

## SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

# COLOBREATHE (colistine), polymyxine par voie inhalée

## Traitement anti-pyocyanique de seconde intention chez les patients de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose

### L'essentiel

- ▶ COLOBREATHE a l'AMM à partir de 6 ans dans les infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) chez les patients atteints de mucoviscidose.
- ▶ En dépit de sa facilité d'administration comparée aux solutions pour inhalation par nébuliseur, il s'est montré non inférieur à TOBI en termes d'efficacité clinique et a été moins bien toléré que TOBI et COLIMYCINE 1 MUI.
- ▶ Il ne doit être utilisé qu'en seconde intention dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à PA, lorsque les alternatives thérapeutiques ne peuvent être envisagées.

### Stratégie thérapeutique

- La primo-colonisation à PA est traitée par l'association par voie IV d'une bêta-lactamine antipyocyanique et d'un aminoside, suivie ou non d'un antibiotique par voie inhalée. L'association d'antibiotiques *per os* (ciprofloxacine) et inhalés (colistine) est également proposée.
- Lorsque l'infection à PA est devenue chronique, les exacerbations sont traitées le plus souvent par bêta-lactamine antipyocyanique + aminoside par voie IV, associés en cas de souche multirésistante à un antibiotique *per os* (ciprofloxacine). Des signes, même minimes, d'aggravation clinique ou fonctionnelle respiratoire doivent faire recourir à une cure d'antibiotiques par voie IV
- Une antibiothérapie inhalée (tobramycine le plus souvent ou colistine) systématique programmée est proposée car elle a démontré son bénéfice. Son intérêt est de délivrer directement les antibiotiques au site de l'infection endobronchique et de diminuer leur absorption systémique, donc leur toxicité.  
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.

- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

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

### Données cliniques

Une étude de non-infériorité a comparé, pendant 24 semaines, la colistine en poudre pour inhalation (COLOBREATHE) à la tobramycine en solution pour inhalation (TOBI), dans des infections pulmonaires chroniques à PA chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus. Les patients étaient pré-traités par TOBI (absence de patient naïf de tout traitement) et ceux dont l'infection était sévère (exacerbation respiratoire aiguë) n'ont pas été inclus.

COLOBREATHE a été administré en continu (une gélule de 1 662 500 UI, 2 fois/jour) et TOBI de façon intermittente (une inhalation de 300 mg, 2 fois/jour pendant 4 semaines, puis abstinence thérapeutique pendant 4 semaines, soit trois cycles).

- Le critère principal de jugement était la modification relative de la valeur du VEMS entre la valeur initiale et la valeur prédictive à la semaine 24. La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les deux groupes devait être > -3,0 % afin de valider la non-infériorité.

Plusieurs analyses statistiques prévues au protocole (analyse de covariance, analyse non-paramétrique), ont été réalisées sur ce critère, sans priorisation. Le niveau de preuve de la démonstration de la non-infériorité est faible.

- Par rapport à TOBI, il a été observé avec COLOBREATHE (les patients ayant été pré-traités par TOBI) une augmentation :
  - du pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable sévère (25,7 *versus* 6,7 %) ;
  - des arrêts de traitement pour événement indésirable (11,8 *versus* 2,6 %) ;
  - des toux, dysgueusies et irritations de la gorge.
- Aucune étude n'a comparé COLOBREATHE à la colistine solution pour inhalation par nébuliseur (COLIMYCINE 1 MUI), qui représente la principale alternative thérapeutique.

## Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par COLOBREATHE est modéré.
- 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 de transparence 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.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

---

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

