



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

26 novembre 2008

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 1^{er} décembre 2006 (JO du 21 décembre 2006).

COLIMYCINE 1 500 000 UI, comprimé

B/10 (CIP : 302 453-8)

sulfate de colistine

COLIMYCINE 1.000.000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

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

colistiméthate sodique

Laboratoire SANOFI-AVENTIS

Liste I :

Médicament soumis à prescription hospitalière (COLIMYCINE, injectable)

Codes ATC :

COLIMYCINE, comprimé : A07AA10

COLIMYCINE, injectable : J01XB01

Date de l'AMM :

COLIMYCINE, comprimé : 20/01/1998

COLIMYCINE, injectable : 2/11/1982

Motif de la demande : Renouvellement d'inscription sécurité sociale

Renouvellement conjoint :

COLIMYCINE 1.000.000 UI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur

B/1 flacon + 1 ampoule (CIP : 365 058-9)

colistiméthate sodique

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois. Renouvellement non restreint.

Date de l'AMM : 16/11/2004

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

sulfate de colistine pour COLIMYCINE 1 500 000 UI, comprimé
colistiméthate sodique pour COLIMYCINE 1.000.000 UI, poudre et solvant pour solution injectable et COLIMYCINE 1.000.000 UI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur

1.2. Indications

COLIMYCINE 1,5 MUI, comprimé (B/10)

- En complément de la réhydratation, traitement de la diarrhée aiguë présumée d'origine bactérienne en l'absence de suspicion de phénomènes invasifs (altération de l'état général, fièvre, signes toxi-infectieux...).
L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées...).
- Décontamination intestinale sélective lors des aplasies médullaires.

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

Voie générale :

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la colistine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu Colimycine et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles, notamment dans leurs manifestations :

- rénales,
- urogénitales,
- septicémiques,
- méningées (en y adjoignant un traitement local).

Voie locale (exceptionnelle) :

- dermatologie :
 - ulcères de jambes : traitement momentané d'une surinfection patente limitée à l'ulcération ; la diffusion périulcéreuse relèverait d'une antibiothérapie générale ;
 - surinfections des brûlures superficielles et des plaies superficielles.

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

Traitement des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la colistine chez les patients atteints de mucoviscidose, notamment :

- traitement précoce de la primocolonisation à *Pseudomonas aeruginosa* en relais d'une cure d'antibiotiques administrés par voie intra-veineuse ;
- traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa*.

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

1.3. Posologie

COLIMYCINE 1,5 MUI, comprimé (B/10)

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 18 kg (soit environ 6 ans).

Diarrhées aiguës :

Enfant de plus de 6 ans : la posologie moyenne est de 250 000 UI/kg/jour, soit un comprimé de 1,5 MUI par 6 kg et par jour en 3 ou 4 prises.

A titre indicatif :

- de 18 à 24 kg : 1 comprimé 3 fois par jour ;
- au-delà de 24 kg : 1 comprimé 4 fois par jour.

Adulte : 100 000 à 150 000 UI/kg/jour, soit 1 comprimé par 10 kg et par jour en 3 ou 4 prises.

Le traitement ne doit pas dépasser 7 jours.

Décontamination intestinale :

Adulte : 1 comprimé dosé à 1,5 MUI 4 à 6 fois par jour, éventuellement en association avec d'autres antibiotiques.

Mode d'administration :

Voie orale.

Les comprimés peuvent être avalés ou dilués dans de l'eau en raison de leur solubilité.

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

La posologie journalière est la suivante :

Chez le sujet à fonction rénale normale :

Chez l'adulte et le grand enfant : de 50 000 UI/kg/j, administrées en 2 ou 3 injections IM ou en perfusions IV lentes (1 h) ;

Chez le nourrisson, le nouveau-né et le prématuré : de 50 000 à 100 000 UI/kg/j selon la gravité de l'infection, réparties en 2 ou 3 injections IM ou en perfusions IV lentes (1 h).

Chez l'insuffisant rénal :

La posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine ou de la créatininémie :			
Créatininémie en mg/litre	Clcr en ml/min	Posologie conseillée	Posologie maximale
< 15	Clcr > 80	50 000 UI/kg/j	150 000 UI/kg/j
entre 15 et 35	80 > Clcr > 30	30 000 UI/kg/j	60 000 UI/kg/j
entre 35 et 100	30 > Clcr > 5	15 000 UI/kg/j	30 000 UI/kg/j
> 100	Clcr < 5	1 M UI tous les 2 ou 3 jours	30 000 UI/kg puis 1 M UI 2 fois/semaine
	Anurie	1 M UI après chaque hémodialyse	30 000 UI/kg puis 1 M UI après chaque hémodialyse

Voies d'administration :

COLIMYCINE injectable est habituellement administrée par voie IM en répartissant la dose journalière en 2 ou 3 injections.

Dans les infections sévères ou lorsque la voie IM est contre-indiquée, COLIMYCINE injectable peut être administrée par voie IV, en perfusion lente (1 heure) en répartissant la dose journalière en 3 perfusions.

Dans le traitement local des méningites à germes sensibles, COLIMYCINE injectable peut être administrée par voie intrarachidienne à raison de :

- nourrisson et enfant : 10 000 à 20 000 UI/j ;
- adulte : 60 000 UI/j (en débutant par 20 000 UI le 1er jour et 40 000 UI le 2e jour).

COLIMYCINE injectable peut également être employée exceptionnellement localement en compresses, méchages, pulvérisations en diluant un flacon de 1 M UI de Colimycine dans 5 à 50 ml de sérum physiologique.

La durée du traitement doit être limitée (8 à 10 jours) car l'antibiotique utilisé par voie locale peut favoriser une surinfection à germes résistants à l'antibiotique.

La surface traitée doit être limitée.

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

Important : Ce médicament s'administre par inhalation et non par voie parentérale.

Ce médicament s'administre sous forme solubilisée par voie inhalée à l'aide d'un nébuliseur relié à un compresseur (système de nébulisation pneumatique).

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le domaine de la mucoviscidose.

Posologie :

La posologie usuelle chez l'adulte et chez l'enfant est de 1 à 6 millions d'unités par jour, en 1 à 3 prises.

La durée de l'inhalation est fonction de la dose thérapeutique prescrite ; elle est environ de 5 à 10 minutes pour une inhalation de 1 MUI (solution reconstituée de 3 ml).

Pour le traitement de l'infection pulmonaire chronique à *Pseudomonas aeruginosa*, le traitement par ce médicament doit être poursuivi aussi longtemps que le médecin considère qu'il existe un bénéfice clinique pour le patient.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

COLIMYCINE 1,5 MUI, comprimé (B/10)

- Avis de la Commission du 22 mars 2000 - Réévaluation
- **SMR Insuffisant** au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles pour justifier la prise en charge de ce médicament.
- Avis de la Commission du 31 mai 2006 –Réévaluation du SMR (saisine du ministre)
- **SMR Modéré** dans l'indication « Décontamination intestinale sélective lors des aplasies médullaires ».
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive des infections.
Aucune étude clinique permettant d'apprécier l'efficacité n'a été présentée par le laboratoire.
Les données de la littérature sont anciennes, rétrospectives ou portent sur un petit nombre de patients. Néanmoins, il existe un certain nombre de germes sensibles à la colimycine per os.
Selon le RCP, la tolérance de cette spécialité est moyenne.
Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- **SMR Insuffisant** dans l'indication « Traitement de la diarrhée aiguë présumée d'origine bactérienne en l'absence de suspicion de phénomènes invasifs, en complément de la réhydratation ».
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative de l'infection bactérienne.
Aucune étude clinique permettant d'apprécier l'efficacité n'a été présentée par le laboratoire.
Il n'existe pas de données cliniques disponibles dans cette indication.
Selon le RCP, la tolérance de cette spécialité est moyenne.
Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est mal établi.

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

- Avis de la Commission du 10 Janvier 2001 - Réévaluation - Réévaluation
- **SMR Insuffisant** au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles pour justifier la prise en charge de ce médicament.
- Avis de la Commission du 31 mai 2006
- **SMR Important** dans l'ensemble des indications

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

- Avis de la Commission du 19 octobre 2005
- **SMR Important** dans l'ensemble des indications
- **Partage l'ASMR II** apportée par TOBI 300 mg/5ml, solution pour inhalation par nébulisateur.

3 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS (CMA août 2008), il a été observé 3000 prescriptions de COLIMYCINE.

Parmi ces prescriptions :

- 2000 concernent COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour solution injectable (B/1) dans l'indication « H60 - Otite Externe »
- 1000 concernent COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur (B/1) dans l'indication « J44 - Autres Maladies Pulmonaires Obstructives Chroniques »

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Réévaluation du service médical rendu

4.1.1. COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour solution injectable (B/1) et COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur (B/1)

- **Indications « Infections dues aux germes définis comme sensibles notamment dans leurs manifestations rénales, urogénitales, septicémiques et méningées (voie générale), et dermatologiques (voie locale (exceptionnelle)) » (forme injectable) et « Infections bactériennes dues aux germes sensibles à la colistine chez les patients atteints de mucoviscidose » (forme inhalée).**

Le laboratoire a fourni des nouvelles données. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'A.M.M.

4.1.2. COLIMYCINE 1,5 MUI, comprimé (B/10)

- **Indication « Décontamination intestinale sélective lors des aplasies médullaires »**

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive des infections.

Aucune étude clinique permettant d'apprécier l'efficacité n'a été présentée par le laboratoire.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte¹. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par cette spécialité reste modéré dans cette indication.

¹ Afssaps : Mise au point – Utilisation de préparations hospitalières dans la décontamination digestive sélective. Novembre 2007

- Indication « En complément de la réhydratation, traitement de la diarrhée aiguë présumée d'origine bactérienne en l'absence de suspicion de phénomènes invasifs (altération de l'état général, fièvre, signes toxi-infectieux...)».

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par cette spécialité reste insuffisant dans cette indication.

4.2. Place dans la stratégie thérapeutique

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

Voie générale

La colimycine injectable ne figure plus dans les recommandations habituelles de prise en charge des infections sévères quelle que soit l'indication retenue. Cependant, l'émergence de bactéries multirésistantes principalement en milieu hospitalier amène à reconsidérer la place de la colimycine injectable dans la stratégie thérapeutique. En effet, elle garde un intérêt, après antibiogramme, au cours des infections sévères à bactéries à Gram négatif résistantes aux autres antibiotiques (souches *Pseudomonas*, *Klebsiella* et *Acinetobacter* multirésistantes notamment)^{2,3,4}. Son utilisation suppose une surveillance étroite de la toxicité rénale et neurologique.

Par conséquent, la colimycine injectable garde une place limitée dans le traitement de rares cas de septicémies à germes à Gram négatif multirésistants ou d'infections localisées notamment urinaires.

Voie locale (exceptionnelle)

L'utilisation de la colimycine par voie locale dans les infections cutanées primitives et secondaires est mentionnée dans l'argumentaire d'une recommandation AFSSAPS⁵. La colimycine pourrait être utile dans le traitement des intertrigos à bactéries gram négatif (notamment à *Pseudomonas aeruginosa*).

4.2.2. COLIMYCINE 1.000.000 UI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur

Le traitement d'une primo-colonisation à *P. aeruginosa* nécessite l'association d'antibiotiques bactéricides par voie IV (bêta-lactamine + aminoside), suivie ou non d'un traitement par antibiotiques inhalés. L'association ciprofloxacine per os et aérosols de colistine est également proposée.

Dans l'infection chronique à *P. aeruginosa*, il importe de traiter les poussées de surinfection, le plus souvent par bithérapie associant une β -lactamine anti-pyocyanique 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 la bithérapie peut être utilisée. La colistine par voie IV reste un choix possible dans cette situation.

Le bénéfice de l'antibiothérapie inhalée en traitement systématique programmé de l'infection bronchique chronique à *P. aeruginosa* est confirmé. L'intérêt de ce traitement d'entretien est de délivrer directement les antibiotiques au site de l'infection endobronchique et de diminuer

² Giamarellos-Bourboulis EJ, Xirouchaki E, Giamarellou H, Interactions of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40 (3): 117-120.

³ Levin AS. Treatment of *Acinetobacter* spp infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2003 Aug;4(8):1289-96

⁴ Rio Y, Pina P, Jurin F, Allouch P, Didion J, Chardon H, Chiche D; ESCRIME study. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to antibiotics isolated from patients of intensive care units in France in 1998. Resistant phenotypes to beta-lactams. *Pathol Biol (Paris)*. 2002 Feb;50(1):12-7

⁵ RBP AFSSAPS, Prescription des antibiotiques par voie locale dans les infections cutanées bactériennes primitives et secondaires, Argumentaire, Juillet 2004

la toxicité en minimisant l'absorption systémique. La tobramycine ou la colistine par voie inhalée est utilisée.

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 être envisagé.

4.2.3. COLIMYCINE 1,5 MUI, comprimé (B/10)

- **Indication « Décontamination intestinale sélective lors des aplasies médullaires »**

Mise au point sur l'utilisation de préparations hospitalières dans la décontamination digestive sélective⁶.

Les messages-clés

Le but de la décontamination digestive sélective (DDS) est de réduire, dans la lumière intestinale, la concentration bactérienne de bacilles à Gram négatif (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*) qui présentent un risque infectieux potentiel important.

En raison de l'insuffisance de données, il est difficile de formuler des recommandations fondées sur les preuves concernant les modalités d'utilisation de la DDS effectuée à partir de préparations hospitalières (PH). **Toutefois, par accord professionnel,**

en réanimation :

- de façon générale, **la DDS n'est pas recommandée**. Son utilisation peut se discuter dans la prévention des pneumonies chez les traumatisés graves sous ventilation mécanique et chez les greffés hépatiques, ceci en fonction de l'écologie bactérienne locale, ainsi que des habitudes de prise en charge des services accueillant ces patients, en tenant compte notamment des stratégies de prescription des antibiotiques administrés par voie injectable. Chez les brûlés, aucune recommandation n'est possible, les données de la littérature étant rares et contradictoires ;
- un suivi microbiologique est recommandé pour surveiller l'émergence éventuelle de souches bactériennes résistantes dans les services.

en onco-hématologie :

- la DDS peut être conseillée chez les adultes et les enfants pour prévenir les infections bactériennes systémiques chez les patients ayant une neutropénie $\leq 500/\text{mm}^3$ (présente ou attendue dans les 48 heures), dont la durée prévisible est > 10 jours ;
- une analyse microbiologique quantitative ou semi-quantitative est recommandée pour contrôler l'efficacité de la PH.

L'association polymyxine⁷ + gentamicine dans les PH de DDS est adaptée à la majorité des patients.

Il n'est pas recommandé d'utiliser dans les PH de DDS :

- la vancomycine,
- des antibiotiques absorbables,
- une association de plusieurs aminosides.

Un antifongique doit être associé afin d'éviter la survenue d'infections fongiques liées à l'utilisation d'antibiotiques. Il est recommandé de ne pas inclure d'antifongique dans les PH de DDS, mais d'utiliser une spécialité antifongique commercialisée.

- **Indication « En complément de la réhydratation, traitement de la diarrhée aiguë présumée d'origine bactérienne en l'absence de suspicion de phénomènes invasifs (altération de l'état général, fièvre, signes toxi-infectieux...)».**

⁶ Afssaps : Mise au point – Utilisation de préparations hospitalières dans la décontamination digestive sélective. Novembre 2007

⁷ polymyxine E (=colistine) ou polymyxine B

L'objectif de la prise en charge de la diarrhée aiguë est de lutter contre la déshydratation, plus particulièrement chez les sujets à risque.

La réhydratation par voie orale à l'aide de solutés contenant des électrolytes et du glucose constitue la base de la prise en charge de la diarrhée. Dans les cas de déshydratations sévères, on utilise la voie intra-veineuse. Le maintien de l'alimentation est essentiel, surtout chez les nourrissons et les jeunes enfants.

Les solutés de réhydratation orale sont remboursables aux assurés sociaux pour les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans en cas de diarrhée aiguë.

En complément de la réhydratation, un traitement anti-infectieux est recommandé dans certaines diarrhées infectieuses d'origine bactérienne. Les objectifs de l'antibiothérapie sont de diminuer l'intensité et la durée de la diarrhée, de réduire les risques de diffusion bactérienne extra-intestinale et de limiter la contagiosité des selles. Les antibiotiques utilisés dépendent du germe identifié. Aucune recommandation ne mentionne l'emploi de cette spécialité dans la prise en charge de ces affections.

En conséquence, cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des diarrhées aiguës.

4.3. Recommandations de la commission de la transparence

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, excepté dans l'indication « *En complément de la réhydratation, traitement de la diarrhée aiguë présumée d'origine bactérienne en l'absence de suspicion de phénomènes invasifs (altération de l'état général, fièvre, signes toxi-infectieux...)* ».

4.3.1. Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

4.3.2. Taux de remboursement :

- COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour solution injectable et COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur : 65 %
- COLIMYCINE 1,5 MUI, comprimé (B/10) : 35 %