

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

CAYSTON (aztréonam), bêta-lactamine par voie inhalée

Pas d'avantage clinique démontré par rapport aux autres antibiotiques inhalés chez les adultes atteints de mucoviscidose ayant une infection pulmonaire chronique à *Pseudomonas aeruginosa*

L'essentiel

- ▶ CAYSTON (aztréonam) a l'AMM dans les infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) chez les patients adultes atteints de mucoviscidose.
- ▶ Il n'y a pas de données démontrant une supériorité cliniquement pertinente par rapport aux comparateurs : TOBI (tobramycine par voie inhalée) et COLIMYCINE (colistine).
- ▶ CAYSTON représente un moyen thérapeutique supplémentaire, notamment sur la base des résultats d'une étude chez les patients pré-traités par TOBI.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement d'une primo-colonisation à PA nécessite une association d'antibiotiques par voie IV (bêta-lactamine + aminoside), suivie ou non d'un traitement antibiotique inhalé. L'association ciprofloxacine *per os* et colistine en aérosol est également proposée.
- Dans l'infection chronique à PA, les exacerbations sont le plus souvent traitées par une bêta-lactamine anti-pyocyanique associée à un aminoside par voie IV. Le choix des antibiotiques est fonction du dernier antibiogramme et des réponses thérapeutiques antérieures.
En cas de souches multirésistantes, une trithérapie associant la ciprofloxacine *per os* à cette bithérapie peut être utilisée. La colistine par voie IV reste un choix possible dans cette situation.
- Le bénéfice de l'antibiothérapie inhalée systématique de l'infection bronchique chronique à PA est démontré. Son intérêt est de délivrer directement les antibiotiques au site de l'infection endobronchique et de diminuer leur absorption systémique, donc leur toxicité. La tobramycine ou la colistine sont utilisées.
Des signes même minimes d'aggravation clinique ou fonctionnelle respiratoire doivent conduire au recours à une cure d'antibiotiques IV.
Les cures systématiques IV trimestrielles gardent une place en cas de difficultés d'observance du traitement inhalé, ou chez certains patients mieux stabilisés par les cures IV répétées. Le recours à la ciprofloxacine *per os* en intercure peut être envisagé.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
CAYSTON est un traitement des infections pulmonaires chroniques dues à PA chez les adultes atteints de mucoviscidose, en alternative aux autres antibiotiques utilisés par voie inhalée.

Données cliniques

- Dans deux études *versus* placebo, CAYSTON a été administré (75 mg x 2 ou 3 fois par jour) pendant un cycle unique de 28 jours, chez des patients majoritairement adultes, atteints de mucoviscidose. Les critères d'inclusion étaient notamment un VEMS compris entre 25 et 75 % de la valeur théorique (au moins 60 % des patients avaient un VEMS > 50 %) et une infection pulmonaire chronique à PA.
 - Dans l'une de ces études, les patients ont reçu 28 jours de tobramycine inhalée avant l'inclusion, sans fenêtre thérapeutique. Le délai médian avant qu'il soit nécessaire d'administrer d'autres antibiotiques (critère principal) a été plus long dans le groupe CAYSTON que dans le groupe placebo (71 *versus* 92 jours, $p = 0,007$).
 - Dans l'autre étude *versus* placebo, CAYSTON a été supérieur au placebo en termes d'amélioration des symptômes respiratoires (critère principal), évalués à J28 par le patient via l'échelle CFQ-R (7,08 *versus* -2,63 ; différence 9,71 [4,31 ; 15,11]). Cette amélioration diminue dans les deux semaines (J42) suivant l'arrêt de traitement par CAYSTON.

- Dans une étude ouverte *versus* tobramycine inhalée (300 mg/5 ml), CAYSTON a été administré pendant trois cycles de 28 jours sur une période de 24 semaines, chez 268 patients (59 enfants \geq 6 ans et 209 adultes) atteints de mucoviscidose). Les critères d'inclusion étaient notamment un VEMS \leq 75 % de la valeur théorique (VEMS moyen 52 % à l'inclusion) et une culture des expectorations ou un prélèvement de gorge positif à PA dans les trois mois précédent l'inclusion. Les patients avaient été pré-traités par tobramycine inhalée durant les 12 mois précédent leur inclusion, dont 85 % pendant plus de 84 jours.

L'amélioration du VEMS (critère principal) sur trois cures a été en moyenne plus importante chez les patients traités par CAYSTON que chez ceux traités par TOBI : 2,05 % vs -0,6 % ; p = 0,0023. La portée de ces résultats est limitée par le caractère ouvert de l'étude et par le peu de pertinence clinique de la différence entre les deux groupes.

- Il n'a pas été mis en évidence de problème majeur de tolérance. Cependant, ces données limitées dans le temps ne permettent pas de répondre à la question sur le risque de résistance à long terme.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par CAYSTON est important.
- CAYSTON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la population définie par l'AMM.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

