

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

PROCYSBI (cystéamine), médicament du métabolisme

Maintien du progrès thérapeutique mineur par rapport à CYSTAGON dans le traitement de la cystinose néphropathique confirmée

L'essentiel

- ▶ PROCYSBI a l'AMM dans le traitement de la cystinose néphropathique confirmée.
- ▶ Il se présente sous forme de gélules gastro-résistantes à libération prolongée ne nécessitant qu'une prise toutes les 12 heures. Néanmoins, une meilleure observance de PROCYSBI par rapport à CYSTAGON (même principe actif mais à libération immédiate) ne peut être formellement établie.

Stratégie thérapeutique

- Dès le diagnostic posé, un traitement symptomatique non spécifique doit être instauré afin de compenser les effets du syndrome de Fanconi et les pertes en eau et en électrolytes. Les complications rénales et extra-rénales causées par l'accumulation de cystine dans l'ensemble des organes doivent être prises en charge afin d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients.
La cystéamine est actuellement le seul traitement spécifique disponible permettant de dépléter le contenu lysosomal en cystine. L'objectif thérapeutique est de maintenir un taux de cystine intraleucocytaire inférieur à 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine. Ce traitement doit être mis en route dès que le diagnostic de la maladie est porté, et doit être poursuivi indéfiniment à vie.
La cystéamine permet de retarder l'apparition de l'insuffisance rénale terminale d'autant plus que son instauration est précoce et l'observance est optimale.
- CYSTAGON, formulation à libération immédiate de cystéamine, est administré 4 fois par jour dont une prise nocturne. Les effets indésirables liés à la cystéamine (en particulier l'halitose) rendent difficiles la bonne observance au traitement.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
PROCYSBI, en diminuant la fréquence des prises par rapport à CYSTAGON, pourrait contribuer à améliorer l'observance au traitement et donc retarder l'évolution de la maladie, ainsi que la qualité de vie des patients.

Données cliniques

- **Données cliniques d'efficacité et de tolérance**
Pour rappel, PROCYSBI a démontré sa non-infériorité par rapport à CYSTAGON en termes de maintien du taux de cystine intra-leucocytaire dans une étude de phase III (RP103-03) ayant inclus 43 patients de plus de 6 ans atteints de cystinose néphropathique dont le taux de cystine intra-leucocytaire sous CYSTAGON était contrôlé et inférieur à 2,0 nmol d'hémicystine/mg de protéine.
Une étude de suivi a inclus 40 patients ayant terminé cette étude ainsi que 14 enfants de moins de 6 ans et 6 patients transplantés rénaux pour recevoir PROCYSBI sur une durée de 36 mois. Les résultats finaux à 3,75 ans suggèrent le maintien des taux de cystine intra-leucocytaire inférieurs à 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine chez 19 des 20 patients issus de l'étude RP103-03 et ayant été au terme de la phase de suivi. Ce taux a été atteint après 2 ans chez les 3 patients de 6 ans et moins pour lesquels des données étaient disponibles (sur les 13 inclus),
Une étude de phase IIIb ouverte au long cours (RP103-07) a été réalisée chez des patients âgés de 12 ans et plus, poursuivant leur traitement par CYSTAGON pendant 3 mois puis traités par PROCYSBI pendant 4 mois. L'analyse intermédiaire réalisée après 7 mois de suivi sur 19/40 patients inclus suggère une moindre variabilité des taux de cystine intra-leucocytaire après 3 mois de traitement par PROCYSBI qu'après 3 mois de traitement

par CYSTAGON : différence de 0,213 nmol. La pertinence clinique de ce résultat, notamment ses conséquences potentielles sur une diminution de morbidité, n'est pas connue.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : anorexie, léthargie, fièvre, vomissements, nausées, diarrhée.

■ **Données en vie réelle**

Une étude a évalué, en conditions réelles d'utilisation, l'impact de la cystinose et du traitement à base de cystéamine à libération immédiate sur la qualité de vie chez 19 patients.

Compte tenu de la méthodologie de cette étude et du très faible nombre de patients inclus par rapport au nombre prévu (19/130, 14,6%), aucune conclusion ne peut en être tirée.

Une étude ayant pour l'objectif d'évaluer notamment la relation entre l'observance au traitement par cystéamine à libération prolongée (PROCYSBI) et le taux de cystine intraleucocytaire chez 17 patients présentant une cystinose. Chez 16/17 patients traités par PROCYSBI, l'observance a été qualifiée de bonne (score 2) ou correcte (score 1). Chez 1/17 patient l'observance a été mauvaise. Chez 1/4 patients traités par CYSTAGON l'observance a été qualifiée de bonne à correcte et de mauvaise chez 3 patients. L'observance s'est avérée liée à des taux d'hémicystéine < 1 nmol d'hémicystéine/mg de protéines chez 8/17 patients traités par PROCYSBI. Chez 3/4 patients traités d'abord par CYSTAGON, le taux d'hémicystéine ont tous été inférieurs à 1 nmol d'hémicystéine/mg de protéines quelle que soit leur observance.

Une étude d'observance, réalisée à partir de données américaines, montrent que les taux d'observance ont été de 74,5% sous traitement par CYSTAGON et de 86,4% sous traitement par PROCYSBI, soit une différence de 11,9%, $p < 0,001$. Cette amélioration significative de l'observance avec PROCYSBI a été observée dans tous les groupes d'âge à l'exception des enfants de 0 à 9 ans : 86,1% versus 88,1%, différence 2%, non significatif.

Au total, 54,1% des patients traités par CYSTAGON et 77% des patients traités par PROCYSBI ont eu une observance $\geq 80\%$, $p < 0,001$.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription hospitalière

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par PROCYSBI reste important.
- Les données fournies par le laboratoire ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission. Ainsi, La Commission considère que PROCYSBI apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients atteints de cystinose néphropathique.
- Avis favorable au maintien de la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 19 octobre 2016 (CT-15276) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 collectivité.

** 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 »