

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 patients âgés de 6 à 17 ans atteints de mucoviscidose ayant une infection pulmonaire chronique à *Pseudomonas aeruginosa*

L'essentiel

- ▶ CAYSTON a désormais l'AMM chez les patients atteints d'une mucoviscidose, âgés de 6 à 17 ans, ayant une infection pulmonaire chronique due à *Pseudomonas aeruginosa* (PA).
- ▶ Il n'a pas été démontré de supériorité cliniquement pertinente par rapport à TOBI et à COLIMYCINE.
- ▶ Il représente un moyen thérapeutique supplémentaire, notamment chez les patients pré-traités par TOBI (tobramycine par voie inhalée).

Indication préexistante

- CAYSTON avait déjà l'AMM chez les adultes dans la même indication.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- La stratégie thérapeutique de prise en charge de l'infection pulmonaire chronique de la mucoviscidose s'intègre dans une prise en charge globale de la maladie. La colonisation bactérienne survient très tôt dans l'histoire naturelle de celle-ci. Les premiers germes en cause sont *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*. L'infection à PA constitue un tournant évolutif de la maladie respiratoire. A l'âge adulte, environ 70 % des patients seraient colonisés de façon chronique par ce germe.
 - Le traitement d'une primo-colonisation à PA nécessite une association par voie IV d'une bêta-lactamine antipyrrocyanique et d'un aminoside, suivie ou non d'une antibiothérapie inhalée. 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 association par voie IV d'une bêta-lactamine anti-pyrrocyanique et d'un aminoside. Le choix des antibiotiques est fonction du dernier antibiogramme et des réponses thérapeutiques antérieures. Cette bithérapie peut être associée la ciprofloxacine *per os* en cas de souche multirésistante.
 - le bénéfice de l'antibiothérapie inhalée systématique par colistine ou, plus habituellement, par tobramycine est démontré. En délivrant directement ces antibiotiques au site de l'infection endobronchique, leur absorption systémique, donc leur toxicité, est diminuée. Des signes même minimes d'aggravation clinique ou fonctionnelle respiratoire doivent faire recourir à une cure d'antibiotiques IV.
 - les cures systématiques IV trimestrielles gardent une place en cas de difficultés d'observance du traitement inhalé ou chez les patients mieux stabilisés par les cures IV répétées. Elles sont parfois complétées par des intercures de ciprofloxacine *per os*.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

CAYSTON, bêta-lactamine par voie nébulisée, est un traitement de première intention des infections pulmonaires chroniques dues à PA chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 17 ans. C'est une alternative aux autres antibiotiques utilisés par voie inhalée pour le traitement de ces infections.

La nécessité de 3 aérosols par jour pourrait limiter l'adhésion de l'enfant au traitement.

Les données étayant la durabilité du bénéfice observé à court terme sur les cycles de traitement ultérieurs sont limitées et le risque d'émergence de résistances est à surveiller.

Données cliniques

- Les données d'efficacité dans la population pédiatrique sont issues de l'analyse des sous-groupes d'enfants inclus dans trois études comparatives *versus* placebo (2 études) et *versus* tobramycine inhalée (TOBI, 1 étude ouverte), portant aussi sur des adultes.
 - Ces trois études ont inclus un total de 142 patients âgés de 6 à 17 ans avec un VEMS compris entre 25 % et 75 % de la valeur théorique. Parmi eux, 83 ont reçu CAYSTON. Les résultats observés dans cette population pédiatrique ont été du même ordre que ceux décrits dans la population adulte.
 - CAYSTON a été supérieur au placebo en termes de :
 - délai médian avant qu'il soit nécessaire d'administrer d'autres antibiotiques ;
 - augmentation du VEMS ;
 - amélioration des symptômes respiratoires (scores CFQ-R) ;
 - baisse de la densité de PA dans les expectorations.Ces effets bénéfiques diminuent dans les deux semaines suivant l'arrêt de CAYSTON.
 - CAYSTON n'a pas été différent de TOBI en termes de variation du VEMS sur 3 cycles de traitement chez les 59 enfants inclus.
- Il n'a pas été mis en évidence de problème majeur de tolérance.

La fièvre associée à l'administration de CAYSTON a été plus fréquente chez les enfants que chez les adultes. Chez les enfants recevant CAYSTON, l'hémoptysie a été plus fréquente qu'avec la tobramycine inhalée (TOBI). Le risque de survenue de résistances à l'aztréonam est commun aux populations adulte et pédiatrique.
- Au total, les profils d'efficacité et de tolérance de CAYSTON observés dans la population pédiatrique sont comparables à ceux observés dans la population générale. Cependant, ces données sont très limitées et des incertitudes demeurent, notamment sur la persistance de l'efficacité du traitement et sur le risque de développement de résistance de *P. aeruginosa* à l'aztréonam.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par CAYSTON est important.
- Il n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistante) chez les patients âgés de 6 à 17 ans ayant des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) dans le cadre d'une mucoviscidose.
- 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 ».

