

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 décembre 2017

colistine

COLIMYCINE 1.000.000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon + 1 ampoule (CIP : 34009 302 456 7 5)

COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur

B/1 Flacon + Ampoule de 3 ml (CIP : 34009 365 058 9 6)

B/30 Flacons + Ampoules de 3 ml (CIP : 34009 380 469 6 0)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	COLIMYCINE, injectable et poudre pour inhalation : J01XB01 (polymyxines)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour solution injectable (B/1) Chez les adultes et les enfants, dont les nouveau-nés, dans le traitement des infections sévères dues à des bactéries aérobies à Gram négatif sensibles, chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées.</p> <p><u>COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur (B/1, B/30)</u> Chez l'adulte et l'enfant dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez les patients atteints de mucoviscidose ».</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédures nationales)	COLIMYCINE, injectable : 02/11/1982 COLIMYCINE, poudre et solvant pour inhalation : 16/11/2004 Rectificatif d'AMM du 30 juillet 2015 : Harmonisation dans le cadre d'une procédure d'arbitrage au niveau européen (art. 31)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<u>COLIMYCINE, injectable</u> Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. <u>COLIMYCINE, poudre et solvant pour inhalation</u> Liste I Prescription Initiale Hospitalière de 6 mois. Renouvellement non restreint.
Classification ATC	2016 J Antiinfectieux généraux à usage systémique J01 Anti-bactériens à usage systémique J01X Autres antibactériens J01XB Polymyxines J01XB01 Colistine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2012.

Lors du dernier avis de renouvellement d'inscription en date du 19 décembre 2012, la commission de la Transparence a considéré que le SMR de COLIMYCINE, poudre et solvant pour inhalation et COLIMYCINE injectable, était **important** dans les indications de l'AMM.

Depuis la précédente réévaluation, plusieurs modifications du RCP sont intervenues dont une en date du 30 juillet 2015 : modification de l'information, suite à la procédure d'arbitrage (art. 31) relative à la réévaluation au niveau européen du rapport Bénéfice/Risque de l'ensemble de spécialités contenant du colistiméthate sodique comme substance active et administrées par voie parentérale ou par voie inhalé (Rubriques concernées 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 5.1, 5.2, 6.3, 6.5 et 6.6 du RCP). Ainsi l'intitulé des indications des deux formes a été modifié (cf. Tableau face à face en annexe.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques (Rectificatif d'AMM du 30 juillet 2015)

«COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour solution injectable (B/1)

COLIMYCINE est indiqué chez les adultes et les enfants, dont les nouveau-nés, dans le traitement des infections sévères dues à des bactéries aérobies à Gram négatif sensibles, chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP).

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

COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur (B/1, B/30)

COLIMYCINE est indiqué chez adulte et l'enfant dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose (voir rubrique 5.1 du RCP).

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

03.2 Posologie (Rectificatif d'AMM du 30 juillet 2015)

Cf. RCP pour les modifications concernant le schéma posologique des différentes spécialités.

Pour COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur et COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour solution injectable, le RCP en vigueur mentionne que « des confusions et des erreurs médicamenteuses ont eu lieu en raison des différentes expressions de la dose en termes d'activité. Aux Etats-Unis, et dans d'autres parties du monde, la dose exprimée est en milligrammes d'activité de colistine base (mg ACB). Un tableau de conversion est mentionné pour information et les valeurs doivent être seulement considérées comme indicatives et approximatives ».

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Les données présentées par le laboratoire sont essentiellement des publications d'études évaluant l'efficacité de la colistine, en monothérapie ou en association, sur des souches de *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii*, ainsi que des études observationnelles (analyses rétrospectives) décrivant l'utilisation de la colistine sur les bactéries à Gram négatif multi-résistantes^{1,2,3,4,5,6,7}.

Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la Commission sur le profil d'efficacité de la colistine.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (des PSUR/PBRER couvrant les périodes du 17 décembre 2011 au 12 février 2017).

Les risques importants associés à l'utilisation du produit concernent la toxicité rénale (potentialisée par l'administration concomitante d'aminosides), la toxicité neurologique (incluant les blocages neuromusculaires et les paralysies respiratoires potentialisées par les myorelaxants) et les

¹ Nazer LH et al, « High-dose colistin for microbiologically documented serious respiratory infections associated with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in critically ill cancer patients: a retrospective cohort study », *Infect Dis*, 2015, 47 (11): 755-760

² Durante-Mangoni E et al, « Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* : a multicenter, randomized clinical trial », *Clinical Infectious Diseases*, 2013, 57 (3): 349-358

³ Fotakopoulos G et al. Outcomes in meningitis/ventriculitis treated with intravenous or intraventricular plus intravenous colistin. *Acta Neurochir (Wien)*, 2016, 158 (3) : 603-610

⁴ De Bonis P et al, « Intraventricular versus intravenous colistin for the treatment of extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis », *European Journal of Neurology*, 2016, 23 : 68-75

⁵ Langton Hewer SC et al, « Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis », *Cochrane Database Rev*, 2014 Nov 10, (11) : CD004197

⁶ Proesmans M et al, « Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas* infection in children with cystic fibrosis », *Journal of Cystic Fibrosis*, 2013, 12: 29-34

⁷ Taccetti G et al, « Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols », *Thorax*, 2012, 67 :853-859

réactions d'hypersensibilité (incluant les bronchospasmes et les réactions anaphylactiques), ainsi que les bronchospasmes (avec la formulation pour inhalation).

► Depuis la précédente évaluation par la Commission de la Transparence en 2012, un rectificatif concernant les spécialités COLIMYCINE a été effectué en date du 30 juillet 2015, dans le cadre de la procédure d'arbitrage (art 31) relative à la réévaluation au niveau européen du rapport Bénéfice/Risque de l'ensemble de spécialités contenant du colistiméthate sodique comme substance active et administrées par voie parentérale ou par voie inhalée.

Les modifications des informations de tolérance concernaient les sections : 4.3 « Contre-indications », 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi » et 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » (cf. RCP pour plus de précisions) :

COLIMYCINE 1.000.000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable et COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur :

- section 4.3 « Contre-indications » : suppression de la myasthénie comme contre-indication.
- section 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi », ajout de : le colistiméthate sodique doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une porphyrie et chez les patients atteints de myasthénie. Il a été également rajouté que ce médicament est à utiliser avec précaution chez les très jeunes enfants au regard de l'immaturation de la fonction rénale.

COLIMYCINE 1.000.000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable :

- section 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi », ajout de : un arrêt respiratoire a été rapporté après une administration intramusculaire de colistiméthate sodique. Il a également été ajouté que des colites associées aux antibiotiques et des colites pseudomembraneuses ont été rapportées avec presque tous les antibiotiques et peuvent survenir avec le colistiméthate sodique.

COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur :

- section 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi », ajout de : en cas de réaction allergique, le traitement par colistiméthate sodique doit être interrompu et des mesures adaptées doivent être mises en place.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de la colistine.

04.3 Données d'utilisation/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 été 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur est estimé à 3 561.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour solution injectable, n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{8,9}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 19 décembre 2012, la place de COLIMYCINE (forme injectable et inhalée) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁸ Haut Conseil de Santé Publique, « Avis relatif aux mesures à prendre en lien avec l'émergence d'une résistance plasmidique à la colistine (mcr-1) chez les entérobactéries », 27 Septembre 2016

⁹ Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes, Message d'Alerte Rapide Sanitaire, « Entérobactéries porteuses du gène mcr-1 de résistance plasmidique à la colistine », 2 Septembre 2016

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 19 décembre 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour solution injectable (B/1)

- **Indication : « Chez les adultes et les enfants, dont les nouveau-nés, dans le traitement des infections sévères dues à des bactéries aérobies à Gram négatif sensibles, chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées. »**

▮ Ces infections peuvent être graves et engager le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications.

▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans le traitement des infections à germes sensibles est moyen.

▮ COLIMYCINE injectable est un médicament de dernier recours. Il garde un intérêt, après antibiogramme, au cours des infections sévères à bactéries à Gram négatif résistantes aux autres antibiotiques (souches de *Pseudomonas*, *Klebsiella* et *Acinetobacter* multirésistantes notamment). Son utilisation suppose une surveillance étroite de la toxicité rénale et neurologique. Par ailleurs, il est recommandé d'associer la colistine à d'autres antibiotiques, afin de prévenir l'émergence de la résistance à la colistine et de préserver son efficacité.

COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur (B/1, B/30)

- **Indication : « Chez l'adulte et l'enfant dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose ».**

▮ Les infections chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* contribuent au développement d'une insuffisance respiratoire progressive, principale cause de morbidité et de mortalité des patients atteints de la mucoviscidose.

▮ L'antibiothérapie est un traitement qui vise à diminuer l'inoculum bactérien, espacer les exacerbations et ralentir la dégradation fonctionnelle respiratoire.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

▮ Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités COLIMYCINE (forme injectable et inhalée) reste important dans les indications de l'AMM.

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

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

05.2 Recommandations de la Commission

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE 1 : TABLEAUX COMPARATIFS RCP

Seules les modifications portant sur les indications sont présentées. Cf. RCP pour plus de précisions sur les paragraphes impactés par les modifications.

Les ajouts sont identifiés *en italique surligné*

Les suppressions sont identifiées *en italique barré*

COLIMYCINE 1 M.U.I., poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur	
RCP du 7/01/2008	RCP du 30/07/2015
<p>4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Traitement des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la colistine chez les patients atteints de mucoviscidose, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - traitement précoce de la primocolonisation à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en relais d'une cure d'antibiotiques administrés par voie intraveineuse ; - traitement des infections pulmonaires chroniques dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Traitement des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la colistine chez les patients atteints de mucoviscidose, notamment :</p> <p>— traitement précoce de la primocolonisation à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en relais d'une cure d'antibiotiques administrés par voie intraveineuse ; — traitement des infections pulmonaires chroniques dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p> <p><i>COLIMYCINE est indiqué chez adulte et l'enfant dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez les patients atteints de mucoviscidose (voir rubrique 5.1).</i></p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>

COLIMYCINE 1 000 000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable	
RCP du 26/09/2012	RCP du 30/07/2015
<p>4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques COLIMYCINE 1 000 000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant dans le traitement des infections microbiologiquement documentées dues à des bacilles à Gram négatif définis comme sensibles (voir rubrique 5.1), lorsqu'aucun autre antibiotique n'est actif in vitro, notamment chez les patients atteints de mucoviscidose et chez les patients hospitalisés en service de réanimation.</p> <p>Il est recommandé d'utiliser cet antibiotique de recours en association pour prévenir l'émergence de résistances bactériennes (voir rubrique 5.1).</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques COLIMYCINE 1 000 000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable est indiqué chez les adultes et chez les enfants dont les nouveau-nés dans le traitement des infections microbiologiquement documentées sévères dues à des bacilles bactéries aérobies à Gram négatif définis comme sensibles (voir rubrique 5.1), chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1), lorsqu'aucun autre antibiotique n'est actif in vitro, notamment chez les patients atteints de mucoviscidose et chez les patients hospitalisés en service de réanimation.</p> <p>Il est recommandé d'utiliser cet antibiotique de recours en association pour prévenir l'émergence de résistances bactériennes (voir rubrique 5.1).</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>