autres bailleurs de fonds de la recherche et du développement (R&D) sur la TB continuent à investir dans des initiatives destinées à combler les lacunes critiques en matière de données et à optimiser davantage le traitement de la TB pharmacorésistante.

- Renseignez-vous et sensibilisez les décideurs et décideuses politiques sur la filière de traitement de la TB⁴¹, notamment sur la manière dont, si elle est prouvée, les médicaments et les schémas thérapeutiques qu'elle contient peuvent rendre le traitement de la TB pharmacorésistante plus court, plus simple, plus sûr et plus efficace ;
- Encouragez votre gouvernement à accroître ses investissements dans la R&D sur la TB⁴² et à contribuer au développement d'incitations appropriées et de modèles innovants de recherche qui favorisent la transparence, la collaboration et l'accès ;
- Mettez en place ou demandez à participer à des conseils consultatifs communautaires (en anglais, Community Advisory Board, CAB) ou à d'autres mécanismes par lesquels les communautés touchées par la TB peuvent s'engager avec les organisations promotrices de médicaments et d'études sur la TB afin de s'assurer que les investissements dans la recherche reflètent les besoins et les priorités de la communauté.

VII. SURMONTER LES RÉSISTANCES À LA MISE EN ŒUVRE DE NOUVEAUX SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES

Les activistes entendront de nombreuses excuses pour ne pas appliquer les schémas thérapeutiques standardisés, modifiés et individualisés recommandés par l'OMS. Certaines excuses courantes sont présentées ci-dessous, ainsi que les preuves et les arguments que les activistes peuvent utiliser pour les surmonter.

EXCUSE: Les nouveaux médicaments et schémas thérapeutiques sont trop chers.

RÉPONSE: Oui, les nouveaux médicaments et schémas thérapeutiques sont chers, mais le coût du traitement de la TB pharmacorésistante avec des schémas sous-optimaux est bien plus élevé. Ces coûts comprennent une morbidité prolongée et des absences du travail entraînant une perte de revenus et une instabilité financière, le développement et la transmission de la résistance aux médicaments, et un risque accru de handicap permanent et de décès. Une demande et des volumes accrus sont nécessaires pour susciter l'intérêt des fournisseurs de produits génériques et des gains d'efficacité dans la fabrication qui peuvent conduire à des réductions de prix. Les gouvernements peuvent négocier avec les sociétés pharmaceutiques directement ou en coalition avec d'autres gouvernements et agences internationales pour mettre en commun leur pouvoir d'achat et tirer parti de volumes plus importants et consolidés pour réduire les coûts. En cas d'échec des négociations, les gouvernements disposent d'autres outils qu'ils peuvent utiliser pour donner accès à des médicaments essentiels dont le prix est hors de portée ou inaccessibles pour d'autres raisons (par exemple, les licences obligatoires).

EXCUSE: La bédaquiline et le délamanide ne peuvent pas être utilisés ensemble.

RÉPONSE: Ce n'est pas vrai. Bien que les deux médicaments puissent avoir des effets prolongeant l'intervalle QT, une étude conçue spécifiquement pour évaluer si la bédaquiline et le délamanide pouvaient être utilisés ensemble en toute sécurité (ACTG A5343 ; NCT02583048) a montré que l'effet combiné sur l'intervalle QT de la co-administration de la bédaquiline et du délamanide est "cliniquement modeste et pas plus qu'additif" et a démontré la sécurité cardiaque de l'utilisation combinée de ces médicaments pour la TB pharmacorésistante.⁴³ Dans la mise à jour 2020 des Directives consolidées de l'OMS sur la tuberculose, *Module 4 : Traitement - Traitement de la tuberculose pharmacorésistante*, l'OMS a examiné ces données ainsi que d'autres, et soutient que la bédaquiline et le délamanide peuvent être combinés en toute sécurité pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante.

EXCUSE: Ni la bédaquiline ni le délamanide ne peuvent être administrés pendant plus de six mois.

RÉPONSE: Ce n'est pas vrai. Il n'y a aucune preuve que le fait de prolonger la durée du traitement à la bédaquiline ou au délamanide au-delà de six mois pose un quelconque problème. Les études sur lesquelles la bédaquiline et le délamanide ont été initialement approuvés n'ont évalué que l'utilisation de ces médicaments pendant les six premiers mois de traitement ; cependant, les données d'observation, y compris celles du projet endTB, ont démontré la sécurité et l'importance potentielle de prolonger le traitement avec ces médicaments au-delà de six mois dans certaines situations (par exemple, retard de conversion de la culture, intolérance à d'autres médicaments clés du schéma nécessitant une interruption ou un arrêt). L'arrêt automatique de l'utilisation de la bédaquiline ou du délamanide après six mois peut affaiblir inutilement le schéma pour le reste du traitement, ce qui augmente le risque de résultats défavorables.

EXCUSE: Les agents injectables sont plus abordables et sont utilisés depuis des décennies.

RÉPONSE: Les agents injectables sont peut-être moins chers, mais ils sont également plus difficiles à administrer et moins sûrs et efficaces que les nouveaux médicaments contre la TB ou les médicaments reconvertis recommandés à leur place. En fait, la méta-analyse des données sur les patientEs individuelLEs que l'OMS a commandée pour informer la mise à jour 2020 de ses directives de traitement a révélé un lien entre l'utilisation de la kanamycine et de la capréomycine et des résultats de traitement plus mauvais. Dans la même méta-analyse, l'amikacine a démontré des avantages modestes, mais son utilisation a également été associée à des événements indésirables fréquents et graves, notamment une perte auditive permanente.⁴⁴ Si l'on tient compte des coûts de surveillance et de gestion des événements indésirables tels que la perte auditive, l'utilisation d'agents injectables peut en fait être très coûteuse.

EXCUSE: Les programmes doivent finir d'épuiser le stock existant d'agents injectables.

RÉPONSE: L'OMS recommande de ne pas utiliser la kanamycine et la capréomycine et de n'utiliser l'amikacine que dans les situations de sauvetage (c'est-à-dire lorsqu'un schéma efficace ne peut être composé autrement). Compte tenu de ces recommandations et du risque réel et grave de préjudice inutile que présente la poursuite de l'utilisation de ces médicaments, il est contraire à l'éthique d'administrer ces agents dans le but d'épuiser les stocks existants. En fait, le Fonds mondial et d'autres bailleurs de fonds soutiennent explicitement et sont prêts à financer la destruction d'agents qui ne sont plus recommandés par l'OMS.⁴⁵ L'amikacine peut être utilisée pour traiter d'autres infections bactériennes graves, de sorte que les stocks excédentaires pourraient également être affectés à d'autres programmes de lutte contre les maladies dans le pays, si nécessaire.⁴⁶

EXCUSE: Des preuves spécifiques au pays sont requises pour élargir l'accès à de nouveaux schémas thérapeutiques.

RÉPONSE: Les essais cliniques et les études de recherche par observation font souvent appel à des participants provenant de plusieurs sites dans plusieurs pays afin de s'assurer qu'une population diverse et représentative est incluse dans l'étude et que les résultats peuvent être appliqués à différentes populations, zones géographiques et milieux. Les programmes nationaux peuvent vouloir mener des recherches opérationnelles pour mieux comprendre et optimiser la mise en œuvre de nouveaux schémas thérapeutiques dans leur contexte, mais la conduite d'essais cliniques locaux n'est pas nécessaire pour établir la sécurité et l'efficacité des schémas thérapeutiques recommandés et peut retarder l'accès à des schémas thérapeutiques améliorés.

EXCUSE: Les nouveaux médicaments antituberculeux doivent être "protégés".

RÉPONSE: Les clinicienNEs et les programmes devraient se préoccuper davantage de la protection des patientEs qu'ils et elles desservent. L'impulsion de "protéger les nouveaux médicaments" peut avoir l'effet inverse et priver les gens de leurs droits à la santé et à bénéficier des progrès scientifiques. La meilleure façon de protéger les nouveaux médicaments est d'optimiser les schémas thérapeutiques dans lesquels ils sont administrés et de veiller à ce que les patientEs bénéficient d'un soutien adéquat pour achever leur traitement. C'est une violation des droits humains que de réserver des médicaments à l'usage de futurEs patientEs atteintEs de TB alors qu'ils pourraient être utilisés pour optimiser les résultats du traitement des personnes atteintes aujourd'hui de TB pharmacorésistante.

EXCUSE: Les programmes sont trop débordés par COVID-19 pour mettre en place de nouveaux schémas thérapeutiques.

RÉPONSE: La mise en œuvre de schémas thérapeutiques plus courts, de type oral, pour la tuberculose pharmacorésistante peut en fait alléger le fardeau des programmes de santé impliqués dans la lutte contre la tuberculose et le COVID-19 et protéger les patientEs TB d'une exposition inutile au COVID. L'utilisation de médicaments injectables contre la TB nécessite des interactions en face à face et des visites quotidiennes chez unE prestataire ou prestatrice de soins, ce qui expose les patientEs TB au risque d'exposition à COVID-19 et stresse les établissements et le personnel de santé. La mise en œuvre de nouveaux schémas thérapeutiques tout-oraux pour la tuberculose pharmacorésistante contribuera à réduire au minimum les visites des patientEs TB dans les établissements de santé.⁴⁷

**Vous souhaitez plus information?
Ecrivez à communications@treatmentactiongroup.org**

RÉFÉRENCES

1. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment; Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
2. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1061087/retrieve>.
3. World Health Organization. Rapid communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2019. https://www.who.int/tb/publications/2019/rapid_communications_MDR/en/.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
5. World Health Organization. Key changes to treatment.
6. Branigan D. An Activist's Guide to Tuberculosis Diagnostic Tools. New York: Treatment Action Group; 2020. <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-tuberculosis-diagnostic-tools/>.
7. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2018 Apr;6(4):265-275. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30078-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30078-X).
8. U.S. Department of Health and Human Services [Internet]. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment; Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
9. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1061087/retrieve>.
10. World Health Organization. Rapid communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2019. https://www.who.int/tb/publications/2019/rapid_communications_MDR/en/.
11. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
12. World Health Organization. Key changes to treatment.
13. Branigan D. An Activist's Guide to Tuberculosis Diagnostic Tools. New York: Treatment Action Group; 2020. <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-tuberculosis-diagnostic-tools/>.
14. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2018 Apr;6(4):265-275. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30078-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30078-X).
15. U.S. Department of Health and Human Services [Internet]. AIDSinfo: Drugs. (cited 2020 June 3). <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/>.
16. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. https://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/.
17. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240006997>.
18. Janssen Therapeutics. Highlights of prescribing information for Sirturo (bedaquiline). 2012 December. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf.
19. TB Alliance. Highlights of prescribing information for Pretomanid. 2019 September. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212862Orig1s000TOC.cfm.
20. Otsuka Novel Products GmbH. Summary of product characteristics: Delyba (delamanid). 2014 April. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/delyba-epar-product-information_en.pdf.
21. World Health Organization. WHO operational handbook.
22. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, et al. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa189>. [Epub ahead of print]
23. World Health Organization. Policy guidelines for collaborative TB and HIV services for injecting and other drug users: An integrated approach. Geneva: World Health Organization; 2008. http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596930_eng.pdf
24. World Health Organization. Active drug-safety monitoring and management: framework for implementation. Geneva: World Health Organization; 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204465/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf?sequence=1.
25. World Health Organization, Stop TB Partnership Global Drug Facility and the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. Frequently asked questions on the WHO rapid communication 2019: Key changes to the treatment of drug resistant TB, Version 1.1. Geneva: World Health Organization; 2020. (cited 2020 June 10). <https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/faqs-updated-final-version.pdf?ua=1>.
26. World Health Organization. Global TB Programme Newsflash: Meeting on update of the WHO drug-resistant TB treatment guidelines, 12-14 November 2019 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 November 9. https://mailchi.mp/who/results_call_data?e=2898848a73.
27. Schnippel K, Ndjeka N, Maertens G, et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: A retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018 Sep; 6(9):699-706. [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(18\)30235-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(18)30235-2/fulltext).
28. Skrahina A, Hurevich H, Setkina S, et al. Bedaquiline containing regimens for the treatment of multi- and extensively drug-resistant tuberculosis at the programmatic level in Belarus. Prospective cohort study. *Eur Respir J* 2019;54:Suppl.63,OA2136. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.OA2136.
29. World Health Organization. Public call for individual patient data on treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2019 August 1. https://www.who.int/tb/features_archive/Public-call-individual-patient-data-treatment-drug-res/en/.
30. Khan U, Hueriga H, Khan AJ, et al. The endTB observational study protocol: Treatment of MDR-TB with bedaquiline or delamanid containing regimens. *BMC Infect Dis*. 2019 Aug;19(1):733. doi: 10.1186/s12879-019-4378-4.
31. endTB. Bedaquiline- and delamanid-containing regimens achieve excellent interim treatment response without safety concerns: endTB interim analysis [Internet]. 2018 July 13. (cited 2020 June 10). <http://www.endtb.org/resources/endtb-interim-analysis-july2018>.
32. Loveday M, et al. Maternal and infant outcomes..
33. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar;382:893-902. doi:10.1056/NEJMoa1901814.
34. Cox V, McKenna L, Acquah R, et al. Clinical perspectives on treatment of rifampicin-resistant/multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. Forthcoming 2020.
35. Schnippel K, et al. Effect of bedaquiline on mortality.
36. Ahmad N, Ahuja S, Akkerman OW, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: An individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018 Sep;392(10150):821-834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
37. endTB. endTB interim analysis.
38. Franke, M. Final outcomes of patients in the endTB observational cohort. Paper presented at: 50th Union World Conference on Lung Health, Symposium SP-13-C3. 2019 October 31. Hyderabad, India.
39. Conradie F, et al. Treatment of highly drug-resistant tuberculosis.
40. Lessem E. An activist's guide to regulatory issues: Ensuring fair evaluation of and access to tuberculosis treatment. New York: Treatment Action Group; 2015. <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-regulatory-issues/>.

41. Johnson & Johnson. Stop TB Partnership and Johnson & Johnson, with support from USAID and The Global Fund, Announce Price Reduction for SIRTURO® (bedaquiline) for Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis in Low- and Middle-Income Countries [Press release]. Geneva: Johnson & Johnson; 2020 July 6. <https://www.jnj.com/stop-tb-partnership-and-johnson-johnson-with-support-from-usaid-and-the-global-fund-announce-price-reduction-for-sirturo-bedaquiline-for-treatment-of-drug-resistant-tuberculosis-in-low-and-middle-income-countries>.
42. Gotham D, Fortunak J, Pozniak A, et al. Estimated generic prices for novel treatments for drug-resistant tuberculosis. J Antimicrob Chemother. 2017 Jan;72(4):1243-1252. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw522>.
43. DR-TB STAT. Global summary of bedaquiline and delamanid use [Internet]. 2020 March (cited 2020 June 9). <http://drtb-stat.org/country-updates/>.
44. Médecins Sans Frontières Access Campaign. DR-TB drugs under the microscope, 7th edition. Geneva: Médecins Sans Frontières Access Campaign; Forthcoming 2020. <https://msfaccess.org/drtb-drugs-under-microscope>.
45. Stop TB Partnership Global Drug Facility. Stop TB Partnership's Global Drug Facility (STBP/GDF) FAQs on bedaquiline price reduction and free goods [Internet]. Geneva: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2020 July 6. <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/2020.07.06%20FAQs%20for%20bedaquiline%20price%20announcement.pdf>.
46. Médecins Sans Frontières Access Campaign. DR-TB drugs under the microscope.
47. Stop TB Partnership Global Drug Facility. Accelerating the Roll-Out of TB Innovations through the Stop TB/GDF Launchpad: The Stop TB/GDF Pediatric Drug-Resistant TB Initiative. Progress Report presented to the Stop TB Partnership Coordinating Board. 2019 (cited 2020 June 18). <http://www.stoptb.org/assets/documents/about/cb/meetings/32/32-09%20Global%20Drug%20Facility/Pre%20read/32-9-11%20STBP%20GDF%20Paediatric%20DRTB%20Initiative%20EB%20Pre-Read.pdf>.
48. McKenna L. The Tuberculosis Pipeline Report. New York: Treatment Action Group; 2019. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2019/12/pipeline_tb_treatment_lm_final.pdf.
49. Barr L. Tuberculosis Research Funding Trends, 2005-2018. New York: Treatment Action Group; 2019. <https://www.treatmentactiongroup.org/resources/tbrd-report/tbrd-report-2019/>.
50. Dooley KE, Rosenkranz SL, Conradie F, et al. QT effects of bedaquiline, delamanid or both in MDR-TB patients: The DELIBERATE trial (Abstract 84). Paper presented at: 26th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2019 March 4-7; Seattle, Washington. <http://www.croiconference.org/sessions/qt-effects-bedaquiline-delamanid-or-both-mdr-tb-patients-deliberate-trial>.
51. Reuter A, Tisile P, von Delft D, et al. The devil we know: is the use of injectable agents for the treatment of MDR-TB justified? Int J Tuberc Lung Dis. 2017;21(11):1114-1126. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.17.0468>.
52. World Health Organization, Stop TB Partnership Global Drug Facility and the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. Frequently asked questions on WHO rapid communication.
53. Cox V, et al. Clinical perspectives on treatment.
54. Cox V, Wilkinson L, Grimsrud A, et al. Critical changes to services for TB patients during the COVID-19 pandemic. Int J Tuberc Lung Dis. 2020 May 1;24(5):542-544. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0205>.



Treatment Action Group

www.treatmentactiongroup.org
 90 Broad Street, Suite 2503 New York, NY 10004
 Tel 212.253.7922, Fax 212.253.7923
 tag@treatmentactiongroup.org