

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 octobre 2013

CAYSTON 75 mg, poudre et solvant pour solution pour inhalation

B/84 flacons + 88 ampoules de solvant + 1 nébuliseur ALTERA (CIP : 34009 375 151 1 5)

Laboratoire GILEAD SCIENCES

DCI	Aztréonam lysine
Code ATC (2013)	J01DF01 (Antibactériens à usage systémique, Monobactams)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement des infections pulmonaires chroniques dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de <u>6 à 17 ans</u> »

SMR	Important
ASMR	<p>En l'absence de données démontrant une supériorité par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents (TOBI et COLIMYCINE), la Commission considère que CAYSTON n'apporte <u>pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante)</u> dans le « traitement des infections pulmonaires chroniques dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 17 ans ».</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>CAYSTON, seule bêtalactamine par voie nébulisée, est un traitement de première intention des infections pulmonaires chroniques dues à <i>P. aeruginosa</i> chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 17 ans en alternative aux autres antibiotiques utilisés par voie inhalée dans le cadre d'un traitement systématique programmé de l'infection bronchique chronique à <i>P. aeruginosa</i>. Il représente un moyen thérapeutique supplémentaire, notamment chez les patients prétraités par la tobramycine en inhalation (TOBI). La nécessité de 3 aérosols par jour pourrait limiter l'adhésion de l'enfant au traitement. Les données étayant la durabilité du bénéfice observé à court terme, sur les cycles de traitement ultérieurs, sont limitées et le risque d'émergence de résistances est à surveiller.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 21 septembre 2009 Extension d'indication : 23 juillet 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière semestrielle Médicament orphelin

Classement ATC	2013	
	J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
	J01	Antibactériens à usage systémique
	J01D	Autres bêta-lactamines
	J01DF	Monobactam
	J01DF01	Aztréonam

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription d'une extension d'indication de la spécialité CAYSTON 75 mg, poudre et solvant pour solution pour inhalation, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

CAYSTON a été initialement inscrit dans le « traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 18 ans et plus » sur les listes sécurité sociale et collectivités, par arrêtés du 15 mars 2013 (JO du 22 mars 2013).

L'extension d'indication concerne le « traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les **patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 17 ans** ».

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« CAYSTON est indiqué dans le traitement 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. »

04 POSOLOGIE

« Les patients doivent utiliser un bronchodilatateur avant chaque prise de CAYSTON. Les bronchodilatateurs à action rapide peuvent être pris entre 15 minutes et 4 heures avant l'administration de chaque prise de CAYSTON et les bronchodilatateurs de longue durée d'action, entre 30 minutes et 12 heures avant.

Pour les patients prenant plusieurs traitements par inhalation, il est recommandé d'observer l'ordre d'administration suivant :

1. bronchodilatateur
2. mucolytiques
3. et en dernier, CAYSTON.

Adultes

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. CAYSTON peut être pris en cycles répétés de 28 jours de traitement suivis chacun de 28 jours sans traitement.

Population pédiatrique

CAYSTON est indiqué chez les enfants âgés de 6 ans et plus. Dans les études cliniques conduites avec CAYSTON, les patients de moins de 6 ans ont été exclus. La sécurité et l'efficacité de CAYSTON chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies. La posologie chez les enfants âgés de 6 ans et plus est la même que chez les adultes. Elle ne dépend pas du poids corporel et n'est pas ajustée en fonction de l'âge. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La mucoviscidose est une maladie rare, pour laquelle il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif. Elle 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, mais est plus faible chez les enfants. 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^{1,2,3}.

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

Comme chez l'adulte, la spécialité CAYSTON 75 mg, poudre et solvant pour solution pour inhalation, pourrait représenter une nouvelle option thérapeutique en alternative à l'usage des autres antibiotiques utilisés par voie inhalée chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 17 ans.

¹ Encyclopédie Orphanet. Mucoviscidose. Avril 2006. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=586

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

³ 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.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents sont l'ensemble des antibiotiques de spectre d'activité antimicrobienne identique ou voisin à celui de CAYSTON, indiqués et/ou recommandés dans le traitement des infections pulmonaires à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 17 ans³.

06.1 Antibiotiques administrés par voie inhalée

NOM Laboratoire	DCI	Posologie	Dernier avis CT	SMR	ASMR
COLIMYCINE 1 MUI poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur SANOFI	Colistine	1 à 6 MUI/jour en 1 à 3 prises	19/12/2012	Important	Sans objet
COLOBREATHE 1 662 500 UI poudre pour inhalation en gélule FOREST	Colistine	1 662 500 UI 2 fois/jour	24/07/2013	Modéré	Niveau V
TOBI 300 mg/5 ml solution pour inhalation par nébuliseur NOVARTIS	Tobramycine	300 mg 2 fois/jour	20/07/2011	Important	Sans objet
TOBI PODHALER 28 mg poudre pour inhalation en gélule NOVARTIS	Tobramycine	112 mg 2 fois/jour	30/11/2011	Important	Niveau V

N.B. : COLOBREATHE et TOBI PODHALER 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 âgés de 6 à 17 ans, au même titre que COLIMYCINE et TOBI.

06.2 Antibiotiques administrés par voie orale

DCI	Posologie	Nombre de prises /jour	Population concernée par l'AMM
Ciprofloxacine	40 mg/kg/j (enfant) 1 à 1,5 g/j (adulte) Maxi. 1 500 mg/j (enfant et adulte)	2	adulte et enfant > 5 ans
Azithromycine	250 à 500 mg/j	1	adulte (hors AMM chez l'enfant)

06.3 Antibiotiques administrés par voie intraveineuse

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

Conclusion :

Les comparateurs les plus pertinents sont les autres antibiotiques administrés par voie inhalée : tobramycine (TOBI) et colistine (COLYMICINE).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

CAYSTON est pris en charge dans plusieurs pays européens dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 18 ans et plus (population adulte).

Pays	Date de début de prise en charge	Conditions particulières
Allemagne	2009 (population adulte)	Aucune
Royaume-Uni	2009 (population adulte)	Aucune
Espagne	2010 (population adulte)	Aucune
Italie	2012 (population adulte)	Réserve hospitalière
France	2013 (population adulte)	Aucune

Aucune information n'est disponible concernant la prise en charge de CAYSTON dans la population pédiatrique de ces différents pays.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Dans son avis initial sur CAYSTON (population adulte), les conclusions de la Commission ont été les suivantes :

Date de l'avis	15 février 2012 (inscription Sécurité Sociale et Collectivités)
Indication	« traitement des infections pulmonaires chroniques dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 18 ans et plus »
SMR	SMR important
ASMR	ASMR V

09 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier clinique s'appuie principalement sur les trois études de phase III incluses dans le programme de développement clinique de CAYSTON et déjà présentées dans l'avis initial de la Commission de la transparence (avis du 15 février 2012) concernant la demande d'inscription chez l'adulte :

- deux études comparatives *versus* placebo
 - **étude CP-AI-005**⁴ évaluant l'efficacité et la tolérance de CAYSTON à la dose de 75 mg, 2 ou 3 fois par jour sur un cycle de traitement de 28 jours chez 211 patients (dont 46 enfants, soit 21,8% de la population de l'étude) pré-traités par tobramycine en solution pour inhalation (TOBI) pendant 28 jours.
 - **étude CP-AI-007**⁵ évaluant l'efficacité et la tolérance de CAYSTON à la dose de 75 mg, 3 fois par jour sur un cycle de traitement de 28 jours chez 164 patients (dont 37 enfants, soit 22,6% de la population de l'étude).
- une étude comparative *versus* tobramycine en solution pour inhalation (TOBI)
 - **étude GS-US-205-0110**⁶ : évaluant l'efficacité et la tolérance de CAYSTON à la dose de 75 mg 3 fois par jour *versus* TOBI à la dose de 300 mg 2 fois par jour, sur 3 cycles de 28 jours de traitement chez 268 patients (dont 59 enfants, soit 22,0% de la population de l'étude).

L'extension d'indication en pédiatrie (patients âgés de 6 à 17 ans) a été obtenue sur la base d'une analyse (prévue au protocole) des résultats de la sous-population pédiatrique incluse dans ces études.

Par conséquent, après un rappel des résultats obtenus dans l'analyse principale, les résultats des analyses en sous-groupes chez les patients pédiatriques (population correspondant à l'extension d'indication) seront détaillés à titre indicatif.

09.1 Efficacité

Rappel des conclusions de la Commission de la transparence sur ces études (avis de la CT du 15 février 2012)

« 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 (92 *versus* 71 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] ; p=0,0005).

Dans ces deux études, l'évolution à J28 de la fonction pulmonaire et de la concentration de PA

⁴ McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, *et al.* Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(9):921-8.

⁵ Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, *et al.* Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway pseudomonas in cystic fibrosis. *Chest.* 2009;135(5):1223-32.

⁶ Assael BM, Pressler T, Bilton D, *et al.* Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: A comparative efficacy trial. *J Cyst Fibros.* 2012 Sep 14. pii: S1569-1993(12)00136-1. [Epub ahead of print].

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 \geq 6 ans et 209 adultes) atteints de mucoviscidose. Les critères d'inclusion étaient notamment un VEMS \leq 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. »

Données d'efficacité de la sous-population pédiatrique

Un total de 142 patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans avec un VEMS \leq 75 % de la valeur théorique a reçu CAYSTON dans les 3 études cliniques de phase III. Dans ces études, les résultats dans la sous-population pédiatrique ont été du même ordre que ceux décrits dans la population adulte. Les principaux résultats issus de l'analyse en sous-groupe de ces études sont présentés ci-après à titre indicatif.

Études comparatives CAYSTON *versus* placebo

Étude	CP-AI-005 ⁴
Critère principal	Délai médian jusqu'au recours aux antibiotiques IV ou inhalés
Population totale (n=211)	CAYSTON = 92 jours <i>versus</i> placebo = 71 jours ; $p=0,007$
Sous-population 6-12 ans (n=10)	CAYSTON = 92 jours <i>versus</i> placebo = non évaluable
Sous-population 13-17 ans (n=36)	CAYSTON = non évaluable <i>versus</i> placebo = 71 jours

Étude	CP-AI-007 ⁵
Critère principal	Variation du score de symptômes respiratoires (score CFQ-R)
Population totale (n=164)	CAYSTON = +7,08 <i>versus</i> placebo = -2.63 ; $p=0,0005$
Sous-population 6-17 ans (n=37)	CAYSTON = +12,73 <i>versus</i> placebo = -6,19 ; $p=0,0006$

Étude comparative CAYSTON versus tobramycine inhalée (TOBI)

Étude	GS-US-205-0110⁶
Critère de non-infériorité	Variation du VEMS sur 1 cycle de traitement (population PP)
Population totale (n=268)	CAYSTON = +8,60% versus TOBI = +0,75% Différence = 7,86% / IC _{95%} =[-3,84 ; 11,88] (non-infériorité atteinte)
Sous-population 6-17 ans (n=59)	CAYSTON = +9,08% versus TOBI = +2,80% Différence = 6,28% / IC_{95%}=[-1,20 ; +13,76] (non-infériorité atteinte)
Critère de supériorité	Variation du VEMS sur 3 cycles de traitement (population ITT)
Population totale (n=268)	CAYSTON = +2,05% vs TOBI = -0,66% Différence = 2,70% ; p=0,002
Sous-population 6-17 ans (n=59)	CAYSTON = +2,23% vs TOBI = +0,10% Différence = 2,14 (NS)

09.2 Tolérance/Effets indésirables

Les données de tolérance reposent, d'une part, sur les trois études de phase III présentées dans le chapitre « 9.1 Efficacité » (**CP-AI-005**, **CP-AI-007** et **GS-US-205-0110**) et d'autre part, sur les trois études suivantes :

- une étude de phase II, contrôlée *versus* placebo :
 - **étude CP-AI-003⁷** évaluant l'efficacité et la tolérance de CAYSTON à la dose de 75 mg, 2 fois par jour ou à la dose de 225 mg 2 fois par jour, sur un cycle de traitement de 14 jours chez 105 patients (dont 21 enfants traités par CAYSTON, soit 20,0% de la population de l'étude).
- une étude de phase III, non comparative :
 - **étude CP-AI-006⁸** évaluant l'efficacité et la tolérance de CAYSTON à la dose de 75 mg, 2 fois par jour ou 3 fois par jour, sur des cycles de traitement de 28 jours (jusqu'à 9 cycles de traitement, avec une fenêtre thérapeutique de 28 jours entre chaque cycle) chez 274 patients (dont 55 enfants traités par CAYSTON, soit 20,0% de la population de l'étude).
- une étude de phase III, contrôlée *versus* placebo :
 - **étude GS-US-205-0117⁹** évaluant l'efficacité et la tolérance de CAYSTON à la dose de 75 mg 3 fois par jour, sur un cycle de traitement de 28 jours chez 157 patients (dont 89 enfants traités par CAYSTON, soit 56,7% de la population de l'étude).

Données issues des études cliniques

Dans les trois études de phase II et III comparatives *versus* placebo (**CP-AI-003**, **CP-AI-005** et **CP-AI-007**), l'incidence des événements indésirables (EI) a été comparable entre les populations pédiatrique et adulte ; les EI les plus fréquents ayant été : toux (59% des patients pédiatriques *versus* 49% des patients adultes), toux productive (25% *versus* 27%), congestion nasale (18% *versus* 14%), fièvre (18% *versus* 8%) et douleur oropharyngée (16% *versus* 11%). Dans les trois autres études de phase III (**GS-US-205-0110**, **CP-AI-006** et **GS-US-205-0117**), l'incidence des EI a également été comparable entre les populations pédiatrique et adulte.

⁷ Gibson RL, Retsch-Bogart G, Montgomery B, *et al.* Aztreonam for Inhalation (AI) in Patients With Cystic Fibrosis & P. Aeruginosa Infection. [Not published].

⁸ Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, *et al.* An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(11):1121-34.

⁹ Wainwright CE, Quittner AL, Geller DE, *et al.* Aztreonam for inhalation solution (AZLI) in patients with cystic fibrosis, mild lung impairment, and P. aeruginosa. *J Cyst Fibros.* 2011;10(4):234-42.

Dans les trois études de phase II et III comparatives *versus* placebo (**CP-AI-003**, **CP-AI-005** et **CP-AI-007**), la fréquence des EI graves (EIG) a été de 11% (population pédiatrique) *versus* 7% (population adulte) ; la plupart des EIG ayant été des exacerbations pulmonaires. Dans une autre étude de phase III comparative *versus* tobramycine en solution pour inhalation (TOBI) (**GS-US-205-0110**), la fréquence des EIG a été de 43% (population pédiatrique) *versus* 28% (population adulte) dans le groupe CAYSTON et de 26% (population pédiatrique) *versus* 36% (population adulte) dans le groupe TOBI. La plupart des EIG ont été des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux. Dans une étude de phase III (**CP-AI-006**), la fréquence des EIG a été de 51% (population pédiatrique) *versus* 38% (population adulte).

Dans une étude de phase III (**CP-AI-006**), une fièvre a été plus fréquemment observée chez les patients pédiatriques que chez les adultes (55% *versus* 43%).

Dans une étude de phase III (**GS-US-205-0110**), une hémoptysie a été plus fréquemment observée chez les patients âgés de 13 à 17 ans dans le groupe CAYSTON que dans le groupe TOBI (21,4% [5 patients] *versus* 3,2% [1 patient]).

Dans l'ensemble des études de phase III (**CP-AI-005**, **CP-AI-006**, **CP-AI-007**, **GS-US-205-0110** et **GS-US-205-0117**), un développement de résistance à l'aztréonam a été observé dans la population totale (adultes et enfants) : une diminution transitoire de la susceptibilité des souches de *P. aeruginosa* à l'aztréonam (augmentation des CMI₅₀ et/ou CMI₉₀ jusqu'à 4 fois les valeurs observées à l'inclusion) qui a généralement été réversible 2 semaines après l'arrêt du traitement.

Synthèse de la tolérance dans la population pédiatrique (selon le RCP)

Concernant la population de tolérance :

« Un total de 137 patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans avec un VEMS prédit ≤ 75 % de la valeur théorique a reçu CAYSTON dans des études cliniques de phase 2 et de phase 3 (6-12 ans, n = 35 ; 13-17 ans, n = 102). »

(note : les données issues des études cliniques de phase III n'ont pas toutes été intégrées au RCP).

Concernant la fièvre :

« Dans les études contrôlées *versus* placebo de phase 2 et de phase 3 de CAYSTON, une fièvre a été observée avec une incidence plus élevée chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans (18 %) que chez les adultes (8 %). »

Concernant l'hémoptysie :

« L'inhalation de solutions nébulisées peut provoquer une toux réflexe. L'utilisation de CAYSTON chez les patients pédiatriques atteints de mucoviscidose a été associée à une hémoptysie au cours des cycles de traitement et pourrait avoir aggravé des pathologies sous-jacentes. CAYSTON ne doit être administré chez les patients atteints de mucoviscidose avec une hémoptysie en cours que s'il est considéré que les bénéfices du traitement priment sur les risques de déclencher une nouvelle hémorragie. »

Concernant la résistance à l'aztréonam (non spécifique à la population pédiatrique) :

« La prolifération de *P. aeruginosa* résistant aux antibiotiques et la surinfection par d'autres agents pathogènes constituent des risques potentiels associés au traitement antibiotique. Le développement d'une résistance lors du traitement par l'aztréonam inhalé peut restreindre les alternatives thérapeutiques en cas d'exacerbations aiguës. Une réduction de la sensibilité de *P. aeruginosa* à l'aztréonam et à d'autres bêta-lactamines a été observée dans des études cliniques conduites avec CAYSTON. Dans une étude clinique de 24 semaines contrôlée évaluant CAYSTON *versus* un comparateur actif, des augmentations de la CMI₉₀ ont été observées pour tous les isolats de *P. aeruginosa*, ainsi que des augmentations du pourcentage de patients chez lesquels *P. aeruginosa* était résistant (CMI supérieure à la concentration critique par voie parentérale) à l'aztréonam, à au moins une bêta-lactamine et à l'ensemble des 6 bêta-lactamines testées. Cependant, la baisse de la sensibilité de *P. aeruginosa* n'était pas prédictive de l'efficacité clinique de CAYSTON lors de l'étude. »

09.3 Résumé & Discussion

Les données d'efficacité dans la population pédiatrique sont issues d'une analyse en sous-groupe des enfants inclus dans les 3 études cliniques de phase III incluses dans le programme de développement clinique de CAYSTON et déjà présentées dans l'avis initial de la Commission de la transparence (avis du 15 février 2012) concernant l'inscription chez l'adulte.

Dans ces 3 études comparatives dont 2 *versus* placebo et une ouverte *versus* tobramycine inhalée (TOBI) ont été inclus 142 patients âgés de 6 à 17 ans avec un VEMS compris entre 25% et 75% de la valeur théorique dont 83 ont reçu CAYSTON. Les résultats observés dans ce sous-groupe pédiatrique ont été du même ordre que ceux décrits dans la population adulte en termes de :

- délai médian avant qu'il soit nécessaire d'administrer d'autres antibiotiques plus long avec CAYSTON qu'avec placebo ;
- augmentation du VEMS plus importante avec CAYSTON qu'avec placebo ; la variation du VEMS sur 3 cycles de traitement n'a pas été statistiquement différente entre CAYSTON et TOBI chez les 59 enfants inclus ;
- amélioration des symptômes respiratoires (scores CFQ-R) plus importante avec CAYSTON qu'avec le placebo ;
- baisse de la densité de *P. aeruginosa* dans les expectorations.

L'ensemble de ces améliorations diminuent dans les 2 semaines suivant l'arrêt de CAYSTON.

Les données de tolérance dans la population pédiatrique sont issues de 5 études de phase III et une étude de phase II. Il n'a pas été mis en évidence de problème majeur de sécurité d'emploi. La fièvre a été plus fréquemment observée chez les enfants traités par CAYSTON que chez les adultes traités par CAYSTON. L'hémoptysie a été plus fréquemment observée chez les enfants traités par CAYSTON que chez ceux traités par tobramycine inhalée (TOBI). Les données sur la résistance à l'aztréonam sont communes aux populations adulte et pédiatrique.

Ces données suggèrent que les profils d'efficacité et de tolérance de CAYSTON observés dans la population pédiatrique sont comparables à ceux observés dans la population totale. Cependant, ces données sont très limitées et des incertitudes demeurent, notamment en ce qui concerne la persistance de l'efficacité du traitement et le risque de développement de résistance à l'aztréonam de *P. aeruginosa* à long terme.

La prise en charge des patients atteints de mucoviscidose repose sur les recommandations émises en 2002 par l'ANAES et la SFP³.

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 antipycyanique + aminoside), suivie ou non d'un traitement antibiotique par voie inhalée. L'association de ciprofloxacine *per os* et d'aérosols de 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 antipycyanique + 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 antipycyanique + 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.

Place de CAYSTON dans la stratégie thérapeutique :

CAYSTON, seule bêtalactamine par voie nébulisée, est un traitement de première intention des infections pulmonaires chroniques dues à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 17 ans en alternative aux autres antibiotiques utilisés par voie inhalée dans le cadre d'un traitement systématique programmé de l'infection bronchique chronique à *P. aeruginosa*. Il représente un moyen thérapeutique supplémentaire, notamment chez les patients prétraités par la tobramycine en inhalation (TOBI). La nécessité de 3 aérosols par jour pourrait limiter l'adhésion de l'enfant au traitement. Les données étayant la durabilité du bénéfice observé à court terme, sur les cycles de traitement ultérieurs, sont limitées et le risque d'émergence de résistances est à surveiller.

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

011.1 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 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 CAYSTON est important chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus.
- Il existe des alternatives thérapeutiques à CAYSTON chez les patients âgés de 6 ans et plus (autres antibiotiques administrés par voie inhalée).
- CAYSTON est un traitement de première intention chez les patients âgés de 6 ans et plus.

▸ 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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CAYSTON est important dans le « traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 17 ans » et à la posologie de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de la spécialité CAYSTON 75 mg, poudre et solvant pour solution pour inhalation, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le « traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 17 ans » et à la posologie de l'AMM.

▸ Taux de remboursement proposé : 65 %

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de données démontrant une supériorité par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents (TOBI et COLIMYCINE), la Commission considère que CAYSTON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le « traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 17 ans ».

011.3 Population cible

La population cible additionnelle de CAYSTON est constituée par les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 17 ans ayant une infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa*.

L'estimation de cette 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'INED (Institut National d'Études Démographiques)¹⁰.

En 2010, le nombre de patients atteints de mucoviscidose âgés de moins de 18 ans recensés dans le registre était de 3 040, dont environ 2/3 âgés de 6 à 17 ans, soit environ 2 050 patients. En considérant que le registre 2010 représente, comme dans le registre 2009, environ 90% de la population atteinte de mucoviscidose en France, on estime donc à environ 2 300 le nombre de patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 17 ans en France. Le nombre de centres participant au registre n'a en effet pas évolué entre 2009 et 2010.

P. aeruginosa est présent chez 42,9% de l'effectif total des patients atteints de mucoviscidose ayant eu un ECBC (examen cyto bactériologique des crachats) en 2010. Si l'on ne considère que les patients atteints de mucoviscidose âgés de 5 à 19 ans, la proportion de patients présentant une infection à *P. aeruginosa* est de 37,7%. On estime donc à environ 900 le nombre de patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 17 ans ayant une infection pulmonaire à *P. aeruginosa*.

Une colonisation chronique est observée chez 54,9% de l'effectif total des patients atteints de mucoviscidose colonisés par *P. aeruginosa*. Si l'on ne considère que les patients atteints de mucoviscidose âgés de 5 à 19 ans, la proportion de patients colonisés par *P. aeruginosa* présentant une infection chronique est de 37,0%. On estime donc à environ 350 patients le nombre de patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 17 ans ayant une infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa*.

Compte tenu de ces éléments, la population cible additionnelle de CAYSTON est estimée au maximum à 350 patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 17 ans.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements :** Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁰ Vaincre la Mucoviscidose et INED. Registre Français de la Mucoviscidose – Bilan des données 2010. Mars 2012.
HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique 15/15
Avis 2