

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
21 AVRIL 2021

amikacine
ARIKAYCE LIPOSOMAL 590 mg, dispersion pour inhalation par nébuliseur
Première évaluation

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le traitement des infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) causées par le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez l'adulte dont les options de traitement sont limitées et n'ayant pas de mucoviscidose.

► **Quel progrès ?**

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► **Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

La prise en charge des infections pulmonaires à *Mycobacterium avium* (MAC) est bien codifiée dans les recommandations internationales et repose sur une association d'antibiotiques : la multithérapie antibiotique [MTA]. Celle-ci se compose de rifampicine ou de rifabutine, d'un macrolide (clarithromycine ou azithromycine) et de l'éthambutol poursuivie pendant 12 mois après la négativation des cultures. L'ajout de l'amikacine parentérale est envisagé dans les formes cavitaires ou sévères et pour les infections résistantes aux macrolides.

En cas d'échec (patients qui ne négativent pas leurs cultures après 6 mois consécutifs de traitement standard par une MTA), l'utilisation de l'amikacine liposomale par voie inhalée en association à une MTA, est recommandée.

Place du médicament

Considérant la démonstration de son efficacité microbiologique (négativisation durable des cultures chez des patients lourdement prétraités), la Commission de la Transparence considère qu'ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) est un traitement de recours, en association à une MTA, en cas d'échec à une MTA orale seule (au moins 6 mois de traitement), chez des patients atteints d'infection pulmonaire à MAC sensible à l'amikacine, dont les options thérapeutiques sont limitées et n'ayant pas de mucoviscidose. Les patients atteints de mucoviscidose n'ont pas été inclus dans l'étude pivot.

► Recommandations particulières

La Commission souligne que ce traitement doit être instauré et surveillé par des médecins expérimentés dans la prise en charge de ces infections invalidantes et difficiles à traiter. Par ailleurs, les patients doivent être informés à la fois des bénéfices du traitement et des problématiques de tolérance à savoir : la mauvaise tolérance respiratoire (liée à l'aérosolisation), les risques à long terme, notamment les acouphènes pouvant nuire à la qualité de vie et l'ototoxicité pouvant être plus problématique et irréversible. Pour limiter ce risque, les doses cumulatives approximatives avec une probabilité accrue d'ototoxicité doivent être déterminées, particulièrement lorsqu'existe une atteinte de la fonction rénale.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) est indiqué dans le traitement des infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) causées par le complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) chez l'adulte dont les options de traitement sont limitées et qui ne présente pas de mucoviscidose.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du besoin médical important identifié de disposer d'options thérapeutiques supplémentaires dans les situations où les options thérapeutiques sont limitées afin d'éviter l'impasse thérapeutique, - de la démonstration de la supériorité de l'amikacine liposomale en association d'une multithérapie antibiotique (MTA), composée de 3 antibiotiques en moyenne, par rapport à une MTA seule en termes de négativation des cultures à 6 mois : 29,0 % <i>versus</i> 8,9 % (OR = 4,220 ; [2,078 ; 8,570] ; p < 0,0001) et de négativation durable jusqu'à 12 mois de traitement et 3 mois après l'arrêt du traitement (16,1 % (36/224) <i>versus</i> 0 %) chez des patients préalablement en échec d'une MTA, <p>mais tenant compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'un impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie difficilement appréciable à partir des données limitées disponibles et du faible recul attestant un bénéfice clinique, - d'un profil de tolérance marqué par une toxicité oto-cochléaire et pulmonaire qui pourrait être potentiellement lié à une exposition chronique de l'amikacine nébulisée, ainsi qu'une proportion non négligeable d'événements indésirables de type respiratoire conduisant à des interruptions temporaires (environ 30 %) ou définitives (environ 11 %) de l'amikacine liposomale, <p>la Commission considère que ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine), en association à une multithérapie antibiotique, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'une infection pulmonaire à MAC pour lesquels les options thérapeutiques sont limitées et n'ayant pas de mucoviscidose.</p>
ISP	ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Considérant la démonstration de son efficacité microbiologique (négativation durable des cultures chez des patients lourdement prétraités), la Commission de la Transparence considère qu'ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) est un traitement de recours, en association à une MTA, en cas d'échec à une MTA orale seule (au moins 6 mois de traitement), chez des patients atteints d'infection pulmonaire à MAC sensible à l'amikacine, dont les options thérapeutiques sont limitées et n'ayant pas de mucoviscidose. Les patients atteints de mucoviscidose n'ont pas été inclus dans l'étude pivot.
Population cible	Moins de 1000 patients en France.
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission souligne que ce traitement doit être instauré et surveillé par des médecins expérimentés dans la prise en charge de ces infections invalidantes et difficiles à traiter. Par ailleurs, les patients doivent être informés à la fois des bénéfices du traitement et des problématiques de tolérance à savoir : la mauvaise tolérance respiratoire (liée à l'aérosolisation), les risques à long terme, notamment les acouphènes pouvant nuire à la qualité de vie et l'ototoxicité pouvant être plus problématique et irréversible. Pour limiter ce risque, les doses cumulatives approximatives avec une probabilité accrue d'ototoxicité doivent être déterminées, particulièrement lorsqu'existe une atteinte de la fonction rénale.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) 590 mg, dispersion pour inhalation par nébuliseur, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. La spécialité ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) a obtenu une AMM par procédure européenne centralisée le 27 octobre 2020 dans le « traitement des infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) causées par le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez l'adulte dont les options de traitement sont limitées et qui ne présente pas de mucoviscidose. » Elle dispose du statut de médicament orphelin depuis le 8 juillet 2014.

La spécialité ARIKAYCE LIPOSOMAL est constituée d'un antibiotique bactéricide de la classe des aminosides : l'amikacine, sa particularité dans la spécialité ARIKAYCE est d'être sous forme liposomale et inhalée. Le liposome est composé d'une membrane lipophile et d'un cœur hydrophile renfermant le principe actif (amikacine). L'administration par voie inhalée permet la pénétration du principe actif au niveau distal et intracellulaire du site infectieux, pour un contrôle efficace des pathogènes et pour limiter l'exposition systémique.

La spécialité ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) doit être administrée avec le dispositif médical LAMIRA NEBULIZER SYSTEM.

En 2015, ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) a fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative dans les conditions d'octroi suivantes :

- « Patient adulte avec une infection pulmonaire à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) [MAC : *Mycobacterium avium*, *intracellulare*, *chimerae*..., ou *Mycobacterium abscessus*] ;
 - Et en échec ou réponse insuffisante à 1 ou plusieurs lignes de multithérapie antibiotique ciblée selon l'antibiogramme de la bactérie ;
 - **Et pas de possibilité de poursuivre un traitement par amikacine par voie injectable :** effets systémiques mal tolérés ou durée prolongée non envisageable ;
 - Et après avis favorable (l'avis doit être transmis avec la demande d'ATU pour l'initiation du traitement) de :
 - Centre National de Référence (CNR) des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux - CHU Pitié Salpêtrière (réunion de concertation pluridisciplinaire mycobactéries non tuberculeuses RCP MNT),
- Ou
- Pneumologue référent mycobactéries non tuberculeuses – cf. CHU Amiens (RCP MNT),
 - Et absence d'antécédents d'hypersensibilité aux aminosides, à l'amikacine ou à l'un des excipients du produit ;
 - Absence de myasthénie ».

Depuis le 18 septembre 2020, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a octroyé une ATU de cohorte à la spécialité ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) dans un libellé superposable à l'indication de l'AMM.

02 INDICATIONS

« ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) est indiqué dans le traitement des infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) causées par le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez l'adulte dont les options de traitement sont limitées et qui ne présente pas de mucoviscidose (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP).

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

03 POSOLOGIE

« Le traitement par ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) doit être **instauré et surveillé par des médecins expérimentés** dans le traitement de la maladie pulmonaire non tuberculeuse due au complexe *Mycobacterium avium*.

ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) doit être **utilisé en association** avec d'autres agents antibactériens actifs contre les infections pulmonaires causées par le complexe *Mycobacterium avium*.

Posologie

La dose recommandée est d'un flacon (590 mg) administré une fois par jour, par inhalation orale.

Durée du traitement

Le traitement par amikacine liposomale inhalée, dans le cadre d'un traitement antibactérien combiné, doit être poursuivi pendant 12 mois après la conversion des cultures d'expectorations.

Le traitement par amikacine liposomale inhalée ne doit pas être poursuivi au-delà de 6 mois maximum si la conversion des cultures d'expectorations n'a pas été confirmée d'ici là.

La durée totale de traitement par amikacine liposomale inhalée ne doit pas dépasser 18 mois.

Doses oubliées

En cas d'oubli d'une dose journalière d'amikacine, la prochaine dose prévue doit être administrée le jour suivant. Ne pas donner une double dose pour compenser la dose oubliée.

Patients âgés

Aucune adaptation de dose n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

L'amikacine liposomale inhalée n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en cas d'insuffisance hépatique car l'amikacine n'est pas métabolisée par le foie.

Insuffisance rénale

L'amikacine liposomale inhalée n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Son utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'amikacine liposomale inhalée chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie inhalée

L'amikacine liposomale inhalée doit être utilisée uniquement avec le système de nébulisation LAMIRA (nébuliseur, tête d'aérosol et contrôleur). Pour les instructions d'utilisation, voir rubrique 6.6 du RCP. Elle ne doit pas être administrée par une autre voie ou à l'aide d'un autre type de système d'administration par inhalation.

ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) est administré uniquement au moyen du système de nébulisation LAMIRA. Comme tous les autres traitements administrés par nébulisation, la quantité délivrée dans les poumons dépend de facteurs propres au patient. Lors des essais *in vitro* recommandés avec la fréquence respiratoire d'un adulte (volume courant de 500 mL, 15 respirations par minute, et rapport inspiration : expiration de 1:1), la dose moyenne délivrée depuis l'embout

buccal était approximativement de 312 mg d'amikacine (approximativement 53% de celle figurant sur l'étiquette) à une vitesse moyenne de libération du médicament de 22,3 mg/min sur la base d'une durée de nébulisation de 14 minutes. En moyenne, le diamètre aérodynamique médian en masse (MMAD) des gouttelettes d'aérosol nébulisées est d'approximativement 4,7 µm avec une valeur D₁₀ de 2,4 µm et D₉₀ de 9,0 µm tel que déterminé en utilisant la méthode par impacteur NGI (NEXT GENERATION IMPACTOR). »

04 BESOIN MEDICAL^{1,2,3,4}

► La maladie et sa gravité

Les infections par mycobactéries du complexe *Mycobacterium avium* (MAC), sont des infections rares et graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital par suite de complications⁵.

La survenue de ces infections est souvent associée à une immunodépression cellulaire chronique (typiquement en phase syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) d'une infection au VIH) ou aux pathologies pulmonaires chroniques tels qu'une bronchectasie, une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou un asthme.

La maladie pulmonaire à MAC est associée à une toux productive, un essoufflement, une fatigue, un déclin de la fonction pulmonaire et une mortalité. La mortalité toute cause associée aux maladies pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) s'étendant de 5,4 % à 39,7 % à 5 ans, et plus élevée en cas d'échec de la négativation des cultures des expectorations chez les patients ayant une MAC.

► Agent causal, mode de contamination et de transmission

La classification microbiologique classique oppose les mycobactéries du complexe *tuberculosis* responsables de la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* et *M. africanum*) et mycobactéries responsables de la lèpre (*M. leprae*), toujours pathogènes, et les autres mycobactéries dites mycobactéries atypiques (*M. kansasii*, *M. terrae*, *M. marinum*, *M. chelonae*, *M. xenopi*, *M. avium complex*) ou mycobactéries non tuberculeuses (MNT). Les mycobactéries atypiques sont ubiquitaires et d'origine environnementale (sol, eau et certaines espèces animales). La porte d'entrée peut être digestive à partir d'eaux ou d'aliments contaminés, ou respiratoire à partir d'aérosol de poussières contaminées. La mycobactérie la plus pathogène en l'absence de déficit immunitaire est *M. kansasii*, si l'inoculum est élevé. Les autres mycobactéries atypiques ne deviennent pathogènes que dans certaines circonstances (inoculation post-traumatique, lésions chroniques pulmonaires évolutives) et en cas d'altération des mécanismes de défense locaux ou généraux. Il s'agit le plus souvent d'infections opportunistes, qui ont eu un regain d'intérêt avec l'apparition du SIDA, les espèces les plus fréquemment responsables d'infection sur ce terrain étant les mycobactéries du complexe *M. avium* (MAC). Il n'y a pas de transmission interhumaine décrite.

► Épidémiologie

En France, l'incidence des infections à MNT a été rapportée dans une publication à environ 1/100 000, soit 670 nouveaux cas par an⁶.

¹ Dautzenberg B. Mycobactéries non tuberculeuses. GODEAU Pierre - HERSON Serge - PIETTE Jean-Charles. Traité de Médecine. Médecine-Sciences. Flammarion. 2004. Tome 1 : pp 961-963.

² CMIT. Infections à mycobactéries atypiques. In E. PILLY. ALINEA Plus Ed ; 2014 : pp348-349.

³ Haworth CS, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) Thorax 2017;72:iii1–ii64.

⁴ Daley C.L. et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. CID 2020:71 (15 August).

⁵ Orphanet. Infection pulmonaire à mycobactéries non-tuberculeuses. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=23030&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=non-tuberculous-mycobacterial&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Pulmonary-non-tuberculous-mycobacterial-infection&title=Pulmonary%20non-tuberculous%20mycobacterial%20infection&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=23030&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=non-tuberculous-mycobacterial&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Pulmonary-non-tuberculous-mycobacterial-infection&title=Pulmonary%20non-tuberculous%20mycobacterial%20infection&search=Disease_Search_Simple). [Consulté le 26/01/2020].

⁶ Andréjak C et al. Diagnostic et traitement des mycobactérioses atypiques d'expression respiratoire. Revue des Maladies Respiratoire 2011;28:1293-1309.

Une analyse du SNIIRAM⁷ a observé sur la période de 2010 à 2017, une prévalence totale de 5 628 patients atteints d'une infection à MNT en France. Le nombre de patients identifiés sur la période de 2010 à 2017 et qui étaient toujours en vie en 2017 étaient de 3 954 patients. La part des infections MNT dues à MAC était de 58 %^{8,9}.

► Aspects cliniques et diagnostic

La maladie se développe généralement sur un poumon dont les défenses immunitaires sont altérées (tuberculose, silicose, BPCO, poumon radique, mucoviscidose...). Des atteintes sur un poumon sain peuvent également s'observer chez la femme âgée (syndrome de Lady Windermere).

La symptomatologie clinique est peu bruyante, toux, dyspnée initialement liée à la maladie pulmonaire sous-jacente qu'à la mycobactériose, mais après des années d'évolution, l'insuffisance respiratoire devient la principale cause de mortalité des mycobactéries pulmonaires. Les signes généraux sont aussi non spécifiques : petite altération de l'état général, perte de poids, fébricule, sueurs nocturnes.

L'imagerie thoracique peut montrer un aspect proche de celui d'une tuberculose avec des cavités apicales ou des bronchectasies fibronodulaires donnant un aspect d'arbre à bourgeons prédominant dans le lobe moyen et la lingua.

L'infection pulmonaire est diagnostiquée sur la base d'au moins 2 échantillons d'expectorations positifs ou d'une seule culture positive provenant de bronchoscopie ou de biopsie pulmonaire, et des anomalies à l'imagerie thoracique (critères de l'*American Thoracic Society / Infectious Disease Society of America* [ATS/IDSA]. Un seul examen positif ne permet pas de porter le diagnostic du fait de la fréquence de ces germes dans l'environnement général et hospitalier et la possibilité d'une simple contamination.

L'évolution non traitée ne se fait exceptionnellement vers la guérison spontanée, mais peut être extrêmement lente. Une évolution sur plusieurs années avec modifications minimales de l'état général et local est fréquemment observée. Dans certains cas cependant, l'évolution se fait vers des complications, hémoptysie, pneumothorax, et surtout insuffisance respiratoire chronique par destruction parenchymateuse progressive.

► Traitement

Le traitement des mycobactéries est difficile et prolongé, et répond à des règles communes :

- Traitement en association de 3 à 4 antibiotiques actifs pour éviter de sélectionner des mutants naturellement résistants ;
- Traitement prolongé 12 mois après la négativation bactériologique ;
- Traitement en une prise quotidienne (lorsque le profil de tolérance le permet, sinon un fractionnement des doses est envisageable).

Le traitement des infections à MAC repose sur un régime de 3 médicaments, comprenant un macrolide (clarithromycine ou azithromycine), éthambutol et une rifamycine (rifampicine ou rifabutine), auxquels peuvent être adjoints l'amikacine (voie injectable) en début de traitement. La durée de traitement est généralement de 12 à 18 mois, et fonction de la présentation clinique et de la progression de la maladie, mais peut dépasser 18 mois.

Parmi ces médicaments, la clarithromycine est le seul antibiotique ayant démontré son efficacité dans le traitement des infections disséminées à *M. avium* chez l'homme en monothérapie contre placebo. La clarithromycine est maintenant, avec l'azithromycine, la base du traitement des infections à *M. avium*. L'apparition de résistance à ce macrolide est fréquente (survenant dans un tiers à la moitié des cas) en cas d'utilisation prolongée. Les autres médicaments proposés (éthambutol, amikacine, rifabutine) sont incomplètement évalués.

⁷ Emery C., Andrejack C. et al. Le fardeau de la maladie pulmonaire à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) en France : une analyse du Système national des données de santé.

Disponible <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0398762020302984>

⁸ Blanc P et al. Nontuberculous Mycobacterial Infections in a French Hospital: A 12-Year Retrospective Study. PLoS ONE 2016;11(12):1-12.

⁹ Andrejak C et al. Infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses en France : étude de cohorte de 499 cas entre 2009 et 2012. Revue des maladies respiratoires 2016;33:6.

La chirurgie de résection pulmonaire peut être envisagée lors du diagnostic d'infection pulmonaire à mycobactérie non-tuberculeuse (MNT) et en cas de récurrences. La chirurgie peut être également envisagée lorsque le patient est atteint d'une maladie sévère et localisée.

La décision d'une résection pulmonaire doit être prise après une évaluation multidisciplinaire dans un centre d'expertise en maladie pulmonaire due aux mycobactéries non-tuberculeuses.

Après résection d'un nodule MNT solitaire chez un patient sans autres caractéristiques de la maladie pulmonaire MNT, un traitement antibiotique n'est généralement pas nécessaire.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert. Cependant, pour éviter l'impasse thérapeutique dans certains cas, il existe un besoin important de disposer de suffisamment d'antibiotiques de deuxième ligne à utiliser en association pour pouvoir adapter le traitement en cas de contre-indication, d'intolérance, d'échec ou de résistance aux options de première ligne.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP d'ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en association dans le « traitement des infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) causées par le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez l'adulte dont les options de traitement sont limitées et qui ne présente pas de mucoviscidose ».

05.1 Médicaments

Aucun médicament antibiotique n'a une indication superposable à celle d'ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine).

La prise en charge des infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) causées par le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez l'adulte repose sur une association de plusieurs antibiotiques afin d'éviter la sélection de souches résistantes. Ce régime antibiotique comprend un macrolide (clarithromycine ou azithromycine), l'éthambutol et une rifamycine (rifampicine ou rifabutine), auxquels peuvent être adjoints l'amikacine (voie injectable) en début de traitement (cf. Tableau 1).

Le traitement est instauré en une prise quotidienne et doit être prolongé 12 mois après la négativation des cultures bactériologiques.

Tableau 1. Antibiotiques recommandés dans la prise en charge des infections pulmonaires à *Mycobacterium avium complex* (MAC) chez l'adulte

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Voie d'administration	Indication
AMIKACINE MYLAN (amikacine) <i>Mylan SAS</i>	Injectable	« AMIKACINE MYLAN 1 g, poudre pour solution injectable en flacon est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) en traitement curatif d'infections sévères dues à des espèces bactériennes identifiées ou suspectées, microbiologiquement sensibles à l'amikacine. Dans ces conditions, AMIKACINE MYLAN 1 g, poudre pour solution injectable en flacon peut être utilisé : [...] les patients pouvant présenter une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections citées ci-dessus, - notamment dans des situations à risque (chocs septiques non documentés microbiologiquement, infections nosocomiales tardives, infections sur corps étranger),

		- notamment chez des sujets à risque (patients atteints de mucoviscidose, patients immunodéprimés, nouveau-nés). »
ANSATIPINE (rifabutine) Serp	Orale	- « Traitement préventif des infections à mycobactéries dues à <i>M. avium complex</i> (MAC) chez les sujets infectés par le virus VIH et présentant un taux de CD4 inférieur à 100/mm ³ . - Traitement curatif des infections à mycobactéries dues à <i>M. avium complex</i> (MAC) chez les sujets infectés par le virus VIH dans le cadre d'une polychimiothérapie. »
AZADOSE (azithromycine) Pfizer PFE France	Orale	« Prophylaxie des infections à <i>Mycobacterium avium-intracellulaire</i> (MAC), chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et présentant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm ³ . »
DEXAMBUTOL (éthambutol) Serp	Orale	« Traitement des infections à mycobactéries atypiques sensibles (sensibilité déterminée par la CMI). Ce traitement repose sur une association d'antibiotiques actifs. »
MYAMBUTOL (éthambutol) Primius Lab Ltd	Injectable et orale	« Affections à mycobactéries atypiques. »
RIFADINE (rifampicine) Sanofi-Aventis France	Injectable et orale	<u>Voie orale :</u> « Autres infections à mycobactéries sensibles. » <u>Voie injectable :</u> « Elles sont limitées à : - Tuberculose et autres infections à mycobactéries sensibles, particulièrement chez les malades en situation critique atteints de formes sévères de la maladie ou pour lesquels la voie orale est impossible ou inadaptée (troubles de la conscience ou troubles digestifs gênant l'absorption du produit par voie orale). »
RIMACTAN (rifampicine) Sandoz SAS	Orale	« Autres infections à mycobactéries sensibles. »
RIMIFON (isoniazide) Neitum	Injectable et orale	« Traitement des infections à mycobactéries atypiques, en particulier à <i>Mycobacterium kansasii</i> et autres infections à <i>Mycobacterium</i> en fonction de la sensibilité déterminée par la C.M.I. »
ZECLAR (clarithromycine) et ses génériques Mylan Medical SAS	Injectable et orale	<u>Voie orale :</u> « Au traitement curatif des infections à <i>Mycobacterium avium</i> chez les patients infectés par le VIH (cf. RCP. Mises en garde). » <u>Voie injectable :</u> « Elles sont limitées chez l'adulte aux infections dues aux germes définis comme sensibles : - Infections à mycobactéries atypiques chez les patients atteints de SIDA, quand la voie orale est impossible. »

Tous ces médicaments sont anciens et ont un service médical rendu (SMR) important.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La chirurgie de résection pulmonaire peut être envisagée au moment du diagnostic d'une infection pulmonaire MNT sévère et localisée. Une chirurgie est aussi envisagée en cas de récurrences.

► Conclusion

ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) est un traitement de recours, utilisé en association à plusieurs antibiotiques dans le traitement des infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) causées par le complexe *Mycobacterium avium* (MAC), n'ayant pas de mucoviscidose et pour lesquels les options thérapeutiques utilisées sont mal tolérées, contre-indiquées ou en cas d'échec. A ce titre, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) dispose d'une AMM aux États-Unis avec un libellé restreint : « *ARIKAYCE est un antibactérien aminoglycosidique indiqué chez l'adulte ayant des options thérapeutiques limitées ou absentes, pour le traitement d'infection pulmonaire causée par le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) en association à une multithérapie antibiotique chez les patients n'ayant pas présenté de négativation des cultures des sécrétions bronchiques après au minimum 6 mois consécutifs du traitement standard par une multithérapie antibactérienne. Les données d'efficacité et de tolérance d'ARIKAYCE disponibles étant limitées, ARIKAYCE doit être réservé aux patients adultes qui ont des options thérapeutiques limitées ou absentes. Ce médicament est indiqué pour une population spécifique et limitée de patients.* »

A titre informatif, le laboratoire précise que le critère EMA de CONVERT « conversion durable des cultures à la fin des 3 mois de traitement » n'était pas disponible au moment de cette AMM américaine.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non (Soumission postérieure à la date de soumission à la HAS)	Population de l'AMM
Allemagne	Non (Soumission postérieure à la date de soumission à la HAS)	Population de l'AMM
Pays-Bas	En cours	Population de l'AMM
Belgique	Non (Soumission postérieure à la date de soumission à la HAS)	Population de l'AMM
Espagne	Non (Entreprise non présente en Espagne à la date de soumission à la HAS)	NA
Italie	En cours	Population de l'AMM

NA : non applicable

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) repose sur une étude clinique de phase III (CONVERT ou INS-212)¹⁰, contrôlée, randomisée, ouverte, réalisée chez des patients atteints d'une infection pulmonaire à mycobactéries non-tuberculeuses (MNT) causée par le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) et n'ayant pas obtenu une culture négative après au moins 6 mois consécutifs de traitement par une multithérapie antibiotique (MTA).

Le laboratoire a également fourni les données cliniques suivantes :

¹⁰ Griffith DE. et al. CONVERT Study Group. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by *Mycobacterium avium* Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Dec 15;198(12):1559-1569.

- une étude de phase III d'extension de tolérance (INS-312) dont l'objectif était d'évaluer la tolérance d'ARIKAYCE LIPOSOMAL 590 mg une fois par jour en association à une MTA chez les patients inclus dans l'étude INS-212, traités pendant 8 mois mais n'ayant pas obtenu une conversion des cultures d'expectorations ou ayant subi une rechute ou une récurrence après la conversion des cultures. **Les résultats de l'étude INS-312 seront présentés dans la rubrique 07.4 Tolérance ;**
- une enquête téléphonique auprès des prescripteurs dans le cadre du dispositif d'ATU nominative. **Les résultats de cette enquête ne seront pas détaillés en raison du faible niveau de preuve méthodologique ;**
- des données de suivi de l'ATU nominative fournies par deux prescripteurs (n = 49 patients). **Ces données ne seront pas détaillées en raison du faible niveau de preuve méthodologique ;**
- une analyse de cas et d'événements indésirables survenus dans l'Union Européenne. **Les résultats de cette analyse ne seront pas détaillés en raison du faible niveau de preuve méthodologique.**

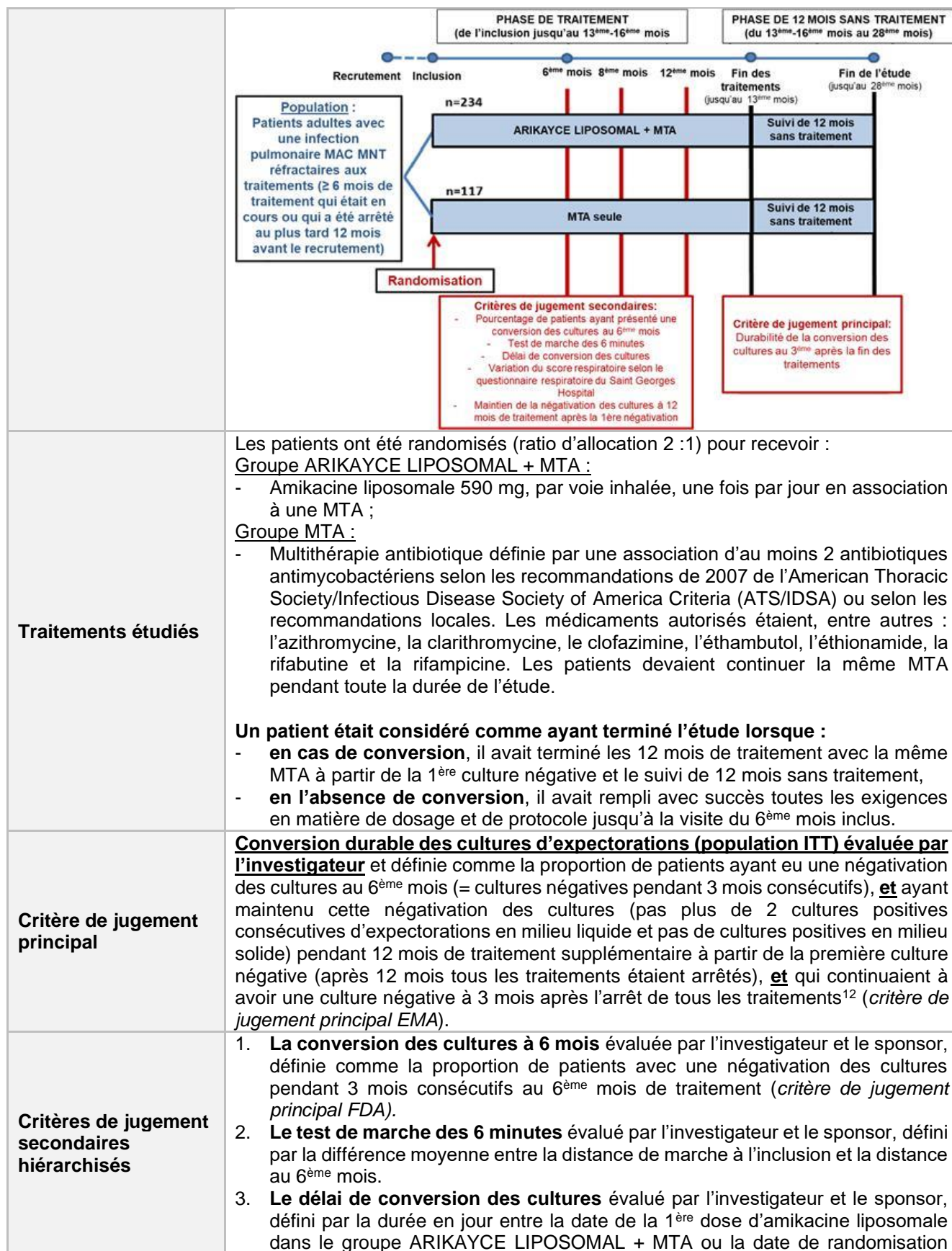
Le développement clinique d'ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) repose également sur une étude clinique de phase II (INS-112 ou TARGET) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'amikacine liposomale par inhalation chez des patients atteints d'une maladie pulmonaire due à une MNT associée ou non à une mucoviscidose¹¹. L'indication retenue par l'AMM excluant les patients atteints de mucoviscidose, ainsi cette étude ne sera pas détaillée par la suite.

07.1 Efficacité

Référence	Etude CONVERT (INS-212)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02344004
Objectif principal de l'étude	L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'amikacine liposomale inhalée en association à une multithérapie antibiotique (MTA), par rapport à une MTA seule, en termes de durabilité de la conversion des cultures à 3 mois après la fin des traitements.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, ouverte, en groupes parallèles, comparative <i>versus</i> une MTA et stratifiée sur : <ul style="list-style-type: none"> - le statut tabagique (fumeur actuel ou non), - la MTA à l'inclusion (en cours ou arrêtée depuis au moins 3 mois avant l'inclusion).
Date et durée de l'étude	Date de recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 25/05/2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 25/10/2018 Etude conduite dans 127 centres dans 18 pays (dont 6 centres en France ayant inclus 8 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Âge ≥ 18 ans ; - Culture positive à MAC malgré un précédent traitement par au moins 2 antibiotiques pendant une durée minimum de 6 mois consécutifs en cours ou dans les 12 mois précédant l'inclusion ; - Infection pulmonaire à MAC diagnostiquée avec des preuves d'une maladie pulmonaire sous-jacente telle qu'une bronchiectasie nodulaire et/ou maladie fibro-cavitaire par radiographie ou scanner thoracique ; - Infection pulmonaire à MAC documentée par au moins 2 cultures positives (MAC ou infection mixte avec MAC comme espèce dominante) consistant en au moins 1 culture positive dans les 6 mois précédant l'inclusion et 1 culture positive à l'inclusion. Les cultures étaient obtenues à partir d'expectorations ou d'une bronchoscopie.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Mucoviscidose ; - Infection à MAC résistante à l'amikacine (définie par une concentration minimale inhibitrice (CMI) > 64 µg/mL) ;

¹¹ Olivier KN et al. Randomized Trial of Liposomal Amikacin for Inhalation in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Mar 15;195(6):814-823.

	<ul style="list-style-type: none"> - Patients n'ayant pas pu effectuer le test de marche des 6 minutes (6 MWT) ; - Tumeur pulmonaire maligne active (primaire ou métastatique) ou tumeur maligne nécessitant une chimiothérapie ou une radiothérapie dans l'année précédant le recrutement ou planifié pendant la durée de l'étude ; - Mycose broncho-pulmonaire allergique active ou toute autre affection nécessitant des corticostéroïdes systémiques chroniques à une dose supérieure à 10 mg/jour de prednisone dans les 2 mois précédant le recrutement ; - Tuberculose pulmonaire active traitée au moment du recrutement ; - Antécédent de transplantation pulmonaire ; - Initiation d'un traitement chronique (par exemple, ibuprofène à forte dose, anti-inflammatoires inhalés y compris les stéroïdes, stéroïdes d'entretien à faible dose, désoxyribonucléase humaine recombinante dans les 28 jours précédant l'inclusion) ; - Hypersensibilité connue aux aminoglycosides ; - Utilisation d'aminoglycosides inhalés ou systémiques (par exemple, amikacine, kanamycine ou streptomycine) dans les 28 jours précédant l'inclusion ; - Infection à MAC disséminée ; - Syndrome immunodéficience primaire ou une infection par le VIH.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude se déroulait en 3 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Phase de recrutement</u> de 10 semaines : <ul style="list-style-type: none"> - Sélection des patients avec prélèvement d'expectorations, - Inclusion des patients dans les 10 semaines suivantes afin de permettre l'obtention des résultats des cultures microbiologiques d'expectorations ; - <u>Phase de traitement</u> d'une durée variable en fonction du statut conversion/non conversion des patients : <ul style="list-style-type: none"> - Du 1^{er} mois au 6^{ème} mois de traitement, une analyse microbiologique des expectorations des patients était effectuée afin d'évaluer la négativation des cultures, - Au 8^{ème} mois de traitement, les résultats des analyses microbiologiques et le statut conversion/non conversion étaient révélés et déterminaient la suite de l'étude : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients ayant une conversion : poursuite du traitement pendant une durée de 12 mois à compter de la date de la première culture négative. La durée totale de traitement était de 13 à 16 mois, ▪ Patients n'ayant pas de conversion : arrêt de l'étude au 8^{ème} mois de traitement, date de la levée de l'insu pour les résultats des cultures du 6^{ème} mois. Ils avaient la possibilité d'être inclus dans l'étude INS-312 s'ils répondaient aux critères d'inclusion de cette étude. Ces patients étaient considérés comme patients n'ayant pas de conversion ; - <u>Phase de suivi</u> de 12 mois sans traitement : <ul style="list-style-type: none"> - Aucun traitement des infections pulmonaires non tuberculeuse n'était autorisé. <p><u>Schéma de l'étude CONVERT</u></p>



¹² **Conversion non durable des cultures** : patients en échec à la conversion ou ayant une conversion mais avec une ou plusieurs cultures de milieux solides positifs MAC ou plus de deux cultures de milieux de bouillon (liquide) positifs à tout moment après la conversion.

Un patient avec des données de culture mensuelles manquantes a été considéré comme positif pour le MAC, à moins que le patient ne soit incapable de produire des expectorations après l'induction.

	<p>dans le groupe MTA seule et la date de la 1^{ère} culture négative des 3 cultures négatives consécutives.</p> <p>4. La variation du score respiratoire selon le <i>Saint George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ)¹³ évaluée par l'investigateur et le sponsor, définie par la différence entre le score SGRQ à l'inclusion et le score SGRQ au 6^{ème} mois.</p> <p>5. Le maintien de la négativation des cultures à 12 mois de traitement après la 1^{ère} négativation évalué par l'investigateur et le sponsor, défini comme la proportion de patients avec une négativation des cultures au 6^{ème} mois (= cultures négatives pendant 3 mois consécutifs), et ayant maintenu cette négativation des cultures (pas plus de 2 cultures positives consécutives d'expectorations en milieu liquide et pas de cultures positives en milieu solide) pendant les 12 mois de traitement (à partir de la première culture négative).</p>
Taille de l'échantillon	<p>La taille de l'échantillon a été calculée selon l'hypothèse d'une proportion de patients avec une conversion durable des cultures de 16 % dans le groupe ARIKAYCE LIPOSOMAL + MTA <i>versus</i> 4 % dans le groupe MTA seule.</p> <p>Un échantillon de 261 patients avec un ratio de randomisation 2:1 (174 patients dans le groupe ARIKAYCE LIPOSOMAL + MTA et 87 dans le groupe MTA seule) permettrait d'apporter une puissance d'au moins 83 % selon le test exact de Fisher et un seuil de significativité bilatérale de 0,05.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Le critère de jugement principal puis 5 critères de jugement secondaires ont été analysés selon une séquence hiérarchique.</p> <p><u>Analyse du critère de jugement principal</u> L'analyse du critère principal a été réalisée selon le test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), stratifié sur le statut tabagique et sur la multithérapie antibiotique sur la population en intention de traiter (ITT). Une analyse de sensibilité a été effectuée sur la population <i>Per Protocol</i>.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Population en Intention de traiter (ITT)</u> : ensemble des patients randomisés. - <u>Population <i>Per Protocol</i> (PP)</u> : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose du traitement à l'étude à l'exclusion des patients ayant eu une déviation majeure au protocole qui aurait pu influencer l'efficacité du médicament et particulièrement le critère de jugement principal. - <u>Population de tolérance</u> : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose du traitement à l'étude. <p><u>Plan d'analyse statistique spécifique EMA (amendement du 13/11/2018) :</u> Suites aux discussions avec l'EMA pour l'enregistrement, l'objectif principal de l'étude et le critère de jugement principal de l'étude ont été modifiés dans le plan d'analyse statistique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La durabilité de la conversion à 3 mois de suivi après la fin de tous les traitements a été définie comme le critère de jugement principal de l'étude. - La conversion des cultures à 6 mois (<i>critère de jugement principal FDA</i>) a été définie comme un critère de jugement secondaire.

¹³ ***Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)** : questionnaire de qualité de vie en cas de limitation chronique des voies aériennes. Trois catégories sont évaluées : « Symptômes » (notamment leur fréquence et leur sévérité), « Activité » (cause ou conséquence de la dyspnée) et « Impacts sur la vie quotidienne » (notamment sur la vie professionnelle). Chaque catégorie est indépendamment affectée d'un score de 0 à 100 et la somme globale conduit au score total, s'étendant également de 0 à 100 (un score de 0 signifie une limitation nulle de la qualité de vie). Une amélioration ≥ 4 points est considérée comme cliniquement pertinente.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 336 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT) pour recevoir soit une association amikacine liposomale et multithérapie antibiotique (MTA) (n = 224), soit une MTA seule (n = 112).

Parmi les 336 patients randomisés, 72,8 % (163/224) des patients traités par amikacine liposomale et MTA et 87,5 % (98/112) des patients traités par MTA seule ont terminé l'étude (cf. définition tableau méthodologie page 12). Les principales raisons d'incomplétude de l'étude ont été le retrait du consentement par le patient (9,8 % groupe amikacine liposomale + MTA *versus* 4,5 % groupe MTA seule), suivi du décès du patient (4,0 % *versus* 6,3 %) et de la survenue d'événements indésirables (4,9 % *versus* 0,9 %) (Tableau 2).

Tableau 2. Principales raisons d'arrêt de l'étude (population ITT)

	Groupe amikacine + MTA (N = 224)	Groupe MTA (N = 112)	Total (N = 336)
Complétude de l'étude, n (%)	163 (72,8)	98 (87,5)	261 (77,7)
Incomplétude de l'étude, n (%)	61 (27,2)	14 (12,5)	75 (22,3)
Raisons d'incomplétude de l'étude			
Retrait du consentement, n (%)	22 (9,8)	5 (4,5)	27 (8,0)
Décès, n (%)	9 (4,0)	7 (6,3)	16 (4,8)
Événement indésirables, n (%)	11 (4,9)	1 (0,9)	12 (3,6)
Décision du praticien, n (%)	4 (1,8)	1 (0,9)	5 (1,5)
Médicaments de secours, n (%)	2 (0,9)	0	2 (0,6)
Déviations au protocole, n (%)	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Autre, n (%)	12 (5,4)	0	12 (3,6)
Manque d'efficacité, n(%)	0	0	0

Note : l'expression « Traitement terminé » est définie par les patients ayant une conversion qui ont terminé le traitement (à partir de l'obtention de la 1^{ère} des 3 cultures négatives) ou les patients n'ayant pas de conversion qui ont effectué tous les dosages et toutes les exigences du protocole jusqu'au 6^{ème} mois.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion ont été comparables entre les groupes de traitement (Tableau 3). L'âge moyen des patients a été d'environ 65 ans. La majorité des patients était de sexe féminin (69,3 %) et d'origine caucasienne (69,9 %) et la quasi-totalité (89,3 %) des patients était non-fumeur. A l'inclusion, 89,9 % des patients recevaient une MTA pour l'infection à MAC. La durée moyenne de l'infection était de 5,7 ± 5,07 ans. La durée moyenne de traitement antérieur des infections pulmonaires à MAC était plus élevée dans le groupe amikacine liposomale + MTA que dans le groupe MTA seule : 4,31 années *versus* 3,20 années.

La MTA était composée de 1 à 4 médicaments et la majorité des patients a reçu une association de 3 antibiotiques : 65,2 % dans le groupe amikacine liposomale + MTA et 75,0 % dans le groupe MTA seule. L'association à base d'éthambutol / macrolide / rifampicine a été la MTA la plus fréquemment utilisée (54,5 %).

Au cours de l'étude, 99,4 % des patients ont été traités par des médicaments concomitants dont l'azithromycine (56,3 %), la clarithromycine (39,0 %), la rifampicine (74,1 %), la rifabutine (14,0 %) et l'éthambutol (72,0 %).

Tableau 3. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (population ITT)

	Groupe amikacine + MTA (N = 224)	Groupe MTA (N = 112)	Total (N = 336)
Age, ans			
Moyenne (ET)	64,6 (9,59)	64,9 (10,16)	64,7 (9,77)
Médiane (min. - Max.)	65,0 (40 - 87)	66,0 (32 - 85)	66,0 (32 - 87)
Sexe, n (%)			
Homme	59 (26,3)	44 (39,3)	103 (30,7)
Femme	165 (73,7)	68 (60,7)	233 (69,3)
Race, n (%)			
Indiens d'Amérique ou d'Alaska	0	1 (0,9)	1 (0,3)
Asiatique : Japonais	35 (15,6)	15 (13,4)	50 (14,9)
Asiatique : autres	23 (10,3)	10 (8,9)	33 (9,8)
Noir	3 (1,3)	3 (2,7)	6 (1,8)
Hawaïen or Iles pacifique	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Caucasien	158 (70,5)	77 (68,8)	235 (69,9)
Multiraciale	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Données manquantes	3 (1,3)	6 (5,4)	9 (2,7)
Multithérapie antibiotique à l'inclusion, n (%)			
Sous traitement	201 (89,7)	101 (90,2)	302 (89,9)
Sans traitement depuis au moins 3 mois	23 (10,3)	11 (9,8)	34 (10,1)
Statut tabagique, n (%)			
Fumeur actuel	26 (11,6)	10 (8,9)	36 (10,7)
Non-fumeur	198 (88,4)	102 (91,1)	300 (89,3)
Traitement antérieur par amikacine IV nébulisée, n (%)			
Non	200 (89,3)	97 (86,6)	297 (88,4)
Oui	24 (10,7)	15 (13,4)	39 (11,6)
Durée de l'infection MNT (année)			
n	218	108	326
Moyenne (ET)	6,3 (5,50)	4,6 (3,84)	5,7 (5,07)
Médiane (min. – Max.)	4,6 (0,8 – 32,4)	3,2 (0,8 – 20,4)	4,0 (0,8 – 32,4)
Nombre de médicaments dans la multithérapie antibiotique, n (%)			
0	3 (1,3)	3 (2,7)	6 (1,8)
1	1 (0,4)	0	1 (0,3)
2	41 (18,3)	14 (12,5)	55 (16,4)
3	146 (65,2)	84 (75,0)	230 (68,5)
4	33 (14,7)	11 (9,8)	44 (13,1)
Association d'antibiotique, n (%)			
Éthambutol / Macrolide / Rifamycine / Autre	29 (12,9)	8 (7,1)	37 (11,0)
Éthambutol / Macrolide / Rifamycine	122 (54,5)	61 (54,5)	183 (54,5)
Éthambutol / Macrolide / Autre	6 (2,7)	6 (5,4)	12 (3,6)
Éthambutol / Macrolide	13 (5,8)	3 (2,7)	16 (4,8)
Éthambutol / Rifamycine / Autre	7 (3,1)	6 (5,4)	13 (3,9)
Éthambutol / Rifamycine	5 (2,2)	1 (0,9)	6 (1,8)
Éthambutol / Autre	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Macrolide / Rifamycine / Autre	13 (5,8)	12 (10,7)	25 (7,4)
Macrolide / Rifamycine	13 (5,8)	5 (4,5)	18 (5,4)
Macrolide / Autre	9 (4,0)	6 (5,4)	15 (4,5)
Rifamycine / Autre	1 (0,4)	1 (0,9)	2 (0,6)

ET = écart-type ; Max = maximum ; min = minimum

Parmi la population ITT, 335/336 patients avaient un MAC isolé des expectorations à l'inclusion et ou à la sélection. Dans le groupe amikacine liposomale + MTA, les pathogènes isolés ont été : *M. avium* (45,1 % [101/224]), *M. intracellulare* (39,3 % [88/224]) et un MAC non spécifié (15,2 % [34/224]). Des proportions similaires d'espèces MAC ont été isolées chez les patients du groupe MTA seule.

Pour l'ensemble des 335 isolats de MAC, une concentration minimale inhibitrice à 50 % (CMI₅₀) et une CMI₉₀ de l'amikacine liposomale ont été mesurées à 32 µg/mL et à 64 µg/mL, respectivement. Les distributions de la CMI de l'amikacine liposomale étaient similaires pour le MAC isolé entre les deux groupes.

Parmi l'ensemble des isolats de MAC à l'inclusion, 21,8 % (73/335) étaient résistants à la clarithromycine (22,9 % groupe amikacine liposomale + MTA et 19,6 % groupe MTA seul).

► Critère de jugement principal évalué par les investigateurs (population ITT)

La conversion durable des cultures d'expectorations à 3 mois après l'arrêt de tous les traitements a été atteinte chez 16,1 % (36/224) des patients traités par amikacine liposomale + MTA, contrairement aux patients traités par MTA seule pour lesquels aucune conversion durable n'a été obtenue (Tableau 4).

Tableau 4. Conversion durable des cultures au 3^{ème} mois post-traitement (population ITT)

	Groupe amikacine + MTA (N = 224)	Groupe MTA (N = 112)
Conversion durable^a	36 (16,1)	0
Conversion non durable	188 (83,9)	112 (100)
Odds Ratio [IC _{95%}]	NE [NE ; NE]	
p	< 0,0001	

IC_{95%} = intervalle de confiance à 95 % ; NE = non-estimable

^a La conversion durable a été définie comme la proportion de patients ayant eu une négativation des cultures au 6^{ème} mois (=cultures négatives pendant 3 mois consécutifs), et ayant maintenu cette négativation des cultures (pas plus de 2 cultures positives consécutives d'expectorations en milieu liquide et pas de cultures positives en milieu solide) pendant 12 mois de traitement supplémentaire à partir de la première culture négative (après 12 mois tous les traitements étaient arrêtés), et qui continuaient à avoir une culture négative à 3 mois après l'arrêt de tous les traitements.

Tous les patients n'ayant pas atteint une conversion durable des cultures ont été pris en compte dans les dénominateurs. Un patient était considéré comme positif à chaque visite après son décès ou s'il y avait eu une visite ou un échantillon d'expectoration manqués.

► Critères de jugement secondaires évalués par les investigateurs avec gestion de la multiplicité des analyses

Les résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés sont présentés dans le tableau 5. La différence entre les groupes de traitement en termes de conversion des cultures à 6 mois de traitement (*critère de jugement principal FDA*) a été statistiquement significative : 29,0 % *versus* 8,9 %, OR = 4,220 [2,078 ; 8,570] (p < 0,0001).

Les résultats du 2^{ème} critère hiérarchisé évaluant la variation de la distance de marche entre les deux groupes à 6 mois n'ont pas montré de différence statistiquement significative. La séquence hiérarchique d'analyse des critères de jugement secondaires s'étant interrompue avec le test de marche des 6 minutes, les autres résultats sont présentés à titre informatif.

Tableau 5. Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT)

	Groupe amikacine + MTA (N = 224)	Groupe MTA (N = 112)
Conversion des cultures à 6 mois		
N	224	112
Conversion, n (%)	65 (29,0)	10 (8,9)
Patient censuré, n (%)	159 (71,0)	102 (91,1)
Odds Ratio [IC _{95%}]	4,220 [2,078 ; 8,570]	
p	< 0,0001	
Test de marche des 6 minutes entre l'inclusion et le 6^{ème} mois		
N	223	112
Distance moyenne à l'inclusion (ET), en mètre	424,2 (1,12)	420,9 (0,48)
Distance moyenne à 6 mois (ET), en mètre	420,6 (4,73)	420,3 (2,57)
Variation à 6 mois : Moyenne des moindres carrés (ET) [IC _{95%}] de MMC	-1,8 (12,64) [-26,7 ; 23,0]	0,9 (13,65) [-25,9 ; 27,7]
Différence MMC (ET) (amikacine + MTA – MTA seule) [IC _{95%}] de la différence MMC	-2,7 (9,75) [-21,8 ; 16,4]	
p de la différence MMC	NS	
Délai de conversion des cultures		
N	224	112
Conversion, n (%)	65 (29,0)	10 (8,9)
Estimation Kaplan Meier		
1 ^{er} Quartile [IC _{95%}]	2,13 [1,83 ; 3,87]	NE
Médiane [IC _{95%}]	NE	NE
3 ^{ème} Quartile [IC _{95%}]	NE	NE
Hazard Ratio [IC _{95%}]	3,92 [2,01 ; 7,63]	
Variation du score total SGRQ entre l'inclusion et le 6^{ème} mois		
N	168	104
Moyenne des moindres carrés (ET) [IC _{95%}] de MMC	3,315 (2,1368) [-0,892 ; 7,522]	0,159 (2,2945) [-4,358 ; 4,677]
Différence MMC (ET) (amikacine + MTA – MTA seule) [IC _{95%}] de la différence MMC (amikacine + MTA – MTA seule)	3,156 (1,5635) [0,077 ; 6,234]	
Maintien de la conversion des cultures à 12 mois de traitement après la 1^{ère} négativation		
N	224	112
Conversion, n (%)	41 (18,3)	3 (2,7)
Odds Ratio [IC _{95%}]	8,515 [2,552 ; 28,409]	

ET = écart-type, IC_{95%} = intervalle de confiance à 95% ; MMC = moyenne des moindres carrés. NE = non estimable
 La conversion est définie comme les patients qui ont eu 3 cultures mensuelles consécutives d'expectorations MAC négatives au mois 6 (la dernière opportunité de conversion était au mois 4). Un patient avec des données de culture mensuelles manquantes a été considéré comme positif pour le MAC, à moins que le patient ne soit incapable de produire des expectorations après l'induction.

07.2 Résistance au traitement

Selon le RCP en vigueur :

« Le mécanisme de résistance à l'amikacine chez les mycobactéries a été lié à des mutations du gène rrs de l'ARNr 16S. »

07.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude INS-212 (CONVERT) dans une analyse hiérarchisée à l'aide d'un questionnaire : *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGQR). Cependant, la séquence hiérarchique a été interrompue avant ce critère, de ce fait les résultats ne permettent pas de conclure sur la qualité de vie.

07.4 Tolérance

7.4.1 Données issues des études cliniques

7.4.1.1 Etude CONVERT (INS-212)

Une proportion plus importante de patients traités par amikacine liposomale + MTA ont obtenu une conversion des cultures au 6^{ème} mois que ceux traités par MTA seule. Par conséquent, plus de patients traités par amikacine liposomale + MTA ont continué l'étude et ont fourni des données de tolérance que ceux traités par MTA seule.

Dans la population de tolérance, la durée moyenne d'exposition des patients au traitement par ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) a été de $7,7 \pm 4,15$ mois entre l'inclusion et la fin du traitement à l'étude.

Les événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 98,2 % (219/223) des patients traités par amikacine liposomale + MTA et chez 91,1 % (102/112) des patients traités par MTA seule. Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 10 points de %) dans le groupe amikacine liposomale + MTA que dans le groupe MTA seul ont été : la toux (38,1 % *versus* 15,2 %), la dysphonie (46,6 % *versus* 1,8 %), la dyspnée (21,5 % *versus* 8,9 %) et la douleur oropharyngée (10,8 % *versus* 1,8 %). Les EI du type troubles de l'oreille et du labyrinthe ont été rapportés chez 15,2 % des patients traités par amikacine liposomale + MTA et chez 9,8 % des patients traités par MTA seule (acouphènes : 8,1 % [18/223] *versus* 0,9 % [1/112] et hypoacousie : 3,1 % [7/223] *versus* 5,4 % [6/112]). Les troubles rénaux et urinaires ont été rapportés chez 2,7 % des patients traités par amikacine liposomale + MTA et chez 7,1 % des patients traités par MTA seule.

Les EI de grade 1 (léger) et 2 (modéré) ont été les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes : 32,3 % [72/223] *versus* 40,2 % [45/112] et 45,3 % [101/223] *versus* 35,7 % [40/112].

Les EI de grade 3 (sévère) ont été rapportés chez 13,0 % [29/223] des patients traités par amikacine liposomale + MTA *versus* 8,0 % [9/112] des patients traités par MTA seule. Les EI de grade 4 (menaçant le pronostic vital) ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe amikacine liposomale + MTA : 4,9 % [11/223] *versus* 0,0 % [0/112].

A noter que les EI sont survenus majoritairement dans les 8 premiers mois de traitement dans les deux groupes (98,2 % [219/223] *versus* 90,2 % [101/112]) et moins fréquemment après 8 mois (25,1 % [56/223] *versus* 17,0 % [19/112]).

Les EI liés au traitement ont été rapportés chez 83,0 % (185/223) des patients traités par amikacine liposomale + MTA et chez 0,0 % (0/112) des patients traités par MTA seul. Les EI les plus fréquemment liés au traitement amikacine liposomale ont concerné les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux incluant la dysphonie (44,4 %), la toux (33,2 %), la dyspnée (17,0 %), l'hémoptysie (11,2 %) et la douleur oropharyngée (8,5 %).

Les EI conduisant à l'interruption temporaire de l'amikacine liposomale ont été rapportés chez 47,5 % (106/223) des patients du groupe amikacine liposomale + MTA. Parmi ces EI, les plus fréquemment rapportés ont été des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (32,3 %), dont la dysphonie (14,8 %), la dyspnée (8,5 %) et la toux (8,1 %). Les infections, les troubles du système nerveux et les troubles de l'oreille et du labyrinthe ont conduit à l'interruption temporaire de l'amikacine liposomale chez 11,7 %, 6,3 % et 3,1 % des patients, respectivement.

Les interruptions temporaires de l'amikacine liposomale étaient autorisées selon le protocole en cas de survenue d'EI jusqu'à la résolution des symptômes, après discussion entre le centre d'étude et le moniteur médical.

Les EI conduisant à l'arrêt du traitement par amikacine liposomale ont été rapportés chez 18,8 % (42/223) des patients du groupe amikacine liposomale + MTA. Parmi les EI conduisant à l'arrêt du traitement, les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux ont été les plus fréquents (11,2 %), suivis des infections (2,2 %) et des troubles de l'oreille et du labyrinthe (2,2 %). Les EI conduisant à l'arrêt du traitement par MTA ont été rapportés chez 4,5 % [10/223] des patients traités par amikacine liposomale + MTA *versus* 1,8 % [2/112] des patients traités par MTA seule.

Les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés ont été : la dyspnée (21,5 % [48/223] des patients traités par amikacine liposomale + MTA *versus* 8,9 % [10/112] des patients traités par MTA seul), l'hémoptysie (18,4 % [41/223] *versus* 14,3 % [16/112]), les acouphènes (8,1 % [18/223] *versus* 0,9 % [1/112]), l'hypoacousie (3,1 % [7/223] *versus* 5,4 % [6/112]), les vertiges (6,7 % [15/223] *versus* 2,7 % [3/112]), exacerbations infectieuses de bronchectasie (8,5 % [19/223] *versus* 7,1 % [8/112]), les alvéolites allergiques (0,9 % [2/223] *versus* 0,0 % [0/112]), l'hématurie (0,4 % [1/223] *versus* 2,7 % [3/112]) et les neuropathies périphériques (0,4 % [1/223] *versus* 0,0 % [0/112]).

Les EI graves (EIG) ont été rapportés chez 20,2 % [45/223] des patients traités par amikacine liposomale + MTA et chez 20,5 % [23/112] des patients traités par MTA seul. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été : les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (11,7 % [26/223] *versus* 11,6 % [13/112]), les infections (9,0 % [20/223] *versus* 5,4 % [6/112]) et les troubles cardiaques (0,4 % [1/223] *versus* 4,5 % [5/112]).

Les EI ayant conduit à un décès (EI de grade 5) ont été moins fréquemment rapportés dans le groupe amikacine liposomale + MTA que dans le groupe MTA seule : 2,7 % [6/223] *versus* 7,1 % [8/112]. L'insuffisance respiratoire a été l'EI ayant conduit au décès le plus fréquemment rapporté : 0,9 % [2/223] dans le groupe amikacine liposomale + MTA *versus* 1,8 % [2/112] dans le groupe MTA seule. Seul un EI fatal (infection pulmonaire), survenu chez un patient du groupe amikacine liposomale + MTA, a été lié à l'amikacine liposomale selon l'investigateur.

7.4.1.2 Etude INS-312

L'étude INS-312, non contrôlée, a inclus des patients provenant de l'étude INS-212 et n'ayant pas réussi à atteindre la conversion des cultures à 6 mois ou ayant rechuté au cours de cette période. Les patients antérieurement traités par amikacine liposomale + MTA ont été exposés à l'amikacine liposomale pendant au moins 8 mois dans l'étude INS-212, avant d'être inclus dans l'étude INS-312. Les patients ont été autorisés à poursuivre le traitement par ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) en ouvert pendant 12 mois avec une période de suivi d'un mois sans traitement. Les patients antérieurement traités par MTA seule ont débuté l'amikacine liposomale pour la première fois dans l'étude INS-312. En raison de la différence d'exposition à l'amikacine liposomale entre les deux groupes de traitement antérieurs de cette étude, les EI rapportés entre les patients du groupe MTA seule antérieur et les patients du groupe amikacine liposomale + MTA antérieur devaient être différents et refléter les EI survenus dans l'étude INS-212.

L'étude INS-312 d'extension de tolérance a eu pour objectif d'évaluer le profil de tolérance de l'ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine).

Dans la population de tolérance, la durée moyenne d'exposition des patients au traitement par ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) a été de $9,5 \pm 3,51$ mois entre l'inclusion et la fin du traitement à l'étude.

Les EI ont été rapportés chez 96,9 % [158/163] des patients traités par amikacine liposomale + MTA. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : la dysphonie (27,0 %), la toux (25,2 %), la dyspnée (15,3 %), l'hémoptysie (13,5 %), les exacerbations infectieuses de la bronchectasie (11,0 %), la rhinopharyngite (10,4 %), la fatigue (9,8 %), la nausée (8,6 %) et la diarrhée (8,0 %).

Les EI de grade 3 (sévère) selon la classification internationale CTCAE ont été rapportés chez 25,8 % [42/163] des patients traités par amikacine liposomale + MTA. Les EI de grade 4 (menaçant le pronostic vital) ont été rapportés chez 2,5 % [4/163] des patients.

Les EI liés au traitement ont été rapportés chez 64,4 % [105/163] des patients traités par amikacine liposomale + MTA. Les EI liés à l'amikacine liposomale les plus fréquemment rapportés ont été : les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (49,7 % [81/163]), et les troubles de l'oreille et du labyrinthe (11,7 % [19/163]).

Les EI conduisant à l'interruption temporaire de l'amikacine liposomale ont été rapportés chez 37,4 % [61/163] des patients traités par amikacine liposomale + MTA. Les EI conduisant à l'interruption temporaire de l'amikacine liposomale les plus fréquemment rapportés ont été : les troubles

respiratoires, thoraciques et médiastinaux (23,9 % [39/163]), en particulier la dysphonie (12,3 % [20/163]) et la toux (6,7 % [11/163]), et les troubles du système nerveux (6,1 % [10/163]).

Les EI conduisant à l'arrêt du traitement par amikacine liposomale ont été rapportés chez 17,2 % [28/163] des patients traités par amikacine liposomale + MTA. Les EI conduisant à l'arrêt de l'amikacine liposomale les plus fréquemment rapportés ont été : les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (8,6 % [14/163]). Les EI conduisant à l'arrêt du traitement par MTA ont été rapportés chez 7,4 % [12/163] des patients traités par amikacine liposomale + MTA. Les EI conduisant à l'arrêt de l'amikacine liposomale et de la MTA ont été rapportés chez 3,7 % [6/163] des patients.

Les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés ont été : la dyspnée (15,3 % [25/163]), les exacerbations infectieuses de bronchectasie (11,0 % [18/163]), les bronchopneumopathies chroniques obstructives (6,1 % [10/163]), les acouphènes (4,3 % [7/163]), la surdité (3,7 % [6/163]), les vertiges (4,3 % [7/163]), l'hémoptysie (13,5 % [22/163]), l'hématurie (5,5 % [9/163]), l'alvéolite allergique (1,2 % [2/163]) et les neuropathies périphériques (1,2 % [2/163]).

Les EIG ont été rapportés chez 31,9 % [52/163] des patients traités par amikacine liposomale + MTA. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été : les infections au complexe *M. avium* (4,3 % [7/163]), les pneumonies (4,3 % [7/163]), les bronchopneumopathies chroniques obstructives (3,7 % [6/163]) et les neuropathies périphériques (0,6 % [1/163]).

Les EI ayant conduit à un décès ont été rapportés chez 3,7 % [6/163] des patients traités par amikacine liposomale + MTA. La bronchopneumopathie chronique obstructive a été l'événement ayant conduit au décès le plus fréquemment rapporté : 1,2 % [2/163]. Un événement fatal (infection des voies respiratoires inférieures), survenu chez un patient de chaque groupe antérieure (amikacine liposomale + MTA et MTA seule), a été lié à la MTA seule selon l'investigateur.

Ces données de suivi jusqu'à 9,5 mois en moyenne ont été cohérentes avec le profil de tolérance de l'ARIKAYCE LIPOSOMAL rapporté dans l'analyse principale de l'étude CONVERT avec un suivi moyen de 7,7 mois.

7.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) version 1.0 du 23 juillet 2020 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Alvéolite allergique - Ototoxicité - Néphrotoxicité - Déficience de la transmission neuromusculaire
Risques importants potentiels	- Aucun
Informations manquantes	- Aucun

7.4.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

7.4.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables respiratoires les plus fréquemment rapportés sont les suivants : dysphonie (42,6 %), toux (30,9 %), dyspnée (14,4 %), hémoptysie (10,9 %), douleurs oropharyngées (9,2 %) et bronchospasme (2,2 %). Les autres effets indésirables non respiratoires couramment rapportés sont les suivants : fatigue (7,2 %), diarrhée (6,4 %), exacerbation infectieuse de bronchectasie (6,2 %) et nausée (5,9 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents sont la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (1,5 %), l'hémoptysie (1,2 %) et l'exacerbation infectieuse de la bronchectasie (1,0 %).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables dans le tableau ci-dessous sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA, sur la base des essais cliniques et des données post-commercialisation. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les catégories de fréquences suivantes sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; 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 1 – Résumé des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Exacerbation infectieuse de bronchectasie Laryngite Candidose orale	Fréquent Fréquent Fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions anaphylactiques Réactions d'hypersensibilité	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	Anxiété	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée Sensation vertigineuse Dysgueusie Aphonie Trouble de l'équilibre	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphène Surdité	Fréquent Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dysphonie Dyspnée Toux Hémoptysie	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent
	Douleur oropharyngée Alvéolite allergique Bronchopneumopathie chronique obstructive Sibilances Toux productive Expectoration augmentée Bronchospasme Pneumopathie inflammatoire Inflammation de la corde vocale Irritation de la gorge	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Nausée Vomissement Bouche sèche Appétit diminué	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash Prurit	Fréquent Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie Arthralgie	Fréquent Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue Pyrexie Gêne thoracique	Fréquent Fréquent Fréquent
Investigations	Poids diminué	Fréquent

7.4.5 Autres informations

Sans objet.

07.5 Données d'utilisation

Sans objet.

07.6 Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription d'ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) 590 mg, dispersion pour inhalation par nébuliseur, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. La spécialité ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) a obtenu une AMM par procédure européenne centralisée le 27 octobre 2020 dans le « traitement des infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) causées par le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez l'adulte dont les options de traitement sont limitées et qui ne présente pas de mucoviscidose. » Cette spécialité dispose du statut de médicament orphelin depuis le 8 juillet 2014.

La spécialité ARIKAYCE LIPOSOMAL est constituée d'un antibiotique bactéricide de la classe des aminosides bien connu : l'amikacine, sa particularité dans la spécialité ARIKAYCE est d'être sous forme liposomale et inhalée.

ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) a fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominatives en 2015 dans les conditions d'octroi suivantes :

- « Patient adulte avec une infection pulmonaire à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) [MAC : *Mycobacterium avium*, *intracellulare*, *chimerae*..., ou *Mycobacterium abscessus*] ;
 - Et en échec ou réponse insuffisante à 1 ou plusieurs lignes de multithérapie antibiotique ciblée selon l'antibiogramme de la bactérie ;
 - Et pas de possibilité de poursuivre un traitement par amikacine par voie injectable : effets systémiques mal tolérés ou durée prolongée non envisageable ;
 - Et après avis favorable (l'avis doit être transmis avec la demande d'ATU pour l'initiation du traitement) de :
 - Centre National de Référence (CNR) des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux - CHU Pitié Salpêtrière (réunion de concertation pluridisciplinaire mycobactéries non tuberculeuses RCP MNT),
- Ou
- Pneumologue référent mycobactéries non tuberculeuses – cf. CHU Amiens (RCP MNT),
 - Et absence d'antécédents d'hypersensibilité aux aminosides, à l'amikacine ou à l'un des excipients du produit ;
 - Absence de myasthénie ».

Depuis le 18 septembre 2020, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a octroyé une ATU de cohorte à la spécialité ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) dans un libellé superposable à l'indication de l'AMM. Les données de l'ATU ne sont pas fournies dans le cadre de cette évaluation.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Le dossier repose sur une étude de phase III (CONVERT), multicentrique, randomisée, ouverte ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'amikacine liposomale inhalée en association à une multithérapie antibiotique, par rapport à la multithérapie antibiotique seule chez des patients atteints d'infection pulmonaire à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) causées par le complexe *Mycobacterium avium* (MAC).

Au total, 336 patients ont été randomisés dans le groupe amikacine liposomale et multithérapie antibiotique (MTA) (n = 224) et dans le groupe MTA seule (n = 112). Parmi les 336 patients randomisés, 72,8 % (163/224) des patients traités par amikacine liposomale et MTA et 87,5 % (98/112) des patients traités par MTA seule ont terminé l'étude (cf. définition tableau méthodologie page 12). Les principales raisons d'incomplétude de l'étude ont été le retrait du consentement par le patient (9,8 % groupe amikacine liposomale + MTA *versus* 4,5 % groupe MTA seule), suivi du décès du patient (4,0 % *versus* 6,3 %) et de la survenue d'événements indésirables (4,9 % *versus* 0,9 %).

L'âge moyen des patients a été d'environ 65 ans. La majorité des patients était de sexe féminin (69,3 %) et d'origine caucasienne (69,9 %) et la quasi-totalité (89,3 %) était non-fumeur. A l'inclusion, 89,9 % des patients recevaient une MTA pour l'infection à MAC. La durée moyenne de l'infection était de $5,7 \pm 5,07$ ans. La durée moyenne de traitement antérieur des infections pulmonaires à MAC était plus élevée dans le groupe amikacine liposomale + MTA que dans le groupe MTA seule : 4,31 années *versus* 3,20 années.

La MTA était composée de 1 à 4 médicaments et la majorité des patients a reçu une association de 3 antibiotiques : 65,2 % dans le groupe amikacine liposomale + MTA et 75,0 % dans le groupe MTA seule. L'association à base d'éthambutol / macrolide / rifampicine a été la MTA la plus fréquemment utilisée (54,5 %).

Dans le groupe amikacine liposomale + MTA, les pathogènes isolés ont été : *M. avium* (45,1 % [101/224]), *M. intracellulare* (39,3 % [88/224]) et un MAC non spécifié (15,2 % [34/224]). Les CMI pour l'amikacine liposomale ont été de 32 µg/mL (CMI₅₀) et de 64 µg/mL (CMI₉₀). Ces valeurs ont été similaires dans le groupe MTA seule.

Le critère de jugement principal a été la conversion durable des cultures d'expectorations (population ITT) et définie comme la proportion de patients ayant eu une négativation des cultures au 6ème mois (= cultures négatives pendant 3 mois consécutifs), et ayant maintenu cette négativation des cultures (pas plus de 2 cultures positives consécutives d'expectorations en milieu liquide et pas de cultures positives en milieu solide) pendant 12 mois de traitement supplémentaire à partir de la première culture négative (après 12 mois tous les traitements étaient arrêtés), et qui continuaient à avoir une culture négative à 3 mois après l'arrêt de tous les traitements.

Seuls les patients ayant atteint la conversion des cultures à 6 mois ont poursuivi le traitement à l'étude.

La conversion durable des cultures d'expectorations à 3 mois après l'arrêt de tous les traitements a été atteinte chez 16,1 % (36/224) des patients traités par amikacine liposomale + MTA, contrairement aux patients traités par MTA seule pour lesquels aucune conversion durable n'a été obtenue.

Les résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés ont montré une différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement en termes de conversion des cultures à 6 mois de traitement : 29,0 % *versus* 8,9 %, OR = 4,220 [2,078 ; 8,570], p < 0,0001. Cependant, l'absence de différence statistiquement significative au test de marche des 6 minutes a interrompu la séquence hiérarchique d'analyse des critères de jugement secondaires.

► Qualité de vie

Les résultats de qualité de vie évaluée lors de l'étude clinique CONVERT sont de nature exploratoire et ne permettent pas d'interpréter l'impact de l'ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) sur ce critère.

► Tolérance

Globalement, la majorité des patients traités par amikacine liposomale + MTA dans l'étude INS-212 (CONVERT) ont rapporté au moins un événement indésirable : 98,2 % (219/223) *versus* 91,1 % (102/112) des patients traités par MTA seule ; et 18,8 % (42/223) des patients ont arrêté l'amikacine liposomale en raison d'EI. Les EI de grade 3 ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe amikacine liposomale + MTA que dans le groupe MTA seule (13,0 % *versus* 8,0 %), ainsi que les EI de grade 4 (4,9 % *versus* 0,0 %).

Les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés ont été : la dyspnée (21,5 % [48/223] des patients traités par amikacine liposomale + MTA *versus* 8,9 % [10/112] des patients traités par MTA seul), l'hémoptysie (18,4 % [41/223] *versus* 14,3 % [16/112]), les acouphènes (8,1 % [18/223] *versus* 0,9 % [1/112]), l'hypocousie (3,1 % [7/223] *versus* 5,4 % [6/112]), les vertiges (6,7 % [15/223]).

versus 2,7 % [3/112]), exacerbations infectieuses de bronchectasie (8,5 % [19/223] *versus* 7,1 % [8/112]), les alvéolites allergiques (0,9 % [2/223] *versus* 0,0 % [0/112]), l'hématurie (0,4 % [1/223] *versus* 2,7 % [3/112]) et les neuropathies périphériques (0,4 % [1/223] *versus* 0,0 % [0/112]).

L'incidence des EI graves (EIG) a été comparable entre les deux groupes de traitement (environ 20 %).

Les EI ayant conduit à un décès (EI de grade 5) ont été moins fréquemment rapportés dans le groupe amikacine liposomale + MTA que dans le groupe MTA seule : 2,7 % [6/223] *versus* 7,1 % [8/112]. L'insuffisance respiratoire a été l'EI ayant conduit au décès le plus fréquemment rapporté : 0,9 % [2/223] dans le groupe amikacine liposomale + MTA *versus* 1,8 % [2/112] dans le groupe MTA seule. Seul un EI fatal (infection pulmonaire), survenu chez un patient du groupe amikacine liposomale + MTA, a été lié à l'amikacine liposomale selon l'investigateur.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été : la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (1,5 %), l'hémoptysie (1,2 %) et l'exacerbation infectieuse de la bronchectasie (1,0 %).

Le plan de gestion des risques (PGR) relatif à l'ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) a identifié des risques importants tels que des toxicités pulmonaires (alvéolite allergique) et systémiques (néphrotoxicité, ototoxicité et déficience de la transmission neuromusculaire).

► Discussion

Au total, les données disponibles ont suggéré un intérêt de l'ajout de l'ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) 590 mg à la MTA chez les patients adultes atteints d'une infection pulmonaire à MNT causées par le MAC, pour lesquels il est autrement impossible d'obtenir une négativation des cultures avec une MTA optimale. Dans la population étudiée, le bénéfice de l'amikacine liposomale en association à une MTA en termes de conversion durable des cultures à 3 mois post-traitement a été de 16,1 % (36/224) *versus* 0,0 % (0/112), $p < 0,0001$. A noter que cette étude pivot a été dimensionnée pour répondre au critère de jugement primaire recommandé par la FDA du taux de conversion des cultures à 6 mois qui a été de 29,0 % *versus* 8,9 % (OR = 4,220 ; [2,078 ; 8,570] ; $p < 0,0001$).

Les événements indésirables rapportés dans les études cliniques ont reflété une mauvaise tolérance oto-cochléaire et respiratoire possiblement liée à une exposition chronique de l'amikacine nébulisée. Le profil de tolérance d'ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) est marqué par le risque d'alvéolite allergique, d'ototoxicité, de néphrotoxicité et de déficience de la transmission neuromusculaire (risques importants identifiés dans le cadre du PGR). Des mises en garde spéciales ont été ajoutées dans la rubrique 4.4 du RCP. Ainsi, l'instauration du traitement par ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) doit être réservée à des médecins spécialistes dans des centres expérimentés dans la prise en charge des infections pulmonaires à MAC et après avoir informé le patient des risques liés à son utilisation.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) pourrait apporter une réponse partielle au besoin médical identifié en termes d'augmentation de la négativation des cultures mais dont l'impact sur la réduction de la morbi-mortalité et la qualité de vie reste à démontrer en raison de la fréquence élevée des événements indésirables et du faible recul attestant un bénéfice clinique.

L'impact sur le parcours de soins et de vie du patient est difficile à apprécier à partir des données limitées disponibles.

07.7 Programme d'études

7.7.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Sans objet.

7.7.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication en 1^{ère} de ligne		
ENCORE	Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un régime à base d'amikacine liposomale en suspension pour inhalation (ALIS) chez des patients adultes atteints d'une infection pulmonaire à Mycobactéries non tuberculeuses (MNT) nouvellement diagnostiquée causée par le complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC).	-

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,2,3,4}

La prise en charge des infections pulmonaires à *Mycobacterium avium complex* (MAC) est bien codifiée dans les recommandations internationales et repose sur une association d'antibiotiques : la multithérapie antibiotique [MTA]. Celle-ci se compose de rifampicine ou de rifabutine, d'un macrolide (clarithromycine ou azithromycine) et de l'éthambutol poursuivie pendant 12 mois après la négativation des cultures. L'ajout de l'amikacine parentérale est envisagé dans les formes cavitaires ou sévères et pour les infections résistantes aux macrolides.

En cas d'échec (patients qui ne négativent pas leurs cultures après 6 mois consécutifs de traitement standard par une MTA), l'utilisation de l'amikacine liposomale par voie inhalée en association à une MTA, est recommandée.

Place de ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) dans la stratégie thérapeutique :

Considérant la démonstration de son efficacité microbiologique (négativation durable des cultures chez des patients lourdement prétraités), la Commission de la Transparence considère qu'ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) est un traitement de recours, en association à une MTA, en cas d'échec à une MTA orale seule (au moins 6 mois de traitement), chez des patients atteints d'infection pulmonaire à MAC sensible à l'amikacine, dont les options thérapeutiques sont limitées et n'ayant pas de mucoviscidose. Les patients atteints de mucoviscidose n'ont pas été inclus dans l'étude pivot.

La Commission souligne que ce traitement doit être instauré et surveillé par des médecins expérimentés dans la prise en charge de ces infections invalidantes et difficiles à traiter. Par ailleurs, les patients doivent être informés à la fois des bénéfices du traitement et des problématiques de tolérance à savoir : la mauvaise tolérance respiratoire (liée à l'aérosolisation), les risques à long terme, notamment les acouphènes pouvant nuire à la qualité de vie et l'ototoxicité pouvant être plus problématique et irréversible. Pour limiter ce risque, les doses cumulatives approximatives avec une probabilité accrue d'ototoxicité doivent être déterminées, particulièrement lorsqu'existe une atteinte de la fonction rénale.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les infections par mycobactéries du complexe *Mycobacterium avium* (MAC), sont des infections rares et graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital par suite de complications.
- ▶ La spécialité ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) est un médicament à visée curative.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique dans les infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) causées par le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez l'adulte dont les options de traitement sont limitées et n'ayant pas de mucoviscidose.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de recours chez les patients pour lesquels les options de traitement sont limitées et n'ayant pas de mucoviscidose.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des infections pulmonaires à mycobactéries non-tuberculeuses dont la prise en charge thérapeutique est complexe (en moyenne, 15 à 18 mois de traitement, 3 antibiotiques en association, marge thérapeutique étroite),
- du faible nombre de patients concernés en France,
- du besoin médical important de disposer de suffisamment d'antibiotiques de deuxième ligne à utiliser en association pour pouvoir adapter le traitement en cas de contre-indication, d'intolérance, d'échec ou de résistance aux options de première ligne,
- du fait que ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) pourrait apporter une réponse partielle au besoin médical identifié chez les patients en situation d'impasse thérapeutique (bactéries multirésistantes) en raison de la conversion durable des cultures bactériologiques, mais dont l'impact sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie, ne peut être apprécié à partir des données limitées disponibles,
- d'un impact attendu sur le parcours de soins et de vie lié à la conversion durable des cultures bactériologiques (guérison microbiologique) tout en préservant le capital veineux (voie inhalée),

ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical important identifié de disposer d'options thérapeutiques supplémentaires dans les situations où les options thérapeutiques sont limitées afin d'éviter l'impasse thérapeutique,
- de la démonstration de la supériorité de l'amikacine liposomale en association d'une multithérapie antibiotique (MTA), composée de 3 antibiotiques en moyenne, par rapport à une MTA seule en termes de négativation des cultures à 6 mois : 29,0 %

versus 8,9 % (OR = 4,220 ; [2,078 ; 8,570] ; p < 0,0001) et de négativation durable jusqu'à 12 mois de traitement et 3 mois après l'arrêt du traitement (16,1 % (36/224) versus 0 %) chez des patients préalablement en échec d'une MTA,

mais tenant compte :

- **d'un impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie difficilement appréciable à partir des données limitées disponibles et du faible recul attestant un bénéfice clinique,**
- **d'un profil de tolérance marqué par une toxicité oto-cochléaire et pulmonaire qui pourrait être potentiellement lié à une exposition chronique de l'amikacine nébulisée, ainsi qu'une proportion non négligeable d'événements indésirables de type respiratoire conduisant à des interruptions temporaires (environ 30 %) ou définitives (environ 11 %) de l'amikacine liposomale,**

la Commission considère que ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine), en association à une multithérapie antibiotique, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'une infection pulmonaire à MAC pour lesquels les options thérapeutiques sont limitées et n'ayant pas de mucoviscidose.

09.3 Population cible

La population cible d'ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) correspond aux patients adultes atteints d'une infection pulmonaire à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) causées par le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) dont les options de traitement sont limitées et n'ayant pas de mucoviscidose.

Dans la mesure où les publications de la littérature ont rapporté des prévalences variables allant de 0,73/100 000¹⁴ à 6/100 000¹⁵, une analyse des données SNIIRAM a été réalisée sur la période 2010-2017 afin d'estimer avec précision la taille de la population cible d'ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) en France¹⁶. Dans cette analyse, les patients atteints d'une infection à MNT ont été identifiés selon les codes ICD-10 suivants :

- A310 : « *Infection pulmonaire mycobactérienne* »,
- A319 : « *Infections mycobactériennes, non spécifiée* » associé à un code d'affections respiratoires,
- A318 : « *Autres infections mycobactériennes* » associé à un code d'affections respiratoires.

Des combinaisons d'antibiotiques spécifiques des infections à MNT ont été sélectionnées afin d'identifier les patients traités.

L'analyse SNIIRAM a identifié sur la période totale en France une prévalence de 3 954 patients atteints d'une infection à MNT (correspondant à des patients identifiés sur la période 2010 à 2017 et qui étaient toujours en vie en 2017).

Cette évaluation à partir du SNIIRAM est cohérente avec la littérature qui rapporte une prévalence en France de 6,1/100 000 personnes¹⁷, soit appliqué à la population française 3 856 patients.

Les infections pulmonaires à MNT MAC représentent environ 58%^{8,9} de toutes les infections à MNT, soit 2 293 patients en France.

L'analyse SNIIRAM montre en outre que 3,2 % des patients avaient une mucoviscidose. Ces patients n'étant pas inclus dans l'AMM d'ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) ils sont donc exclus.

¹⁴ Prevots DR et Marras TK. Epidemiology of Human Pulmonary Infection with Nontuberculous Mycobacteria A Review. Clin Chest Med 2015;36:13–34.

¹⁵ Wagner D et al. Annual Prevalence and Treatment Estimates for Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease in Europe: A NTM-NET Collaborative Study. Poster présenté au congrès de l'European Respiratory Society.

¹⁶ Bouée S et al. Le fardeau de la maladie pulmonaire à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) en France : une analyse du SNDS. Rapport. Septembre 2020.

¹⁷ Schildkraut JA, Gallagher J, Morimoto K, Lange C, Haworth C, Floto RA, Hoefsloot W, Griffith DE, Wagner D, Ingen JV; NTM-NET. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in Europe and Japan by Delphi estimation. Respir Med. 2020;173:106164.

Ainsi, on peut estimer à 2 219 le nombre de patients avec une infection à MNT MAC sans mucoviscidose.

Dans une méta-analyse américaine, 40 % des patients atteints d'une infection pulmonaire à MAC et traités par des options thérapeutiques de première ligne (macrolides inclus) n'ont pas obtenu de conversion des cultures à 6 mois¹⁸.

Par extrapolation, le nombre des patients atteints d'infection pulmonaire à MAC sans mucoviscidose et pour lesquels les options thérapeutiques sont limités serait de 888 patients.

Aussi, la population cible d'ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) pourrait être estimée à moins de 1000 patients en France.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il n'est pas adapté aux conditions de prescription selon la durée de traitement (une prise par jour pendant 12 à 18 mois). 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.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission souligne que ce traitement doit être instauré et surveillé par des médecins expérimentés dans la prise en charge de ces infections invalidantes et difficiles à traiter. Par ailleurs, les patients doivent être informés à la fois des bénéfices du traitement et des problématiques de tolérance à savoir : la mauvaise tolérance respiratoire (liée à l'aérosolisation), les risques à long terme, notamment les acouphènes pouvant nuire à la qualité de vie et l'ototoxicité pouvant être plus problématique et irréversible. Pour limiter ce risque, les doses cumulatives approximatives avec une probabilité accrue d'ototoxicité doivent être déterminées, particulièrement lorsqu'existe une atteinte de la fonction rénale.

¹⁸ Pasipanodya JG, et al. Meta-analyses and the evidence base for microbial outcomes in the treatment of pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2017;72(suppl_2):i3-i19.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 19 novembre 2020 Date d'examen et d'adoption : 3 mars 2021 Date d'audition et d'examen des observations du laboratoire : 21 avril 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) 590 mg, dispersion pour inhalation par nébuliseur</u> 28 flacons (verre) 8,43 ml (70 mg/ml) (CIP : 34009 302 140 5 3)
Demandeur	INSMED FRANCE SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 27 octobre 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date de désignation : 8 avril 2014) ATU nominative (date d'octroi : 17 septembre 2015) et ATU cohorte (date d'octroi : 18 septembre 2020) Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : pneumologie, infectiologie et médecine interne
Code ATC	J Antiinfectieux généraux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01G Aminosides antibactériens J01GB Autres aminosides J01GB06 Amikacine

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire