

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

24 juillet 2013

**COLOBREATHE 1 662 500 UI, poudre pour inhalation en gélule**

B/56, avec inhalateur Turbospin (CIP : 34009 268 847 2 7)

Laboratoire FOREST LABORATORIES

DCI	Colistiméthate de sodium (colistine)
Code ATC (2012)	J01XB01 (Antibactériens à usage systémique, Polymyxines)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<b>« Colobreathe est indiqué pour la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus. »</b>

SMR	Modéré
ASMR	Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, et en dépit de sa facilité d'administration comparée aux solutions pour inhalation par nébuliseur, la Commission considère que COLOBREATHE n'apporte <u>pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)</u> dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à <i>P. aeruginosa</i> chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu du faible niveau de preuve de la démonstration de la non-infériorité de son efficacité par rapport à la tobramycine (TOBI), de l'absence de comparaison en termes d'efficacité avec la colistine sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur, et d'un profil de tolérance qui semble moins bon que celui de la tobramycine et de la colistine sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur, COLOBREATHE ne doit être utilisé qu' <u>en seconde intention</u> dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à <i>P. aeruginosa</i> chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, lorsque les alternatives thérapeutiques ne peuvent être envisagées.

# 1 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date initiale : 13/02/2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière semestrielle

Classement ATC	2012	
	J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
	J01	Antibactériens à usage systémique
	J01X	Antibactériens autres
	J01XB	Polymyxines
	J01XB01	Colistine

## 2 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité COLOBREATHE 1 662 500 UI, poudre pour inhalation en gélule, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

COLOBREATHE est une nouvelle présentation de colistiméthate de sodium (colistine) en poudre pour inhalation ; les autres formes de colistine étant en solution pour inhalation par nébuliseur ou en perfusion.

## 3 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Colobreathe est indiqué pour la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

## 4 POSOLOGIE

« La première dose doit être administrée sous surveillance médicale. L'efficacité de Colobreathe a été démontrée par une étude clinique d'une durée de 24 semaines. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le médecin considère qu'il existe un bénéfice clinique pour le patient.

### *Adultes*

Une gélule à inhaler deux fois par jour. L'intervalle entre les doses doit être le plus proche possible de 12 heures.

### *Population pédiatrique*

#### *Enfants âgés de 6 ans et plus*

La posologie recommandée pour les adultes s'applique aux enfants âgés de 6 ans et plus.

#### *Enfants âgés de moins de 6 ans*

La sécurité et l'efficacité de Colobreathe chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### *Insuffisants rénaux*

Aucun ajustement de la posologie n'est jugé nécessaire.

#### *Insuffisants hépatiques*

Aucun ajustement de la posologie n'est jugé nécessaire. »

## 5 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

La mucoviscidose est une maladie rare, pour laquelle il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif. La maladie est marquée par des épisodes infectieux pulmonaires associés à une inflammation qui conduisent à la dégradation de la fonction respiratoire, à l'insuffisance respiratoire puis au décès.

L'infection puis la colonisation par *P. aeruginosa* représente un tournant évolutif dans la maladie. Sa fréquence atteint 76% chez les patients âgés de 30 à 34 ans. Ce pathogène doit être rapidement pris en charge par une antibiothérapie adaptée. Le caractère quasi systématique de cette infection et la multi-résistance de *P. aeruginosa* rendent intéressante toute nouvelle molécule ayant une activité potentielle sur ce pathogène tant chez l'adulte que chez l'enfant<sup>1,2,3</sup>.

La prise en charge globale repose notamment sur la prévention des infections pulmonaires, dont celles causées par *P. aeruginosa*, germe pathogène fréquemment retrouvé. L'antibiothérapie antipyocyanique recommandée peut associer différentes voies d'administration : inhalée, orale (*per os*) et intraveineuse (IV)<sup>2,3</sup>.

Le colistiméthate de sodium (ou colistine) est un antibiotique de la classe des polypeptides, disponible par voie inhalée ou IV, qui fait partie des antibiotiques actuellement recommandés pour le traitement de l'infection bronchopulmonaire à *P. aeruginosa* chez le patient atteint de mucoviscidose<sup>2,3</sup>.

L'intérêt de cette molécule pour le traitement d'infections bronchopulmonaires redevient d'actualité, malgré sa toxicité et son spectre étroit, du fait de l'émergence de souches de *P. aeruginosa* multi-résistantes. Il n'existe généralement pas de résistance croisée du colistiméthate de sodium (ou colistine) avec d'autres antibiotiques.

COLOBREATHE est une nouvelle forme pharmaceutique de colistine administrée sous forme de poudre sèche via un inhalateur portable, qui pourrait représenter une nouvelle option thérapeutique en alternative à l'usage de la présentation de colistine actuellement commercialisée sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur (COLIMYCINE 1 MUI).

---

<sup>1</sup> Encyclopédie Orphanet. Mucoviscidose. Avril 2006. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=586](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=586)

<sup>2</sup> HAS (Haute Autorité de Santé). Mucoviscidose - Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide - Affection de longue durée. Novembre 2006.

<sup>3</sup> ANAES (Agence Nationale d'Accréditation des Établissements de Santé) et SFP (Société Française de Pédiatrie). Conférence de consensus : Prise en charge des patients atteints de mucoviscidose - Pneumologie et Infectiologie : Texte des recommandations (version longue). Novembre 2002.

## 6 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents sont l'ensemble des antibiotiques de spectre d'activité antimicrobienne identique ou voisin à celui de COLOBREATHE, recommandés dans le traitement des infections pulmonaires à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose<sup>3</sup>.

### 6.1 Antibiotiques administrés par voie inhalée

NOM Laboratoire	DCI	Posologie	Indication AMM	Dernier avis CT	SMR	ASMR
<b>COLIMYCINE 1 MUI</b> poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur SANOFI	Colistine	1 à 6 MUI/jour en 1 à 3 prises	OUI	19/12/2012	Important	Sans objet
<b>TOBI 300 mg/5 ml</b> solution pour inhalation par nébuliseur NOVARTIS	Tobramycine	300 mg 2 fois/jour	OUI	20/07/2011	Important	Sans objet
<b>TOBI PODHALER 28 mg</b> poudre pour inhalation en gélule NOVARTIS	Tobramycine	112 mg 2 fois/jour	OUI	30/11/2011	Important	Niveau V
<b>CAYSTON 75 mg</b> poudre et solvant pour solution pour inhalation GILEAD	Aztréonam	75 mg 3 fois/jour	OUI	15/12/2012	Important	Niveau V

TOBI PODHALER et CAYSTON n'étaient pas encore commercialisés à la date de rédaction des recommandations de l'ANAES et de la SFP, mais possèdent une indication AMM dans le traitement des infections pulmonaires à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose, au même titre que COLIMYCINE 1 MUI et TOBI.

### 6.2 Antibiotiques administrés par voie orale

DCI	Posologie	Nombre de prises /jour	Indication AMM
Ciprofloxacine	40 mg/kg/j (enfant) 1 à 1,5 g/j (adulte) Maxi. 1 500 mg/j (enfant et adulte)	2	OUI si âge > 5 ans
Azithromycine	250 à 500 mg/j	1	OUI posologie > AMM (adulte) hors AMM (enfant)

## 6.3 Antibiotiques administrés par voie intraveineuse

DCI	Posologie	Nombre de prises/jour	Indication AMM
Ticarcilline (± acide clavulanique)	250 mg/kg/j (enfant) 400 mg/kg/j (adulte) Maxi. 15 g/j (adulte) Maxi. 20 mg/kg/j ac. clav. (enfant) Maxi. 1 200 mg/j ac. clav. (adulte)	3 à 4	OUI posologie > AMM (enfant)
Pipéracilline (± tazobactam)	300 mg/kg/j (enfant) 200 mg/kg/j (adulte) Maxi. 12 g/j (adulte)	3 à 4	OUI si âge >12 ans
Ceftazidime	200 à 250 mg/kg/j Maxi. 12 g/j	3 ou perfusion continue (avec dose de charge)	OUI posologie > AMM
Aztréonam	150 à 200 mg/kg/j Maxi. 12 g/j	3	OUI hors AMM (enfant)
Imipenem	75 à 100 mg/kg/j Maxi. 4 g/j	3	OUI posologie > AMM
Méropenem	120 à 160 mg/kg/j Maxi. 6 g/j	3 à 4	OUI posologie > AMM (adulte) hors AMM (enfant)
Tobramycine	8 à 10 mg/kg/j	1 à 3	OUI posologie > AMM
Amikacine	20 à 30 mg/kg/j Maxi. 20 mg/kg/j (adulte) avec dose totale < 1,5g	1 à 3	OUI posologie > AMM
Ciprofloxacine	30 mg/kg/j (enfant) 400 à 1 200 mg/j (adulte) Maxi. 1 200 mg/j (enfant et adulte)	2 à 3	OUI si âge > 5 ans
Colistine	0,1 à 0,15 MUI/kg/j	2 à 3	OUI posologie > AMM

### Conclusion :

**COLOBREATHE étant une nouvelle forme pharmaceutique de colistiméthate de sodium (ou colistine) administrée sous forme de poudre sèche via un inhalateur portable, le comparateur le plus pertinent est la présentation de colistine actuellement commercialisée sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur (COLIMYCINE 1 MUI).**

**Les autres antibiotiques administrés par voie inhalée sont aussi des comparateurs cliniquement pertinents. Cependant, il est à noter que TOBI PODHALER et CAYSTON ne sont disponibles que depuis peu de temps.**

## 7 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

### 7.1 Prise en charge dans le principaux pays européens

COLOBREATHE est déjà prise en charge ou prochainement prise en charge dans les principaux pays européens, selon les données fournies par le laboratoire.

Pays	Prise en charge	Date de début de prise en charge	Indications remboursées
Pays-Bas	OUI	05/03/2012	Totalité des indications de l'AMM
Autriche	OUI	12/04/2012	Totalité des indications de l'AMM
Allemagne	OUI	01/06/2012	Totalité des indications de l'AMM
Royaume-Uni	OUI	09/08/2012	Totalité des indications de l'AMM
Belgique	OUI	01/03/2013	Totalité des indications de l'AMM
Danemark	OUI	Non renseigné	Totalité des indications de l'AMM
Luxembourg	OUI	En attente de publication au JO	Totalité des indications de l'AMM
Espagne	Dossier de remboursement en cours de soumission	Non applicable	Non applicable
Italie	Dossier de remboursement en cours de soumission	Non applicable	Non applicable

### 7.2 Évaluation au Royaume-Uni par le NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*)

Il est à noter que l'utilisation de COLOBREATHE (colistiméthate de sodium, poudre pour inhalation en gélule) et TOBI PODHALER (tobramycine, poudre pour inhalation en gélule) dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose a fait l'objet d'une recommandation au Royaume-Uni par le NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), en mars 2013<sup>4</sup> :

**« Le colistiméthate de sodium sous forme de poudre sèche pour inhalation est recommandée en tant qu'alternative thérapeutique dans le traitement des infections pulmonaires chroniques causées par *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose, uniquement chez ceux qui pourraient cliniquement bénéficier d'un traitement continu par colistine, mais qui ne tolèrent pas la colistine sous forme nébulisée et chez qui un traitement par tobramycine pourrait par ailleurs être considéré [...] ».**

Le résumé des recommandations du NICE concernant l'utilisation de COLOBREATHE et TOBI PODHALER est présenté en annexe.

<sup>4</sup> NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*). Colistimethate sodium and tobramycin dry powders for inhalation for treating pseudomonas lung infection in cystic fibrosis – NICE technology appraisal guidance 276. Mars 2013.

## 8 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

Le laboratoire a fourni des données concernant 5 études du programme de développement clinique de COLOBREATHE (colistiméthate de sodium), dont :

- 3 études de phase I ou II (COLO/DPI/98/01, COLO/DPI/98/02 et PPL-252), évaluant essentiellement les propriétés pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et la tolérance ;
- 1 étude de tolérance de phase II (COLO/DPI/02/05)<sup>5</sup>, comparant la tolérance du colistiméthate de sodium sous forme de poudre pour inhalation en gélule à celle du colistiméthate de sodium sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur ;
- 1 étude d'efficacité de phase III (COLO/DPI/02/06 ou étude FREEDOM)<sup>6</sup>, comparant l'efficacité du colistiméthate de sodium sous forme de poudre pour inhalation en gélule à celle de la tobramycine sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur.

Concernant l'efficacité, seules les données issues de l'étude d'efficacité de phase III et de l'étude de tolérance de phase II seront analysées.

Concernant la tolérance et les effets indésirables, l'ensemble des données fournies par le laboratoire seront analysées.

D'autre part, une recherche bibliographique n'a pas permis de mettre en évidence d'autres études pertinentes dans le cadre de l'examen du dossier d'inscription de COLOBREATHE.

---

<sup>5</sup> Geddes D, Davies J, Conway S, Jaffe A. A Randomised, Open Label Cross-Over Study to Compare the Safety of a Dry Powder Formulation of Inhaled Colistimethate Sodium and Nebulised Colistimethate Sodium in Cystic Fibrosis Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection. [Non publié].

<sup>6</sup> Schuster A, Haliburn C, Döring G, *et al.* Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax*. 2013;68(4):344-50.

## 8.1 Efficacité

Les données d'efficacité présentées sont issues de l'étude d'efficacité de phase III (COLO/DPI/02/06 ou étude FREEDOM) et de l'étude de tolérance de phase II (COLO/DPI/02/05).

### 8.1.1 Étude d'efficacité de phase III (COLO/DPI/02/06 ou étude Freedom)

#### ➤ Méthodologie de l'étude

<b>Référence</b>	<b>Étude d'efficacité de phase III (COLO/DPI/02/06 ou étude FREEDOM)</b> <b>Schuster A, Haliburn C, Döring G, Goldman MH, Freedom Study Group.</b> Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. <i>Thorax</i> . 2013;68(4):344-50.
<b>Type de l'étude</b>	Étude de non-infériorité, contrôlée, randomisée, ouverte.
<b>Période et lieu de l'étude</b>	Mars 2004 à Août 2007. Europe : Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, France, Grande-Bretagne, Italie, Pologne, Portugal, Russie et Ukraine.
<b>Objectif de l'étude</b>	Évaluer l'efficacité du colistiméthate de sodium sous forme de poudre pour inhalation en gélule (COLOBREATHE) <i>versus</i> tobramycine sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur (TOBI), dans le traitement des infections pulmonaires chroniques à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose.
<b>Critères de sélection</b>	<u>Principaux critères d'inclusion :</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Patient de sexe masculin ou féminin, âgé de 6 ans ou plus ;</li><li>- Patient ayant un diagnostic documenté de mucoviscidose ;</li><li>- Patient ayant une infection pulmonaire chronique à <i>P. aeruginosa</i> ;</li><li>- Patient disposé à recevoir des antibiotiques inhalés ;</li><li>- Patient ayant un VEMS prédit compris entre 25 et 75% ;</li><li>- Patient ayant reçu un minimum de 2 cycles (ON/OFF) de tobramycine sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur (TOBI) juste avant la randomisation (S0, visite 1).</li></ul> <u>Principaux critères de non-inclusion :</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Preuves d'exacerbation respiratoire aiguë (S0, visite 1) ;</li><li>- Hypersensibilité ou intolérance précédemment connue au <math>\beta</math>-2-agonistes ou à la colistine ;</li><li>- Grossesse ou allaitement ;</li><li>- Patient recevant des agents antipycyaniques en traitement d'une exacerbation ou des antibiotiques oraux à des fins prophylactiques (S0, visite 1) ;</li><li>- Infection compliquée à <i>Burkholderia cepacia</i> au niveau des voies respiratoires ou d'une aspergillose bronchopulmonaire allergique.</li></ul>
<b>Traitements</b>	<u>Groupe colistiméthate de sodium (COLOBREATHE) :</u> 1 gélule de 1 662 500 UI, 2 fois par jour, tous les jours, pendant 24 semaines + thérapeutique habituelle (hors traitement antipycyanique) <u>Groupe contrôle tobramycine (TOBI) :</u> 1 inhalation de 300 mg/5 ml, 2 fois par jour, pendant un cycle de 28 jours, suivi d'un cycle de 28 jours sans administration pour un total de 24 semaines (soit 3 cycles ON/OFF). + thérapeutique habituelle (hors traitement antipycyanique).
<b>Critère de jugement principal</b>	<u>Critère de jugement principal :</u> Variation relative de la valeur du VEMS (en points de pourcentage) entre la valeur prédictive à la semaine 24 et la valeur initiale (variation du VEMS prédit). <u>Hypothèse de non-infériorité :</u> L'hypothèse de non-infériorité était validée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC <sub>95%</sub> ) de la différence entre les deux groupes de traitement (colistiméthate de sodium <i>versus</i> tobramycine) sur le critère de jugement principal était supérieure à -3,0%.

<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><u>Critères de jugement secondaires, notamment :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Modification de la résistance aux antibiotiques de <i>P. aeruginosa</i> entre S0 et S24 ;</li> <li>- Modification de la qualité de vie entre S0 et S24 et facilité d'utilisation des traitements ;</li> <li>- Délai avant recours à d'autres antibiotiques antipycocyaniques et durée d'utilisation ;</li> <li>- Tolérance.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Il était supposé une différence de 2% en faveur du colistiméthate de sodium par rapport à la tobramycine sur le critère de jugement principal (variation du VEMS prédit). Sur la base de cette hypothèse, et supposant un écart type de 16% ; un échantillon de 324 patients évaluable était jugé nécessaire (soit 162 patients dans chacun des groupes) pour démontrer que le colistiméthate de sodium est non-inférieure à la tobramycine avec une puissance de 80% et un test bilatéral à 5%. La taille de l'échantillon théorique était estimée à 360 patients, en tenant compte d'un pourcentage d'abandon de 10%.</p>
<b>Méthode d'analyse statistique des résultats</b>	<p>➤ <u>Analyse ANCOVA</u></p> <p>La comparaison des deux groupes sur le critère de jugement principal (variation du VEMS prédit) a été réalisée à l'aide d'une analyse de covariance (ANCOVA), effectuée en intégrant dans le modèle les effets principaux du traitement, la valeur initiale et les centres poolés.</p> <p>➤ <u>Analyse ANCOVA après transformation logarithmique</u></p> <p>Sur la base de l'ANCOVA, un test de Shapiro-Wilk a été réalisé afin de tester l'hypothèse de normalité de la distribution des valeurs. En cas d'écarts à la normalité, il était prévu au protocole une transformation logarithmique pour compléter l'ANCOVA.</p> <p>➤ <u>Analyse non-paramétrique</u></p> <p>Sur la base de la transformation logarithmique, le test de Shapiro-Wilk a été à nouveau réalisé afin de tester l'hypothèse de normalité. Dans le cas où des écarts à la normalité seraient présents malgré la transformation logarithmique, une analyse non-paramétrique des données a été prévue au protocole de l'étude afin de compléter l'ANCOVA et la transformation logarithmique.</p> <p><b>Aucune analyse statistique n'a été priorisée par rapport à une autre, dans le plan d'analyse statistique.</b></p>

## ➤ Résultats d'efficacité

### • Nombre de sujets analysés

Au total, 380 patients ont été randomisés (187 patients dans le groupe colistiméthate de sodium *versus* 193 dans le groupe tobramycine). Parmi ces patients, 374 (183 *versus* 191) ont été inclus dans l'analyse ITT et 298 (141 *versus* 157) dans l'analyse PP. Les populations d'analyse sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Populations d'analyse

<b>Sujets analysés*</b>	Colistiméthate de sodium	Tobramycine	Total
Patients randomisés, n (%)	187 (100,0)	193 (100,0)	380 (100,0)
Population ITT, n (%)	183 (97,9)	191 (99,0)	374 (98,4)
Population PP, n (%)	141 (75,4)	157 (81,3)	298 (78,4)

- \* - Patients randomisés : population pour l'analyse de la tolérance  
- Population en intention de traiter (ITT) : ensemble des patients randomisés ayant été exposé à au moins une dose des médicaments de l'étude et ayant une infection chronique confirmée au laboratoire  
- Population *per protocole* (PP) : ensemble des patients randomisés ayant été exposé à au moins une dose des médicaments de l'étude et ayant suivi le protocole de l'étude.

À l'inclusion, les caractéristiques cliniques et démographiques des patients inclus étaient comparables entre les deux groupes de traitement. La majorité des patients étaient des hommes (54,5%) et étaient âgés en moyenne de 21 ans (dont 59% ≥ 18 ans ; 23% entre 13 et 17 ans ; 18% entre 6 et 12 ans). Le VEMS moyen était de 51% (52% dans le groupe colistiméthate de sodium *versus* 51% dans le groupe tobramycine), avec une valeur médiane à 52% (53% *versus* 50%).

Parmi les patients inclus (population ITT), 86% (82,9% dans le groupe colistiméthate de sodium *versus* 89,1% dans le groupe tobramycine) ont terminé les 24 semaines de traitement (visite de fin d'étude) et 14% (17,1% *versus* 10,9%) ont arrêté prématurément le traitement ; les principaux motifs d'arrêt ayant été la survenue d'effets indésirables (9,6% *versus* 1,6%) et le retrait de consentement (4,8% *versus* 5,7%).

### • Résultats inhérents au critère de jugement principal

Les résultats inhérents au critère de jugement principal (variation du VEMS prédit) sont présentés pour les populations PP et ITT selon la méthode de la dernière observation reportée (LOCF).

#### Analyse ANCOVA

Les résultats de l'analyse ANCOVA sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Variation du VEMS prédit entre l'inclusion (S0, visite 1) et la visite de fin d'étude (S24, visite 6) (analyse PP et ITT, LOCF). Analyse ANCOVA.

<b>Population PP</b>	Colistiméthate de sodium (N=141)	Tobramycine (N=157)	Différence (%)	IC <sub>95%</sub> de la différence (%)
Moyenne (± SD)	-0,30 (± 10,31)	1,12 (± 11,12)	-	-
Moyenne ajustée	-1,02	0,47	-1,49	[-3,79 ; 0,81]
<b>Population ITT</b>	Colistiméthate de sodium (N=183)	Tobramycine (N=190)	Différence (%)	IC <sub>95%</sub> de la différence (%)
Moyenne (± SD)	-0,90 (± 10,02)	0,35 (± 10,76)	-	-
Moyenne ajustée	-1,28	-0,13	-1,16	[-3,15 ; 0,84]

Dans l'analyse PP, la borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> de la différence ajustée (-3,79%) étant inférieure à la limite fixée pour la non-infériorité (-3,0%) du colistiméthate de sodium par rapport à la tobramycine, l'hypothèse de non-infériorité ne peut donc pas être validée.

Sur la base de l'ANCOVA, un test de Shapiro-Wilk a été réalisé afin de tester l'hypothèse de normalité de la distribution des valeurs. Compte tenu des écarts à la normalité, l'analyse ANCOVA a été complétée par une transformation logarithmique.

#### Analyse ANCOVA après transformation logarithmique

Sur la base de cette transformation logarithmique, le critère de non-infériorité de -3,0% sur la borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> pour la différence ajustée équivaut à une borne inférieure de 0,940 pour le ratio ajusté. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Ratio du VEMS prédit entre l'inclusion (S0, visite 1) et la visite de fin d'étude (S24, visite 6) (analyse PP et ITT, LOCF). Analyse ANCOVA après transformation logarithmique.

<b>Population PP</b>	Colistiméthate de sodium (N=141)	Tobramycine (N=157)	Ratio	IC <sub>95%</sub> du ratio
Moyenne (± SD)	0,974 (± 0,204)	0,997 (± 0,196)	-	-
Moyenne ajustée	0,965	0,988	0,977	[0,935 ; 1,020]
<b>Population ITT</b>	Colistiméthate de sodium (N=183)	Tobramycine (N=190)	Ratio	IC <sub>95%</sub> du ratio
Moyenne (± SD)	0,964 (± 0,199)	0,986 (± 0,190)	-	-
Moyenne ajustée	0,960	0,979	0,980	[0,943 ; 1,018]

Dans l'analyse PP, la borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> du ratio ajusté (0,935) étant inférieure à la limite fixée pour la non-infériorité (0,940) du colistiméthate de sodium par rapport à la tobramycine, l'hypothèse de non-infériorité ne peut donc pas être validée. Cette borne inférieure correspond à une borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> de la différence ajustée de -3,07%.

Sur la base de l'ANCOVA réalisée après transformation logarithmique, un test de Shapiro-Wilk a été réalisé afin de tester l'hypothèse de normalité. L'hypothèse de normalité de la distribution des données n'étant toujours pas satisfaite, l'ANCOVA et l'ANCOVA après transformation logarithmique ont été complétées par une analyse non-paramétrique.

### Analyse non-paramétrique

Les résultats de l'analyse non-paramétrique sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Variation du VEMS prédit entre l'inclusion (S0, visite 1) et la visite de fin d'étude (S24, visite 6) (analyse PP et ITT, LOCF). Analyse non-paramétrique.

<b>Population PP</b>	Colistiméthate de sodium (N=141)	Tobramycine (N=157)	Différence (%)	IC <sub>95%</sub> de la différence (%)
Médiane	-1,28	-0,61	-0,67* -0,65**	[-2,50 ; 1,16]* [-2,49 ; 1,29]**
<b>Population ITT</b>	Colistiméthate de sodium (N=183)	Tobramycine (N=190)	Différence (%)	IC <sub>95%</sub> de la différence (%)
Médiane	-1,43	-1,09	-0,56* -0,51**	[-2,16 ; 1,00]* [-2,07 ; 1,07]**

\* test de la somme des rangs de Wilcoxon

\*\* test de Van Elteren

Dans l'analyse PP, la borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> de la différence entre les deux groupes (-2,50% ou -2,49%, selon le test utilisé) étant supérieure à la limite fixée pour la non-infériorité (-3,0%) du colistiméthate de sodium par rapport à la tobramycine, l'hypothèse de non-infériorité peut être validée. Ce résultat est confirmé dans l'analyse ITT.

### • Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

#### Modification de la résistance aux antibiotiques de *P. aeruginosa* à 24 semaines de traitement

Parmi les patients inclus (population ITT), le pourcentage d'isolats résistants (définis par une CMI supérieure ou égale à la concentration critique déterminée de 8 µg/mL vis-à-vis de *P. aeruginosa*) a varié de 0,0% à 0,05% pour la colistine dans le groupe colistiméthate de sodium *versus* 15,7% à 18,8% pour la tobramycine dans le groupe tobramycine. Les résultats sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Nombre et pourcentage d'isolats résistants entre l'inclusion (S0, visite 1) et la visite de fin d'étude (S24, visite 6) (population ITT).

	Colistiméthate de sodium (N=183)		Tobramycine (N=191)	
	Nombre d'isolats	Nombre d'isolats résistants (%)	Nombre d'isolats	Nombre d'isolats résistants (%)
<b>Tobramycine</b>				
S0	246	37 (15,0%)	261	<b>41 (15,7%)</b>
S24	202	31 (15,3%)	213	<b>40 (18,8%)</b>

	Colistiméthate de sodium (N=183)		Tobramycine (N=191)	
	Nombre d'isolats	Nombre d'isolats résistants (%)	Nombre d'isolats	Nombre d'isolats résistants (%)
<b>Colistine</b>				
S0	246	<b>0 (0,0%)</b>	261	1 (0,4%)
S24	202	<b>1 (0,5%)</b>	213	1 (0,5%)

#### Modification de la qualité de vie à 24 semaines de traitement

La qualité de vie a été évaluée par un questionnaire spécifique à la mucoviscidose (CFQ-R) à 24 semaines de traitement. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes (colistiméthate de sodium et tobramycine) concernant la qualité de vie.

#### Facilité d'utilisation des traitements de l'étude

Parmi les patients inclus (population ITT), 71,9% (90,7% dans le groupe colistiméthate de sodium *versus* 53,9% dans le groupe tobramycine) ont jugé que l'utilisation des traitements était « très facile » ou « facile ».

#### Délai avant recours à d'autres antibiotiques antipyocyaniques

Le délai moyen avant le recours à d'autres antibiotiques antipyocyaniques a été de 55,3 jours ( $\pm$  43,2) dans le groupe colistiméthate de sodium *versus* 51,8 jours ( $\pm$  41,9) dans le groupe tobramycine.

#### Durée d'utilisation d'autres antibiotiques pyocyaniques

La durée moyenne d'utilisation d'autres antibiotiques pyocyaniques a été de 13,6 jours dans le groupe colistiméthate de sodium *versus* 14,4 jours dans le groupe tobramycine.

## 8.1.2 Étude de tolérance de phase II (COLO/DPI/02/05)

### ➤ Méthodologie de l'étude

<b>Référence</b>	<p><b>Étude de tolérance de phase II (COLO/DPI/02/05)</b>  <b>Geddes D, Davies J, Conway S, Jaffe A.</b>  A Randomised, Open Label Cross-Over Study to Compare the Safety of a Dry Powder Formulation of Inhaled Colistimethate Sodium and Nebulised Colistimethate Sodium in Cystic Fibrosis Patients with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Lung Infection. [Non publié].</p>
<b>Type de l'étude</b>	Étude croisée, randomisée, ouverte.
<b>Période et lieu de l'étude</b>	Août 2003 à Mai 2005. Grande-Bretagne.
<b>Objectif de l'étude</b>	Évaluer la sécurité du colistiméthate de sodium sous forme de poudre pour inhalation en gélule (COLOBREATHE) <i>versus</i> colistiméthate de sodium sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur (COLIMYCINE 1 MUI), dans le traitement des infections pulmonaires chroniques à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez les patients âgés de 8 ans et plus atteints de mucoviscidose.
<b>Critères de sélection</b>	<p><u>Principaux critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient de sexe masculin ou féminin, âgé de 8 ans ou plus ;</li> <li>- Patient ayant un diagnostic documenté de mucoviscidose ;</li> <li>- Patient présentant une infection pulmonaire chronique à <i>P. aeruginosa</i> ;</li> <li>- Patient ayant une fonction pulmonaire stable dans les 28 jours précédant la première administration de médicament dans l'étude ;</li> <li>- Patient ayant déjà été traité par colistiméthate de sodium sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur (COLIMYCINE 1 MUI), n'ayant pas montré de signe d'intolérance ou n'ayant pas été obligé à arrêter le traitement ;</li> <li>- Patient présentant un VEMS prédit supérieur ou égal à 25%.</li> </ul> <p><u>Principaux critères de non-inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence de preuves d'exacerbation respiratoire aiguë dans les 28 jours précédant la première administration des médicaments de l'étude ;</li> <li>- Hypersensibilité ou intolérance précédemment connue au salbutamol et à la colistine ;</li> <li>- Grossesse ou allaitement ;</li> <li>- Patient recevant des agents antipycyaniques en traitement d'une exacerbation ou d'autres antibiotiques sous certaines conditions ;</li> <li>- Présence d'une infection compliquée à <i>Burkholderia cepacia</i> au niveau des voies respiratoires ou d'une aspergillose bronchopulmonaire allergique.</li> </ul>
<b>Produits étudiés</b>	<p><u>Traitement A :</u> colistine, poudre pour inhalation en gélule (COLOBREATHE) : 1 gélule de 125 mg (soit 1 662 500 UI), 2 fois par jour, tous les jours, pendant 4 semaines.</p> <p><u>Traitement B :</u> colistine, solution pour inhalation par nébuliseur (COLIMYCINE 1 MUI) : 1 inhalation de 1 MUI, 2 fois par jour, pendant 4 semaines.</p> <p><u>Croisement :</u> Les patients recevaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Soit le traitement A puis le traitement B (séquence 1) ;</li> <li>- Soit le traitement B puis le traitement A (séquence 2).</li> </ul> <p>Une période de 72 heures de lavage était nécessaire entre les deux traitements.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	Le critère de jugement principal était la tolérance à 4 semaines de traitement.
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modification de la fonction pulmonaire (dont variation du VEMS prédit) ;</li> <li>- Modification de marqueurs biologiques et de la qualité de vie.</li> </ul>
<b>Méthode d'analyse statistique des résultats</b>	Seule la variation du VEMS prédit a fait l'objet d'une analyse statistique, afin de mettre en évidence une absence d'intolérance pulmonaire significative, c'est-à-dire l'absence de diminution du VEMS prédit chez les patients traités par colistiméthate de sodium sous forme de poudre pour inhalation en gélule par rapport au VEMS% prédit chez les patients traités par colistiméthate de sodium sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur (test-t bilatéral sur séries appariées, au risque de première espèce $\alpha = 0,05$ ).

## ➤ **Résultats d'efficacité**

### • **Nombre de sujets analysés**

L'étude a inclus 16 patients, randomisés en deux groupes (ratio 1:1) :

- Séquence 1 (traitement A puis traitement B) : 8 patients, dont 4 < 14 ans et 4 ≥ 14 ans ;
- Séquence 2 (traitement B puis traitement A) : 8 patients, dont 4 < 14 ans et 4 ≥ 14 ans.

### • **Durée de suivi**

La durée de suivi des patients était de 9 semaines, avec :

- une période de lavage (72 h), avant la première administration de traitement dans l'étude ;
- la première période de la séquence de traitement (4 semaines) ;
- une période de lavage (72 h) entre les deux périodes de la séquence de traitement ;
- la seconde période de la séquence de traitement (4 semaines).

### • **Résultats d'efficacité**

L'analyse statistique n'a pas mis en évidence de variation significative du VEMS prédit entre le début et la fin de chacune des périodes de 4 semaines de traitement, quelle que soit la séquence de traitement (données statistiques non fournies par le laboratoire).

## 8.2 Tolérance & Effets indésirables

Les données de tolérance présentées sont issues de l'étude d'efficacité de phase III (étude Freedom), de l'étude de tolérance de phase II (COLO/DPI/02/05), des 3 autres études de phase I ou II et du premier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR). Les données mentionnées dans la rubrique « Effets indésirables » du RCP de COLOBREATHE sont aussi présentées.

### 8.2.1 Données de tolérance issues de l'étude de phase III (étude Freedom)

La tolérance a été évaluée sur l'ensemble des patients randomisés (population de sécurité), soit 380 patients. Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable a été de 93,6% dans le groupe colistiméthate de sodium *versus* 89,1% dans le groupe tobramycine. Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable considéré comme « sévère » a été plus élevé dans le groupe colistiméthate de sodium que dans le groupe tobramycine (25,7% *versus* 6,7%). Les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'événement indésirable ont été également plus fréquents dans le groupe colistiméthate de sodium que dans le groupe tobramycine (11,8% *versus* 2,6%).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la toux (15,7 % dans le groupe colistiméthate de sodium *versus* 10,3 % dans le groupe tobramycine), la dysgueusie (10,7 % *versus* 5,2 %), l'irritation de la gorge (7,6 % *versus* 5,3 %), la dyspnée (6,6% *versus* 8,2%) et les infections des voies respiratoires (6,4% *versus* 7,1%).

Deux décès sont survenus dans le groupe tobramycine suite à une infection des voies respiratoires, et 5 événements indésirables graves ont été considérés comme liés aux traitements à l'étude, dont 3 dans le groupe colistiméthate de sodium : convulsion (1), asthme (1), hémoptysie (1) *versus* 2 dans le groupe tobramycine : hémoptysie (2).

### 8.2.2 Données de tolérance issues de l'étude de phase II (COLO/DPI/02/05)

La tolérance a été évalué pour l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose d'un des deux traitements de cette étude : colistiméthate de sodium sous forme de poudre pour inhalation en gélule (groupe COLOBREATHE) ou sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur (groupe COLIMYCINE 1 MUI).

	Colistiméthate de sodium poudre pour inhalation en gélule (COLOBREATHE) (N=16)		Colistiméthate de sodium solution pour inhalation par nébuliseur (COLIMYCINE 1 MUI) (N=15)	
	Nombre patients	Nombre d'EI	Nombre patients	Nombre d'EI
Evénements indésirables (EI)	16	106	9	55
EI associés au traitement	16	87	5	34
Traitement arrêté en raison d'un EI	2	9	0	0
Degré de sévérité de l'EI				
Léger	NR	77	NR	40
Modéré	NR	23	NR	14
Sévère	NR	6	NR	1

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la dysgueusie (87,5% des patients), la toux (81,3%) et l'irritation de la gorge (81,3%) dans le groupe COLOBREATHE *versus* la toux (46,7% des patients) et les sifflements (33,3%) dans le groupe COLIMYCINE 1 MUI.

Aucun décès et aucun événement indésirable grave n'est survenu pendant l'étude.

### 8.2.3 Autres études de phase I ou II

Dans les 3 autres études de phase I ou II, ayant inclus un total de 22 patients atteints de mucoviscidose et 12 sujets sains, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont également été la toux, la dysgueusie et l'irritation de la gorge, aussi bien chez les patients atteints de mucoviscidose que chez les sujets sains.

### 8.2.4 Rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR)

Le premier PSUR de COLOBREATHE a couvert la période du 13 février 2012 au 17 août 2012. Quelques événements mineurs ont été rapportés dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique demandée par l'EMA (*European Medicines Agency*). Cette étude a été conduite afin d'observer l'absorption systémique de COLOBREATHE chez des patients atteints de mucoviscidose. Sur les 14 patients inclus, 9 événements indésirables légers ou modérés ont été rapportés : obstruction bronchique (2), douleur à la poitrine (2), toux (2), complication liée à l'utilisation de l'inhalateur (1), respiration sifflante (1) et nouvelle colonisation bactérienne (1).

### 8.2.5 Rubrique « Effets indésirables » du RCP

#### « Résumé du profil de sécurité d'emploi

La sécurité d'emploi de Colobreathe a été évaluée chez 237 sujets (225 patients atteints de mucoviscidose et 12 volontaires sains). Parmi eux, 187 patients âgés de 6 ans ou plus ont été exposés à une gélule de Colobreathe deux fois par jour dans une étude comparative de phase III de 24 semaines. Il y avait 32 patients âgés de 6 à 12 ans, 41 patients âgés de 13 à 17 ans et 114 patients âgés de 18 ans et plus. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Colobreathe ont été : goût désagréable (62 %), toux (59,4 %), irritation de la gorge (43,9 %), dyspnée (16,6 %) et dysphonie (10,7 %). L'inhalation peut induire une toux ou un bronchospasme qui peuvent être contrôlés par un prétraitement par bêta-2-mimétiques inhalés.

Une irritation de la gorge ou de la bouche a été signalée avec du colistiméthate de sodium nébulisé et peut se produire avec Colobreathe. Cela peut être lié à une infection à *Candida albicans* ou à une hypersensibilité. Une éruption cutanée peut également indiquer une hypersensibilité et si cela se produit, le traitement doit être interrompu.

#### Tableau des effets indésirables

Dans l'étude clinique de 24 semaines, les effets indésirables suivants ont été observés quel que soit l'âge des patients.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante pour chaque catégorie de fréquence.

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité au médicament
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Fluctuation du poids, perte d'appétit
Affections psychiatriques			Anxiété
Affections du système nerveux		Troubles de l'équilibre, maux de têtes	Convulsions, somnolences
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes	Congestion de l'oreille
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée, toux, dysphonie, irritation de la gorge	Hémoptysie, bronchospasme, asthme, respiration sifflante, gêne dans la poitrine, infection des voies aériennes inférieures, toux productive, crépitements dans le poumon	Douleur dans la poitrine, dyspnée exacerbée, douleur pharyngolaryngée, épistaxis, expectorations purulentes, bruits anormaux dans la poitrine, sécrétion accrue dans les voies aériennes supérieures
Affections gastro-intestinales	Dysgueusie	Vomissements, nausées	Diarrhée, douleurs dentaires, hypersécrétion salivaire, flatulence
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie	
Affections du rein et des voies urinaires			Protéinurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie, asthénie, fatigue	Soif
Investigations		Volume expiratoire forcé diminué	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Erreur de médicament

### Population pédiatrique

Dans l'étude clinique de 24 semaines au cours de laquelle Colobreathe a été administré deux fois par jour à des adultes et à des enfants âgés de 6 à 17 ans ; les effets indésirables identifiés dans la population pédiatrique ont été similaires à ceux de la population générale. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Colobreathe étaient : toux (55 %), goût désagréable (51 %), irritation de la gorge (34 %), dyspnée (10 %) et dysphonie (10 %). »

### 8.3 Résumé & Discussion

Une étude de phase III (COLO/DPI/02/06 ou étude Freedom), de non infériorité (seuil delta = 3%), a comparé l'efficacité et la tolérance du colistiméthate de sodium sous forme de poudre pour inhalation en gélule (COLOBREATHE) à celles de la tobramycine sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur (TOBI), dans le traitement des infections pulmonaires chroniques à *P. aeruginosa* chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose (N = 380 patients, dont 187 dans le groupe colistiméthate de sodium *versus* 193 dans le groupe tobramycine). Les patients étaient pré-traités par tobramycine inhalée (absence de patient naïf de tout traitement) et les patients ayant une infection sévère (exacerbation respiratoire aiguë) n'ont pas été inclus.

La durée de traitement a été de 24 semaines. Les patients du groupe colistiméthate de sodium ont reçu le traitement en continu pendant les 24 semaines, en raison d'1 gélule de 1 662 500 UI, 2 fois par jour et ceux du groupe tobramycine ont reçu le traitement de façon intermittente pendant un cycle de 28 jours suivi d'un cycle de 28 jours sans administration (soit 3 cycles ON/OFF de 8 semaines, pendant une période totale de 24 semaines), en raison d'1 inhalation de 300 mg/5 ml, 2 fois par jour.

Le critère principal de jugement de l'efficacité était la modification relative de la valeur du VEMS (en points de pourcentage) entre la valeur prédictive à la semaine 24 et la valeur initiale (variation du VEMS prédit). L'hypothèse de non-infériorité était validée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % [IC<sub>95%</sub>] de la différence entre les deux groupes de traitement (colistiméthate de sodium *versus* tobramycine) sur le critère de jugement principal était supérieure à -3,0%.

Plusieurs analyses statistiques (prévues au protocole) ont été réalisées sur le critère de jugement principal (analyse de covariance [ANCOVA], analyse ANCOVA après transformation logarithmique, et analyse non-paramétrique), sans priorisation de ces analyses.

L'hypothèse de non-infériorité n'a été validée que dans l'analyse non-paramétrique, avec une borne inférieure de l'IC95% de la différence entre les deux groupes supérieure à la borne de non-infériorité (-3,0%) aussi bien dans la population PP (-2,50% ou -2,49%, selon le test retenu) que dans la population ITT (-2,16% ou -2,07%, selon le test retenu). Cependant, la multiplicité des analyses statistiques (analyse ANCOVA, suivie d'une analyse ANCOVA après transformation logarithmique, puis d'une analyse non-paramétrique) sans priorisation d'une analyse statistique par rapport à une autre, limite le niveau preuve de la démonstration de la non-infériorité.

Concernant les critères de jugement secondaires (modification de la résistance aux antibiotiques de *P. aeruginosa* à 24 semaines de traitement, modification de la qualité de vie à 24 semaines de traitement, délai avant recours à d'autres antibiotiques antipyocyaniques et durée d'utilisation de ces antibiotiques), l'analyse des données ne permet pas de mettre en évidence une différence entre les deux groupes de l'étude. Seule la facilité d'utilisation semble en faveur du colistiméthate de sodium sous forme de poudre pour inhalation en gélule.

En termes de tolérance, le colistiméthate de sodium sous forme de poudre pour inhalation en gélule semble induire plus d'événements indésirables que la tobramycine sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur. En effet, le pourcentage de patients ayant rapportés au moins un événement indésirable considéré comme « sévère » a été plus élevé dans le groupe colistiméthate de sodium que dans le groupe tobramycine (25,7% *versus* 6,7%). Les arrêts de traitement en raison de la survenue d'un événement indésirable ont été également plus fréquents dans le groupe colistiméthate de sodium que dans le groupe tobramycine (11,8% *versus* 2,6%). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la toux (15,7 % dans le groupe colistiméthate de sodium *versus* 10,3 % dans le groupe tobramycine), la dysgueusie (10,7 % *versus* 5,2 %), l'irritation de la gorge (7,6 % *versus* 5,3 %), la dyspnée (6,6% *versus* 8,2%) et les infections des voies respiratoires (6,4% *versus* 7,1%).

Il n'existe aucune étude clinique de phase III ayant comparé COLOBREATHE à la présentation de colistine actuellement commercialisée sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur (COLIMYCINE 1 MUI) qui représente la principale alternative thérapeutique ; COLOBREATHE étant une nouvelle forme pharmaceutique de colistiméthate de sodium administrée sous forme de poudre sèche via un inhalateur portable. Dans une étude de tolérance de phase II (COLO/DPI/02/05), de plan expérimental croisé, réalisée chez 16 patients (âge  $\geq$  8 ans) pré-traités par COLIMYCINE 1 MUI et ayant une infection stable depuis au moins 28 jours sans signe d'intolérance à la colistine, COLOBREATHE semble induire plus d'événements indésirables que COLIMYCINE 1 MUI. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la dysgueusie (87,5% des patients), la toux (81,3%) et l'irritation de la gorge (81,3%) dans le groupe COLOBREATHE *versus* la toux (46,7% des patients) et les sifflements (33,3%) dans le groupe COLIMYCINE 1 MUI.

## 8.4 Programme d'études

Dans le cadre de son AMM, COLOBREATHE fait l'objet d'un plan de gestion de risque (PGR) avec un suivi post-commercialisation.

Thèmes du PGR		Action proposée
<b>Risques importants identifiés</b>	Toux	Les signalements seront suivis de près dans une étude post-autorisation et dans une surveillance post-commercialisation et feront chacun l'objet d'un rapport spécial dans les futurs PSUR
	Dysgueusie	
	Dyspnée	
	Infection des voies respiratoires inférieures	
	Irritation de la gorge	
	Toux productive	
	Douleur à la poitrine	
	Respiration sifflante	
	Bronchospasme	
	Exacerbation d'une myasthénie grave	
<b>Risques potentiels importants</b>	Utilisation hors AMM	Les signalements seront suivis de près dans la surveillance post-commercialisation et feront l'objet d'un rapport indépendant dans les futurs PSUR
	Infection oropharyngée avec <i>Candida albicans</i> ou d'autres levures	
	Inhalation accidentelle de particules issues de la gélule	Les signalements seront suivis au cours de la surveillance post-commercialisation et feront l'objet d'un rapport indépendant dans les futurs PSUR. Du matériel pédagogique sera utilisé afin de minimiser la possibilité de ce type de risque.
	Ingestion accidentelle de la gélule	
	Sensibilisation accrue au colistiméthate due à la voie d'administration inhalée	Les signalements seront suivis de près dans la surveillance post-commercialisation et feront l'objet d'un rapport indépendant dans les futurs PSUR
	Néphrotoxicité	
	Hépatotoxicité	
	Neurotoxicité	
	Erreur de médicament	Les signalements seront suivis au cours de la surveillance post-commercialisation et feront l'objet d'un rapport indépendant dans les futurs PSUR. Du matériel pédagogique sera utilisé afin de minimiser la possibilité de ce type de risque.
	Nuisance envers le fœtus	Les signalements seront suivis de près dans la surveillance post-commercialisation et feront l'objet d'un rapport indépendant dans les futurs PSUR

Ce PGR inclut les études complémentaires suivantes, demandées par l'EMA :

- une étude, dont l'objectif est d'étudier l'absorption systémique de COLOBREATHE après son administration chez les patients atteints de mucoviscidose ayant une infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa* ;
- un registre observationnel (étude PASS) de surveillance post-marketing (étude de phase IV), avec un suivi de 24 mois, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance d'une exposition à long terme à COLOBREATHE en comparaison avec la colistine nébulisée chez des patients atteints de mucoviscidose ;
- Une étude comparative de phase IV, en simple aveugle, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de COLOBREATHE dans la prise en charge de la primo-colonisation chez les patients atteints de mucoviscidose.

## 9 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La prise en charge des patients atteints de mucoviscidose repose sur les recommandations émises en 2002 par l'ANAES et la SFP<sup>3</sup>.

La stratégie thérapeutique de prise en charge de l'infection pulmonaire chronique 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 *P. aeruginosa* 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 *P. aeruginosa* nécessite l'association d'antibiotiques bactéricides par voie IV (bêta-lactamine antipyocyanique + aminoside), suivie ou non d'un traitement antibiotique par voie inhalée. L'association d'antibiotiques *per os* (ciprofloxacine) et inhalés (colistine) est également proposée.

Dans l'infection chronique à *P. aeruginosa*, il importe de traiter les exacerbations le plus souvent par une bithérapie associant des antibiotiques IV (bêta-lactamine antipyocyanique + aminoside). Le choix des antibiotiques est fonction du dernier antibiogramme et des réponses thérapeutiques antérieures. En cas de souches multirésistantes, une trithérapie associant la bithérapie IV (bêta-lactamine antipyocyanique + aminoside) à un antibiotique *per os* (ciprofloxacine) 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 pulmonaire 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 indiquées. En pratique, la tobramycine est l'antibiotique inhalé le plus fréquemment utilisé dans cette indication.

Des signes même minimes d'aggravation clinique ou fonctionnelle respiratoire doivent faire recourir à une cure d'antibiotiques par voie 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 un antibiotique *per os* (ciprofloxacine) en intercure peut être envisagé.

### ► Conclusion

Les données disponibles suggèrent que l'efficacité de COLOBREATHE est non-inférieure à celle de la tobramycine sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur (TOBI), mais le niveau de la démonstration des preuves n'est pas optimal.

COLOBREATHE est une option thérapeutique, en alternative à l'usage de la colistine actuellement commercialisée sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur (COLIMYCINE 1 MUI). Aucune étude n'a comparé son efficacité à celle de COLIMYCINE 1 MUI.

La tolérance de COLOBREATHE semble moins bonne que celle de TOBI ou de COLIMYCINE 1 MUI, solutions pour inhalation par nébuliseur.

**Compte tenu du faible niveau de preuve de la démonstration de la non-infériorité de son efficacité par rapport à la tobramycine (TOBI), de l'absence de comparaison en termes d'efficacité avec la colistine sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur, et d'un profil de tolérance qui semble moins bon que celui de la tobramycine et de la colistine sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur, COLOBREATHE ne doit être utilisé qu'en seconde intention dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, lorsque les alternatives thérapeutiques ne peuvent être envisagées.**

## 10 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 10.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les infections chroniques à *P. 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 COLOBREATHE est considéré comme moyen, compte tenu du faible niveau de preuve de la démonstration de son efficacité et d'un profil de tolérance qui semble moins bon que celui de la tobramycine et de la colistine sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques à COLOBREATHE (autres antibiotiques administrés par voie inhalée).

#### ▶ 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 faible prévalence.

Dans l'indication concernée, le fardeau est faible compte tenu du nombre encore plus restreint de patients. Dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge globale de ces patients, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de COLOBREATHE 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, COLOBREATHE ne présente pas d'intérêt de santé publique.

- ▶ COLOBREATHE ne doit être utilisé qu'en seconde intention dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, lorsque les alternatives thérapeutiques ne peuvent être envisagées.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité COLOBREATHE 1 662 500 UI, poudre pour inhalation en gélule, est modéré dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de la spécialité COLOBREATHE 1 662 500 UI, poudre pour inhalation en gélule, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et à la posologie de l'AMM.**

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

## 10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, et en dépit de sa facilité d'administration comparée aux solutions pour inhalation par nébuliseur, la Commission considère que COLOBREATHE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus.

## 10.3 Population cible

La population cible de COLOBREATHE est constituée par les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus ayant une infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa*.

L'estimation de la population cible est réalisée à partir du bilan des données 2010 du registre français de la mucoviscidose, édité en mars 2012 par l'association Vaincre la Mucoviscidose et l'Institut National d'Études Démographiques (INED)<sup>7</sup>.

En 2010, le nombre de patients âgés de 6 ans et plus recensés dans le registre était d'environ 4 700. En considérant que le registre 2010 représente, comme dans le registre 2009, 90 % de la population atteinte de mucoviscidose en France, on estime à environ 5 200 le nombre de patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose en France. Le nombre de centres participant au registre n'a en effet pas évolué entre 2009 et 2010.

*P. aeruginosa* serait présent chez 42,9 % des patients ayant eu un examen cytbactériologique des crachats (ECBC) en 2010. On estime donc à environ 2 300 le nombre de patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose ayant une infection pulmonaire à *P. aeruginosa*.

Parmi les patients colonisés par *P. aeruginosa*, une colonisation chronique est observée chez environ 23,5 % de l'effectif total des patients atteints de mucoviscidose. Si l'on ne considère que les patients âgés de 6 ans et plus, la proportion de patients présentant une infection chronique à *P. aeruginosa* est de 27,2 %. On estime donc à environ 1 400 patients le nombre de patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose ayant une infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa*.

En pratique, parmi les patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose ayant une infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa*, le nombre de patients susceptibles de recevoir COLOBREATHE sera vraisemblablement restreint, compte tenu du pourcentage assez faible de patients particulièrement éligibles à ce traitement (formes cliniques à germes sensibles à la colistine, et lorsque les alternatives thérapeutiques ne peuvent être envisagées).

**Compte tenu de ces éléments, la population cible de COLOBREATHE est estimée à moins de 1 400 patients.**

## 11 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

► **Conditionnement** : Le conditionnement n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.

<sup>7</sup> Vaincre la Mucoviscidose et INED. Registre Français de la Mucoviscidose – Bilan des données 2010. Mars 2012.

## Résumé des recommandations du NICE concernant l'utilisation de COLOBREATHE et TOBI PODHALER<sup>4</sup>.

Colistimethate sodium and tobramycin dry powders for inhalation for treating pseudomonas lung infection in cystic fibrosis

NICE technology appraisal guidance 276

### 1 Guidance

**NOTE FOR IMPLEMENTATION:** NICE has been made aware that colistimethate sodium dry powder for inhalation is not available at the time of publication of this guidance. We are investigating the consequences for the funding direction for this part of the guidance. The guidance and implementation requirements for tobramycin dry powder for inhalation stand as indicated in [section 5](#) of the document.

- 1.1 Tobramycin dry powder for inhalation (DPI) is recommended as an option for treating chronic pulmonary infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis only if:
  - nebulised tobramycin is considered an appropriate treatment, that is, when colistimethate sodium is contraindicated, is not tolerated or has not produced an adequate clinical response and
  - the manufacturer provides tobramycin DPI with the discount agreed as part of the patient access scheme to primary, secondary and tertiary care in the NHS.
- 1.2 Colistimethate sodium DPI is recommended as an option for treating chronic pulmonary infection caused by *P. aeruginosa* in people with cystic fibrosis only if:
  - they would clinically benefit from continued colistimethate sodium but do not tolerate it in its nebulised form and thus tobramycin therapy would otherwise be considered and
  - the manufacturer provides colistimethate sodium DPI with the discount agreed as part of the patient access scheme to primary, secondary and tertiary care in the NHS.
- 1.3 People currently using tobramycin DPI or colistimethate sodium DPI that is not recommended according to 1.1 or 1.2 should be able to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop. For children and young people this decision should be made jointly by the clinician, the child or young person and their parents or carers.