

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

TOBI PODHALER (tobramycine), aminoside par voie inhalée**Pas d'avantage clinique démontré par rapport aux autres antibiotiques inhalés chez les patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose**

L'essentiel

- ▶ TOBI PODHALER a l'AMM dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) chez les patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose.
- ▶ Les antibiotiques inhalés sont actuellement, administrés par nébulisation à l'aide d'un dispositif nébuliseur + compresseur.
- ▶ En dépit d'une plus grande commodité d'emploi (poudre sèche de tobramycine délivrée via un inhalateur portable) par rapport aux nébuliseurs, TOBI PODHALER n'a pas été supérieur à TOBI en termes d'efficacité et a été globalement moins bien toléré.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement d'une primo-colonisation à PA nécessite l'association par voie IV d'une bêta-lactamine anti-pyocyanique et d'un aminoside, suivie ou non d'un cycle d'antibiotiques inhalés. L'association ciprofloxacine *per os* et aérosols de colistine est également proposée.
- Dans l'infection chronique à PA, les exacerbations sont le plus souvent traitées par une bithérapie par voie IV associant une bêta-lactamine anti-pyocyanique à un aminoside choisi en fonction du dernier antibiogramme et des réponses thérapeutiques antérieures. En cas de souches multirésistantes, la ciprofloxacine *per os* ou la colistine par voie IV peuvent être associées à la bithérapie.
 - Le bénéfice d'une antibiothérapie inhalée en traitement systématique programmé est démontré dans l'infection bronchique chronique à PA. Son intérêt est la délivrance directe des antibiotiques au site de l'infection endobronchique, ce qui diminue leur absorption systémique, donc leur toxicité. La tobramycine ou la colistine par voie inhalée sont utilisées.
 - 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 certains patients mieux stabilisés par les cures IV répétées. Le recours à la ciprofloxacine *per os* en intercure peut alors être envisagé.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

TOBI PODHALER est un traitement de première intention des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose. Il est une alternative aux autres antibiotiques administrés par voie inhalée dans l'infection à PA.

Données cliniques

- TOBI PODHALER a été évalué dans deux études chez des patients âgés de plus de 6 ans atteints de mucoviscidose et ayant une infection pulmonaire chronique due à PA.
 - Une étude a comparé en double aveugle TOBI PODHALER (n = 46) à un placebo (n = 49) après un cycle de traitement, soit 28 jours de traitement actif suivis de 28 jours sans traitement. Puis tous les patients ont reçu en ouvert TOBI PODHALER pendant deux cycles actif de 28 jours séparés de 28 jours sans traitement.
 - Une étude de tolérance et de non infériorité pour l'efficacité a comparé TOBI PODHALER (n = 308) à TOBI, tobramycine 300 mg/5 ml administré par nébuliseur + compresseur (n = 209), sur trois cycles de traitement actif de 28 jours séparés de 28 jours sans traitement.

- Après un cycle de traitement, l'amélioration moyenne du VEMS par rapport à la valeur initiale a été supérieure avec TOBI PODHALER par rapport au placebo : 13,97 L versus 0,68 L, soit une différence absolue de 13,29 [5,31 ; 21,28].
- Après 3 cycles de traitement, TOBI PODHALER a été non-inférieur à TOBI sur l'amélioration du VEMS (critère secondaire de l'étude de tolérance) Cependant, le pourcentage de patients ayant une augmentation de la CMI de la tobramycine vis-à-vis du PA (15,9 % versus 9,0 %) et le pourcentage de recours à un autre antibiotique anti- PA (64,9 % vs 54,5 %) ont été plus élevés avec TOBI PODHALER qu'avec TOBI.
- Dans l'étude de tolérance, les événements indésirables ont été plus fréquents avec TOBI PODHALER qu'avec TOBI (79,9 % versus 67,5 %), en particulier ceux considérés comme liés au traitement (51 % versus 20 %), dont la toux (25,3 % versus 4,3 %). Il en est de même pour les interruptions de traitement pour événement indésirable (14,9 % versus 8,1 %).
- La satisfaction globale du patient dans l'étude de tolérance a été de 76 % pour TOBI PODHALER versus 71 % pour TOBI, principalement en termes de commodité d'emploi (83 % versus 58 %), la durée moyenne d'administration étant réduite d'environ 14 minutes (6 versus 20 minutes) par rapport à celle de TOBI.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par TOBI PODHALER est important.
- En dépit de sa facilité d'administration comparée à celle des nébuliseurs et compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, TOBI PODHALER 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 ».

