



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 avril 2018

aztréonam lysine

CAYSTON 75 mg, poudre et solvant pour solution pour inhalation
B/84 flacons + 88 ampoules de solvant + 1 nébuliseur ALTERA (CIP : 34009 375 151 1 5)

Laboratoire GILEAD SCIENCES

Code ATC	J01DF01 (Antibactériens à usage systémique, Monobactams)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement des infections pulmonaires chroniques dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 21 septembre 2009 Extension d'indication : 23 juillet 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière semestrielle Médicament orphelin
Classification ATC	2017 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01D Autres bêta-lactamines J01DF Monobactam J01DF01 Aztréonam

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 23 mars 2013 (JO du 22 mars 2013).

Dans son avis d'inscription du 15 février 2012 et d'extension d'indication (aux patients de 6 à 17 ans) du 16 octobre 2013, la Commission a considéré que le SMR de CAYSTON était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« CAYSTON est indiqué dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques :

- Etude **GS-US-205-0160** de phase III, multicentrique, non comparative dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de CAYSTON 75 mg, administré 3 fois par jour au cours de 3 cycles répétés de 28 jours de traitement suivis chacun de 28 jours sans

- traitement, chez 61 enfants atteints de mucoviscidose et souffrant d'infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* (PA). L'efficacité était un objectif secondaire.
- Etude GS-US-205-0162 de phase II, non comparative évaluant l'efficacité et la tolérance de CAYSTON 75 mg, administré 3 fois par jour pendant 28 jours, chez 105 enfants atteints de mucoviscidose et souffrant d'une primo-colonisation/infection à PA (stratégie hors AMM);
 - Analyse intermédiaire de l'étude microbiologique **GX-US-205-0128** de phase IV, prospective, longitudinale, multicentrique, dont les données proviennent d'un registre microbiologique (*CF Foundation (CFF) Registry*), ayant pour objectif principal d'évaluer la sensibilité PA à l'aztréonam jusqu'à 5 ans après l'administration du traitement chez des patients atteints de mucoviscidose âgés d'au moins 6 ans. Ces données intermédiaires n'ont pas mis en évidence de signe de développement de résistance.

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

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Etude GS-US-205-0160 : Pour rappel, l'objectif principal cette étude était d'évaluer la tolérance de CAYSTON 75 mg, administré 3 fois par jour au cours de 3 cycles répétés de 28 jours de traitement suivis chacun de 28 jours sans traitement, chez 61 enfants ≤ 12 ans atteints de mucoviscidose et souffrant d'infections pulmonaires chroniques dues à PA.

La durée moyenne de l'étude était de 165,9 jours et la durée moyenne de traitement par CAYSTON de 84,6 jours, soit approximativement 28 jours de traitement par cycle.

Aucun patient n'a arrêté le traitement par CAYSTON à cause d'un problème de tolérance durant l'étude (critère principal de jugement).

Globalement, le profil de tolérance rapporté dans cette étude concorde avec celui observé lors des précédentes études cliniques et décrit dans le RCP. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié durant cette étude.

► Le laboratoire a également fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 12 septembre 2012 au 11 septembre 2016). Aucun nouveau signal de tolérance n'a été rapporté.

► Le plan de gestion de risque (PGR) prévoit de poursuivre le suivi et l'évaluation de tous les risques identifiés et potentiels, à travers le plan de pharmacovigilance et les activités de minimisation des risques de routine. L'utilisation hors-AMM du médicament chez des patients atteints de bronchiectasie et ne souffrant pas de mucoviscidose a été ajoutée au PGR (version 6.0) comme risque potentiel important.

Risques identifiés et potentiels du PGR

Risques importants identifiés	Bronchospasme chez les patients atteints d'une pathologie pulmonaire sévère
	Hémoptysie
Risques importants potentiels	Réaction grave d'hypersensibilité
	Anaphylaxie
	Nécrose toxique épidermique
	Colonisation entraînant une surinfection
	Développement de résistances à l'aztréonam et à d'autres antibiotiques
	Utilisation hors-AMM chez les patients de moins de 6 ans
Informations manquantes	Utilisation hors-AMM chez les patients atteints de bronchiectasie et ne souffrant pas de mucoviscidose
	Données de tolérance limitées chez l'adulte (notamment à long terme)
	Données de tolérance limitées chez l'enfant (notamment à long terme)

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

04.3 Données de prescription/d'utilisation

4.3.1 Données de prescription

Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2017), CAYSTON n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

Données de vente (présentées par le laboratoire)

Données de ventes GERS sur la période 2012-2016 (en Cumul Annuel) sont présentées à titre indicatif.

CAYSTON - Unités (Equivalent B/84)	2012	2013	2014	2015	2016
Ville	0	376	835	807	673
Hôpital	177	98	20	11	8
Total	177	474	855	818	681

4.3.2 Données d'utilisation (présentées par le laboratoire)

Les données d'utilisation de CAYSTON proviennent du registre français de la mucoviscidose¹, qui inclut les personnes atteintes de cette maladie et suivies par les centres de soins en France (métropole, île de la Réunion et Guadeloupe). Le recueil des données est réalisé annuellement à travers un questionnaire.

En 2015, 6 585 patients étaient recensés, avec un âge médian de 19,4 ans et une proportion d'hommes de 52,1%. Près de 88,1% des patients avaient réalisé un examen cytbactériologique des crachats. Le PA a été détecté chez 39% des patients atteints de mucoviscidose, plus de 50% d'entre eux ont eu une colonisation chronique.

Environ 35% des patients atteints de mucoviscidose ont été traités par antibiotiques inhalés. Parmi eux, 168 patients ont reçu CAYSTON en 2015, soit 2,6% des patients inscrits dans le registre.

Tableau 1 : Données sur l'utilisation des produits administrés en aérosolthérapie en France (registre français de la mucoviscidose - 2015).

Classe d'âge en année	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+	Total	Proportion de patients en %
Effectif total	715	870	913	864	789	755	568	403	670	6 547	
Patients sous aérosolthérapie*	304	670	805	778	679	595	425	282	466	5 004	76,4
Antibiotiques inhalés, dont :	95	180	308	388	371	312	264	155	219	2 292	35,0
- Tobramycine	54	100	180	245	191	146	119	62	75	1 172	17,9
- Colistine	48	98	167	223	225	195	157	102	152	1 367	20,9
- Aztréonam	-	1	14	13	25	26	39	19	31	168	2,6
Bronchodilatateurs inhalés	171	359	494	472	388	364	277	191	329	3 045	46,5
Corticoïdes inhalés	152	310	435	380	299	257	200	146	261	2 440	37,3
NaCl hypertonique inhalé	36	77	106	87	41	31	25	16	24	443	6,8
RhDNase	82	471	608	544	407	300	197	120	190	2 919	44,6

*Par nébulisation, spray et /ou poudre

¹ Bilan des données 2015 du Registre français de la mucoviscidose [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2015. Disponible sur : <http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/registre-et-muco-en-chiffres>

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 15 février 2012 et du 16 octobre 2013, la place de CAYSTON dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 15 février 2012 et du 16 octobre 2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les infections chroniques à *P. aeruginosa* contribuent au développement d'une insuffisance respiratoire progressive, principale cause de morbidité et de mortalité des patients atteints de mucoviscidose.
- ▀ L'antibiothérapie est un traitement qui vise à diminuer l'inoculum bactérien, espacer les exacerbations et ralentir la dégradation fonctionnelle respiratoire.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de CAYSTON est important chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques à CAYSTON chez les patients âgés de 6 ans et plus (autres antibiotiques administrés par voie inhalée).
- ▀ CAYSTON est un traitement de première intention chez les patients âgés de 6 ans et plus.

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

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

05.2 Recommandations de la Commission

▀ **Conditionnement :**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.