



Recommandation finale du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments – **version en langage clair**

SOLUTION D'AZTRÉONAM POUR INHALATION (Cayston – Gilead Sciences Canada, Inc.)

Indication : le traitement de l'infection pulmonaire chronique à *Pseudomonas aeruginosa* chez le patient atteint de fibrose kystique

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que Cayston, dont le nom générique est la solution d'aztréonam pour inhalation, soit inscrite sur la liste des médicaments assurés dans le traitement périodique (cure de 28 jours) de l'infection pulmonaire chronique due à *Pseudomonas aeruginosa* chez le patient atteint de fibrose kystique modérée ou grave dont l'état se détériore en dépit du traitement par la tobramycine en inhalation.

Motifs de la recommandation :

1. Une étude menée auprès de personnes atteintes de la maladie pulmonaire modérée ou grave ayant déjà été traitées par la tobramycine en inhalation constate que Cayston exerce le même effet sur les hospitalisations et la qualité de vie que la tobramycine. De plus, les patients traités par Cayston voient leur fonction pulmonaire s'améliorer et leur utilisation intraveineuse d'antibiotique (administrée dans les veines) diminuer par rapport aux patients traités par la tobramycine en inhalation.
2. Bien que les données issues d'études médicales soient limitées et que Cayston coûte plus cher que la tobramycine en inhalation, le Comité est sensible au souhait des patients d'avoir à leur disposition d'autres antibiotiques dans cette indication.

Contexte :

Cayston est un antibiotique de la classe des monobactames. Il fonctionne en se liant à certaines protéines à *Pseudomonas aeruginosa* et entrave le développement de la paroi cellulaire bactérienne entraînant ainsi la destruction de la paroi et de la bactérie. En réduisant le nombre de bactéries à *Pseudomonas aeruginosa* présentes dans les poumons, l'infection pulmonaire est réduite et il y a une amélioration au niveau des symptômes respiratoires et de la fonction respiratoire.

Santé Canada a autorisé la commercialisation de Cayston dans la prise en charge du patient atteint de fibrose kystique qui présente une infection pulmonaire chronique à *Pseudomonas aeruginosa*. Le médicament est offert en poudre lyophilisée stérile, à reconstituer en solution (soit à mélanger avec une liquide) pour inhalation, dans un flacon à usage unique renfermant

Recommandation en langage clair

75 mg du médicament. La posologie recommandée par Santé Canada pour le patient de six ans ou plus est d'une dose d'une fiole (75 mg) à usage unique administrée trois fois par jour durant 28 jours (suivie d'une période de 28 jours sans Cayston).

Synthèse des recommandations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen des études médicales sur Cayston, un examen de l'information économique préparée par le fabricant de Cayston et les observations de groupes de patients qui pourraient être touchés par cette condition à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Essais cliniques

Le CCCEM a examiné quatre études effectuées sur des patients atteints de fibrose kystique. L'examen a compris trois études (soit AIR-CF1, AIR-CF2 et AIR-CF4) contre placebo et une étude comparant Cayston à la tobramycine en inhalation (GS-US-205-0110, désignée étude 0110 ci-après).

Les participants de l'étude AIR-CF4 sont atteints de fibrose kystique d'intensité légère (plus de 75 % du volume expiratoire maximal en une seconde [VEMS] prévu), tandis que ceux des études AIR-CF1 et AIR-CF2 sont atteints de la maladie modérée ou grave (de 25 % à 75 % du VEMS prévu). Les participants de l'étude 0110 sont atteints de la maladie de stade modéré ou grave (75 % ou moins du VEMS prévu). Tous les participants ont au moins six ans (ou plus).

Études comparant Cayston au placebo :

- Dans les études AIR-CF1 (166 patients) et AIR-CF4 (160 patients), les patients prennent Cayston en inhalation à raison de 75 mg trois fois par jour et le placebo ; les deux études prévoient une cure de 28 jours et un suivi de 14 jours. Dans l'étude AIR-CF1, le taux d'abandon de patients (soit le pourcentage de patients qui arrêtent l'étude) est élevé et il diffère beaucoup d'un groupe à l'autre selon le traitement reçu : 18 % dans le groupe de Cayston et 32 % dans le groupe du placebo. Par contre, les abandons sont peu nombreux dans l'étude AIR-CF4, soit 3 % dans le groupe de Cayston et 2 % dans le groupe du placebo. Ces études ont été menées dans plusieurs pays.
- Dans l'étude AIR-CF2 (246 patients), tous les patients sont traités par la tobramycine à la dose de 300 mg deux fois par jour pendant 28 jours avant d'être désignés à l'un des quatre traitements prévus pour 28 jours supplémentaires, soit Cayston en inhalation à la dose de 75 mg (deux fois par jour dans un groupe et trois fois par jour dans un autre), ou le placebo (à raison de deux fois par jour dans un groupe et de trois fois par jour dans un autre). Le période de suivi est de 56 jours. Le taux d'abandon pour cette étude est élevé (63 % dans l'ensemble) et il diffère selon le traitement reçu par le patient. L'étude s'est déroulée à plusieurs endroits aux États-Unis.

L'étude comparant Cayston à la tobramycine en inhalation :

- Dans l'étude 0110 (273 patients), les patients reçoivent Cayston en inhalation à la dose de 75 mg trois fois par jour ou de la tobramycine en inhalation à raison de 300 mg deux fois par jour. La cure dure 28 jours et elle est suivie d'une période de 28 jours sans traitement. L'étude compte trois cures et sa durée est de 24 semaines. Le taux d'abandon est plus

Recommandation en langage clair

Réunion du CCCEM – le 15 juin 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 18 juillet 2011

© ACMTS, 2011

élevé chez les patients recevant la tobramycine que chez les patients sous Cayston, soit 18 % contre 9 % respectivement. Cette étude s'est déroulée dans plusieurs pays.

Critères de jugement

Le PCEM a précisé les critères de jugement au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : la mortalité (la mort), la nécessité d'une antibiothérapie supplémentaire, la fonction pulmonaire évaluée par le VEMS, la qualité de vie, les abandons d'étude pour cause d'effet indésirable et les effets indésirables graves.

Voici les principaux critères de jugement de chacun des études :

- Étude AIR-CF1 : amélioration des symptômes respiratoires évaluée par le patient à l'aide du questionnaire révisé sur la fibrose kystique (CFQ-R).
- Étude AIR-CF2 : période avant qu'une antibiothérapie supplémentaire, en inhalation ou intraveineuse, soit nécessaire pour juguler l'exacerbation de l'infection à *Pseudomonas*.
- Étude AIR-CF4 : amélioration des symptômes respiratoires évaluée par le patient à l'aide du questionnaire révisé sur la fibrose kystique (CFQ-R).
- Étude 0110 : les deux principaux objectifs sont i) de voir si Cayston n'est pas inférieur à la tobramycine inhalée. Cayston sera jugé non inférieur à la tobramycine si le pourcentage d'amélioration du VEMS prévu, du début de l'étude au 28^e jour, ne devrait pas dépasser 4 % en moins pour Cayston par rapport à la tobramycine inhalée; et ii) si connaître la variation numéro du VEMS prévu du départ de l'étude sur les trois cures de traitement.

Le questionnaire CFQ-R est un instrument de mesure valide de la qualité de vie associée à la santé en présence de fibrose kystique et comporte trois modules : la qualité de vie (sujets généraux et sujets particuliers à la maladie), les symptômes (échelles d'évaluation des symptômes respiratoires et digestifs et du poids) et la perception de la santé. Pour chacune des échelles d'évaluation, le score va de 0 à 100 et plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie. L'écart de score minimal d'importance clinique à l'échelle des symptômes respiratoires chez le patient dont l'état est stable est de quatre points, alors qu'il est de 8,5 points pour un patient durant une période d'exacerbation de sa condition.

Les aspects d'importance pour les patients sont l'hospitalisation, l'absentéisme au travail ou à l'école, la durée d'administration des traitements et la qualité de vie.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

Études comparant Cayston au placebo :

- Chez les patients qui sont atteints de fibrose kystique d'intensité légère (l'étude AIR-CF4), il n'y a pas de différences réelles au niveau de la proportion de patients pour qui une antibiothérapie est nécessaire pour cause d'exacerbation, quant à la qualité de vie ou quant au pourcentage de jours d'absentéisme à l'école. La différence constatée entre Cayston et le placebo sous l'angle de la fonction pulmonaire (d'après le % du VEMS prévu) n'a pas été jugée importante.
- Dans les études AIR-CF1 et AIR-CF2, les patients atteints de fibrose kystique modérée ou grave traités par Cayston voient leur qualité de vie (score des symptômes respiratoires du questionnaire CFQ-R) et leur fonction pulmonaire (% du VEMS prévu) s'améliorer dans une plus grande mesure que les patients sous placebo. L'amélioration des scores CFQ-R

Recommandation en langage clair

Réunion du CCCEM – le 15 juin 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 18 juillet 2011

© ACMTS, 2011

dépasse le niveau d'importance pour les patients dans ces deux études (résultats combinés de Cayston administré deux et trois fois par jour et ceux du placebo).

L'étude comparant Cayston à la tobramycine en inhalation :

- Dans l'étude 0110, une proportion plus faible de patients doit subir une antibiothérapie intraveineuse en comparaison à la tobramycine. Le moment avant d'avoir besoin de cette antibiothérapie est plus long pour les patients sous Cayston par rapport à la tobramycine. L'incidence de l'hospitalisation est semblable pour les patients sous Cayston et ceux sous tobramycine.
- À la quatrième semaine et au terme des trois cures, Cayston améliore la fonction pulmonaire (sur la foi du % du VEMS prévu) en comparaison avec la tobramycine.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Le pourcentage de patients subissant des effets indésirables et des effets indésirables graves est similaire entre Cayston et le placebo et entre Cayston et la tobramycine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont respiratoires et comprennent la toux, la dyspnée, la congestion et le mal de gorge.
- Au cours des six mois de l'étude 0110, la résistance bactérienne des patients à Cayston prend de l'ampleur. Il est impossible de déterminer l'importance de cette résistance bactérienne car aucune étude n'est assez longue ou ne contient assez de patients.

Coût et rentabilité

L'information économique du fabricant compare Cayston et la tobramycine en inhalation dans le traitement ambulatoire de l'infection due à *Pseudomonas aeruginosa* en présence de fibrose kystique dans une période d'un an. L'analyse économique du fabricant est basée sur les résultats de l'étude 0110. Cayston est plus coûteux que la tobramycine (26 160 \$ contre 18 346 par an), mais ce coût plus élevé est contrebalancé en partie par le taux inférieur de l'hospitalisation liée à la maladie (donc, coûts moindres : 16 385 \$ contre 23 590 \$ par an). Le fabricant mentionne que, dans la période d'un an, les coûts relatifs à Cayston sont supérieurs à ceux de la tobramycine (42 545 \$ contre 41 936 \$).

L'analyse économique du fabricant est lacunaire à certains égards. Le fabricant n'a pas pris en compte la possibilité d'utiliser la solution intraveineuse de tobramycine, couverte par un certain nombre régimes d'assurance-médicaments du pays, dans le traitement en inhalation. Si le fabricant avait pris en compte cet élément, la différence entre le coût de Cayston et celui de la tobramycine aurait été encore plus grande. D'autre part, l'étude 0110 ne corrobore pas l'allégation du fabricant voulant que Cayston améliore la fonction pulmonaire. Cayston a fait baisser les hospitalisations sur motif respiratoire en comparaison à la tobramycine, mais Cayston n'a pas permis une réduction du nombre d'hospitalisations en général par rapport à la tobramycine.

Au coût journalier de Cayston (144 \$) est plus cher que la solution de tobramycine en inhalation (101 \$) et que la solution intraveineuse de tobramycine utilisée en inhalation (36 \$).

Recommandation en langage clair

Observations de groupes de patients :

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- L'administration des traitements peut s'échelonner sur deux heures ou plus chaque jour.
- La durée des traitements, l'absentéisme à l'école ou au travail, l'incapacité de s'adonner à des activités sociales et l'hospitalisation figurent au nombre des facteurs qui détériorent la qualité de vie des personnes atteintes de fibrose kystique.
- Les prestataires de soins aux patients éprouvent des difficultés financières découlant de la perte de revenu due à la baisse de productivité en raison de la charge de soins et du coût des traitements.
- Le traitement qui s'administre en peu de temps aura pour effet d'améliorer grandement la qualité de vie du patient et de ses dispensateurs de soins.
- Les patients s'attendent à ce que Cayston soit une solution de rechange en cas d'intolérance ou de résistance aux autres traitements (c'est-à-dire que les autres traitements ne fonctionnent plus).

Autres sujets de discussion :

- Le Comité tient compte des observations des patients voulant qu'il soit nécessaire de disposer d'autres antibiotiques, et Cayston, qui fait partie d'une classe d'antibiotiques différente de celle de la tobramycine, représente une option de rechange.

Membres du CCCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk et James Silvius, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Réunion du 15 juin 2011

Membres absents :

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

La présente version en langage clair de la recommandation finale au sujet du médicament examiné, formulée par le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM), s'inspire de la version technique de la recommandation.

Avant de formuler sa recommandation, le CCCEM a pris en considération les données probantes cliniques et pharmacoéconomiques les plus concluantes, disponibles alors. Les professionnels de la santé et les personnes désirant obtenir de l'information détaillée sont priés de se reporter à la version technique qui paraît dans la [base de données sur les médicaments du PCEM](#) sur le site Web de l'ACMTS (<http://www.acmts.ca/fr>).

Recommandation en langage clair

Réunion du CCCEM – le 15 juin 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 18 juillet 2011

© ACMTS, 2011

page 5 sur 6

À propos du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Le CCCEM relève de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Il est composé d'experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments et de représentants du public. Il formule des recommandations sur la pertinence d'inscrire ou non les médicaments examinés sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments publics participants; il n'en demeure pas moins que ce sont les régimes d'assurance-médicaments qui prennent les décisions à ce sujet.

La recommandation du Comité, de couvrir ou non le médicament, repose sur l'examen, éclairé par des données probantes, de l'efficacité clinique et de la sûreté du médicament, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options de traitement disponibles. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

La recommandation du CCCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou d'une société pharmaceutique.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels.

Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.

Recommandation en langage clair

Réunion du CCCEM – le 15 juin 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 18 juillet 2011

© ACMTS, 2011

page 6 sur 6