

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 octobre 2005

COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur
Flacon + Ampoule de 3 ml, B/1

Laboratoires AVENTIS

Colistine

Liste I

Prescription Initiale Hospitalière de 6 mois. Renouvellement non restreint.

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 16 novembre 2004

Motifs de la demande : Inscription Sécurité Sociale et collectivités.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Colistine

1.2. Indications

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*.

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

1.3. Posologie

Ce médicament s'administre sous forme solubilisée par voie inhalée à l'aide d'un nébuliseur relié à un compresseur (système de nébulisation pneumatique).

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le domaine de la mucoviscidose.

Posologie

La posologie usuelle chez l'adulte et chez l'enfant est de 1 à 6 millions d'unités par jour, en 1 à 3 prises.

La durée de l'inhalation est fonction de la dose thérapeutique prescrite ; elle est de 5 à 10 minutes environ pour une inhalation de 1 MUI (solution reconstituée de 3 ml).

Pour le traitement de l'infection pulmonaire chronique à *Pseudomonas aeruginosa*, le traitement par ce médicament doit être poursuivi aussi longtemps que le médecin considère qu'il existe un bénéfice clinique pour le patient.

Insuffisant rénal

Il n'y a pas de données sur l'administration de ce médicament par voie inhalée chez des patients insuffisants rénaux.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

J	:	Anti-infectieux généraux à usage systémique
01	:	Anti-bactériens à usage systémique
X	:	Autres antibactériens
B	:	Polymyxines
01	:	Colistine

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Antibiotique anti-pyocyanique administrable par voie inhalée : TOBI 300 mg/5ml, solution pour inhalation par nébuliseur

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Primocolonisation à *Pseudomonas aeruginosa*

Six études réalisées dans la primocolonisation ont été présentées par le laboratoire.

Trois de ces études sont comparatives. Elles ont étudié l'association ciprofloxacine per os/colistine inhalée dans le traitement précoce de la primocolonisation :

Etudes	Méthodologie	n	Nébuliseur Compresseur	Traitement	Suivi (mois)	Résultats
Valérius N ¹	Randomisée	26	Non précisé	colistine 1Mx2/j + ciprofloxacine [†] pendant 3 semaines vs non traités	27	Infections chroniques : 14% vs 58%* Isolement PA** : 3% vs 41%*
Vasquez C ²	Rétrospective Contrôle historique traité par voie IV	16	System-22 (Medic Aid)/CR60	cipro 30-40mg/kg/j pendant 2 semaines + colistine 1Mx2/j et tobra ^{††} en traitement d'entretien	24-27	Eradication : 95,6% vs 14% Isolement PA : 4,6% vs 86%*
Frederiksen B ³	Rétrospective Contrôle historique	91	System-22 (Medic Aid)/CR60	cipro 25-50mg/kg/j +colistine 1Mx2/j ou cipro 25-50mg/kg/j +colistine 2Mx2/j pendant 21 jours ou cipro 25-50mg/kg/j +colistine 2 Mx2/j pendant 3 mois	44	Infections chroniques : 16% vs 72%* CV et VEMS corrigé [↑] dans le groupe traité

* p < 0,05

** *Pseudomonas aeruginosa*

† ciprofloxacine 250-750 mg

†† tobramycine 100 mgx2/j

3.2. Infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa*

Deux études comparatives ont été présentées dans l'infection pulmonaire chronique.

a. Etude colistiméthate versus placebo⁴

1 Valérius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. Lancet 1991;338:725-26.

2 Vasquez C, Municio M, Corera M, Gaztelurrutia I, Sojo A and Vitoria JC. Early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. Acta Pediatr 1993;82:308-9.

3 Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic Treatment of Initial Colonization With *Pseudomonas aeruginosa* Postpones Chronic Infection and Prevents Deterioration of Pulmonary Function in Cystic Fibrosis. Pediatric Pulmonology 1997;23:330-335.

4 Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, Hoiby N, Koch C. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1987; 19:831-838.

L'efficacité et la tolérance de la colistine inhalée ont été comparées à celles du placebo dans une étude randomisée, double-aveugle réalisée chez 40 patients atteints de mucoviscidose avec infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa*.

Le traitement par colistine inhalée (1MU, 2 fois par jour) ou placebo était administré à l'aide d'un nébuliseur Raindrop.

Les critères principaux d'évaluation ont été les variations de la capacité vitale maximale et du VEMS exprimé en pourcentage du VEMS théorique.

40 patients, âgés de 14 ans en moyenne, ont été inclus et ont reçu au moins une dose de traitement : colistine (n=20), placebo (n=20). 18 patients du groupe colistine et 11 patients du groupe placebo ont complété l'étude ; quatre patients sous placebo ont nécessité une cure d'antibiotiques IV.

A l'inclusion, la CV maximale moyenne était de 86% dans le groupe colistine et de 83% dans le groupe placebo. Après 3 mois de traitement, il a été observé une diminution relative moyenne de la CV de 7% dans le groupe colistine et une diminution de 18% dans le groupe placebo. Le VEMS initial moyen était de 71% dans le groupe colistine et de 79% dans le groupe placebo. Après 3 mois de traitement, une diminution relative moyenne du VEMS de 11% dans le groupe colistine et une diminution de 17% dans le groupe placebo ont été observées.

La CMI de *P. aeruginosa* moyenne des patients ayant complété l'étude a été inchangée.

b. Etude colistiméthate versus tobramycine⁵

Une étude ouverte, randomisée, réalisée chez des patients atteints de mucoviscidose avec 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 1 MU 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.

68% 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 ; la variation relative a été de 0,37% dans le groupe colistine.

La variation moyenne de la densité de *P. aeruginosa* a été de -0,86 log₁₀ CFU/g dans le groupe tobramycine et de -0,60 log₁₀ CFU/g dans le groupe colistine.

⁵ Hodson ME, Gallagher CG, Gowan JRW : A randomised trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. Resp. J. 20 (3) 658-664, 2002.

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%).

3.3. Données de pharmacovigilance

Les données de tolérance des études cliniques notamment des trois études de tolérance^{6,7,8} ont montré la survenue de bronchoconstrictions immédiatement après inhalation, d'autant plus symptomatiques que le VEMS de base du patient était diminué.

Les données de pharmacovigilance du laboratoire en date du 10 février 2004 attestent d'une utilisation du colistiméthate sodique par voie inhalée avant autorisation de mise sur le marché et rapportent, en France, 10 notifications d'événements indésirables sous COLYMICINE inhalée dont 7 événements graves. Parmi ces événements graves, deux cas d'intolérance respiratoire, possiblement liés au traitement, ont été rapportés.

3.4. Conclusion

L'étude Hodson, ouverte, ayant comparé colistine et tobramycine par voie inhalée dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* pendant une période de 4 semaines a montré une diminution de l'inoculum bactérien dans les expectorations bronchiques dans les deux groupes de traitement.

La variation relative moyenne du VEMS observée sous tobramycine (6,7%) a été supérieure à celle observée sous colistine (0,37%). Il faut noter que ces résultats ont été observés à court terme et que la colimycine a été administrée à faible dose.

L'administration de colistine inhalée n'a pas fait apparaître de résistance de *Pseudomonas aeruginosa*.

Les données comparatives présentées dans le traitement de la primocolonisation ont concerné l'administration de l'association ciprofloxacine per os/colistine inhalée et non le relais d'un traitement par β lactamine/aminoside IV par un traitement inhalé (cf. libellé de l'indication dans le traitement de la primocolonisation).

6 Maddison J, Dodd M, Webb AK. Nebulized colistin causes chest tightness in adults with cystic fibrosis. Resp.Med. 1994;88:145-47.

7 Dodd E, Abbott J, Maddison J et al. effect of tonicity of nebulised colistin on chest tightness and pulmonary function in adults with cystic fibrosis. Thorax 1997;52:656-58.

8 Cunningham S, Prasad A, Collyer L, et al. Bronchoconstriction following nebulised colistin in cystic fibrosis. Arch. Dis. Child 2001;84:432-3.

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.

Le traitement précoce et intensif de la primocolonisation vise à éradiquer le germe et à retarder le passage à la chronicité.

Le traitement d'entretien par les antibiotiques inhalés est un traitement symptomatique qui vise à ralentir la dégradation de la fonction respiratoire. Il permet d'espacer les exacerbations et de diminuer la fréquence des cures d'antibiotiques IV.

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

TOBI 300 mg/5ml, solution pour inhalation par nébuliseur est une alternative thérapeutique.

Intérêt 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 notamment 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 quantifier. Toutefois, une fréquence moindre de résistances du bacille pyocyanique est attendue avec cette spécialité.

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

Le Service Médical Rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur, partage l'ASMR II apportée par TOBI 300 mg/5ml, solution pour inhalation par nébuliseur, dans la prise en charge de l'infection pulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{9,10}

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*.

9 Consensus statement. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. Döring G et al. Eur Resp J 2000;16:749-767.

10 Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Pneumologie et infectiologie. Conférence de consensus. 18 et 19 novembre 2002.

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 5 000 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 1 700 patients.

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 aux collectivités dans les indications et posologies de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement proposé est unitaire.

Le conditionnement adapté à un traitement d'entretien de 28 jours à une posologie minimale de 1 MUI 2 fois par jour correspond à 56 flacons.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%