



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 novembre 2011

TOBI PODHALER 28 mg, poudre pour inhalation en gélules
B/ 224 + 5 inhalateurs (CIP : 499 132-9)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Tobramycine

Code ATC : J01GB01 (aminosides)

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.
Renouvellement non restreint.

Date de l'AMM : 20/07/2011 (Procédure centralisée)

Il s'agit d'un médicament orphelin (décision EU/3/03/140 du 17 mars 2003).

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Tobramycine

1.2. Originalité

TOBI PODHALER permet de délivrer la tobramycine sous forme de poudre sèche via un inhalateur portable.

Actuellement les antibiotiques inhalés (tobramycine, colistine) sont administrés par nébulisation via des dispositifs nébuliseur + compresseur.

1.3. Indication

« Traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus, atteints de mucoviscidose.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

1.4. Posologie et mode d'administration

« La posologie de TOBI PODHALER est identique pour tous les patients dans la tranche d'âge approuvée, quel que soit leur âge ou leur poids. La posologie recommandée est de 112 mg de tobramycine (4 gélules de 28 mg), administrées deux fois par jour pendant 28 jours. TOBI PODHALER est pris en cycles alternés de 28 jours de traitement suivis de 28 jours sans traitement. Les deux doses (de 4 gélules chacune) doivent être inhalées à un intervalle le plus proche possible de 12 heures et cet intervalle ne doit pas être inférieur à 6 heures.

[...]

Le traitement par TOBI PODHALER doit être poursuivi de manière cyclique aussi longtemps que le médecin considère qu'il existe un bénéfice clinique du traitement par TOBI PODHALER pour le patient en tenant compte du fait qu'aucune donnée de tolérance à long terme n'est disponible pour TOBI PODHALER. En cas de détérioration clinique évidente de la fonction pulmonaire, un traitement anti-pseudomonal supplémentaire ou alternatif devra être envisagé.

Populations particulières

Sujets âgés (≥65 ans)

Les données disponibles dans cette population sont insuffisantes pour recommander ou non une adaptation posologique.

Patients présentant une insuffisance rénale

La tobramycine est principalement éliminée dans les urines sous forme inchangée et la fonction rénale devrait modifier l'exposition à la tobramycine. Les patients avec un taux de créatininémie de 2 mg/dl ou plus et un taux d'urée sanguine de 40 mg/dl ou plus n'ont pas été inclus dans les études cliniques et aucune donnée n'est disponible dans cette population pour recommander ou non une adaptation posologique de TOBI PODHALER. TOBI PODHALER devra être prescrit avec prudence chez les patients présentant des troubles connus ou suspectés de la fonction rénale.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été conduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La tobramycine n'étant pas métabolisée, l'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'effet sur l'exposition à la tobramycine.

Patients ayant eu une transplantation d'organe

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de TOBI PODHALER chez des patients ayant eu une transplantation d'organe. Il ne peut être recommandé ou non une adaptation posologique pour les patients ayant eu une transplantation d'organe.

Enfants de moins de 6 ans

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

Mode d'administration

TOBI PODHALER est administré par inhalation orale à l'aide de l'inhalateur PODHALER. Il ne doit être administré par aucune autre voie et au moyen d'aucun autre inhalateur.

Il convient d'aider les enfants qui débutent un traitement par TOBI PODHALER, notamment les enfants âgés de 10 ans ou de moins de 10 ans, et de continuer de les surveiller jusqu'à ce qu'ils soient capables d'utiliser seuls et correctement l'inhalateur PODHALER.

Les gélules de TOBI PODHALER ne doivent pas être avalées. Chaque gélule de TOBI PODHALER doit être inhalée avec deux manœuvres d'inspiration suivie d'apnée et doit être contrôlée afin de s'assurer qu'elle est vide.

Lorsque les patients reçoivent plusieurs médicaments inhalés différents et une kinésithérapie pulmonaire, il est recommandé que TOBI PODHALER soit administré en dernier lieu. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

J : Anti-infectieux généraux à usage systémique
 J01 : Anti-bactériens à usage systémique
 J01G : Aminocyclitol antibiotiques
 J01GB : Autres aminocyclitol antibiotiques
 J01GB01 : Tobramycine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il existe une autre présentation de tobramycine inhalée : TOBI 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

NB : postérieurement à ces recommandations, CAYSTON (aztréonam lysine sous forme inhalée) a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'indication «traitement des infections pulmonaires chroniques dues à Pseudomonas aeruginosa (PA) chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 18 ans et plus. ».

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

Nom	DCI	Posologie proposée	Nombre de prises / jour
TOBI 300 mg/5ml, solution pour inhalation par nébuliseur (si âge ≥ 6 ans)	tobramycine	600 mg/j	2
COLYMYCINE	(Colistine)	1 à 6 millions d'unités/j	1 à 3

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

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

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

A = Adulte

E= Enfant

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

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

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier clinique s'appuie sur deux études pivot de phase III, l'une versus placebo, et l'autre versus TOBI 300 mg/5ml, solution pour inhalation par nébulisation.

3.1. Etude versus placebo : étude C2301²

Etude multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance de TOBI PODHALER chez 102 patients atteints de mucoviscidose, âgés de 6 à 21 ans. Cette étude s'est déroulée sur 3 cycles (chacun constitué de 28 jours de traitement actif suivis de 28 jours sans traitement, soit 24 semaines au total) selon le schéma suivant :

- Cycle 1 : phase contrôlée, randomisée, double aveugle, évaluant TOBI PODHALER (4X28 mg 2/jour) versus placebo.
- Cycles 2 et 3 : phase de suivi en ouvert constituée de deux cycles successifs de traitement par TOBI PODHALER (4X28 mg 2/jour) et incluant tous les patients (randomisés initialement pour recevoir soit TOBI PODHALER soit le placebo lors du cycle 1).

Principaux critères d'inclusion :

- diagnostic confirmé de mucoviscidose
- âge compris entre 6 et 21 ans
- volume expiratoire maximum-seconde (VEMS) compris entre 25 et 80 % de la valeur théorique
- culture des expectorations positive à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) dans les 6 mois précédents ainsi qu'à la visite d'éligibilité.

Principaux critères de non-inclusion :

- antécédents d'infection avec culture positive des expectorations à *B. cepacia* durant les deux dernières années
- hémoptysie supérieure à 60 cc dans les 30 jours précédents
- utilisation d'antibiotiques inhalées anti-pseudomonas dans les 4 mois précédents
- utilisation d'antibiotiques systémiques anti-pseudomonas dans les 28 jours précédents
- initiation d'un traitement avec un macrolide dans les 28 jours précédents.

Traitement :

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit (cycle 1) :

- quatre gélules de TOBI PODHALER 28 mg, poudre pour inhalation 2 fois par jour
- quatre gélules de placebo inhalées 2 fois par jour

Puis tous les patients ont reçu 4 gélules de TOBI PODHALER 28 mg, poudre pour inhalation 2 fois par jour (cycles 2 et 3).

L'utilisation concomitante de mucolytiques, bronchodilatateurs, corticostéroïdes inhalés et macrolides débutés pendant l'étude était autorisée à doses stables. L'utilisation d'autres antibiotiques anti-pseudomonas systémiques était autorisée, si nécessaire, pour le traitement des exacerbations pulmonaires. L'utilisation d'autres antibiotiques inhalés anti-pseudomonas n'était, en revanche, pas autorisée.

² Konstan, M. W., et al. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: The EVOLVE trial. *Pediatric Pulmonology* 2011, 46: 230–238 (Article first published online: 20 OCT 2010).

Critère principal de jugement :

- variation du VEMS entre la valeur initiale et celle mesurée à J28 (fin du 1^{er} cycle).

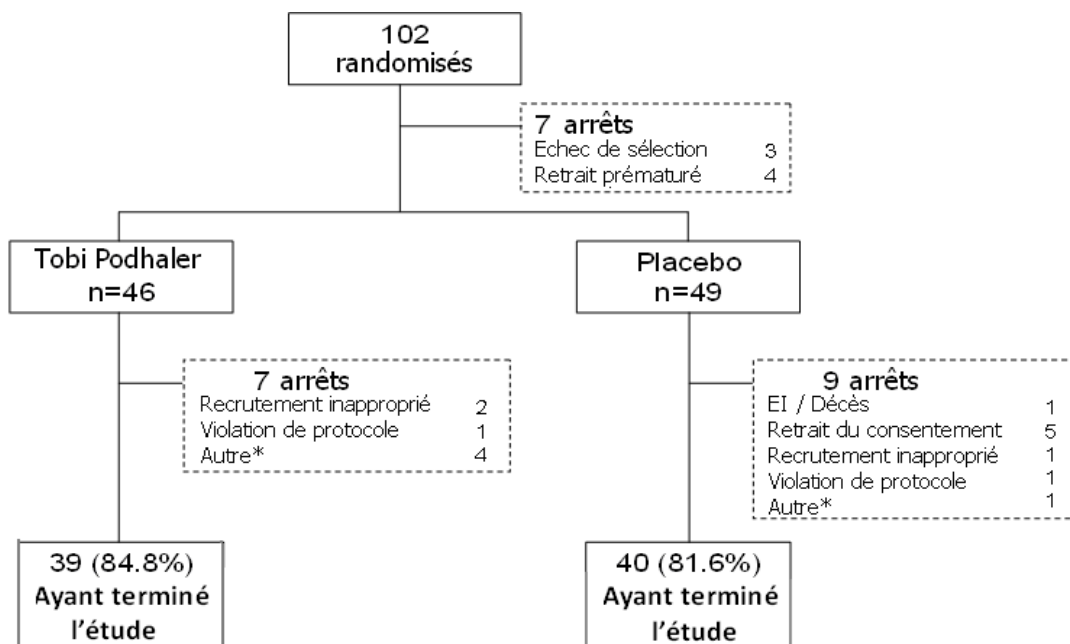
Critères de jugement secondaires :

- variations du VEMS entre la valeur initiale et celle mesurée à la fin des cycles 2 et 3
- variation de la concentration de *PA* dans les expectorations mesurée après chacune des périodes avec et sans traitement
- variation de la concentration minimale inhibitrice entre J0 et la fin du cycle 3
- recours à des antibiotiques anti-pseudomonas
- hospitalisation pour événement respiratoire

➤ Résultats

Les effectifs de la population de l'étude sont détaillés dans le tableau 1.

Tableau 1 : effectifs de la population de l'étude C2301



* Inclue déménagement, intolérance à l'inhalateur, non observance et auto-interruption.

L'âge moyen des patients était de 13 ans. La valeur moyenne du VEMS à l'inclusion était de 57 %. A l'inclusion, les caractéristiques démographiques des patients des deux groupes étaient comparables (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques des patients par groupes de traitement

	TOBI PODHALER N=46	Placebo N=49	Total N=95
Age (ans)			
Moyenne (écart-type)	13,4 (4,42)	13,2 (3,91)	13,3 (4,14)
Groupes d'âge - n (%)			
≥ 6 - < 13	21 (45,7 %)	24 (49,0 %)	45 (47,4 %)
≥ 13 - < 22	25 (54,3 %)	25 (51,0 %)	50 (52,6 %)
Sexe - n (%)			
Masculin	19 (41,3 %)	23 (46,9 %)	42 (44,2 %)
Féminin	27 (58,7 %)	26 (53,1 %)	53 (55,8 %)
Poids (kg)			
Moyenne (écart-type)	37,1 (14,68)	38,4 (12,45)	37,8 (13,52)
Taille (cm)			
Moyenne (écart-type)	146,1 (17,41)	147,7 (16,25)	146,9 (16,75)

Résultats sur le critère principal de jugement :

L'analyse de l'efficacité a été réalisée chez les patients randomisés dont les données étaient disponibles au moment de l'analyse (N=61/102).

Après un cycle, le VEMS moyen des patients du groupe TOBI PODHALER a été supérieur à celui du groupe placebo (Tableau 3).

Tableau 3 : variation du VEMS entre la valeur initiale et celle mesurée à la fin du 1^{er} cycle

	TOBI PODHALER N=29	Placebo N=32	Différence (ET)	IC_{95%} de la différence	Valeur de p
n	27	31			
Moyenne ¹	13,21	-0,57	13,79 ¹ (3,95)	(5,87 ; 21,70) ¹	0,0010 ¹
Moyenne des moindres carrés (MMC) ²	13,97	0,68	13,29 ² (3,98)	(5,31 ; 21,28) ²	0,0016 ²

¹ calculés par ANOVA intégrant le traitement dans le modèle.

² calculés par ANCOVA intégrant le traitement, la valeur initiale, l'âge et la région dans le modèle.

ET = Erreur-Type ; N = nombre de sujets ayant une valeur de VEMS initial et une valeur de VEMS au Jour 28.

L'analyse est uniquement fondée sur les données observées, aucune imputation n'ayant été réalisée pour les valeurs manquantes.

Résultats sur les critères secondaires de jugement :

Les variations du VEMS entre la valeur initiale et celle mesurée à la fin de chaque cycle (cycles 1, 2 et 3) sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Variations du VEMS entre la valeur initiale et celle mesurée à la fin de chaque cycle de traitement (1 à 3).

Variations du VEMS entre la valeur initiale et celle mesurée à J28 de chaque cycle de traitement	TOBI PODHALER N=29 valeur moyenne (écart-type)	PLACEBO N=32 valeur moyenne (écart-type)
1	13,2 (16,49)	-0,6 (13,61)
2	10,6 (16,84)	11,7 (25,17)
3	11,4 (17,37)	12,9 (28,86)

Une diminution de la concentration de *PA* (biotype-1 sec et biotype-2 mucoïde) dans les expectorations a été observée chez les patients traités par TOBI PODHALER pendant le cycle 1 par rapport au placebo : 1,91 versus 0,15 log₁₀ pour le biotype sec et 2,61 versus 0,43 log₁₀ pour le biotype mucoïde.

Durant les cycles 2 et 3, une diminution par rapport à la valeur initiale de la concentration de *PA* a été également observée. Une augmentation de la concentration de *PA* a été observée après chacune des périodes de 28 jours sans traitement, suivie d'une diminution après 28 jours de traitement actif.

Des souches de *PA* avec une CMI > 8 µg/mL ont été isolées avant la mise sous traitement et à la fin de l'étude. Le nombre de patients avec une CMI > 8 µg/mL était supérieur à la fin de l'étude (Tableau 5).

Tableau 5 : Variation du nombre de patients présentant une valeur de Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) élevée entre J0 et la fin du cycle 3

	TOBI PODHALER		Placebo	
	Nombre de patients avec données disponibles	Nombre de patients avec CMI > 8µg/mL	Nombre de patients avec données disponibles	Nombre de patients avec CMI > 8µg/mL
Type mucoïde				
Valeur initiale	33	3	40	1
Fin du Cycle 3	27	5	27	2
Type sec				
Valeur initiale	30	2	34	2
Fin du Cycle 3	14	4	10	3

Le pourcentage de patients ayant eu recours à des antibiotiques anti-pseudomonas durant le cycle 1 a été plus important dans le groupe placebo que dans le groupe TOBI PODHALER (32,7 % vs 19,6 %). La durée d'utilisation de ces antibiotiques a été plus longue dans le groupe placebo que dans le groupe TOBI PODHALER (31,1 jours vs 17,0 jours).

Au cours du cycle 1, aucun patient traité par TOBI PODHALER n'a été hospitalisé pour un événement respiratoire, alors que 6 patients du groupe placebo (12,2 %) l'ont été, avec une durée moyenne d'hospitalisation de 12,3 jours.

3.2. Etude versus comparateur actif : étude C2302³

Etude de phase III contrôlée, ouverte, ayant évalué la tolérance et l'efficacité de TOBI PODHALER poudre pour inhalation versus TOBI 300mg/5mL solution pour inhalation par nébuliseur sur 3 cycles (chacun constitué de 28 jours de traitement actif suivis de 28 jours sans traitement, soit 24 semaines au total) chez 553 patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 66 ans.

➤ Objectif

L'objectif principal était d'évaluer la tolérance de TOBI PODHALER (4X28 mg 2/jour) versus TOBI (5 ml d'une solution à 60 mg/ml x2/jour).

Les objectifs secondaires étaient de démontrer la non-infériorité (seuil delta = 6 %) de l'efficacité de TOBI PODHALER versus TOBI sur la variation du VEMS après 3 cycles de traitement ainsi que d'évaluer la satisfaction du traitement par le patient (Questionnaire de Satisfaction Thérapeutique pour les Médicaments, TSQM).

Ce questionnaire comprend 14 items regroupés en quatre domaines d'évaluation : "efficacité", "effets secondaires", "commodité" et "satisfaction globale". Ce questionnaire générique a été

³Michael W. Konstan *et al.* Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. Journal of Cystic Fibrosis 2011;10(1) :54-61.

validé⁴ mais ensuite modifié par Chiron (sponsor initial de l'étude) avec ajout de quatre questions et reformulations des instructions (modifications non validées).

➤ Méthodologie

Principaux critères d'inclusion :

- diagnostic confirmé de mucoviscidose
- âge minimum de 6 ans
- VEMS compris entre 25 et 75 % de la valeur théorique
- culture des expectorations positive à *PA* dans les 6 mois précédents ainsi qu'à la visite d'éligibilité

Principaux critères de non-inclusion :

- instauration d'un traitement chronique avec macrolide dans les 28 jours précédents
- antécédents d'infection avec culture des expectorations positive à *B. cepacia* durant les deux dernières années
- hémoptysie supérieure à 60 cc dans les 30 jours précédents
- utilisation d'antibiotiques inhalées ou systémiques anti-pseudomonas dans les 28 jours précédents

Traitement :

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit :

- 4 gélules de TOBI PODHALER 28 mg, poudre pour inhalation 2 fois par jour
- 5 ml de TOBI 60 mg/ml, solution pour inhalation par nébuliseur 2 fois par jour

L'utilisation concomitante de mucolytiques, bronchodilatateurs, corticostéroïdes inhalés et macrolides débutés pendant l'étude était autorisée à doses stables. L'utilisation d'autres antibiotiques systémiques anti-pseudomonas était autorisée, si nécessaire, pour le traitement des exacerbations pulmonaires. Les antibiotiques inhalés anti-pseudomonas autres que ceux utilisés dans l'étude n'étaient pas autorisés.

Critère principal de jugement :

- évaluation de la tolérance à J28 de TOBI PODHALER versus TOBI.

Critères secondaires, notamment :

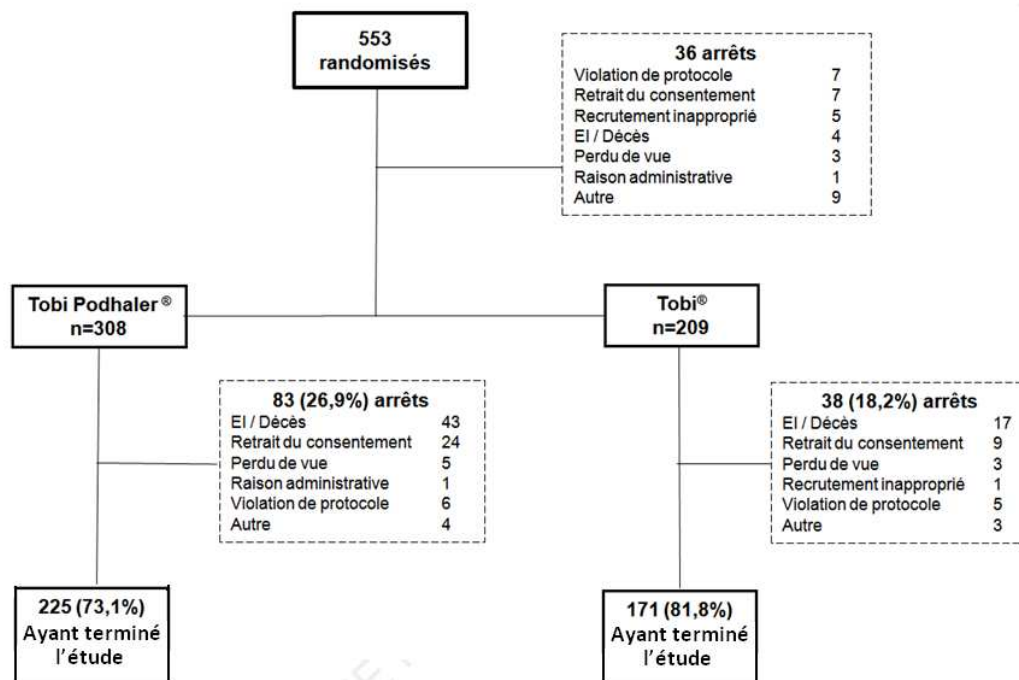
- variation du VEMS à la fin du 3^{ème} cycle par rapport à J1
- satisfaction vis-à-vis du traitement évaluée par le patient via le questionnaire « Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication » (TSQM)
- variation de la concentration de *PA* dans les expectorations mesurée à la fin du cycle 3
- recours à des antibiotiques anti-pseudomonas
- temps d'administration du traitement

⁴ Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. Health Qual Life Outcomes. 2004;2:12.

➤ Résultats

Les effectifs de la population de l'étude sont détaillés dans le tableau 6.

Tableau 6 : effectifs de la population de l'étude C2302



L'âge moyen des patients était de 26 ans (avec plus de 2/3 d'adultes). La valeur moyenne du VEMS à l'inclusion était de 53 %. La majorité des patients avaient été prétraités récemment par une antibiothérapie anti-pseudomonas et principalement par tobramycine (82 %, majoritairement par voie IV). Les caractéristiques démographiques des patients étaient comparables entre les deux groupes.

Résultats sur le critère principal de jugement :

Ces résultats sont présentés dans la partie « 3.3 Tolérance » de ce document.

Résultats sur les critères de jugement secondaires :

La non-infériorité de TOBI PODHALER par rapport à TOBI a été démontrée (seuil delta = 6 %) dans la population *Per Protocole* : différence de variation du VEMS entre les valeurs initiales et celles mesurées à la fin du traitement (cycle 3) (TOBI PODHALER – TOBI) de 1,2 %, avec des limites inférieures des intervalles de confiance unilatéraux de la différence égales à -1,02 (IC85 %) ; -1,54 (IC90 %) et -2,31 (IC95 %).

Les résultats de l'analyse ITT confortent la non-infériorité (Tableau 7).

Tableau 7 : variation du VEMS à la fin du 3^{ème} cycle par rapport à J1 versus TOBI (population ITT)

	TOBI PODHALER N=308	TOBI N=209	Différence (E.T.)	IC _{85%} unilatéral de la différence	IC _{95%} unilatéral de la différence
n	227	171			
MMC ¹	5,8	4,7	1,1 ¹ (1,75)	(-0,67 ; 2,96) ¹	(-1,74 ; 4,03) ¹
Moyenne ²	3,1	2,3	0,8 ² (1,92)	(-1,22 ; 2,77) ²	(-2,39 ; 3,94) ²

¹ calculés par ANCOVA intégrant le traitement, le VEMS théorique (%) initial, l'âge, l'utilisation chronique de macrolides et la région dans le modèle.

² calculés par ANOVA intégrant le traitement dans le modèle.

E.T. = Erreur-Type ; N = nombre de sujets ayant une valeur de VEMS initial et une valeur de VEMS au Jour 28 du Cycle 3.

L'analyse est uniquement basée sur les données observées, aucune imputation n'ayant été réalisée pour les valeurs manquantes.

L'amélioration du VEMS obtenue à la fin du 1^{er} cycle s'est maintenue au cours des cycles 2 et 3 dans les deux groupes de traitement (Tableau 8).

Tableau 8 : Variation du VEMS entre la valeur initiale et celle mesurée à la fin de chaque cycle (1 à 3) (valeur moyenne et écart-type) (Population « ITT »)

Variations du VEMS entre la valeur initiale et celle mesurée à J28 de chaque cycle de traitement		TOBI PODHALER N=308	TOBI N=209
1	Cycle 1 Jour 28	2,8 (19,64)	3,6 (14,33)
2	Cycle 2 Jour 28	2,3 (18,76)	4,3 (16,63)
3	Cycle 3 Jour 28	3,1 (19,92)	2,3 (17,57)

Une différence de réponse a été observée en fonction de l'âge. Après les 3 cycles de traitement, l'augmentation du VEMS par rapport à la valeur initiale a été :

- chez les patients âgés de moins de 20 ans : 11,3 % avec TOBI PODHALER versus 6,9 % avec TOBI solution pour inhalation par nébuliseur.
- chez les patients âgés de 20 ans et plus : 0,3 % versus 0,9 %.

Une diminution de la concentration de PA dans les expectorations a été observée pour les biotypes secs et mucoïdes dans les deux groupes à la fin de chaque cycle de traitement, suivie d'une augmentation pendant chaque période sans traitement.

Le pourcentage de patients ayant une augmentation de la CMI de la tobramycine contre PA (augmentation de la CMI ≥ 4 fois et CMI > 8 µg/mL) a été de 15,9 % dans le groupe TOBI PODHALER versus 9,0 % dans le groupe TOBI.

Le recours à un autre antibiotique anti-pseudomonas a été plus élevé dans le groupe TOBI PODHALER que dans le groupe TOBI (64,9 % vs 54,5 %) ; avec une durée d'utilisation de 30,9 jours versus 33,4 jours.

La satisfaction vis-à-vis du traitement a été mesurée via le Questionnaire de Satisfaction Thérapeutique pour les Médicaments (QSTM) complété par le patient. L'efficacité, les effets secondaires, la commodité et la satisfaction globale ont été évaluées aux semaines 5, 13 et 21. Les résultats de ce questionnaire ont montré qu'à chacune des visites, les scores étaient meilleurs dans le groupe TOBI PODHALER que dans le groupe TOBI dans trois domaines : « efficacité », « commodité » et « satisfaction globale ». Dans le groupe TOBI PODHALER, 76 % des patients ont été globalement satisfaits du produit contre 71 % dans le groupe TOBI. Pour la commodité d'utilisation, 83 % des patients du groupe TOBI PODHALER ont été satisfaits contre 58 % dans le groupe TOBI. Concernant le domaine « effets secondaires », aucune différence entre les deux groupes n'a été observée. Ceci n'est cependant pas en accord avec les taux globalement supérieurs d'événements indésirables

et d'arrêts de traitement dus à des événements indésirables observés dans le groupe TOBI PODHALER par rapport au groupe TOBI.

La durée moyenne d'administration dans le groupe TOBI PODHALER a été réduite d'environ 14 minutes par rapport à celle de TOBI (durée moyenne d'administration de TOBI PODHALER : 6 minutes ; durée moyenne d'administration de TOBI : 20 minutes).

3.3. Tolérance

Etude versus placebo :

Dans l'étude évaluant TOBI PODHALER versus placebo, les effets indésirables dont la fréquence rapportée a été plus élevée avec TOBI PODHALER qu'avec le placebo ont été des douleurs laryngopharyngées, une dysgueusie et une dysphonie.

Etude versus TOBI, tobramycine 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur :

La tolérance (objectif principal de cette étude) a été évaluée chez 308 patients ayant reçu au moins une dose de traitement par TOBI PODHALER et 209 patients ayant reçu au moins une dose de TOBI solution pour inhalation par nébulisation (Tableau 9).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les « troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux » (dyspnée, dysphonie, toux productive, toux, respiration sifflante, râles, gênes thoraciques, congestion nasale et bronchospasme) (79,9 % dans le groupe TOBI PODHALER versus 67,5 % dans le groupe TOBI) avec majoritairement la toux (41,4 % de l'ensemble des patients). La majorité des événements était considérée de sévérité faible à modéré et l'incidence des événements indésirables graves a été similaire dans les deux groupes.

Les effets indésirables ont été plus fréquents dans le groupe TOBI PODHALER que dans le groupe TOBI (51 % vers 20 % ; dont toux 25,3 % versus 4, 3%).

Les effets indésirables mentionnés dans le Tableau 10 sont listés par classe de systèmes d'organes selon MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Par ailleurs, la catégorie de fréquence correspondante est également fournie pour chaque effet indésirable selon la convention suivante : 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).

Tableau 9 : Quantification des événements et effets indésirables

Type d'événement	TOBI PODHALER N = 308	TOBI N = 209
Evénements indésirables, n (%)	278 (90,3)	176 (84,2)
Evénements indésirables graves, n (%)	85 (27,4)	61 (29,2)
Décès, n (%)*	3 (1,0)	0 (0,0)
Arrêts de traitement, n (%)	83 (26,9)	38 (18,2)
Arrêt de traitement dû à des événements indésirables, n (%)	46 (14,9)	17 (8,1)
Arrêt de traitement dû à des événements indésirables à type de toux, n (%)	12 (3,9)	2 (1,0)
Evénements indésirables considérés comme liés au traitement (%) :	157 (51,0)	42 (20,1)
Respiratoires, thoraciques et Médiastinaux** (%)	133 (43,2)	29 (13,9)
Toux	78 (25,3)	9 (4,3)

*Aucun des décès n'a été jugé par l'investigateur comme lié au traitement.

** dyspnée, dysphonie, toux productive, toux, respiration sifflante, râles, gênes thoraciques, congestion nasale et bronchospasme

Tableau 10 : Fréquences des effets indésirables basées sur les taux de notification de l'étude contrôlée versus comparateur actif (RCP)

Effets indésirables	Catégorie de fréquence
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Perte auditive	Fréquent
Acouphènes	Fréquent
Affections vasculaires	
Hémoptysie	Très fréquent
Epistaxis	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Dyspnée	Très fréquent
Dysphonie	Très fréquent
Toux productive	Très fréquent
Toux	Très fréquent
Respiration sifflante	Fréquent
Râles	Fréquent
Gêne thoracique	Fréquent
Congestion nasale	Fréquent
Bronchospasme	Fréquent
Affections gastro-intestinales	
Douleurs oropharyngées	Très fréquent
Vomissements	Fréquent
Diarrhées	Fréquent
Irritation pharyngée	Fréquent
Nausée	Fréquent
Dysgueusie	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Eruption cutanée	Fréquent
Affections musculo-squelettiques, osseux et systémiques	
Douleur thoracique musculo-squelettique	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fièvre	Très fréquent

3.4. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de TOBI PODHALER, poudre en gélules pour inhalation ont été évaluées dans deux études contrôlées de phase III ayant inclus un total de 655 patients (âge > 6 ans) atteints de mucoviscidose et ayant une infection à *PA* :

- une étude de supériorité ayant comparé l'efficacité de TOBI PODHALER (n=46) au placebo (n=49) après un cycle de traitement,
- une étude de tolérance et de non-infériorité pour l'efficacité ayant comparé TOBI PODHALER (n=308) à TOBI, tobramycine 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur (n=209) sur trois cycles de traitement.

Dans les deux études, TOBI PODHALER a été administré pendant 6 mois sur 3 cycles de traitement actif de 28 jours séparés de 28 jours sans traitement.

Dans l'étude versus placebo, TOBI PODHALER a été plus efficace que le placebo après le 1^{er} cycle de traitement (seul cycle contrôlé versus placebo et réalisé en double aveugle) en termes d'amélioration moyenne du VEMS par rapport à la valeur initiale : 13,97 versus 0,68 soit une différence de 13,29 ; IC95 % [5,31 ; 21,28]. Cette amélioration du VEMS s'est maintenue pendant les deux cycles de traitement suivants par TOBI PODHALER chez les patients initialement traités par TOBI PODHALER et une amélioration a été observée suivant les deux cycles de traitement par TOBI PODHALER chez ceux initialement traités par placebo.

La non-infériorité de TOBI PODHALER versus TOBI a été démontrée sur l'amélioration du VEMS après 3 cycles de traitement (critère secondaire de l'étude de tolérance). L'ampleur des améliorations du VEMS a été plus faible dans cette étude que dans l'étude versus placebo, en particulier chez les patients âgés de 20 ans et plus, mais ceci pourrait s'expliquer par l'exposition antérieure à la tobramycine ou à un autre antibiotique anti-pseudomonas.

La diminution de la concentration de *PA* dans les expectorations a été similaire dans les deux groupes. Cependant, le pourcentage de patients ayant une augmentation de la CMI de la tobramycine contre *PA* (CMI $\geq$ 4 fois et CMI > 8 µg/mL) a été plus élevé avec TOBI PODHALER qu'avec TOBI (15,9 % versus 9,0 %). De même le recours à un autre antibiotique anti-pseudomonas a été plus fréquent avec TOBI PODHALER qu'avec TOBI (64,9 % vs 54,5 %) ; avec une durée d'utilisation de 30,9 jours versus 33,4 jours.

Dans l'étude de tolérance, TOBI PODHALER a été globalement moins bien toléré que TOBI. Les événements indésirables ont été plus fréquents (79,9 % versus 67,5 %) en particulier ceux considérés comme liés au traitement (51 % versus 20 %) dont la toux (25,3 % versus 4,3 %), de même que les interruptions de traitement pour événement indésirable (14,9 % versus 8,1 %). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les troubles respiratoires (toux, toux productive, dyspnée, dysphonie, respiration sifflante, râles, gênes thoraciques, congestion nasale et bronchospasme) avec majoritairement la toux.

La satisfaction globale évaluée par le patient (critère secondaire de l'étude de tolérance) est en faveur de TOBI PODHALER (76 % versus 71 %), principalement en termes de commodité d'emploi (83 % versus 58 %), la durée moyenne d'administration étant réduite d'environ 14 minutes (6 versus 20 minutes) par rapport à celle de TOBI.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

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

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

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique

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

Dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge globale de ces patients, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de la spécialité TOBI PODHALER 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, la spécialité TOBI PODHALER ne présente pas d'intérêt de santé publique.

Le Service Médical Rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En dépit de sa facilité d'administration comparée aux nébuliseurs et compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que TOBI PODHALER n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus, atteints de mucoviscidose.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique⁵

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

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

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

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

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

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

⁵ Société Française de Pédiatrie, ANAES. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Conférence de consensus ; 2002 nov ; Paris, France.

situation.

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

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

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

Place de TOBI PODHALER dans la stratégie thérapeutique

TOBI PODHALER est un traitement de première intention des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les adultes et les enfants âgés 6 ans et plus atteints de mucoviscidose, en alternative aux autres antibiotiques utilisés par voie inhalée dans l'infection à *PA*.

4.4. Population cible

La population cible de TOBI PODHALER est définie par les patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose ayant une infection pulmonaire chronique à *PA*.

L'estimation de la population cible est faite à partir des données 2009 du registre français de la mucoviscidose⁶.

En 2009, le nombre de patients âgés de 6 ans et plus recensés dans le registre était d'environ 4 600. En considérant que le registre représente 90 % de la population atteinte de mucoviscidose en France, on estime à environ 5 100 le nombre de patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose en France.

Le *PA* serait présent chez 44,8 % des patients ayant eu un ECBC en 2009. On estime donc à environ 2 300 le nombre de patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose ayant une infection pulmonaire à *PA*.

Parmi les patients colonisés par *PA*, une colonisation chronique est observée dans 56,5 % des cas. En appliquant ce pourcentage à la population ci-dessus, ceci représenterait environ 1 300 patients.

Sur ces bases, la population cible peut être estimée à environ 1 300 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

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

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

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %

⁶ Vaincre La Mucoviscidose, Institut national d'études démographiques. Registre français de la mucoviscidose. Bilan des données 2009. INED, 2011.