

Haute Autorité de santé

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 mars 2005

TOBI 300 mg/5ml, solution pour inhalation par nébuliseur
Ampoule unidose, B/56

Laboratoires CHIRON France

Tobramycine

Liste I

Prescription Initiale Hospitalière de 6 mois. Renouvellement non restreint.

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 21 novembre 2000, 8 novembre 2004

Spécialités inscrites sur la liste sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (JO du 04.05.2001)

Motifs de la demande : Inscription Sécurité Sociale suite au reclassement des conditions de prescriptions et de délivrance de la spécialité en application du décret de rétrocession du 15 juin 2004.

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Tobramycine

1.2. Originalité

Seul aminoside indiqué dans le traitement d'entretien des infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* et de forme galénique spécifiquement adaptée à une administration par voie inhalée.

1.3. Indications

Traitement au long cours des infections pulmonaires chroniques dues à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus.

1.4. Posologie

TOBI s'administre par inhalation et non par voie parentérale.

La dose recommandée chez l'adulte et l'enfant est d'une ampoule deux fois par jour pendant 28 jours. L'intervalle entre les doses doit être le plus proche possible de 12 heures et ne pas être inférieur à 6 heures. Après 28 jours de traitement, le patient doit l'interrompre pendant les 28 jours suivants. Des cycles de 28 jours de traitement actif suivis de 28 jours sans traitement seront maintenus.

Le dosage n'a pas à être ajusté en fonction du poids. Tous les patients reçoivent une ampoule de TOBI (300 mg de tobramycine) deux fois par jour.

Les essais cliniques contrôlés, réalisés sur une période de 6 mois, ont montré que l'amélioration de la fonction pulmonaire est maintenue au-dessus de l'état de base pendant les périodes de 28 jours sans traitement.

La tolérance et l'efficacité ont été évaluées au cours d'essais contrôlés ouverts pendant une période de 96 semaines (12 cycles), elles n'ont cependant pas été étudiées chez les patients âgés de moins de 6 ans, les patients ayant un volume expiratoire maximum-seconde (VEMS) inférieur à 25% ou supérieur à 75%, ou les patients infectés par *Burkholderia cepacia*.

Le traitement doit être débuté par un médecin expérimenté dans le domaine de la mucoviscidose. Le traitement par TOBI doit être poursuivi de manière cyclique aussi longtemps que le médecin considère qu'il existe un bénéfice clinique pour le patient. En cas de détérioration évidente de la fonction pulmonaire, on envisagera un traitement anti-pyocyanique additionnel. Les essais cliniques ont montré qu'une résistance *in vitro* à la tobramycine ne signifiait pas une absence de bénéfice clinique.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2004)

J	:	Anti-infectieux généraux à usage systémique
01	:	Anti-bactériens à usage systémique
G	:	Aminosides antibactériens
B	:	Autres aminosides
01	:	Tobramycine

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Antibiotique anti-pyocyanique administrable par voie inhalée :

Colistine - COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur (AMM 16.11.2004)

Traitement des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la colistine chez les patients atteints de mucoviscidose, notamment :

- traitement précoce de la primocolonisation à *Pseudomonas aeruginosa* en relais d'une cure d'antibiotiques administrés par voie intra-veineuse;
- traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa*.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Etude pivot versus placebo

L'efficacité et la tolérance de la tobramycine inhalée ont été comparées à celles du placebo dans deux études randomisées, double-aveugle réalisées chez 520 patients atteints de mucoviscidose présentant une infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa*. Les patients, âgés de plus de 6 ans, avaient un volume expiratoire maximum-seconde (VEMS) compris entre 25% et 75% de la valeur théorique.

Le traitement par tobramycine inhalée (300 mg, 2 fois par jour) ou placebo, était administré par cycles comprenant 28 jours de traitement suivis de 28 jours sans traitement. La durée totale de l'étude était de 3 cycles, soit 24 semaines. La nébulisation était effectuée à l'aide d'un nébuliseur Pari LC Plus équipé d'un compresseur pneumatique Pulmo-Aide.

Soixante dix sept pour cent des patients recevaient un traitement concomitant par DNase recombinante.

Les critères principaux d'évaluation étaient la variation relative du VEMS exprimé en pourcentage du VEMS théorique et la variation de densité de *P. aeruginosa* dans les expectorations exprimée en $\log_{10}$ CFU (colony-forming units)/g, nombre de colonies par gramme d'expectoration, à la 20^{ème} semaine de suivi. Une analyse des données par classe d'âge a été effectuée (12 ans, 13 à 17 ans, 18 ans).

520 patients ont été inclus et ont reçu au moins une dose de traitement : tobramycine (n=258), placebo (n=262). 232 patients ont complété l'étude dans chaque groupe.

A l'inclusion, le VEMS moyen était de 50% dans le groupe tobramycine et de 51% dans le groupe placebo.

A la 20^{ème} semaine, une augmentation relative moyenne du VEMS de 10% dans le groupe tobramycine et une diminution de 2% dans le groupe placebo ont été observées ($p < 0,001$). L'augmentation du VEMS n'a pas différé du placebo dans le sous-groupe des patients de moins de 13 ans. La variation a été maximale (13,5% vs -8,95% sous placebo) dans le sous-groupe des patients âgés de 13 à 17 ans.

La densité de *P. aeruginosa* a diminué de 0,8 log₁₀ CFU/g dans le groupe tobramycine et a augmenté de 0,3 log₁₀ CFU/g dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Le pourcentage de patients porteurs d'une souche de *P. aeruginosa* dont la CMI était supérieure ou égale à 8 µg/mL est passé de 25% à 32% sous tobramycine et de 20% à 17% sous placebo. L'augmentation moyenne du VEMS a été de 8% chez les 58 patients traités par tobramycine.

37% des patients du groupe tobramycine et 45% des patients du groupe placebo ont été hospitalisés au moins une fois au cours de l'étude ; 39% des patients sous tobramycine et 52% des patients sous placebo ont reçu au moins une cure d'antibiothérapie antipseudomonale IV.

Les événements indésirables rapportés avec une fréquence plus élevée sous tobramycine que sous placebo ont été des acouphènes (3% vs 0%) et des altérations de la voix (13% vs 6,5%). Ces épisodes d'acouphènes ont été transitoires et n'ont pas augmenté au cours des cycles d'administration de tobramycine.

A l'issue de ces 24 semaines de traitement, 396 patients ont été inclus dans une phase de suivi sous traitement par tobramycine en aérosol selon le même schéma thérapeutique sur une période de 72 semaines supplémentaires. Les patients antérieurement sous placebo ont reçu de la tobramycine.

A la 92^{ème} semaine, l'augmentation relative moyenne du VEMS par rapport à l'état initial a été de 4,7% (n=127) chez les patients antérieurement sous tobramycine et de 2,9% (n=131) chez les patients antérieurement sous placebo. Ces augmentations relatives moyennes ont été observées dans le sous-groupe 6-12 ans (14,34% et 1,8%) et le sous-groupe 13-17 ans (12,6% et 16,9%).

Le pourcentage de patients porteurs d'une souche de *P. aeruginosa* dont la CMI est supérieure ou égale à 16 µg/mL (seuil de sensibilité admis pour une administration par voie IV) est passé de 10,7% à 36,8%. Dans le groupe des patients âgés de 13 à 17 ans, ce pourcentage est passé de 5 à 19%. Le pourcentage de patients porteurs d'une souche de *P. aeruginosa* dont la CMI est supérieure ou égale à 128 µg/mL est passé de 0,9% à 12,3%.

Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, William-Waren J : Efficacy and safety of chronic intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1999; 340:23-30.

Moss RB : Administration of Aerosolized Antibiotics in Cystic Fibrosis Patients. Chest 2001; 120:107S-113S.

3.2. Etude comparative tobramycine versus colistine

Une étude randomisée, réalisée chez des patients atteints de mucoviscidose et ayant une colonisation chronique à *P. aeruginosa* a comparé l'efficacité et la tolérance d'aérosols de tobramycine 300 mg x 2/j (administré à l'aide d'un nébuliseur Pari LC Plus couplé au compresseur CR50 Medic-Aid) à celles de colistine 80 mg x 2/j (administré à l'aide d'un nébuliseur Ventstream Medic-Aid couplé au compresseur CR50 Medic-Aid) sur une période de 4 semaines.

Le critère principal d'évaluation était la variation relative du VEMS (exprimé en % de la valeur théorique) à 4 semaines de traitement.

126 patients ont été randomisés. Les données de 115 patients ont été analysées : tobramycine (n=53), colistine (n=62). 82% des patients du groupe colistine avaient reçu de la colistine dans les 6 mois précédant l'étude ; 47% des patients du groupe tobramycine avaient reçu de la tobramycine.

Soixante huit pour cent des patients recevaient de la Dnase recombinante dans le groupe tobramycine, 45% dans le groupe colistine.

A l'inclusion, le VEMS moyen était de 55,4% dans le groupe tobramycine et de 59,4% dans le groupe colistine.

A la fin de la période de traitement, une augmentation relative moyenne du VEMS de 6,7% a été observée dans le groupe tobramycine ; l'augmentation a été de 0,37% dans le groupe colistine.

La variation moyenne de la densité de *P. aeruginosa* a été de $-0,86 \log_{10}$ CFU/g dans le groupe tobramycine et de $-0,60 \log_{10}$ CFU/g dans le groupe colistine.

Le pourcentage de patients porteurs d'une souche de *P. aeruginosa* de CMI à la tobramycine supérieure ou égale à 4 µg/mL est passé de 38% à 49% sous tobramycine et est resté inchangé (55%) sous colistine.

Le pourcentage de patients porteurs d'une souche de *P. aeruginosa* de CMI à la colistine supérieure ou égale à 4 µg/mL est passé de 27% à 16% sous tobramycine et est resté inchangé (34%) sous colistine.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : augmentation de la toux (9,4 sous tobramycine versus 17,7% sous colistine), augmentation des expectorations (11,3 vs 12,9%), dyspnée (9,4 vs 11,3) et pharyngite (13,2% vs 4,8%).

Hodson ME, Gallagher CG, Gowan JRW : A randomised trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. Resp. J. 20 (3) 658-664, 2002.

3.3. Données de pharmacovigilance

Entre le 1^{er} janvier 2000 et le 30 juin 2004, plus de 300 000 boîtes contenant chacune 56 ampoules soit 28 jours de traitement auraient été vendues.

139 notifications ont été rapportées. Parmi les 88 notifications spontanées, 51 événements ont été considérés comme graves. Parmi les 51 notifications rapportées au cours d'études cliniques, dix événements ont été considérés comme graves.

Les essais menés en ouvert et l'expérience post-commercialisation ont montré des pertes auditives observées chez des patients ayant bénéficié de traitements par aminosides intraveineux prolongés ou concomitants à TOBI.

3.4. Conclusion

L'étude de Ramsey et al., réalisée chez des patients ayant un VEMS initial compris entre 25% et 75% de la valeur théorique, a montré qu'un traitement intermittent de 24 semaines par tobramycine inhalée avait amélioré la fonction respiratoire, réduit le nombre d'hospitalisations et le nombre de cures d'antibiothérapie en perfusions intraveineuses.

Une amélioration moyenne du VEMS a persisté au cours des 72 semaines supplémentaires de suivi sous traitement ; cette amélioration du VEMS par rapport à l'état initial n'a été observée que dans les sous-groupes des patients âgés de moins de 18 ans.

L'étude de Hodson et al., réalisée sur 28 jours, a montré une moindre amélioration du VEMS sous colistine que sous tobramycine. Il faut noter que la posologie de colistine utilisée dans cette étude a été de 80 mg par jour soit environ 1 à 2 millions d'unités internationales par jour ; La posologie mentionnée dans le RCP de COLIMYCINE est de 1 à 6 millions d'unités internationales.

La proportion des patients ayant une ou plusieurs souches de *P aeruginosa* avec une CMI considérée comme limite pour une administration intra-veineuse a augmenté sous tobramycine. Il faut noter que l'administration par aérosols permet d'obtenir des concentrations très élevées de l'antibiotique dans l'expectoration.

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 la mucoviscidose.

L'antibiothérapie est un traitement symptomatique qui vise à ralentir la dégradation de la fonction respiratoire. En freinant la prolifération locale du *Pyocyanique*, cette spécialité permet d'espacer les exacerbations et de diminuer la fréquence des cures antibiotiques IV.

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

Il existe une alternative à cette spécialité.

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 la mesure où il n'existe pas de traitement curatif de la mucoviscidose, on peut considérer que le besoin thérapeutique est non couvert.

Dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge globale de ces patients, l'impact en termes de morbi-mortalité spécifiquement attribuable au contrôle des infections chroniques et en particulier à l'utilisation des traitements antibiotiques inhalés, est difficile à évaluer.

En conséquence, au vu des données disponibles, la spécialité TOBI présente un intérêt en santé publique. Cet intérêt est faible.

Le niveau de Service Médical Rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La Commission considère que l'apport thérapeutique de TOBI dans la prise en charge de l'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose reste important.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique¹

¹ Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Pneumologie et infectiologie, novembre 2002.

Le rôle de l'infection bronchopulmonaire dans la morbidité et la mortalité de la mucoviscidose est bien établi. Toutefois, la prise en charge de l'atteinte bronchopulmonaire doit s'intégrer 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 *Pseudomonas aeruginosa* constitue un tournant évolutif de la maladie respiratoire. A l'âge adulte, environ 70% des patients seraient porteurs de ce germe.

Le traitement d'une primo-colonisation à *P. aeruginosa* 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 *P. aeruginosa*, il importe de traiter les poussées de surinfection, le plus souvent par bithérapie associant une β -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 situation.

Le bénéfice de l'antibiothérapie inhalée en traitement systématique programmé de l'infection bronchique chronique à *P. aeruginosa* est confirmé. L'intérêt de ce traitement d'entretien est de délivrer directement les antibiotiques au site de l'infection endobronchique et de diminuer la toxicité en minimisant l'absorption systémique. La tobramycine ou la colistine par voie inhalée est utilisée.

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.

4.4. Population cible

En France, la population des patients atteints de mucoviscidose est estimée à environ 5000 patients.

En 2003, l'Observatoire National de la Mucoviscidose (ONM) rapporte que 37% des patients de moins de 18 ans et 68% des adultes sont colonisés de manière chronique par *Pseudomonas aeruginosa*. La prise en charge thérapeutique comprend une antibiothérapie inhalée chez 41% des patients, soit moins de 1700 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%