



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 février 2012

Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 30 novembre 2011 a fait l'objet d'une audition le 15 février 2012.

CAYSTON 75 mg, poudre et solvant pour solution pour inhalation
B/84 flacons en verre - 88 ampoules avec un nébuliseur Altera (CIP : 375 151.1)

Laboratoire GILEAD SCIENCES

aztréonam lysine

Code ATC : J01DF01

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.

Renouvellement non restreint.

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 21/09/2009

Il s'agit d'un médicament orphelin (décision EU/3/04/204 du 21 juin 2004).

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

aztréonam lysine

1.2. Originalité

L'aztréonam lysine est sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur.

1.3. Indication

« CAYSTON (aztréonam lysine) est indiqué dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 18 ans et plus.

Cette indication s'appuie principalement sur deux études contrôlées versus placebo ayant évalué CAYSTON sur un cycle unique de 28 jours. Les données étayant la durabilité du bénéfice observé à court terme sur les cycles de traitement ultérieurs sont limitées. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens ».

1.4. Posologie

« [...] **Adulte :**

La dose recommandée chez l'adulte est de 75 mg trois fois par 24 heures pendant 28 jours.

Les doses doivent être prises à 4 heures d'intervalle au moins.

Des données contrôlées sur l'efficacité de cycles multiples ne sont pas encore disponibles.

Seul le médecin pourra décider si des cycles supplémentaires, c'est-à-dire en plus du cycle initial de 28 jours, sont à envisager. Si des cycles supplémentaires sont prescrits, un minimum de 28 jours sans traitement par CAYSTON est alors recommandé.

Personne âgée :

Les études cliniques de CAYSTON n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans ou plus pour déterminer si ces derniers répondent au traitement différemment des patients plus jeunes. Si CAYSTON doit être prescrit chez le sujet âgé, alors la posologie sera la même que chez l'adulte.

Enfant :

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité.

Insuffisant rénal :

L'aztréonam est excrété par voie rénale; par conséquent l'administration de CAYSTON chez l'insuffisant rénal (créatinine sérique > 2 fois la limite supérieure de la normale) doit être faite avec prudence.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale, la concentration systémique de l'aztréonam après administration inhalée de CAYSTON étant très faible (environ 1 % de la concentration atteinte avec une dose de 500 mg d'aztréonam injectable).

Insuffisant hépatique :

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de CAYSTON en cas d'insuffisance hépatique sévère (ALAT ou ASAT supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique.

Mode d'administration :

CAYSTON est administré exclusivement par voie inhalée.

CAYSTON doit être utilisé exclusivement avec le nébuliseur Altera et le tamis générateur d'aérosols Altera raccordé à une unité de commande Altera ou à une unité de commande eFlow rapid. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

J	: anti-infectieux généraux à usage systémique
J01	: antibactériens à usage systémique
J01D	: autres bêta-lactamines
J01DF	: monobactames
J01DF01	: aztréonam

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

CAYSTON est le seul antibiotique inhalé de la classe des monobactames.

2.2.2. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique non strictement comparables

Il existe une autre présentation d'aztréonam pour usage parentéral: AZACTAM 1g poudre/solution.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des antibiotiques de même spectre d'activité anti-microbienne ou de spectre voisin, administrés par voie IV, orale ou inhalée, recommandés¹ pour le traitement des infections bronchopulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) associées à la mucoviscidose.

Principaux antibiotiques utilisés par voie inhalée dans l'infection à PA

Nom	DC	Posologie proposée	Nombre de prises / jour
TOBI 300 mg/5ml, solution pour inhalation par nébulisateur * (si âge > 6 ans)	tobramycine	600 mg/j	2
COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur	Colistine	1 à 6 millions d'unités/j	1 à 3

NB : postérieurement à ces recommandations, TOBI PODHALER 28 mg, poudre pour inhalation en gélules (nouvelle présentation de tobramycine sous forme inhalée) a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'indication «traitement des infections pulmonaires chroniques dues à Pseudomonas aeruginosa (PA) chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus ».

¹ Société Française de Pédiatrie, ANAES. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Conférence de consensus ; nov 2002 ; Paris, France.

Principaux antibiotiques utilisés par voie IV dans l'infection à PA

Nom	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nombre de prises par jour
Ticarcilline (± acide clavulanique)	250 (E) Maxi 20/kg/j acide clav (E) 400 (A) Maxi 15 g/j ticarcilline (A) Maxi 1 200 mg/j acide clav (A)	3 à 4
Pipéracilline (± tazobactam; AMM si âge >12 ans)	300 (E) 200 (A) Maxi 12 g/j (A)	3 à 4
Ceftazidime	200-250 Maxi 12 g/j	3 ou perfusion continue (dose de charge)
Aztréonam (AMM chez l'adulte)	150-200 Maxi 12 g/j	3
Imipenem	75 à 100 Maxi 4 g/j	3
Meropenem (AMM chez l'adulte et enfant d'au moins 50 kg)	120 à 160 Maxi 6 g/j	3 à 4
Tobramycine	8 à 10	1 à 3
Amikacine	20-30 Maxi 20 mg/kg/j (A) Dose totale < 1,5g	1 à 3
Ciprofloxacine (AMM si âge > 5 ans)	30 (E) 400 à 1 200 mg/j (A) Maxi 1 200 mg/j (E) (A)	2 à 3
Colistine	0,1-0,15 million d'unités/kg/j	2 à 3

A = Adulte

E= Enfant

Principaux antibiotiques utilisés par voie orale dans l'infection à PA

Nom	Posologie proposée	Nombre de prises / jour
Ciprofloxacine (AMM si âge > 5 ans)	40 mg/kg/j (E) 1 à 1,5 g/j (A) Maxi 1 500 mg/j (E) (A)	2
Azithromycine (hors AMM chez l'enfant)	250 à 500 mg/j	1

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier clinique s'appuie principalement sur trois études contrôlées de phase III, randomisées, multicentriques :

Deux études évaluant CAYSTON versus placebo sur un cycle de traitement de 28 jours chez des patients atteints de mucoviscidose et ayant une infection pulmonaire chronique à *PA* :

- **étude CP-AI-005²** évaluant l'efficacité et la tolérance de CAYSTON (75 mg 2 ou 3 fois par jour) chez 211 patients (165 adultes et 46 enfants) pré-traités 28 jours par TOBI.
- **étude CP-AI-007³** évaluant l'efficacité et la tolérance de CAYSTON à la dose de 75 mg 3 fois par jour chez 164 patients (127 adultes et 37 enfants).

Une étude de suivi jusqu'à 18 mois, non contrôlée, chez 274 patients, faisant suite aux études CP-AI-005 et CPAI-007 ayant eu pour objectif principal d'évaluer la tolérance d'une exposition répétée à CAYSTON. Les objectifs secondaires incluaient notamment l'évaluation de l'efficacité. Cependant, compte tenu de la nature non comparative de cette étude, aucune conclusion ne peut être tirée sur le maintien de l'efficacité au long cours. Aussi, seules les données de tolérance et de résistance seront prises en compte.

Une étude comparative versus tobramycine inhalée (TOBI) :

- **étude GS-US-205-0110** : évaluant l'efficacité et la tolérance de CAYSTON (75 mg 3 fois/jour) versus TOBI (300 mg 2 fois/jour) sur 3 cycles de 28 jours de traitement chez des patients adultes et enfants (268 patients : 59 enfants d'au moins 6 ans et 209 adultes) atteints de mucoviscidose et ayant une infection pulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa* (*PA*).

3.1. Efficacité versus placebo

Etude CP-AI-005

➤ Objectif

L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de CAYSTON, administré pendant 28 jours, dans le traitement des infections pulmonaires chroniques à *PA* chez des patients atteints de mucoviscidose ayant suivi un traitement de 28 jours par TOBI.

➤ Méthodologie

Principaux critères d'inclusion :

- infection pulmonaire stabilisée avec culture des expectorations récentes positive à *PA*,
- âge supérieur à 6 ans,
- volume expiratoire maximum-seconde (VEMS) lors de la visite évaluant l'éligibilité compris entre 25% et 75% de la valeur théorique.

² McCoy *et al.* Inhaled aztréonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2008; 178:921-8.

³ Retsch-Bogart *et al.* Efficacy and safety of inhaled aztréonam lysine for airway *Pseudomonas* in cystic fibrosis. Chest 2009;135:1223-32.

Principaux critères de non-inclusion :

- antécédents d'infection avec culture des expectorations positive à *B. cepacia* durant les deux dernières années,
- antécédents d'apport quotidien continu en oxygène supérieur à 2 l/mn pendant la nuit,
- radiographie pulmonaire démontrant des anomalies aigües significatives lors de la visite évaluant l'éligibilité ou dans les 90 jours précédant,
- femmes enceintes, allaitantes ou sans méthode contraceptive efficace.

Traitement :

Les patients ont été randomisés (J-28 avant l'inclusion) et ont reçu un traitement de 28 jours par TOBI. A J0 (début d'inclusion) les patients ont débuté, en double aveugle selon le groupe de randomisation, un traitement de 28 jours (une cure) par CAYSTON (75 mg 2 ou 3 fois par jour) ou le placebo (2 ou 3 fois par jour).

Critère principal d'efficacité :

Délai avant qu'il soit nécessaire d'administrer d'autres antibiotiques par voie inhalée ou intraveineuse pour l'infection à *PA*, en raison de l'apparition de symptômes prédéfinis tels que diminution de la tolérance à l'exercice, augmentation de toux, augmentation de l'expectoration, diminution de l'appétit.

Principaux critères secondaires d'efficacité :

- variation du VEMS
- variation de la concentration de *PA* dans les expectorations exprimées en log₁₀ des UFC (Unité Formant les Colonies)/g (nombre de colonies par gramme d'expectoration),
- amélioration des symptômes respiratoires évaluée par le patient via l'échelle CFQ-R (Cystis Fibrosis Questionnaire-Revised) graduée de 0 à 100 points.

Remarque : pour chaque critère d'efficacité, une analyse comparant l'ensemble des patients ayant reçu CAYSTON 75 mg (que ce soit 2 ou 3 fois par jour) à l'ensemble des patients ayant reçu le placebo (2 ou 3 fois par jour) était tout d'abord réalisée. Si la comparaison de ces deux groupes montrait une différence, alors des analyses comparant chacun des groupes CAYSTON 75 mg, 2 et 3 fois par jour à l'ensemble des patients ayant reçu le placebo (2 ou 3 fois par jour) étaient réalisées.

➤ Résultats

Deux cent onze patients ont été randomisés.

L'âge moyen des patients était de 26 ans (78% avaient 18 ans ou plus).

A J-28, (avant traitement par TOBI) la valeur moyenne du VEMS était de 55% ; à J0 (après traitement par TOBI et avant CAYSTON/placebo) le VEMS était de 57%.

Les patients avaient reçu au moins 3 cures (en moyenne 5,3) de TOBI durant les 12 mois précédant l'inclusion. Une solution antibiotique pour inhalation par nébuliseur de colistine avait également été utilisée chez certains patients. Les patients étaient généralement co-traités, notamment par des antibiotiques (73%, dont 70% par azithromycine) et médicaments pour maladies respiratoires obstructives (99%).

Résultats sur le critère principal de jugement :

Le délai médian avant qu'il soit nécessaire d'administrer d'autres antibiotiques a été plus long dans le groupe CAYSTON (75 mg, 2 et 3 fois par jour) que dans le groupe placebo (Tableau 1). Cependant, une différence significative n'a été observée que dans le groupe CAYSTON administré deux fois par jour ($p=0,002$) mais pas dans le groupe recevant CAYSTON selon la posologie recommandée par l'AMM (75 mg, 3 fois par jour).

Tableau 1 : Résultats sur le critère principal d'efficacité (étude CP-AI-005)

	Placebo (n=76)	CAYSTON 2/j (n=69)	CAYSTON 3/j (n=66)	CAYSTON total (n=135)	Différence (p)
Délai médian (j) avant qu'il soit nécessaire d'administrer d'autres antibiotiques (IV ou inhalés)	71	NE	87	92	21 (0,007)
% patients ayant eu recours à des antibiotiques (IV/inhalés)*	56,6	36,2	43,9	40,0	
% de patients ayant eu recours à des antibiotiques (oraux/IV/inhalés)*	60,5	47,8	59,1	53,3	

Différence (p) : différence calculée entre le groupe CAYSTON (données groupées : 75 mg 2 et 3 fois par jour) et le groupe placebo.

* Analyses descriptives

NE : non évaluable

Résultats sur les critères secondaires d'efficacité :

À J28, une amélioration du VEMS, des symptômes respiratoires (mesurés sur l'échelle CFQ-R) et des valeurs log₁₀ des UFC de *P. aeruginosa* dans les expectorations a été observée dans le groupe CAYSTON par rapport au groupe placebo.

Cependant, cette amélioration diminue dans les deux semaines (J42) suivant l'arrêt de traitement par CAYSTON au regard de la fonction pulmonaire et de la concentration de PA dans les expectorations.

Tableau 2 : Résultats sur les critères secondaires d'efficacité (étude CP-AI-005)

	Placebo (n=76)	CAYSTON 2/j (n=69)	CAYSTON 3/j (n=66)	CAYSTON total (n=135)	Différence* IC95% (p)
Valeur moyenne du VEMS (% de la valeur théorique)					
J0	54%	56%	55%	56%	
Moyenne de l'évolution du VEMS par rapport à J0 (%)					
J28	-2,4	3,8	4,0	3,9	6,3 [2,5 ; 10,1] (0,001)
J42	-5,0	1,6	0,1	0,9	5,8 [2,0 ; 9,7] (0,003)
Concentration de PA dans les expectorations : moyenne ajustée** de l'évolution du log₁₀ des UFC (%)					
J28	0,23	-0,49	-0,37	-0,43	-0,66 [-1,13 ; -0,19] (0,006)
J42	0,17	0,46	0,02	0,24	0,07 [-0,43 ; 0,57] NS
Moyenne (ajustée***) de l'évolution des symptômes respiratoires via l'échelle CFQ-R					
J14	-2,06	2,86	4,10	3,47	5,53 [1,35 ; 9,70] (0,010)
J28	-0,66	5,10	3,56	4,34	5,01 [0,81 ; 9,21] (0,020)

* Différence IC 95% (p) : différence calculée entre le groupe CAYSTON (données groupées : 75 mg 2 et 3 fois par jour) et le groupe placebo.

** Analyse utilisant ANCOVA avec conditions de traitement et CMI à l'inclusion la plus élevée comme covariables.

*** Analyse utilisant ANCOVA avec score sur les symptômes à l'inclusion comme covariable.

➤ Discussion

Les patients inclus dans cette étude ont été pré-traités pendant 28 jours par TOBI avant de recevoir CAYSTON ou le placebo selon le groupe de randomisation. Or selon l'AMM de TOBI, après 28 jours de traitement, le patient doit l'interrompre pendant les 28 jours suivants. Aussi, les effets observés doivent être interprétés comme le résultat d'un traitement par TOBI relayé par CAYSTON. Par ailleurs, l'évaluation de l'efficacité sur un cycle unique de 28 jours limite la transposabilité des résultats en « vie réelle ».

Etude CP-AI-007

➤ Objectif

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un cycle de traitement de 28 jours par CAYSTON (75 mg, 3 fois par jour) versus placebo, dans le traitement des infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) chez des patients atteints de mucoviscidose.

➤ Méthodologie

Les principaux critères d'inclusion et de non-inclusion ont été identiques à ceux de l'étude CP-AI-005.

Traitement :

Les patients ont été randomisés, pour recevoir en double aveugle, CAYSTON (75 mg 3 fois par jour) ou le placebo (3 fois par jour).

Critère principal d'efficacité : évolution des symptômes respiratoires évaluée par le patient via l'échelle CFQ-R par rapport à J0.

Critères secondaires d'efficacité :

- variation du VEMS par rapport à J0,
- variation de la concentration de PA dans les expectorations exprimées en log₁₀ des UFC/g (nombre de colonies par gramme d'expectoration) par rapport à J0,
- recours à d'autres antibiotiques anti-*P. aeruginosa* par voie IV ou inhalée.

➤ Résultats

Un total de 164 patients (127 adultes et 37 enfants) a été inclus.

L'âge moyen des patients était de 30 ans (77% avaient 18 ans ou plus). A J0, la valeur moyenne du VEMS était de 55%.

Le nombre moyen de cures de TOBI reçues dans les 12 mois précédant l'inclusion était de 1,8 (± 2,2). Les patients avaient également été pré-traités par des antibiotiques (10%) et médicaments pour maladies respiratoires obstructives (93%), qu'ils ont poursuivi pendant l'étude. Trente quatre pour cent des patients ont démarré un nouveau traitement antibiotique (autre que CAYSTON) pendant l'étude (dont 15% par tobramycine).

Critère principal d'efficacité :

Une amélioration des symptômes respiratoires a été observée dans le groupe de patients traités par CAYSTON (3 fois par jour) versus placebo (Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats sur le critère principal d'efficacité (étude CP-AI-007)

Moyenne (ajustée*) des scores CFQ-R pour les symptômes respiratoires	Placebo (n=84)	CAYSTON (n=80)	Différence IC 95% (p)
Valeurs initiales à J0	60,88	60,45	
Evolution à J14	-0,98	7,01	7,98 [3,50 ; 12,47] (0,001)
Evolution à J28	-2,63	7,08	9,71 [4,31 ; 15,11] (0,001)
Evolution à J42	-5,71	0,62	6,33 [1,22 ; 11,43] (0,015)

* Analyse utilisant ANCOVA avec sévérité de la maladie et scores pertinents à l'inclusion comme covariables.

Résultats sur les critères secondaires d'efficacité :

Les résultats observés à J28, sur l'évolution du VEMS et sur la variation de la concentration de PA dans les expectorations, ont été également en faveur de CAYSTON (Tableau 4). Cependant, comme pour l'étude CP-AI-005, ces effets ont diminué dans les deux semaines suivant l'arrêt de traitement par CAYSTON (Tableau 4).

Le pourcentage de patients ayant eu recours à une autre antibiothérapie par voie IV ou inhalée n'a pas différé entre les deux groupes.

Tableau 4 : Résultats sur les critères secondaires d'efficacité (étude CP-AI-007)

	Placebo (n=84)	CAYSTON (n=80)	Différence 95% (p)
Moyenne ajustée* de l'évolution du VEMS par rapport à J0 (%)			
J28	-2,4	7,9	10,3 [6,3 ; 14,3] ($< 0,0001$)
J42	-2,6	3,1	5,7 [2,1 ; 9,4] (0,002)
Moyenne ajustée** de l'évolution (%) : \log_{10} des UFC de PA dans les expectorations :			
J28	0,069	-1,384	-1,453 [-2,12 ; -0,79] ($< 0,0001$)
J42	-0,010	-0,078	-0,069 [-0,67 ; 0,54] NS
Patients ayant eu recours à d'autres antibiotiques (%)			
IV/inhalés	22,6	15,0	(0,2364)
oraux	25,0	11,3	(0,0267)
oraux/IV/inhalés	35,7	17,5	(0,0131)

** Analyse utilisant ANCOVA avec conditions de traitement, VEMS à l'inclusion et sévérité de la maladie comme covariables.

*** Analyse utilisant ANCOVA avec sévérité de la maladie comme covariable.

➤ Discussion

L'évaluation ayant porté sur un cycle unique de 28 jours, la transposabilité des résultats en « vie réelle » reste faible.

3.2. Efficacité versus comparateur actif (TOBI 300 mg/5ml, solution pour inhalation par nébulisation)

Etude GS-US-205-0110

➤ Objectif

L'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de CAYSTON versus TOBI (tobramycine par voie inhalée) dans le traitement des infections pulmonaires à PA chez 268 patients adultes et enfants d'au moins 6 ans, atteints de mucoviscidose.

➤ Méthodologie

L'étude comportait deux phases :

- une phase randomisée de 3 cycles réalisée en ouvert (menée en Europe et aux Etats-Unis)
- une phase d'extension de 3 cycles réalisée en ouvert (menée en Europe uniquement).

Les résultats de cette phase d'extension ne sont pas encore disponibles.

Principaux critères d'inclusion :

- Patients âgés de 6 ans ou plus ;
- Patients atteints de mucoviscidose et ayant une culture des expectorations ou un prélèvement de gorge positif à PA dans les 3 mois précédent l'inclusion ;
- Patients ayant reçu un traitement par aérosols d'antibiotiques sans mise en évidence d'une intolérance aux médicaments ;
- VEMS \leq 75 % de la valeur prédite à la visite 1 ;
- Radiographie du thorax à la visite 1 (ou IRM dans les 180 jours précédant la visite 1) avec absence d'anomalies aiguës significatives.

Principaux critères de non-inclusion :

- Antécédents d'expectorations à *B. Cepacia* durant les deux dernières années ;
- Nécessité d'apport quotidien en oxygène en continu ou supérieur à 2 l/mn pendant la nuit ;
- Utilisation de corticoïdes oraux à des posologies excédant l'équivalent de 10 mg de prednisone par jour ou 20 mg de prednisone tous les deux jours ;
- Traitement chronique par azithromycine dans les 28 jours précédant la visite 1 ;
- Traitement par des antibiotiques à visée anti-PA (quelle que soit la voie d'administration) dans les 14 jours précédant la visite 2 de randomisation.

Traitement :

Les patients ont été randomisés pour recevoir 3 cures de traitement de 28 jours par CAYSTON 75 mg 3 fois/jour (N=136) ou TOBI 300 mg 2 fois/jour (N=132) avec une fenêtre thérapeutique de 28 jours entre chaque cure.

Les patients ne devaient pas recevoir d'autres antibiotiques anti-pseudomonas pendant les périodes de fenêtres thérapeutiques sauf si le clinicien le jugeait nécessaire et auquel cas celui-ci devait en documenter la raison.

Critères principaux d'efficacité :

- Variation du VEMS sur 1 cure de traitement, entre l'inclusion et J28 (analyse de non-infériorité réalisée en ITT) ;
- Variation du VEMS sur 3 cures de traitement, entre l'inclusion et la fin de chacune des trois cures (J28, 42 et 56) (analyse de supériorité).

A noter qu'initialement, seule une analyse principale de non infériorité à 28 jours était prévue, mais une analyse de supériorité sur 3 cures de traitement a été ajoutée par amendement au protocole.

➤ Résultats

Un total de 268 patients a été inclus dans l'étude (CAYSTON : 136 patients ; TOBI :132 patients), 124 (91%) patients ont terminé le traitement de l'étude dans le groupe CAYSTON et 111 (84%) patients dans le groupe TOBI.

L'âge moyen des patients inclus était de 26 ans (78% avaient 18 ans ou plus).

Tous avaient été traités par TOBI durant les 12 mois précédents leur inclusion, dont 85% pendant plus de 84 jours.

A l'inclusion, le VEMS moyen était de 52% de la valeur théorique dans chacun des 2 groupes.

Critères principaux (Tableau 5 et 6) :

- L'amélioration du VEMS à J28 chez les patients traités par CAYSTON a été non inférieure à celle observée chez ceux traités par TOBI : 8,60% vs 0,75% ; différence de -7,86 ; IC95% [-11,88 ; -3,84] (population PP);
- L'amélioration sur 3 cures du VEMS chez les patients traités par CAYSTON a été supérieure à celle observée chez les patients traités par TOBI : 2,05% vs -0,66% ; différence -2,70% ; p= 0,0023 (population ITT).

Tableau 5 : Résultats sur les critères principaux de l'étude GS-US-205-0110 (Population PP)

Critères de jugement	CAYSTON 75 mg 3 fois/jour (PP n=136)	TOBI 300 mg 2 fois/jour (PP n=132)	Différence TOBI – CAYSTON IC 95%
Variation du VEMS entre J0 et J28	8,60%	0,75%	-7,86 IC95% [-11,88 ; -3,84] p=0,0001 (analyse de non infériorité)
Variation moyenne du VEMS entre J0 et J28, J42, J56	2,05%	-0,58%	-2,62 IC95% [-4,39 ; -0,85] p=0,0038 (analyse de supériorité)

Tableau 6 : Résultats sur les critères principaux de l'étude GS-US-205-0110 (Population ITT)

Critères de jugement	CAYSTON 75 mg 3 fois/jour (ITT n=136)	TOBI 300 mg 2 fois/jour (ITT n=132)	Différence TOBI – CAYSTON IC 95% p
Valeur moyenne du VEMS à J0 (% de la valeur théorique)	52	52	-
Variation du VEMS entre J0 et J28	8,35%	0,55%	-7,80 IC95% [-11,73 ; -3,86] p= 0,0001 (analyse de non infériorité)
Variation moyenne du VEMS entre J0 et J28, J42, J56	2,05%	-0,66%	-2,70 IC95% [-4,43 ; -0,98] p= 0,0023 (analyse de supériorité)

Une atténuation de l'amélioration du VEMS a été observée au fur et à mesure des cycles de traitement par CAYSTON et TOBI.

Critères secondaires et tertiaires :

- Chez les patients ayant reçu de la tobramycine pendant au moins 84 jours au cours des 12 derniers mois, l'amélioration du VEMS à J28 chez les patients traités par CAYSTON a été non inférieure à celle observée chez les patients traités par TOBI : 10,04% vs 0,54%, différence -9,50% IC95% [-13,86% ; -5,14%] ; $p < 0,0001$
- L'amélioration du VEMS sur 3 cures de traitement a été supérieure chez les patients traités par CAYSTON par rapport à ceux traités par TOBI : 3,26 % vs -0,21 %, différence -3,47 ; $p = 0,0002$ chez les patients ayant reçu de la tobramycine pendant au moins 84 jours au cours des 12 derniers mois ;
- L'amélioration à J28 des symptômes respiratoires évalués via l'échelle CFQ-R a été supérieure chez les patients traités par CAYSTON par rapport à ceux traités par TOBI : 8,20 vs 2,59 ; différence -5,61 ; $p = 0,0048$;
- L'amélioration sur 3 cycles de traitement des symptômes respiratoires évalués via l'échelle CFQ-R chez les patients traités par CAYSTON par rapport à ceux traités par TOBI a été de : 6,30 vs 2,17 ; différence -4,13 ; $p = 0,0189$;
- aucune différence statistiquement significative concernant les diminutions de concentration de PA dans les expectorations entre les patients traités par CAYSTON et ceux traités par TOBI sur 3 cycles n'a été observée.
- un pourcentage inférieur de patients ayant eu recours à une autre antibiothérapie par voie IV et/ou inhalée dans le groupe CAYSTON a été observé : 38,2% vs 57,6% ($p = 0,002$).
- un nombre inférieur d'hospitalisation pour des événements respiratoires dans le groupe CAYSTON a été observé : 40 vs 58 ($p = 0,044$).

Des analyses en sous-groupes ont également montré :

Une différence non significative entre CAYSTON et TOBI chez les patients pré-traités par tobramycine inhalée moins de 84 jours durant les 12 mois précédents l'étude :

- variation du VEMS entre J0 et J28 de 2,45% dans le groupe CAYSTON (N=21, ITT) et de 4,65% dans le groupe TOBI (N=19, ITT) ; $p = 0,6046$ (analyse de supériorité)
- variation moyenne du VEMS entre J0 et les visites 4 (J28), 6 (J42) et 8 (J56) de -1,33% dans le groupe CAYSTON (N=21, ITT) et de 0,51% dans le groupe TOBI (N=19, ITT) ; $p = 0,4820$.

Résultats microbiologiques :

Des augmentations de la CMI₉₀ de PA par rapport à l'inclusion ont été observées aux semaines 4, 12, 16, 20 et 24 dans le groupe CAYSTON alors qu'aucune variation n'a été observée dans le groupe TOBI.

Le nombre de patients dont la CMI de PA à l'aztréonam et à la tobramycine était plus élevée que la concentration critique déterminée (8 µg/mL pour l'aztréonam et 4 µg/mL pour la tobramycine) a augmenté dans le groupe CAYSTON entre l'inclusion et la semaine 24 (de 34% à 49%) alors qu'une diminution a été observée dans le groupe TOBI (de 35% à 32%) (Tableau 7).

Tableau 7 : Variations des résistances à CAYSTON et TOBI entre l'inclusion et la semaine 24

	Groupe Cayston N = 136		Groupe TOBI N = 132	
	n		n	
Patients avec CMI >8 µg/mL d'isolats de PA à l'aztréonam ; ^a n (%)				
Inclusion (Semaine 0)	115	39 (33,9)	110	38 (34,5)
Fin de l'étude (Semaine 24)	114	56 (49,1)	96	31 (32,3)
Patients avec CMI >4 µg/mL d'isolats de PA à la tobramycine; ^a n (%)				
Inclusion (Semaine 0)	115	41 (35,7)	110	37 (33,6)
Fin de l'étude (Semaine 24)	114	43 (37,7)	96	35 (36,5)

^aParenteral breakpoint is 8 µg/mL for aztreonam and 4 µg/mL for tobramycin.

La présence de *Staphylococcus aureus* résistant à la Meticilline (MRSA) dans au moins 3 prélèvements successifs, chez des patients initialement non infectés, a été observée chez 3% des patients traités par CAYSTON alors que ceci n'a pas été observé dans le groupe TOBI.

➤ Discussion

Le caractère ouvert de cette étude limite la portée des résultats.

Dans cette étude, les variations du VEMS observées dans le groupe comparateur (TOBI, tobramycine inhalée) sont faibles par rapport à celles habituellement observées dans les études publiées avec TOBI^{4,5,6} et ceci pourrait s'expliquer par l'exposition antérieure des patients à TOBI (dont 85% pendant plus de 84 jours) ; les analyses en sous-groupes ayant montré une différence non significative entre CAYSTON et TOBI chez les patients pré-traités par tobramycine inhalée moins de 84 jours durant les 12 mois précédents l'étude. De ce fait, la quantité d'effet observée dans cette étude doit être interprétée comme le résultat d'un traitement par TOBI relayé par CAYSTON.

3.3. Tolérance

La tolérance de CAYSTON a été évaluée lors des trois études de phase III réalisées chez 344 patients, majoritairement adultes (77 %) ayant une infection chronique à *P. aeruginosa*. Lors des deux études de phase III contrôlées versus placebo, les patients ont reçu CAYSTON 75 mg 2 fois (69 patients) ou 3 fois (146 patients) par jour pendant 28 jours. Lors de l'étude de phase III de suivi en ouvert, 274 patients atteints de mucoviscidose ont reçu jusqu'à neuf cycles de traitement de 28 jours par CAYSTON 75 mg 2 ou 3 fois par jour.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants :

Très fréquent (≥ 1/10) :

- sifflement, toux, douleur pharyngolaryngée, congestion nasale
- fièvre

Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) :

- bronchospasme non allergique, gêne thoracique, rhinorrhée
- éruption cutanée

⁴ Ramsey BW et al. Efficacy and safety of chronic intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1999; 340:23-30.

⁵ Hodson ME et al. A randomised trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. Resp. J. 20 (3) 658-64, 2002.

⁶Michael W. Konstan et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. Journal of Cystic Fibrosis 2011;10(1) :54-61.

Les données de tolérance issues de l'étude GS-US-205-0110 (non prises en compte dans le RCP actuel) sont les suivantes :

Les patients ont été exposés au traitement pendant 82,4 jours en moyenne dans le groupe CAYSTON (N=136) et 78,4 jours dans le groupe TOBI (N=132).

Le pourcentage de patients ayant présenté des événements indésirables considérés comme lié au traitement par l'investigateur a été plus élevé ($p=0,0388$) dans le groupe CAYSTON (31/136 soit 22,8%, avec 70 effets indésirables) que dans le groupe TOBI (17/132 soit 12,9%, avec 45 effets indésirables). La majorité des effets indésirables a été de type « troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux » (toux, toux productive, douleur oropharyngée, dyspnée, râles, hémoptysie, sifflements, encombrement du tractus respiratoire et dysphonie) (CAYSTON : 19 patients vs TOBI : 14 patients).

Trois patients du groupe CAYSTON (2,2%) ont rapporté des effets indésirables graves liés au médicament de l'étude (sifflement chez 2 patients ; toux productive, dyspnée, hémoptysie et décoloration des expectorations chez 1 patient).

Aucun effet indésirable grave lié au médicament de l'étude n'a été rapporté dans le groupe TOBI.

Neuf patients traités par CAYSTON (6,6%) et 1 patient traité par TOBI (0,8%) ont interrompu le traitement de l'étude en raison d'effets indésirables principalement respiratoires (incluant toux productive, hémoptysie et dyspnée).

Résistance à long terme

Au cours de l'étude de suivi jusqu'à 18 mois où 166/274 patients ont reçu 9 cycles de traitement, la CMI₅₀ et CMI₉₀ de PA n'ont que transitoirement été modifiées (± 2 changements de dilution) ; il existe toutefois un risque théorique que les patients traités par CAYSTON puissent développer des résistances acquises à long terme envers l'aztréonam ou d'autres bêta-lactamines.

3.4. Conclusion

L'efficacité clinique de CAYSTON (aztréonam lysine en solution pour inhalation par nébuliseur) a été évaluée principalement dans 3 études comparatives dont 2 en double aveugle versus placebo (études CP-AI-005 et CP-AI-007) et une ouverte versus tobramycine inhalée (étude GS-US-205-0110).

Dans les deux études versus placebo, CAYSTON a été administré pendant un cycle unique de 28 jours, chez des patients (majoritairement adultes) atteints de mucoviscidose. Les critères d'inclusion étaient notamment un VEMS compris entre 25% et 75% de la valeur théorique (au moins 60% des patients avaient un VEMS supérieur ou égal à 50%) et une infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa* (PA).

Dans l'étude CP-AI-005 les patients avaient reçu 28 jours de tobramycine inhalée avant l'inclusion, sans fenêtre thérapeutique. Le délai médian avant qu'il soit nécessaire d'administrer d'autres antibiotiques (critère principal de jugement) a été plus long dans le groupe CAYSTON (données groupées : 75 mg 2 et 3 fois par jour) que dans le groupe placebo (71 versus 92 jours, $p=0,007$).

Dans l'étude CP-AI-007, CAYSTON (3 fois par jour, N=80) a été supérieur au placebo (N=84) en termes d'amélioration des symptômes respiratoires (critère principal de jugement) évalués à J28 par le patient via l'échelle CFQ-R (7,08 versus -2,63 ; différence 9,71 [4,31 ; 15,11]).

Dans ces deux études, l'évolution à J28 de la fonction pulmonaire et de la concentration de PA dans les expectorations a été également en faveur de CAYSTON.

L'ensemble de ces améliorations diminue dans les deux semaines (J42) suivant l'arrêt de traitement par CAYSTON.

Dans l'étude (GS-US-205-0110) versus tobramycine inhalée (TOBI 300 mg/5ml, solution pour inhalation par nébulisation) CAYSTON a été administré pendant 3 cycles de 28 jours sur une période de 24 semaines, chez 268 patients (59 enfants ≥ 6 ans et 209 adultes) atteints de mucoviscidose. Les critères d'inclusion étaient notamment un VEMS ≤ 75 % de la valeur théorique (VEMS moyen 52% à l'inclusion) et une culture des expectorations ou un prélèvement

de gorge positif à *PA* dans les 3 mois précédant l'inclusion. Les patients avaient été pré-traités par tobramycine inhalée durant les 12 mois précédant leur inclusion, dont 85% pendant plus de 84 jours.

L'amélioration du VEMS (critère principal) sur 3 cures a été en moyenne plus importante chez les patients traités par CAYSTON que chez ceux traités par TOBI : 2,05% vs -0,6% ; différence 2,7 ; $p= 0,0023$. Les variations de VEMS observées dans le groupe tobramycine inhalée sont faibles par rapport à celles habituellement observées avec TOBI et pourraient s'expliquer par l'exposition antérieure de l'ensemble des patients de l'étude à TOBI (dont 85% pendant plus de 84 jours). Dans le sous-groupe de patients pré-traités par tobramycine inhalée moins de 84 jours durant les 12 mois précédents l'étude la différence n'est pas significative entre CAYSTON et TOBI. La portée de ces résultats est limitée par le caractère ouvert de l'étude et par la pertinence clinique discutable de la différence entre les 2 groupes.

Les données de tolérance disponibles n'ont pas mis en évidence de problème majeur de sécurité d'emploi. Cependant, ces données sont limitées et ne permettent pas de répondre aux inquiétudes concernant le risque de résistance à long terme.

4.1. Service médical rendu

Les infections chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* contribuent au développement d'une insuffisance respiratoire progressive, principale cause de morbidité et de mortalité des patients atteints de la mucoviscidose.

L'antibiothérapie est un traitement qui vise à diminuer l'inoculum bactérien, espacer les exacerbations et ralentir la dégradation fonctionnelle respiratoire.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique

En termes de santé publique, si la mucoviscidose est une maladie grave, incurable à ce jour, le fardeau est modéré en raison de sa prévalence peu élevée. Dans l'indication concernée, le fardeau est faible compte tenu du nombre encore plus restreint de patients.

L'amélioration de la qualité de la prise en charge de cette maladie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan national maladie rares, 2005-2008).

Dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge globale de ces patients, au vu des données disponibles et de l'incertitude actuelle sur l'émergence de résistance à long terme à cette bêta-lactamine, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de la spécialité CAYSTON en termes de réduction de la morbi-mortalité spécifiquement attribuable au contrôle des infections pulmonaires chroniques par rapport aux autres traitements antibiotiques inhalés.

En conséquence, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité CAYSTON.

Le Service Médical Rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Bien que représentant une alternative thérapeutique utile dans la prise en charge, en l'absence de données démontrant une supériorité cliniquement pertinente par rapport aux comparateurs (TOBI et COLIMYCINE), la Commission considère que CAYSTON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 18 ans et plus.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique⁷

La prise en charge de l'infection bronchopulmonaire de la mucoviscidose s'intègre dans une prise en charge globale de la maladie.

La colonisation bactérienne survient très tôt dans l'histoire naturelle de la maladie. Les premiers germes en cause sont *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*.

L'infection à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) constitue un tournant évolutif de la maladie respiratoire. A l'âge adulte, environ 70% des patients seraient colonisés de façon chronique par ce germe.

Le traitement d'une primo-colonisation à PA nécessite l'association d'antibiotiques bactéricides par voie IV (bêta-lactamine + aminoside), suivie ou non d'un traitement par antibiotiques inhalés. L'association ciprofloxacine per os et aérosols de colistine est également proposée.

Dans l'infection chronique à PA, il importe de traiter les exacerbations le plus souvent par bithérapie associant une bêta-lactamine anti-pyocyanique à un aminoside par voie IV. Le choix des antibiotiques est fonction du dernier antibiogramme et des réponses thérapeutiques

⁷ Société Française de Pédiatrie, ANAES. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Conférence de consensus ; nov 2002 ; Paris, France.

antérieures.

En cas de souches multirésistantes, une trithérapie associant la ciprofloxacine per os à la bithérapie peut être utilisée. La colistine par voie IV reste un choix possible dans cette situation.

Le bénéfice de l'antibiothérapie inhalée en traitement systématique programmé de l'infection bronchique chronique à *P. aeruginosa* est démontré. Son intérêt est de délivrer directement les antibiotiques au site de l'infection endobronchique et de diminuer leur absorption systémique donc leur toxicité. La tobramycine ou la colistine par voie inhalée sont utilisées.

Des signes même minimes d'aggravation clinique ou fonctionnelle respiratoire doivent faire recourir à une cure d'antibiotiques IV.

Les cures systématiques IV trimestrielles gardent une place en cas de difficultés d'observance du traitement inhalé ou chez certains patients mieux stabilisés par les cures IV répétées. Le recours à la ciprofloxacine per os en intercure peut être envisagé.

Place de CAYSTON dans la stratégie thérapeutique

CAYSTON est un traitement de première intention des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa*, en alternative aux autres antibiotiques utilisés par voie inhalée.

CAYSTON s'inscrit dans le cadre d'un traitement systématique programmé de l'infection bronchique chronique à *Pseudomonas aeruginosa*. Il représente un moyen thérapeutique supplémentaire utile, notamment chez les patients pré-traités par TOBI sur la base des résultats de l'étude comparative versus TOBI.

Les données étayant la durabilité du bénéfice observé à court terme, sur les cycles de traitement ultérieurs, sont limitées.

4.4. Population cible

La population cible de CAYSTON est définie par les patients adultes atteints de mucoviscidose ayant une infection pulmonaire chronique à PA.

L'estimation de la population cible est faite à partir des données 2009 du registre français de la mucoviscidose⁸.

En 2009, le nombre d'adultes de 18 ans ou plus recensés dans le registre était de 2 579. En considérant que le registre représente 90 % de la population atteinte de mucoviscidose en France, on estime à environ 2 900 le nombre d'adultes de 18 ans et plus atteints de mucoviscidose en France.

Le PA serait présent chez 44,8% des patients ayant eu un ECBC en 2009. On estime donc à environ 1 300 le nombre de patients âgés de 18 ans et plus atteints de mucoviscidose ayant une infection pulmonaire à PA.

Parmi les patients colonisés par PA, une colonisation chronique est observée dans 56,5 % des cas. En appliquant ce pourcentage à la population adulte, ceci représenterait environ 700 patients.

Sur ces bases, la population cible peut être estimée à environ 700 patients par an.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics aux posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

⁸ Vaincre La Mucoviscidose, Institut national d'études démographiques. Registre français de la mucoviscidose. Bilan des données 2009. INED, 2011.