

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
20 NOVEMBRE 2019

colistiméthate de sodium
COLOBREATHE 1 662 500 UI, poudre pour inhalation en gélule

Maintien du remboursement

► **L'essentiel**

Avis favorable au maintien du remboursement dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus.

Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Indication(s) concernée(s)	« COLOBREATHE est indiqué dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus. »
SMR	Modéré
Place dans la stratégie thérapeutique	Depuis la dernière évaluation par la Commission du 24 juillet 2013, la place de COLOBREATHE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

01 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 28/01/2015.

Dans son avis d'inscription du 24/07/2013, la Commission a considéré que le SMR de COLOBREATHE était modéré dans l'indication de son AMM.

Le laboratoire sollicite le renouvellement dans les mêmes conditions.

02 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

02.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec l'indication et réalisées aux posologies recommandées :

- Une méta-analyse en réseau¹ qui a comparé 4 antibiotiques disponibles via inhalateurs (Tobramycine TOBI, colistimethate de sodium COLOBREATHE, aztreonam CAYSTON, levofloxacin QUINSAIR) dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose. L'objectif était d'étudier l'utilisation en pratique clinique de COLOBREATHE, CAYSTON et TOBI et de comparer l'efficacité à court (1 mois) et long terme (6 mois) de ces antibiotiques versus QUINSAIR.
- Une revue systématique de la littérature² incluant 3 études cliniques et décrivant l'efficacité clinique et l'efficacité du colistimethate de sodium inhalé et de la tobramycine inhalé chez les patients atteints de mucoviscidose.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

02.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 13 février 2016 au 12 février 2019).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (voir RCP en annexe) notamment dans la rubrique 4.4 mises en garde spéciales et précautions d'emploi sur le risque de développer des atteintes néphrotoxiques ou neurotoxiques après administration de COLOBREATHE.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

02.3 Données de prescription

¹ Stuart Elborn J, Vataire AL, Fukushima A, et al. Comparison of Inhaled Antibiotics for the Treatment of Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection in Patients With Cystic Fibrosis : Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clinical Therapeutics*. 2016;38(10).

² Uttley L and Tappenden P. Dry powder inhalers in cystic fibrosis: same old drugs but different benefits?. *Pulmonary Medicine*. 2014 Nov;20(6);

► **Données de prescription** : Cette spécialité n'est pas suffisamment prescrite pour figurer dans les panels de prescription.

► **Données de vente (présentées par le laboratoire) :**

Données de ventes GERS sur la période 2015-2019 (en Cumul Annuel) sont présentées à titre indicatif.

	Délivrance	2015	2016	2017	2018	03/2019
Colobreathe 1 662 500 UI	Hôpital	336	1 344	2 744	3 136	2 632
	Ville	104 440	184 296	178 696	174 216	174 776

03 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur la mucoviscidose et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 24/07/2013, la place de COLOBREATHE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée :

Compte tenu du faible niveau de preuve de la démonstration de la non-infériorité de son efficacité par rapport à la tobramycine (TOBI), de l'absence de comparaison en termes d'efficacité avec la colistine sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur, et d'un profil de tolérance qui semble moins bon que celui de la tobramycine et de la colistine sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur, COLOBREATHE ne doit être utilisé qu'en seconde intention dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, lorsque les alternatives thérapeutiques ne peuvent être envisagées.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

04.1 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 la 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 COLOBREATHE est considéré comme moyen, compte tenu du faible niveau de preuve de la démonstration de son efficacité et d'un profil de tolérance qui semble moins bon que celui de la tobramycine et de la colistine sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur.
- Il existe des alternatives thérapeutiques à COLOBREATHE (autres antibiotiques administrés par voie inhalée).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par COLOBREATHE reste modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus » et aux posologies de l'AMM.

- Taux de remboursement proposé : 30 %

05 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▸ Conditionnements

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

06 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 20 novembre 2019	
Présentations concernées	<u>COLOBREATHE 1 662 500 UI, poudre pour inhalation en gélule B/56 (8x7), avec inhalateur Turbospin (CIP : 34009 275 694 3 2)</u>	
Demandeur	Laboratoire TEVA SANTE	
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)	
AMM	13/02/2012 (procédure centralisée)	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Prescription initiale hospitalière semestrielle	
Classification ATC	J J01 J01X J01XB J01XB01	Anti-infectieux généraux à usage systémique Antibactériens à usage systémique Antibactériens autres Polymyxines Colistine

[...]

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

~~La première dose doit être administrée sous surveillance médicale.~~

Adultes et enfants âgés de 6 ans et plus

Une gélule à inhaler deux fois par jour.

L'intervalle entre les doses doit être le plus proche possible de 12 heures.

L'efficacité de Colobreathe a été démontrée par une étude clinique d'une durée de 24 semaines. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le médecin considère qu'il existe un bénéfice clinique pour le patient.

~~Adultes~~

~~Une gélule à inhaler deux fois par jour.~~

~~L'intervalle entre les doses doit être le plus proche possible de 12 heures.~~

~~Population pédiatrique~~

~~Enfants âgés de 6 ans et plus~~

~~La posologie recommandée pour les adultes s'applique aux enfants âgés de 6 ans et plus.~~

~~Enfants âgés de moins de 6 ans~~

~~La sécurité et l'efficacité de Colobreathe chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies.~~

~~Aucune donnée n'est disponible.~~

Insuffisants rénaux

Aucun ajustement de la posologie n'est jugé nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisants hépatiques

Aucun ajustement de la posologie n'est jugé nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Colobreathe chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Par voie inhalée uniquement.

Les gélules de Colobreathe doivent être uniquement utilisées avec l'inhalateur de poudre Turbospin.

Les gélules ne doivent pas être avalées.

Afin de garantir l'administration correcte du médicament, un médecin ou un autre professionnel de santé doit expliquer au patient comment utiliser l'inhalateur, la première dose étant administrée sous surveillance médicale.

[...]

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Bronchospasme et toux

Un bronchospasme ou une toux peuvent survenir au cours de l'inhalation. Généralement, ces réactions disparaissent ou diminuent de manière significative à la poursuite du traitement et peuvent être améliorées

par un traitement approprié avec des bêta-2-mimétiques administrés avant ou après l'inhalation de poudre sèche de colistiméthate de sodium. Si le bronchospasme ou la toux demeurent problématiques, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Hémoptysie

L'hémoptysie est une complication de la mucoviscidose et se manifeste plus fréquemment chez les adultes. L'utilisation de ~~Colobreathe~~ colistiméthate de sodium chez des patients présentant une hémoptysie cliniquement significative ne doit être envisagée ou poursuivie que si ~~les~~ bénéfices du traitement sont plus importants que les risques de déclencher une nouvelle hémorragie.

Exacerbation respiratoire aiguë

En cas de survenue d'exacerbations respiratoires aiguës, un traitement supplémentaire par un agent antibactérien, administré par voie intraveineuse ou orale, doit être envisagé.

Surinfection fongique buccale

Après chaque inhalation de Colobreathe, la bouche doit être rincée à l'eau. L'eau de rinçage ne doit pas être avalée. Le rinçage peut réduire le risque de développer une surinfection fongique buccale au cours du traitement et peut également réduire le goût désagréable associé au colistiméthate de sodium.

Néphrotoxicité/neurotoxicité

Après inhalation de Colobreathe, ~~il y a on observe une très faible~~ absorption transpulmonaire ~~d'une quantité variable~~ de colistiméthate (voir rubrique 5.2). ~~La prudence est recommandée en cas d'administration de Colobreathe ne doit pas être administré chez des patients recevant également un traitement par à risque de développer des atteintes néphrotoxiques ou neurotoxiques.~~

~~La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante de Colobreathe et de colistiméthate de sodium administré par voie injectable ou nébulisée car l'effet qui en résulte sur les concentrations plasmatiques est imprévisible et le risque de néphrotoxicité ou de neurotoxicité peut être accru par nébulisation.~~

~~L'administration~~ ~~La prudence est recommandée en cas d'administration~~ concomitante de colistiméthate ~~sodique de sodium~~ et de médicaments potentiellement néphrotoxiques ou neurotoxiques, ~~incluant notamment~~ les myorelaxants non-~~dépolarisants, doit être évitée~~ (voir rubrique 4.5).

AutreAutres

Colobreathe doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients atteints de myasthénie en raison du risque de blocage neuromusculaire induit par le médicament.

Le colistiméthate de sodium doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients atteints de porphyrie.

La sécurité et l'efficacité ont été évaluées dans des études contrôlées pour une durée allant jusqu'à 24 semaines. ~~Colobreathe n'a été évalué que chez des patients présentant des valeurs de VEMS (% prédit) entre 25 % et 75 % et sans signe d'exacerbation aiguë à l'inclusion de l'étude~~ (voir rubrique 5.1).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il n'existe aucune expérience de l'utilisation de Colobreathe de façon concomitante avec d'autres agents antibactériens inhalés.

L'utilisation

~~La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante de la poudre sèche inhalée avec d'autres formulations de colistiméthate de sodium avec du colistiméthate nébulisé ou systémique doit être évitée en raison de la possibilité d'effets indésirables dus à l'élévation des concentrations plasmatiques (voir rubrique 4.4) dans la mesure où peu de données sont disponibles et qu'une toxicité cumulative est possible.~~

Aucune étude ~~d'interaction~~ d'interactions *in vivo* n'a été réalisée.

Le colistiméthate de sodium et la colistine ont été étudiés *in vitro* afin de déterminer les effets de l'expression des enzymes du cytochrome P450 (CYP) en traitant des cultures primaires d'hépatocytes humains frais. Le

traitement par colistiméthate de sodium ou colistine n'a pas induit l'activité des enzymes testées (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 3A4/5).

~~Les médicaments induisant un blocage neuromusculaire doivent être évités chez les patients recevant du colistiméthate de sodium. Cela inclut les curares tels que l'atracurium et le pancuronium.~~

L'utilisation concomitante ~~dude~~ colistiméthate de sodium inhalé avec d'autres médicaments ~~ayant un potentiel neurotoxique et/potentiellement néphrotoxiques~~ ou ~~néphrotoxique~~neurotoxiques, tels que les aminosides, ~~les médicaments induisant un blocage neuromusculaire, comme les curares,~~ doit être évitée/envisagée avec prudence.

L'utilisation concomitante du colistiméthate de sodium avec des macrolides tels que l'azithromycine et la clarithromycine, ou les fluoroquinolones telles que la norfloxacine et la ciprofloxacine, doit être envisagée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.4).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données appropriées ou des données limitées sur l'utilisation du colistiméthate de sodium inhalé chez la femme enceinte. Les études conduites effectuées chez l'animal en administration par voie parentérale ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Des études – à dose unique par voie intraveineuse chez la femme enceinte montrent que le colistiméthate de sodium traverse la barrière placentaire et que par conséquent, il existe un risque de toxicité fœtale si le colistiméthate de sodium est administré au cours de la grossesse. ~~Le colistiméthate de sodium ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si le bénéfice pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.~~
Le colistiméthate de sodium n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

~~Le~~
Les données physico-chimiques suggèrent une excrétion du colistiméthate de sodium absorbé par voie systémique peut être sécrété dans le lait maternel. Une décision doit être prise sur le maintien ou l'interruption de soit d'interrompre l'allaitement ou sur le maintien ou l'interruption soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par avec le colistiméthate de sodium, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par le colistiméthate pour la femme.

[...]

Conduite à tenir

Il n'existe pas d'antidote spécifique ~~et, par conséquent~~ la prise en charge s'effectue par traitement doit être symptomatique. Des mesures pour augmenter le taux d'élimination du colistiméthate de sodium, par exemple une diurèse par mannitol, hémodialyse prolongée ou dialyse péritonéale peuvent être tentées mais leur efficacité n'est pas connue.

[...]

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

~~Il faut toujours tenir compte de la possibilité d'une absorption systémique lors du traitement de patients par inhalation. Même si la proportion de l'absorption systémique suite à l'utilisation de poudre sèche n'est pas connue, elle peut être au moins aussi importante que celle observée par nébulisation. Lorsqu'il est administré par nébulisation, un taux d'absorption variable a été signalé pouvant dépendre de la taille des particules de l'aérosol, du système de nébulisation et de l'état des poumons. Des études menées chez des volontaires sains et des patients atteints de diverses infections ont rapporté des taux sériques allant de zéro à des concentrations potentiellement thérapeutiques de 4 mg/l ou plus après inhalation de solutions nébulisées. Certaines études après administration parentérale ont montré des valeurs C_{max} allant jusqu'à 23,6 mg/l.~~

L'absorption systémique par voie pulmonaire du colistiméthate après inhalation de Colobreathe n'est pas significative. Après administration de 1 662 500 UI deux fois par jour pendant 7 jours chez des patients adultes, adolescents et pédiatriques atteints de mucoviscidose, des valeurs moyennes de la C_{max} du colistiméthate total allant jusqu'à 455 ng/ml (moyenne chez l'adulte) ont été observées. Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) du colistiméthate total a été de 0,5 à 1 heure après administration de la dose. Bien que l'analyse PK de population ait montré que l'âge est une covariable statistiquement significative, l' ASC_{0-6} et l' ASC_{0-6} ajustée à la dose (ASC_{0-6}/D) du CMS total et de la colistine libre totale ont été comparables chez les enfants et les adolescents, tandis que des valeurs de l' ASC_{0-6} plus élevées ont été observées chez les adultes. Lorsque l' ASC_{0-6} a été ajustée selon la dose et le poids corporel, des valeurs légèrement supérieures de l' $ASC_{0-6}/D/P$ du CMS total et de la colistine libre totale ont été observées chez les enfants. Une variabilité PK élevée a été constatée dans les trois groupes. Par conséquent, un ajustement de la posologie chez les patients les plus jeunes n'est pas jugé nécessaire.

Des concentrations élevées de colistine libre totale (23,5 mg/l en moyenne) et de colistiméthate total (178 mg/l en moyenne) ont été observées dans les expectorations 1 heure après l'administration de la dose au Jour 8, suite à un traitement deux fois par jour pendant 7 jours, et ce, quel que soit le groupe d'âge.

[...]

Élimination

~~L'élimination du colistiméthate de sodium suite à l'inhalation n'a pas été étudiée de manière approfondie. Une étude menée auprès de patients atteints de mucoviscidose n'a pas permis de détecter du colistiméthate de sodium dans l'urine après une dose d'un million d'unités inhalée deux fois par jour à l'aide d'un nébuliseur pendant 3 mois.~~

Elimination

Une étude de l'absorption systémique a montré une excrétion urinaire minimale, moins de 3 % de la dose de Colobreathe étant retrouvés dans les urines sous la forme de colistiméthate de sodium et de colistine. Par conséquent, un ajustement de la posologie chez des patients atteints d'insuffisance rénale n'est pas jugé nécessaire. Les demi-vies d'élimination terminale moyennes estimées du colistiméthate de sodium total et de la colistine libre totale étaient respectivement de 3,0 et 6,4 h.

[...]

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

~~Pas~~Gélules : ~~pas~~ d'exigences particulières pour l'élimination ~~des gélules~~. ~~Le~~ L'inhalateur Turbospin doit être éliminé au terme ~~du traitement~~.

Les gélules de Colobreathe ne doivent être administrées ~~uniquement~~qu'avec l'inhalateur Turbospin.

Inhalation de Colobreathe avec l'inhalateur Turbospin

Le patient doit suivre les instructions ci-dessous lors de l'inhalation de Colobreathe :

Préparation de l'inhalateur Turbospin

1. Retirez le ~~Le~~ dispositif s'utilise en retirant d'abord le bouchon et capuchon en tirant doucement.
2. Dévissez l'embout buccal du Turbospin. Les gélules doivent être retirées de la plaquette thermoformée de protection en décollant l'opercule en aluminium et non en poussant la gélule à travers l'opercule. Les gélules doivent être placées dans la chambre, ce qui expose la chambre de l'inhalateur et Turbospin.
3. Sortez une seule gélule de la plaquette. Une fois la gélule sortie, elle doit être utilisée immédiatement.
4. Insérez avec précaution la gélule dans la chambre, avec l'extrémité la plus large en avant. Il n'est pas nécessaire de forcer.
5. Remplacez maintenant l'embout buccal ~~doit être revissé~~ en le revissant.

Perçage de la gélule et inhalation du médicament

6. Pour percer la gélule :

- En tenant l'inhalateur avec l'embout buccal dirigé vers le haut, poussez doucement le piston jusqu'à la ligne visible, vous sentirez alors une résistance et cela fixera la gélule en place pour le perçage. Maintenez cette position avant de continuer l'étape de perçage.
 - Maintenant, la gélule étant fixée en place, Le Turbospin, continuer à pousser le piston aussi loin que possible puis relâchez-le.
 - La gélule est alors prêt maintenant percée et le contenu peut être inhalé.
 - **Ne percez pas** la gélule plus d'une fois. Vous pourrez voir une petite quantité de poudre libérée de la chambre lorsque la gélule a été percée. C'est normal.
7. Expirez lentement. Placez l'embout buccal entre les lèvres et les dents, en serrant les lèvres autour de l'embout buccal. Veillez à ne pas couvrir les fentes d'aération avec vos doigts ou votre bouche pendant l'inhalation.
 8. Inspirez ensuite lentement et profondément par la bouche à une vitesse suffisante pour entendre ou sentir la gélule tourner.
 9. Retirez l'inhalateur Turbospin de votre bouche et retenez votre inspiration pendant environ 10 secondes ou aussi longtemps que vous n'éprouverez pas de gêne, puis expirez lentement
 - 7-10. Si vous n'entendez pas la gélule tourner, elle peut être coincée dans la chambre. Dans ce cas, vous pouvez la décoincer en tapotant doucement la chambre. N'essayez pas de la décoincer en appuyant plusieurs fois sur le piston. Si la gélule ne peut pas être utilisée par le patient décoincée et que la poudre ne peut pas être inhalée, éliminez la gélule percée et toute la poudre restante et utilisez une autre gélule.
 11. Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 7 et 8 pour garantir que vous avez vidé la gélule.
 12. Vous pouvez vérifier que la gélule est vide en dévissant l'embout buccal et en contrôlant la gélule. Si elle n'est pas vide, répétez les étapes 7, 8 et 9 jusqu'à ce que tout le contenu ait été inhalé.
 13. Lorsque tout le contenu a été inhalé, rincez-vous bien la bouche avec de l'eau puis crachez l'eau.

Pour retirer la gélule vide de l'inhalateur Turbospin

14. Lorsque la gélule est vide, dévissez l'embout buccal, puis retirez et éliminez la gélule vide.

Informations supplémentaires

Lorsque vous inhalez doucement, l'air est aspiré à travers le corps de l'inhalateur Turbospin dans la chambre de la gélule. Les minuscules particules de médicament contenues dans la gélule sont captées dans l'air inhalé et transportées vers les poumons par les voies respiratoires.

Occasionnellement, de très petits morceaux de l'enveloppe de la gélule peuvent pénétrer dans la bouche ou les voies respiratoires.

- Dans ce cas, vous pourrez sentir ces morceaux sur votre langue ou dans vos voies respiratoires.
- L'enveloppe de la gélule est en gélatine, qui est sans danger pour l'homme si elle est avalée ou inhalée.
- La probabilité que la gélule se brise en morceaux est augmentée si la gélule est percée plus d'une fois pendant l'étape 6.