

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 juillet 2018

cystéamine (sous forme de bitartrate de mercaptamine)

PROCYSBI 25 mg, gélule gastro-résistante

B/60 (CIP : 34009 276 616 6 2)

PROCYSBI 75 mg, gélule gastro-résistante

B/250 (CIP : 34009 276 617 2 3)

Laboratoire CHIESI SA

Code ATC	A16AA04 (Acides aminés et dérivés - mercaptamine)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Sécurité sociale (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement de la cystinose néphropathique confirmée »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 6 septembre 2013 Procédure hybride (médicament de référence : CYSTAGON)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière Statut de médicament orphelin : 20 septembre 2010
Conditions actuelles de prise en charge	Collectivités Liste de rétrocession

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités PROCYSBI 25 mg et 75 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Ces spécialités sont actuellement agréées aux collectivités et inscrites sur la liste rétrocession.

Cette demande d'inscription fait suite à une requête de la DGS souhaitant que PROCYSBI soit disponible en officine et non plus sur la liste rétrocession, afin de faciliter l'accès du traitement aux patients ambulatoires. L'inscription en rétrocession prendra fin en janvier 2019.

Pour rappel, les spécialités PROCYSBI avaient été inscrites sur la liste rétrocession par la DGS à titre transitoire en décembre 2016, dans l'attente que le laboratoire engage les démarches auprès de la HAS pour obtenir une inscription en ville.

La DGS a adressé une requête similaire au laboratoire exploitant CYSTAGON, autre spécialité rétrocédable à base de cystéamine par voie orale, afin que celle-ci soit également rendue disponible en officine de ville.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

La mise à disposition en ville n'est pas de nature à modifier les appréciations précédentes de la Commission¹ (SMR important et ASMR IV).

¹ Avis d'inscription du 23 septembre 2015 et avis de réévaluation de l'ASMR du 19 octobre 2016.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 2

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
19 octobre 2016***Date d'examen par la Commission : 5 octobre 2016****cystéamine*****PROCYSBI 25 mg, gélule gastro-résistante**

B/60 (CIP : 34009 276 616 6 2)

PROCYSBI 75 mg, gélule gastro-résistante

B/250 (CIP : 34009 276 617 2 3)

Laboratoire HORIZON PHARMA FRANCE SAS

Code ATC	A16AA04 (Acides aminés et dérivés - mercaptamine)
Motif de l'examen	Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de la cystinose néphropathique confirmée. »

SMR	Le SMR reste important dans l'indication de l'AMM
ASMR	Les données fournies par le laboratoire ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission. Ainsi, La Commission considère que PROCYSBI apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients atteints de cystinose néphropathique.
ISP	En l'absence de nouvelles données pertinentes, l'appréciation précédente de l'ISP de PROCYSBI dans la cystinose néphropathique n'est pas modifiée. Pour rappel, sur la base des données disponibles il avait été conclu à l'absence d'impact supplémentaire de PROCYSBI sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de première intention de la cystinose néphropathique.
Recommandations	La Commission considère que les dosages de PROCYSBI disponibles ne sont pas adaptés aux conditions de prescription et souhaiterait que le laboratoire mette à disposition des patients des dosages plus élevés. Seules des gélules de 25 mg et 75 mg sont aujourd'hui disponibles, conduisant à un nombre important de gélules par prise comparativement à CYSTAGON qui est commercialisé aux dosages de 50 mg et 150 mg. A titre d'exemple, une prise quotidienne de 1 000 mg de bitartrate de cystéamine nécessite de prendre 8 gélules par prise de PROCYSBI contre 4 gélules par prise de CYSTAGON.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 6 septembre 2013 Procédure hybride (médicament de référence : CYSTAGON)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière Statut de médicament orphelin : 20 septembre 2010
Classification ATC	2015 A Voies digestives et métabolisme A16 Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme A16A Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme A16AA Acides aminés et dérivés A16AA04 Mercaptamine

02 CONTEXTE

La spécialité PROCYSBI (cystéamine) a obtenu une AMM le 6 septembre 2013. Un avis de la commission de la Transparence a été rendu en date du 23 septembre 2015 avec les conclusions suivantes :

- SMR important,
- ASMR IV par rapport à CYSTAGON dans la prise en charge des patients atteints de cystinose néphropathique.

Dans cet avis, la Commission a également précisé qu'elle souhaitait « être destinataire des résultats finaux de l'étude RP103-07 au cours du premier trimestre 2016, afin de disposer de données complémentaires documentant en particulier l'impact de PROCYSBI sur l'observance au traitement, sur la qualité de vie des patients et sur la fréquence de l'halitose. »

Pour rappel, une autre spécialité à base de bitartrate de cystéamine, CYSTAGON, est autorisée dans la même indication et agréée aux collectivités depuis 1998. Elle se présente sous forme de gélule à libération immédiate nécessitant une prise toutes les 6 heures.

PROCYSBI est une spécialité hybride de CYSTAGON, qui se différencie par sa formulation galénique : cette nouvelle spécialité se présente sous forme de gélules gastro-résistantes à libération prolongée permettant de diminuer le nombre de prises quotidiennes (une prise toutes les 12 heures). Les gélules sont dosées à 25 et 75 mg de cystéamine, soit deux fois moins que les gélules de CYSTAGON. Cette nouvelle formulation a été développée dans un objectif d'améliorer l'observance au traitement, en particulier chez l'enfant.

PROCYSBI a obtenu le statut de médicament orphelin en septembre 2010.

A l'occasion du présent dépôt, le laboratoire sollicite une réévaluation de l'ASMR de PROCYSBI (ASMR III) sur la base notamment des données suivantes :

- données à long terme de l'étude pivot RP103-04, après 19,5 mois supplémentaires,
- résultats de l'étude RP103-07,
- données sur l'utilisation du médicament issues d'enquêtes et d'études qui ont notamment étudié l'observance de la cystéamine à libération immédiate (CYSTAGON) et/ou à libération prolongée (PROCYSBI).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« PROCYSBI est indiqué pour le traitement de la cystinose néphropathique confirmée. La cystéamine réduit l'accumulation de cystine dans certaines cellules (telles que leucocytes, myocytes et hépatocytes) des patients atteints de cystinose néphropathique et, si le traitement est commencé tôt, elle retarde l'apparition d'une insuffisance rénale. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par PROCYSBI doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de la cystinose.

Posologie

L'objectif thérapeutique est de maintenir un taux de cystine intra-leucocytaire inférieur à 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine, 30 mn après la prise du médicament en ajustant la dose. Chez les patients traités par une dose stable de PROCYSBI et qui n'ont pas facilement accès à une structure appropriée pour doser la cystine intra-leucocytaire, l'objectif du traitement doit être de maintenir une concentration plasmatique de la cystéamine supérieure à 0,1 mg/l, 30 mn après la prise du médicament.

Passage à PROCYSBI des patients prenant des gélules de bitartrate de cystéamine à libération immédiate : Les patients atteints de cystinose traités par du bitartrate de cystéamine à libération immédiate peuvent prendre la dose quotidienne totale de PROCYSBI égale à leur précédente dose quotidienne totale de bitartrate de cystéamine à libération immédiate.

Chez les patients qui passent du bitartrate de cystéamine à libération immédiate à PROCYSBI, il convient de mesurer les taux de cystine intra-leucocytaires après 2 semaines, puis tous les 3 mois, pour déterminer la posologie optimale décrite ci-dessus.

Horaire des dosages: la concentration de la cystine intra-leucocytaire et/ou de la cystéamine plasmatique doit être mesurée 12,5 heures après la dose de la veille au soir c'est à dire 30 minutes après l'administration de la dose suivante du matin.

Patients adultes nouvellement diagnostiqués

Les patients adultes nouvellement diagnostiqués doivent commencer avec 1/6 à 1/4 de la dose d'entretien de PROCYSBI prévue. La dose d'entretien ciblée est de 1,3 gramme/m²/jour, divisée en deux, prises séparées de 12 heures. La dose est majorée si la tolérance est correcte et si le taux de cystine intra-leucocytaire est supérieur à 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine. La dose maximale recommandée de cystéamine est de 1,95 g/m²/jour. L'utilisation de doses supérieures à 1,95 g/m²/jour n'est pas recommandée.

Population pédiatrique nouvellement diagnostiquée : La dose d'entretien de 1,3 gramme/m²/jour peut être déterminée approximativement à l'aide du tableau suivant, qui tient compte de la surface corporelle ainsi que du poids du patient.

Poids en kilogrammes	Dose recommandée en mg toutes les 12 heures
0 – 5	200
5 – 10	300
11 – 15	400
16 – 20	500
21 – 25	600
26 – 30	700
31 – 40	800
41 – 50	900
> 50	1000

Populations spéciales : Patients ayant une mauvaise tolérance à la cystéamine

Chez les patients ayant une mauvaise tolérance à la cystéamine un bénéfice significatif du traitement est attendu si les taux de cystine intra-leucocytaires sont inférieurs à 2 nmol d'hémicystine/mg de protéine. La dose de cystéamine peut être augmentée jusqu'à un maximum de 1,95 gramme/m²/jour pour atteindre ce taux. La dose de 1,95 gramme/m²/jour de bitartrate de cystéamine à libération immédiate a été associée à une augmentation du nombre d'arrêt du traitement, en raison d'une intolérance et d'une augmentation de l'incidence d'effets indésirables. Si la cystéamine est initialement faiblement tolérée en raison de symptômes gastro-intestinaux (GI) ou d'éruptions cutanées passagères, le traitement doit être temporairement arrêté, puis réinstauré à une dose plus faible et augmenté progressivement jusqu'à la dose appropriée.

Patients sous dialyse ou après transplantation : L'expérience limitée montre que certaines formes de cystéamine sont moins bien tolérées (c'est-à-dire entraînent davantage d'effets secondaires) par les patients sous dialyse. Une surveillance plus étroite des taux de cystine intra-leucocytaires est recommandée chez ces patients.

Patients souffrant d'insuffisance rénale : Aucun ajustement de la posologie n'est généralement nécessaire; il convient cependant de surveiller les taux de cystine intra-leucocytaire.

Mode d'administration

Voie orale. Le bitartrate de cystéamine ne doit pas être administré avec des aliments riches en graisses ou en protéines, ni avec des aliments très froids, tels que des crèmes glacées.

En cas d'omission d'une dose

En cas d'omission d'une dose, il convient de la prendre aussitôt que possible. S'il reste moins de quatre heures avant la prochaine prise, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais reprendre l'horaire de prise habituel. Il ne doit pas prendre de double dose.

Administration avec des aliments

Les patients doivent essayer d'éviter de prendre de la nourriture ou des laitages au moins 1 heure avant et 1 heure après la prise de PROCYSBI. S'il n'est pas possible de rester à jeun pendant cette période, il est possible de prendre une petite quantité (~ 100 grammes) de nourriture (de préférence des hydrates de carbone), dans l'heure qui précède ou qui suit l'administration de PROCYSBI. Il est important de prendre les doses de PROCYSBI de façon constante et reproductible par rapport à la prise d'aliments (voir rubrique 5.2).

Chez les patients pédiatriques jusqu'à l'âge d'environ 6 ans, chez qui il existe un risque de fausse route, les gélules doivent être ouvertes et leur contenu saupoudré sur les aliments ou dispersé dans les liquides énumérés ci-dessous.

Saupoudrage sur des aliments : Les gélules de la dose du matin, ou du soir, doivent être ouvertes et leur contenu saupoudré sur environ 100 mg de compote de pomme ou de gelée de fruits rouges. Mélanger doucement les granules de cystéamine avec l'aliment. La quantité totale de mélange doit être avalée. Il est possible de boire ensuite 250 ml d'un liquide acide ou de jus fruit (par exemple, du jus d'orange ou tout autre jus de fruit acide). Le mélange doit être pris dans les 2 heures qui suivent sa préparation et doit être conservé au réfrigérateur entre le moment de sa préparation et celui de son administration.

Administration par sonde d'alimentation : Les gélules de la dose du matin, ou du soir, doivent être ouvertes et leur contenu saupoudré sur environ 100 mg de compote de pomme ou de gelée de fruits rouges. Verser lentement les granules de cystéamine sur l'aliment et mélanger doucement. Le mélange doit ensuite être administré via une sonde de gastrostomie, une sonde nasogastrique ou une sonde de gastrostomie-jéjunostomie. Il doit être administré dans les 2 heures qui suivent sa préparation et doit être conservé au réfrigérateur entre le moment de sa préparation et celui de son administration.

Dispersion dans du jus d'orange ou tout autre jus de fruit acide : Les gélules de la dose du matin, ou du soir, doivent être ouvertes et leurs contenus dispersés dans 100 à 150 ml de jus de fruit acide. La dose peut être administrée selon l'une des deux méthodes suivantes:

- Option 1 / Seringue: mélanger doucement pendant 5 minutes, puis aspirer le mélange de granules de cystéamine et de jus de fruit acide dans une seringue doseuse.
- Option 2 / Tasse: mélanger doucement pendant 5 minutes dans une tasse ou agiter doucement pendant 5 minutes dans une tasse à couvercle (par exemple, un gobelet avec couvercle à bec pour bébé). Boire le mélange de granules de cystéamine et de jus de fruit acide.

Le mélange doit être administré (bu) dans les 30 minutes qui suivent sa préparation et doit être conservé au réfrigérateur entre le moment de sa préparation et celui de son administration. »

05 BESOIN MEDICAL^{1,2,3,4}

La cystinose est une maladie rare, héréditaire, à transmission autosomique récessive, liée à un défaut de transport de cystine hors des lysosomes à l'origine d'une accumulation de cristaux de cystine dans les lysosomes des cellules de différents organes et tissus.

Le gène CTNS impliqué dans la maladie code une protéine de transport située sur la membrane des lysosomes, la cystinosine, protéine qui assure le transport de la cystine du lysosome vers le cytoplasme de la cellule. Plus de 100 mutations du gène CTNS ont été décrites chez des patients atteints de différentes formes cliniques de la maladie. La mutation la plus fréquemment rapportée est une grande délétion de 57 kb détectée chez environ 2/3 des patients en Europe du Nord.

Les données épidémiologiques sur la cystinose sont peu nombreuses. L'incidence est estimée entre 0,5 et 1,0 cas pour 100 000 naissances⁵.

Trois formes cliniques de cystinose sont décrites, définies par l'âge d'apparition des premiers symptômes et par leur sévérité : la forme infantile classique, la forme intermédiaire ou juvénile plus tardive et la forme de l'adulte, très rare, et souvent uniquement oculaire.

La cystinose infantile dite néphropathique, caractérisée par une néphropathie, représente la forme la plus fréquente (95% des patients) et la plus sévère. Les premiers symptômes apparaissent au cours de la 1^{ère} année de vie, en général entre 4 et 6 mois. Le tableau clinique comporte un syndrome polyuro-polydipsique et un retard de croissance staturopondéral important secondaires à un syndrome tubulaire proximal généralisé, le syndrome de De-Toni-Debré-Fanconi, accompagnés de perturbations hydroélectrolytiques sévères. Sans traitement spécifique, la maladie évolue spontanément vers l'insuffisance rénale terminale vers l'âge de 10 ans. L'atteinte oculaire est également précoce et se manifeste d'abord par des cristaux de cystine dans la cornée entraînant une photophobie et un larmoiement, puis une gêne visuelle importante. Les dépôts de cystine dans la rétine se manifestent plus tardivement mais peuvent entraîner une cécité. Les autres organes sont atteints plus tardivement : hypothyroïdie et diabète, infiltration du foie et de la rate avec destruction des plaquettes sanguines, déficit musculaire, troubles de la déglutition et possible atteinte neurologique à l'âge adulte.

La forme juvénile est beaucoup plus rare. Elle débute généralement dans la deuxième décennie, avec des symptômes tubulaires moins intenses, mais elle aboutit également à l'insuffisance rénale terminale à l'adolescence ou à l'âge adulte

¹ Orphanet. Cystinose (résumé). Février 2007. Disponible sur le site <http://www.orpha.net>.

² Niaudet P. Cystinose et syndrome de Fanconi. EMC pédiatrie. Volume 4-084-B-11. 2012.

³ Bernard M. Cystinose et cystéamine. Dossier du Cnhim. 2006; 27(4): 5-25.

⁴ Cherqui S. Cysteamine therapy: a treatment for cystinosis, not a cure. *Kidney Int* 2012;81:127-9.

⁵ Emma F, Nesterova G, Langman C et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(suppl 4):iv87-iv94.

La forme « adulte » caractérisée par une atteinte exclusivement oculaire est très rare.

Devant des symptômes cliniques de cystinose infantile, des dosages sanguins et urinaires devront être réalisés afin de mettre en évidence un syndrome de De-Toni-Debré-Fanconi, dont la cystinose est la principale étiologie. Le dosage de la cystine intra-leucocytaire permet de confirmer le diagnostic.

La prise en charge optimale de la cystinose est conditionnée à un diagnostic précoce de la maladie et repose à la fois sur un traitement spécifique et des traitements symptomatiques.

Dès le diagnostic posé, un traitement symptomatique non spécifique doit être instauré afin de compenser les effets du syndrome de Fanconi et les pertes en eau et en électrolytes. Les complications extra-rénales causées par l'accumulation de cystine dans l'ensemble des organes doivent également être prises en charge afin d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients. Les patients au stade de l'insuffisance rénale sont dialysés en attente d'une transplantation rénale. La greffe rénale a un très bon taux de succès dans la cystinose, et la maladie ne récidive pas sur le greffon dont les lysosomes sont normaux.

La cystéamine est actuellement le seul traitement spécifique disponible permettant de dépléter le contenu lysosomal en cystine et donc de limiter son accumulation dans les organes, traitement qui a transformé la prise en charge et le pronostic de la cystinose. L'objectif thérapeutique est de maintenir un taux de cystine intra-leucocytaire inférieur à 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine. Ce traitement doit être mis en route dès que le diagnostic de la maladie est porté, et doit être poursuivi à vie.

En France une spécialité orale à base de bitartrate de cystéamine est déjà autorisée (CYSTAGON). Cette spécialité se présente sous forme de gélule à libération immédiate nécessitant une prise toutes les 6 heures. Ce schéma d'administration implique une prise nocturne ainsi que des effets indésirables liés à la cystéamine (halitose et événements gastro-intestinaux) ; il concourt à rendre potentiellement difficile la bonne observance de ce traitement.

Le besoin médical est donc théoriquement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
CYSTAGON, gélule 50 mg et 150 mg (cystéamine, sous forme de bitartrate de mercaptamine) ORPHAN EUROPE	CYSTAGON est destiné au traitement de la cystinose néphropathique confirmée. La cystéamine réduit l'accumulation de cystine dans certaines cellules (leucocytes, myocytes et hépatocytes) des patients atteints de cystinose néphropathique et, si le traitement est commencé tôt, elle retarde l'apparition d'une insuffisance rénale.	21/01/1998	Important	CYSTAGON présente une amélioration du service médical rendu majeure (de niveau I) dans le traitement de la cystinose. Il s'agit du premier médicament indiqué dans cette pathologie.	Collectivités

Un collyre à base de chlorhydrate de cystéamine est disponible (CYSTADROPS 0,55%) pour le traitement des dépôts cornéens de cystine en cas de cystinose (ATU de cohorte), sans effet systémique.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

La spécialité CYSTAGON est le seul comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	National
Danemark	Oui	Patient par patient
Norvège	Oui	Patient par patient
Royaume-Uni	Oui	Patient par patient
Pays-Bas	En cours	
Belgique	En cours	
Espagne	Non	
Italie	Non	
Suède	En cours	National
Irlande	En cours	National
Islande	Oui	Patient par patient
Luxembourg	Oui	Patient par patient
Etats-Unis	Oui	

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	23 septembre 2015 Inscription
Indication	Traitement de la cystinose néphropathique confirmée
SMR	Important
ASMR	PROCYSBI apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à CYSTAGON dans la prise en charge des patients atteints de cystinose néphropathique.
Etudes demandées	La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude RP103-07 au cours du premier trimestre 2016, afin de disposer de données complémentaires documentant en particulier l'impact de PROCYSBI sur l'observance au traitement, sur la qualité de vie des patients et sur la fréquence de l'halitose.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les nouvelles données d'efficacité et de tolérance de la cystéamine à libération prolongée (PROCYSBI) dans le traitement de la cystinose néphropathique confirmée fournies par le laboratoire reposent sur les résultats finaux de la phase de suivi (étude RP-103-04) de l'étude pivot (étude RP103-03).

Pour rappel, l'objectif de l'étude RP103-03, de phase III, contrôlée versus bitartrate de cystéamine à libération immédiate, était de comparer l'efficacité des deux formulations sur le maintien du taux de cystine intra-leucocytaire chez des adultes et des enfants de plus de 6 ans atteints de cystinose néphropathique.

Le laboratoire a également soumis les résultats de l'étude de phase IIIb ouverte (RP103-07) dont l'objectif était de comparer à l'état d'équilibre les taux de cystine intra-leucocytaire de CYSTAGON et de PROCYSBI après 3 mois de chacun des traitements.

Enfin, le laboratoire a fait état de données sur l'utilisation du médicament reposant sur :

- l'enquête « Living Cystinosis Survey », réalisée par le Réseau de Recherche sur la Cystinose (Cystinosis Research Network), entre novembre et décembre 2010. Cette enquête, qui a recueilli 150 réponses, s'est intéressée au ressenti des patients et de leur entourage vis à vis de la maladie et de sa prise en charge (seule la cystéamine à libération immédiate était disponible). Compte tenu de la méthodologie de cette enquête, les résultats ne seront pas présentés.
- l'étude Cystin'Obs, dont objectif était d'évaluer, en vraie vie, l'impact de la cystinose et du traitement spécifique à base de cystéamine à libération immédiate sur la qualité de vie (étude commanditée par le laboratoire) réalisée chez 19 patients.
- l'étude CrYSTobs, réalisée par les Hospices Civils de Lyon (PHRC), dont l'objectif était d'évaluer notamment la relation entre l'observance au traitement par cystéamine et le taux de cystine intra-leucocytaire chez 17 patients présentant une cystinose.
- Une étude d'analyse de l'observance à partir des données américaines qui a évalué en vraie vie l'observance d'un traitement par PROCYSBI (cystéamine à libération prolongée) par rapport à CYSTAGON (cystéamine à libération immédiate).

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des données initialement disponibles : Etudes RP-103-03 et RP-103-04 (avis CT du 25/09/2015)

« L'évaluation clinique de PROCYSBI repose principalement sur une étude de phase III (RP103-03), dont l'objectif était de démontrer qu'un traitement d'entretien par cystéamine à libération prolongée administrée toutes les 12 heures (PROCYSBI) permet de maintenir un taux de cystine intra-leucocytaire comparable à celui observé chez des patients traités par cystéamine à libération immédiate administrée toutes les 6 heures (CYSTAGON).

Cette étude a inclus 43 patients de plus de 6 ans atteints de cystinose néphropathique dont le taux de cystine intra-leucocytaire était contrôlé et inférieur à 2,0 nmol d'hémicystine/mg de protéine sous CYSTAGON. Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 12 ans, un seul était âgé de plus de 18 ans.

Cette étude a été réalisée selon un schéma croisé. Les patients éligibles étaient randomisés pour recevoir une des deux séquences de traitement suivantes : PROCYSBI pendant 3 semaines puis CYSTAGON pendant 3 semaines, ou CYSTAGON puis PROCYSBI sur les mêmes durées.

Sur les deux périodes de traitement, PROCYSBI a été non-inférieur à CYSTAGON en termes de maintien du taux de cystine intra-leucocytaire : $0,44 \pm 0,06$ nmol dans le groupe CYSTAGON versus $0,52 \pm 0,06$ nmol dans le groupe PROCYSBI, soit une différence entre les traitements de $0,08 \pm 0,03$ IC_{95,8%}[0,01 ; 0,15], $p < 0,0001$ (population per-protocole).

Parmi les 41 patients ayant terminé l'étude RP103-03, quarante ont accepté de participer à une phase de suivi en ouvert (RP130-04) pour recevoir PROCYSBI sur une durée de 36 mois. Le recrutement a également été ouvert à de nouveaux patients et pas uniquement ceux inclus dans la phase initiale : 14 enfants de moins de 6 ans et 6 patients transplantés rénaux ont ainsi été inclus dans cette phase de suivi, populations exclues de la phase initiale. Le laboratoire a présenté des résultats intermédiaires à 31 mois. Ces données suggèrent un maintien des taux de cystine intra-leucocytaire inférieurs à 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine sous PROCYSBI. Ces observations se fondent sur un nombre limité de patients évalués au-delà de 6 mois : 25 patients ont été ainsi évalués à 15 mois, entre 3 et 18 patients entre M16 et M29 et seuls 3 patients à M31. Les données cliniques évaluant PROCYSBI chez les enfants de moins de 6 ans et les patients transplantés sont à ce jour limitées. »

9.1.2 Données finales de l'étude RP103-04

Objectif :

Pour rappel, l'objectif principal de cette étude de suivi en ouvert de 36 mois est d'évaluer la tolérance à long terme d'administrations répétées de la cystéamine à libération prolongée.

Critères de jugement :

Les critères secondaires portent sur :

- L'évaluation des paramètres pharmacocinétiques,
- Les données à long terme de qualité de vie via les échelles PedsQL (pour les patients < 19 ans) et SF-36.

Des analyses exploratoires, non prévues initialement au protocole, ont également été soumises. Elles concernent notamment :

- L'analyse de l'efficacité, avec notamment l'analyse de la croissance chez les patients de moins de 12 ans,
- L'analyse de la variation du score PedsQL⁶ par rapport à l'état initial.

Compte tenu de leur caractère exploratoire, ces données ne seront pas présentées dans cet avis.

Population de l'étude :

Seuls 29/60 patients (48,3%) inclus dans cette étude (40 issus de l'étude RP103-03, 14 ≤ 6 ans et 6 patients transplantés rénaux) ont poursuivi l'étude jusqu'à 36 mois. Les patients qui n'ont pas terminé l'étude sont les suivants :

- 25 (41,7%) ont poursuivi le traitement avec la forme commercialisée (PROCYSBI),
- 6 (10%) ont arrêté le traitement (effets indésirables, retrait de consentement ou décision du praticien).

Résultats :

Critère principal de jugement : tolérance (cf. paragraphe 9.2.1.)

Critères secondaires de jugement :

1. Paramètres pharmacocinétiques :

Les résultats à Q13⁷ (3,75 ans) suggèrent :

- un maintien des taux de cystine intra-leucocytaire inférieurs à 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine sous PROCYSBI, chez 19 des 20 patients issus de l'étude RP103-03 (40 patients inclus initialement),
- une atteinte de ce taux après 2 ans chez les 3 patients pour lesquels des données sont disponibles (sur les 13 inclus) de 6 ans et moins,

⁶ "Measurement Model for Quality of Life Inventory" est une échelle de 100 points (sujets sains) à 4 dimensions : physique (8 items), émotionnelle (5 items) sociale (5 items) scolaire (5 items).

⁷ 13ème trimestre

- une fluctuation de ces taux chez les patients greffés rénaux (n=3/6) : 1,28 à 1 an, 1,57 à 1,5 an, 0,62 à 2 ans, 0,84 à 2,5 ans et 1,69 à 3 ans.

2. Qualité de vie :

Les résultats de l'échelle SF-36, ne sont disponibles que pour au maximum 4 patients adultes, selon les moments de l'analyse ; les résultats ne sont donc pas interprétables.

Les résultats de l'échelle PedsQL sur la population pédiatrique totale sont présentés ci-après :

Items	Physique	Emotionnelle	Sociale	Scolaire	Total
A l'inclusion :	N=37	N=37	N=37	N=37	N=37
Valeurs moyenne	77,7	79,1	80,1	65,6	75,9
Après 3,75 ans	N=13	N=13	N=13	N=13	N=13
Valeurs moyenne	84,4	83,5	83,5	77,7	82,5
Taux de variation	+22,8%	+0,5%	+7,7%	+11,1%	+7,2%
p	NS	NS	NS	NS	NS

Pour rappel, une amélioration sur les paramètres, social et scolaire, de respectivement 11 et 14 points avait été observée dans l'étude RP103-03 mais la pertinence de ces résultats sur une échelle de 100 points est discutable. Après 3,75 ans, ces résultats ne sont pas modifiés.

Seuls 29/60 patients (48,3%) inclus dans cette étude (40 issus de l'étude RP103-03, 14 ≤ 6 ans et 6 patients transplantés rénaux) ont poursuivis l'étude jusqu'à 36 mois. Les résultats se limitent par conséquent à une portée purement descriptive et exploratoire.

9.1.3 Données de l'étude RP103-07

Objectifs et méthode :

Etude de phase IIIb ouverte au long cours dont les objectifs principaux sont de démontrer la supériorité de PROCYSBI par rapport à CYSTAGON sur le contrôle du taux de cystine intra-leucocytaire sur 24 heures et d'évaluer la tolérance à long terme ; la qualité de vie était évaluée en tant que critère secondaire. Cette étude a été réalisée chez 19 patients avec cystinose âgés de 12 ans et plus suivis pendant 7 mois (date de l'analyse intermédiaire), avec une phase d'extension jusqu'à la commercialisation de PROCYSBI.

Critères d'inclusion :

Patients de 12 ans et plus avec un diagnostic de cystinose confirmée et :

- recevant des doses stables de CYSTAGON depuis au moins 21 jours,
- un taux de cystine intra-leucocytaire > 1 nmol d'hémicystine/mg,
- ne présentant pas de changement cliniquement significatif dans les valeurs normales de leur fonction hépatique et rénale.

Traitement :

Pendant les 3 premiers mois de l'étude les patients inclus continuaient leur traitement par CYSTAGON à la même dose, puis étaient traités pendant 4 mois par PROCYSBI (à une dose initiale correspondante à 70% de la dose de CYSTAGON qui pouvait être augmentée au cours du premier mois de titration sur la base du taux de cystine intra-leucocytaire mesuré).

Critères principaux de jugement :

- Efficacité : taux de cystine intra-leucocytaire évalués après 3 mois de chacun des 2 traitements.
- Tolérance : cf. paragraphe 9.2.1.

Critères secondaires de jugement, notamment :

- Qualité de vie et du sommeil à long terme. Les données ne sont disponibles que pour au maximum 5 patients en fonction du moment de l'analyse ; ces résultats, non interprétables, ne seront pas présentés.
- Evaluation de l'halitose dans un sous-groupe de patients. Une analyse descriptive de l'impact des traitements sur l'halitose a été effectuée via l'évaluation du DiMethylSulfide (DMS) dans l'air expiré. Compte tenu de l'absence de données statistiques disponibles sur les résultats observés et du fait qu'aucun consensus d'expert n'a validé un seuil au-delà duquel la concentration en DMS permet d'objectiver une odeur désagréable, ces résultats, non interprétables, ne seront pas présentés.

Taille de l'échantillon : Un maximum de 60 patients était envisagé et une analyse intermédiaire sur les 20 premiers sujets était prévue après 7 mois de suivi.

Au final, seuls 41 patients ont été recrutés (40 évaluable) portant la puissance recalculée de l'étude à 84% et les résultats intermédiaires ne sont disponibles que pour 19/20 patients.

Résultats :

Critère principal	Période CYSTAGON	Période PROCYSBI
Variation moyenne des taux de cystine intra-leucocytaire (nmol d'hémicystéine/ mg de protéines) ± ET :	-0,200 ± 0,485	0,087 ± 0,398
- p		p=0,0081

Cette analyse montre une moindre variabilité des taux de cystine intra-leucocytaire après 3 mois de traitement par PROCYSBI par rapport à 3 mois de traitement par CYSTAGON : -0,200 nmol d'hémicystéine / mg de protéines dans le groupe CYSTAGON et 0,087 nmol d'hémicystéine / mg de protéines dans le groupe PROCYSBI, p=0,0081. Ces données étant issues d'une analyse intermédiaire sur seulement la moitié des patients inclus, elles doivent être interprétées avec prudence. L'impact clinique de ce résultat n'a pas été étudié.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues des études cliniques

Etude RP103-04 :

Dans cette étude, la durée d'exposition des patients au traitement est estimée à 1089 jours ± 394,4. Au total 35/59 patients (59%) ont présenté des effets indésirables et 29/59 (49%) un effet indésirable grave.

Les effets indésirables les plus fréquents (>15%) ont été : vomissements (66,1%), céphalées (30,5%), diarrhées (22%), nausée (22%), grippe (20,3%).

Les effets indésirables graves les plus fréquents (>5%) ont été : gastroentérite, appendicite, vomissements, déshydratation, hypokaliémie, déformation du genou et insuffisance rénale.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de cette étude.

Etude RP103-07 :

Au total, 4 patients (9,8%) ont présenté des effets indésirables pendant la période de traitement par CYSTAGON et 18 patients (43,9%) pendant la période de traitement par PROCYSBI.

Pendant la période CYSTAGON les effets indésirables les plus fréquents étaient gastro-intestinaux (9,8%) : diarrhées (n=2), douleurs abdominales (n=1), dyspepsie (n=1), nausée (n=1) et vomissements (n=1).

Pendant la période PROCYSBI les effets indésirables étaient :

- gastro-intestinaux (16 patients, 39%) : diarrhées, douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, reflux gastro-intestinal.
- troubles généraux (3 patients) : glucose urinaire, diminution des leucocytes, et perte de poids.

Dans la phase de suivi à long terme, 5 patients (12,2%) ont présenté des effets indésirables : constipation, douleurs abdominales, dermatite.

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le premier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 6 septembre 2013 au 23 octobre 2015.

9.2.3 Données issues du RCP

Les effets indésirables de PROCYSBI mentionnés dans le RCP comme très fréquents ($\geq 1/10$) et fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) sont présentés dans le tableau suivant :

Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Très fréquent</i> : anorexie
Affections du système nerveux	<i>Fréquent</i> : céphalées, encéphalopathie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquent</i> : odeur anormale de la peau, éruptions cutanées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Très fréquent</i> : léthargie, pyrexie <i>Fréquent</i> : asthénie
Affections gastro-intestinales	<i>Très fréquent</i> : vomissements, nausées, diarrhée <i>Fréquent</i> : douleurs abdominales, mauvaise l'haleine, dyspepsie, gastro-entérite
Anomalies biologiques	<i>Fréquent</i> : anomalies des tests de la fonction hépatique

9.2.4 Données issues du PGR

Un résumé des risques importants identifiés, potentiellement importants ou pour lesquels des données sont considérées manquantes dans le PGR de PROCYSBI sont présentées dans le tableau ci-après.

Risques importants identifiés	Symptômes gastro-intestinaux : vomissement, nausée, diarrhée, douleur abdominale Hypersensibilité sévère Leucopénie
Risques potentiellement importants	Encéphalopathie Tératogénicité Colopathie fibrosante Syndrome de type Ehlers-Danlos Hypertension intracrânienne bénigne
Informations importantes manquantes concernant la tolérance	Patient avec une maladie cardiaque
	Patients avec une maladie entérique inflammatoire ou une résection de l'intestin grêle
	Interaction médicamenteuse
	Conséquences comportementales ou cognitives associées à une diminution confirmée du taux de somatostatine

L'ensemble des risques identifiés importants et potentiellement importants ont été spécifiés dans le RCP de PROCYSBI.

09.3 Données d'utilisation

9.3.1 Etude Cystin'Obs

L'objectif de cette étude⁸ était d'évaluer en vie réelle l'impact de la cystinose et de ses traitements à base de cystéamine sur la qualité de vie de 19 patients, ainsi que leur observance.

Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, réalisée en France auprès de médecins néphro-pédiatres, néphrologues et transplantateurs.

L'étude prévoyait 2 phases :

- Phase 1 : inclusion des patients traités ou non par cystéamine à libération immédiate. Au cours de la première visite, l'auto-questionnaire « histoire et environnement » leur était remis ; les auto-questionnaires « qualité de vie » et « thérapeutique » leur étaient remis en fin de phase 1 et analysés une fois complétés par des ARE (attachées de recherche épidémiologiques).
- Phase 2 : inclusion des patients traités ou non par cystéamine à libération immédiate ou libération prolongée. Les mêmes questionnaires étaient soumis.

La phase 2 n'a à ce jour pas débuté et la phase 1 a été prolongée pour tenter d'atteindre le nombre prévu de patient à inclure : 19 inclus à ce jour sur les 130 prévus.

Critères d'inclusion : patients avec cystinose confirmée par la présence de dépôts de cystine cristalline et un taux de cystine intra-leucocytaire > 2 nmol d'hémicystéine/mg de protéines, traités ou non, vus en consultation entre mars et septembre 2015.

Taille de l'échantillon : Tenant compte de la rareté de la maladie, du nombre de patients atteints estimé en France (n=200), d'un risque d'erreur de 5% et d'un intervalle de confiance de 95%, le nombre de patients requis a été estimé à 130.

L'analyse soumise (1^{er} mars 2016) porte sur 19/130 patients soit 14,6% de l'effectif à inclure.

En termes de qualité de vie, la perception de l'état de santé des patients sur l'échelle EQ-5D⁹ a été, en valeur médiane, de 67,50 [35 ; 95] chez ces 19 patients.

En termes d'activités, de mobilité, d'autonomie et d'état émotionnel, la maladie et les traitements semblent avoir peu d'impact. Un impact sur les activités courantes semble observé chez 8 patients.

En termes d'observance, évaluée par le médecin sur une échelle de 0 à 10, la valeur moyenne est estimée à $6,87 \pm 2,68$.

En termes d'observance, évaluée par les patients (échelle de Morisky) a montré que 80% d'entre eux considéraient avoir une observance moyenne ou faible avec CYSTAGON.

Compte tenu de la méthodologie de cette étude, du très faible nombre de patients inclus par rapport au nombre prévu (seulement 14,6%) et de la représentativité non assurée de ces patients par rapport aux porteurs de la cystinose en France, aucune conclusion ne peut être tirée de ces données.

9.3.2 Etude CrYSTobs

L'objectif de cette étude était d'étudier le lien entre l'observance à la cystéamine à libération prolongée et les taux de de cystéamine intra-leucocytaire. Les objectifs secondaires étaient de

⁸ Etude réalisée avant la mise à disposition de PROCYSBI.

⁹ Echelle de 100 point : 0 (pire état de santé) à 100, parfait état de santé.

décrire les caractéristiques des patients et leur traitement ainsi que l'observance de 4 patients préalablement traités par CYSTAGON avant PROCYSBI.

Méthode : étude observationnelle, multicentrique réalisée chez 17 patients suivis pendant 1 an. Cette étude a débuté en mai 2011, la fin est prévue en mai 2019.

Le nombre de patients prévu initialement était de 30 ; les résultats présentés ci-après, portent sur une analyse intermédiaire au 15 avril 2016 (non prévue au protocole) sur 17 des 30 patients.

Critères d'inclusion : patients de 4 ans et plus avec cystinose confirmée ayant reçu CYSTAGON, PROCYSBI ou CYSTAGON puis PROCYSBI au cours des études.

Critères d'évaluation :

Observance : l'analyse descriptive repose sur l'évaluation sur une table à 3 niveaux (cf. annexe) :

- score 2 : bonne observance,
- score 1 : observance correcte,
- score 0 : mauvaise observance.

Des piluliers électroniques spécifiques recueillant la date et l'heure de leur ouverture ont été utilisés, ainsi qu'un comptage systématique des retours de traitements.

Taux de cystéamine intra-leucocytaire : déterminé par mesures pharmacodynamiques mensuelles puis trimestrielles.

Résultats :

Chez 16/17 patients traités par PROCYSBI, l'observance a été qualifiée de bonne (score 2) ou correcte (score 1). Chez 1/17 patient l'observance a été mauvaise.

Chez 1/4 patients traités par CYSTAGON l'observance a été qualifiée de bonne à correcte et de mauvaise chez 3 patients.

Chez 8/17 patients traités par PROCYSBI, des taux d'hémicystéine < 1 nmol d'hémicystéine/mg de protéines ont été liés à la qualité de l'observance.

Chez 3/4 patients traités d'abord par CYSTAGON, le taux d'hémicystéine étaient tous < à 1 nmol d'hémicystéine/mg de protéines, quelle que soit leur observance.

9.3.3 Analyse de l'observance

L'objectif de cette analyse était de comparer l'observance entre la forme à libération immédiate (CYSTAGON) et la forme à libération prolongée (PROCYSBI).

Méthode :

Il s'agit d'une analyse appariée (chaque patient est son propre témoin) qui a comparé chez 181 patients les modifications de l'observance après switch de CYSTAGON par PROCYSBI.

Dans un second temps, une analyse groupée de chaque groupe de traitement a été effectuée afin de définir le taux d'observance¹⁰ moyen.

La quantification de l'observance a été réalisée en utilisant une seule métrique, le MPR (medication possession ratio) correspondant au ratio : [sum of days supply, excluding final shipment] / [interval between first and last shipment]. Les résultats sont mis en perspective avec une population de 87 patients vivant en France.

L'ancienneté de la maladie n'a pas été prise en compte dans l'analyse des résultats. L'analyse appariée a considéré uniquement les patients ayant été traités pendant au moins 12 mois par

¹⁰ Ratio du nombre de jours de traitement délivrés/nombre de jour entre 2 délivrances.

chacun des 2 traitements¹¹ ; pour l'analyse groupée, les patients devaient avoir reçu au moins 12 mois de l'un des traitements. Une analyse par tranche d'âge était également prévue (0-9 ans, 10-19 ans, 20-29 ans et plus de 30 ans).

Patients :

Cette analyse a porté sur 181 patients issus d'une base de données américaine (IMS PharMetrics).

Résultats :

Les taux d'observance ont été de 74,5% (DS 28,38) sous traitement par CYSTAGON versus 86,4% (DS 19,65) sous traitement par PROCYSBI, soit une différence de 11,9% (DS 28,19), $p < 0,001$. Cette différence statistiquement significative de l'observance entre PROCYSBI et CYSTAGON a été observée dans tous les groupes d'âge, à l'exception des enfants de 0 à 9 ans : 86,1% (22,28) versus 88,1% (19,55), différence 2%, NS.

Il ressort de l'analyse groupée que 54,1% des patients traités par CYSTAGON et 77% des patients traités par PROCYSBI avaient une observance $>80\%$, $p < 0,001$.

Limites :

Les analyses ne différencient pas les patients ayant arrêté ou non leur traitement par CYSTAGON pendant le suivi. De ce fait, l'observance a été calculée en tenant compte des données de la première et la dernière prise disponible ce qui peut influencer sur les résultats observés.

Par ailleurs, le fait qu'une seule séquence (CYSTAGON puis PROCYSBI) ait été utilisée peut influencer sur les résultats.

La seule prise en compte du MPR est très insuffisante pour une évaluation de qualité de toutes les composantes de l'observance thérapeutique.

La disponibilité récente de PROCYSBI ne permet pas d'affirmer que l'amélioration du MPR persistera à long terme.

09.4 Résumé & discussion

La demande de réévaluation du laboratoire repose sur les résultats finaux de la phase de suivi (étude RP-103-04) de l'étude pivot (étude RP103-03), les résultats de l'étude de phase IIIb ouverte (RP103-07) et des données d'utilisation reposant sur une enquête américaine et 3 études observationnelles.

Principales données d'efficacité :

Pour rappel, l'étude de phase III (RP103-03), qui a inclus 43 patients de plus de 6 ans atteints de cystinose néphropathique dont le taux de cystine intra-leucocytaire était contrôlé et inférieur à 2,0 nmol d'hémicystine/mg de protéine sous CYSTAGON a démontré la non-infériorité de PROCYSBI par rapport à CYSTAGON en termes de maintien du taux de cystine intra-leucocytaire : $0,44 \pm 0,06$ nmol dans le groupe CYSTAGON versus $0,52 \pm 0,06$ nmol dans le groupe PROCYSBI, soit une différence entre les traitements de $0,08 \pm 0,03$ IC_{95,8%}[0,01 ; 0,15], $p < 0,0001$ (population per-protocole).

Parmi les 41 patients ayant terminé l'étude RP103-03, 40 ont accepté de participer à une phase de suivi en ouvert (RP103-04) pour recevoir PROCYSBI sur une durée de 36 mois, auxquels ont été ajoutés 14 enfants de 6 ans et moins et 6 patients transplantés rénaux. Une amélioration sur les paramètres social et scolaire de respectivement 11 et 14 points avait été observée dans l'étude RP103-03 après 31 mois de suivi (analyse intermédiaire) mais la pertinence de ces résultats sur

¹¹ Les 6 premiers mois n'ont pas été considérés sachant que chez les patients souffrant d'une maladie chronique l'observance est généralement biaisée les 6 premiers mois de traitement.

une échelle de 100 points était discutable. Après 3,75 ans (analyse finale), ces résultats ne sont pas modifiés. Il est observé :

- une atteinte d'un taux de cystine intra-leucocytaire inférieur à 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine après 2 ans chez les 3 patients pour lesquels des données sont disponibles (sur les 13 inclus) de moins de 6 ans,
- une fluctuation de ces taux chez les patients greffés rénaux (n=3/6) : 1,28 à 1 an, 1,57 à 1,5 an, 0,62 à 2 ans, 0,84 à 2,5 ans et 1,69 à 3 ans.

Seuls 29/60 patients (48,3%) inclus dans cette étude (40 issus de l'étude RP103-03, 14 ≤ 6 ans et 6 patients transplantés rénaux) ont poursuivi l'étude jusqu'à 36 mois. Les résultats se limitent par conséquent à une portée purement descriptive et exploratoire.

L'étude de phase IIIb, ouverte au long cours (RP103-07) a été réalisée chez 19 patients avec cystinose âgés de 12 ans et plus traités par Cystagon pendant 3 mois puis par PROCYSBI pendant 4 mois. Après 7 mois de suivi (date de l'analyse intermédiaire), l'analyse réalisée sur 19/40 patients inclus montre une moindre variabilité des taux de cystine intra-leucocytaire après 3 mois de traitement par PROCYSBI qu'après 3 mois de traitement par CYSTAGON : différence de 0,213 nmol d'hémicystéine/mg de protéines, p=0,0081. S'il a bien été observé une diminution de cette variabilité, la pertinence clinique de ce résultat, notamment ses conséquences potentielles sur une diminution de morbidité, n'est pas connue. Par ailleurs, ces données étant issues d'une analyse intermédiaire sur seulement la moitié des patients inclus, elles doivent être interprétées avec prudence.

Principales données d'utilisation :

Les résultats de l'étude Cystin'Obs, qui a évalué en conditions réelles d'utilisation l'impact de la cystinose et du traitement spécifique à base de cystéamine à libération immédiate sur la qualité de vie (Etude commanditée par le laboratoire) réalisée chez 19 patients, sont les suivants :

- En termes de qualité de vie, la perception de l'état de santé des patients sur l'échelle EQ-5D¹² a été en valeur médiane de 67,50 [35 ; 95] chez ces 19 patients.
- En termes d'activités, de mobilité, d'autonomie et d'état émotionnel, la maladie et les traitements semblent avoir peu d'impact. Un impact sur les activités courantes semble observé chez 8 patients.
- En termes d'observance, évaluée par le médecin sur une échelle de 0 à 10, la valeur moyenne est estimée à 6,87 ± 2,68.

Compte tenu de la méthodologie de cette étude et du très faible nombre de patients inclus par rapport au nombre prévu (19/130, 14,6%), aucune conclusion ne peut être tirée de ces données.

Les résultats de l'étude CrYSTObs, dont l'objectif était d'évaluer notamment la relation entre l'observance au traitement par cystéamine à libération prolongée (PROCYSBI) et le taux de cystine intra leucocytaire chez 17 patients présentant une cystinose sont les suivants :

- Chez 16/17 patients traités par PROCYSBI, l'observance a été qualifiée de bonne (score 2) ou correcte (score 1). Chez 1/17 patient l'observance a été mauvaise. Chez 1/4 patients traités par CYSTAGON l'observance a été qualifiée de bonne à correcte et de mauvaise chez 3 patients.
- L'observance s'est avérée liée à des taux d'hémicystéine < 1 nmol d'hémicystéine/mg de protéines chez 8/17 patients traités par PROCYSBI. Chez 3/4 patients traités d'abord par CYSTAGON, le taux d'hémicystéine étaient tous inférieurs à 1 nmol d'hémicystéine/mg de protéines quelques soit leur observance.

Les résultats de l'étude d'observance réalisée à partir des données américaines (IMS PharMetrics) montrent que les taux d'observance ont été de 74,5% (DS 28,38) sous traitement par CYSTAGON versus 86,4% (DS 19,65) sous traitement par PROCYSBI, amélioration de 11,9% (DS 28,19), p<0,001. Cette amélioration significative de l'observance avec PROCYSBI a été observée dans

¹² Echelle de 100 point : 0 (pire état de santé) à 100, parfait était de santé.

tous les groupes d'âge à l'exception des enfants de 0 à 9 ans : 86,1% (22,28) versus 88,1% (19,55), différence 2%, NS.

Il ressort de l'analyse groupée que 54,1% des patients traités par CYSTAGON et 77% des patients traités par PROCYSBI avaient une observance \geq 80%, $p < 0,001$.

Principales données de tolérance :

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont : anorexie, léthargie, fièvre, vomissements, nausées, diarrhée.

Discussion :

Les études disponibles ont démontré la non-infériorité de PROCYSBI par rapport à CYSTAGON en termes de maintien du taux de cystine intra-leucocytaire.

La moindre variabilité des taux de cystine intra-leucocytaire observée après 3 mois de traitement par PROCYSBI par rapport à 3 mois de CYSTAGON doit être interprétée avec prudence compte tenu du fait que ces données sont issues d'une analyse intermédiaire sur seulement la moitié des patients inclus.

En termes d'observance, compte tenu de la variabilité des résultats observés dans les études observationnelles fournies et du faible nombre de patients inclus, une meilleure observance avec PROCYSBI ne peut être formellement établie. Par ailleurs, l'amélioration de l'observance ne constitue pas une fin en soi, seule l'amélioration du bénéfice clinique constituant un objectif thérapeutique pertinent, ce qui n'a pas été démontré avec PROCYSBI.

Les données de qualité de vie disponibles concernent un très faible nombre de patients. Les résultats sont, de ce fait, difficilement interprétables.

Enfin, les données cliniques évaluant PROCYSBI chez les enfants de moins de 6 ans et les patients transplantés sont à ce jour limitées.

09.5 Programme d'études

Deux études cliniques sont actuellement en cours :

- **Etude RP103-07** : étude dont l'objectif principal est de démontrer la supériorité de PROCYSBI par rapport à CYSTAGON en termes de maintien du taux de cystine intra-leucocytaire sur 24 heures, chez des patients atteints de cystinose et insuffisamment contrôlés par CYSTAGON.

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

- comparer les techniques de mesure du taux de cystine intra-leucocytaire utilisées par différents laboratoires,
- évaluer la qualité de vie et le sommeil des patients à long terme,
- évaluer l'observance des patients à un traitement par PROCYSBI et à un traitement par CYSTAGON,
- évaluer l'halitose des patients sous un traitement par PROCYSBI et sous un traitement par CYSTAGON.

Au total, 40 patients ont été inclus dans l'étude dont des patients transplantés. Les résultats sont attendus pour fin 2017.

- **Etude RP103-08** : étude dont l'objectif est d'évaluer la dose d'instauration de cystéamine recommandée exprimée par rapport à la dose d'entretien chez les patients atteints de cystinose naïfs de traitement par cystéamine.

La prise en charge optimale de la cystinose est conditionnée à un diagnostic précoce de la maladie et repose à la fois sur un traitement spécifique et des traitements symptomatiques.

Dès le diagnostic posé, un traitement symptomatique non spécifique doit être instauré afin de compenser les effets du syndrome de Fanconi et les pertes en eau et en électrolytes. Les complications extra-rénales causées par l'accumulation de cystine dans l'ensemble des organes doivent également être prises en charge afin d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients.

La cystéamine est actuellement le seul traitement spécifique disponible permettant de dépléter le contenu lysosomal en cystine et donc de limiter son accumulation. L'objectif thérapeutique est de maintenir un taux de cystine intra-leucocytaire inférieur à 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine. Ce traitement doit être mis en route dès que le diagnostic de la maladie est porté, et doit être poursuivi indéfiniment à vie. Une seule spécialité pharmaceutique à base de bitartrate de cystéamine dispose actuellement d'une AMM dans la cystinose néphropathique, CYSTAGON, formulation à libération immédiate.

La cystéamine permet de retarder l'apparition de l'insuffisance rénale terminale d'autant plus que son instauration est précoce et l'observance est optimale. Même si les patients bénéficient d'une transplantation rénale, le traitement par cystéamine doit être poursuivi afin de limiter l'accumulation continue de cystine dans les différents organes et prévenir l'apparition des complications extra-rénales.

La cystéamine est également disponible sous forme de collyre, pour prévenir les dépôts cornéens, sur lesquels la forme orale de la molécule n'a pas d'action.

Les patients au stade de l'insuffisance rénale sont dialysés en attente d'une transplantation rénale. La greffe rénale a un très bon taux de succès dans la cystinose, et la maladie ne récidive pas sur le greffon dont les lysosomes sont normaux. Néanmoins, le traitement par cystéamine doit être poursuivi afin de limiter l'accumulation de cystine dans les différents organes.

La cystéamine est également disponible sous forme de collyre (ATU), pour prévenir les dépôts cornéens, sur lesquels la forme orale de la molécule n'a pas d'action.

En pratique, le schéma d'administration de CYSTAGON impliquant quatre prises et en particulier une prise nocturne, ainsi que les effets indésirables liés à la cystéamine (en particulier l'halitose) rendent difficile la bonne observance du traitement.

Place de PROCYSBI :

PROCYSBI est une nouvelle spécialité à base de bitartrate de cystéamine, même principe actif que CYSTAGON. Elle s'en différencie par une formulation à libération prolongée, permettant de diminuer par deux le nombre de prises quotidiennes, soit 1 prise toutes les 12 heures au lieu d'une prise toutes les 6 heures. PROCYSBI, en diminuant la fréquence des prises, pourrait contribuer à améliorer l'observance au traitement, et donc retarder l'évolution de la maladie, ainsi que la qualité de vie des patients.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

► La cystinose néphropathique est une maladie métabolique héréditaire rare, et grave, caractérisée par une accumulation lysosomale d'un acide aminé, la cystine. Sans traitement, elle évolue spontanément vers l'insuffisance rénale terminale vers l'âge de 10 ans. En dehors des reins, l'œil est également atteint par des dépôts cornéens de cystine. L'accumulation de cystine dans les organes peut être responsable de nombreuses complications telles qu'une hypothyroïdie ou une hépato-splénomégalie.

► Cette spécialité est un traitement à visée préventive des complications de la cystinose.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe une alternative médicamenteuse également à base de bitartrate de cystéamine, la spécialité CYSTAGON sous forme de gélule à libération immédiate.

► PROCYSBI est un traitement de première intention de la cystinose néphropathique.

► Intérêt de santé publique :

En l'absence de nouvelles données pertinentes, l'appréciation précédente de l'ISP de PROCYSBI dans la cystinose néphropathique n'est pas modifiée. Pour rappel, sur la base des données disponibles il avait été conclu à l'absence d'impact supplémentaire de PROCYSBI sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PROCYSBI reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement de la cystinose néphropathique confirmée » et aux posologies de l'AMM.

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les données fournies par le laboratoire ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission. Ainsi, la Commission considère que PROCYSBI apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients atteints de cystinose néphropathique.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

La Commission considère que les dosages de PROCYSBI disponibles ne sont pas adaptés aux conditions de prescription et souhaiterait que le laboratoire mette également à disposition des patients des dosages plus élevés. Seules des gélules de 25 mg et 75 mg sont aujourd'hui disponibles, conduisant à un nombre important de gélules par prise comparativement à CYSTAGON qui est commercialisé aux dosages de 50 mg et 150 mg. A titre d'exemple, une prise quotidienne de 1 000 mg de bitartrate de cystéamine nécessite de prendre 8 gélules par prise de PROCYSBI contre 4 gélules par prise de CYSTAGON.

Table d'évaluation de l'observance – Etude CrYSTobs

Treatment	Good compliance – Score 2	Partial compliance – Score 1	Poor compliance – Score 0
CYSTAGON	4 intakes per 24 h. Delay between theoretical and real intakes \leq 1H.	3 or 5 intakes per 24 h whatever the delay between theoretical and real intakes. Or 4 intakes with a delay between theoretical and real intakes between 1 and 2 hours.	< 3 or > 5 intakes per 24 h Delay between theoretical and real intakes > 8/ 9 H.
PROCYSBI	2 intakes per 24 h Delay between theoretical and real intakes \leq 2H.	2 to 3 intakes per 24 h Delay between theoretical and real intakes between 2 and 4 hours.	0 or 1 or > 3 intakes per 24 h Delay between theoretical and real intakes > 4H

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
23 septembre 2015**

*Le projet d'avis de la commission de la Transparence adopté le 17 juin 2015
a fait l'objet d'une audition le 23 septembre 2015*

PROCYSBI 25 mg, gélule gastro-résistante

B/60 (CIP : 34009 276 616 6 2)

PROCYSBI 75 mg, gélule gastro-résistante

B/250 (CIP : 34009 276 617 2 3)

Laboratoire RAPTOR PHARMACEUTICALS FRANCE

DCI	cystéamine (sous forme de bitartrate de mercaptamine)
Code ATC (2015)	A16AA04 (Acides aminés et dérivés - mercaptamine)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de la cystinose néphropathique confirmée »

SMR	Important
ASMR	PROCYSBI apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à CYSTAGON dans la prise en charge des patients atteints de cystinose néphropathique.
Recommandations de la Commission	La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude RP103-07 au cours du premier trimestre 2016, afin de disposer de données complémentaires documentant en particulier l'impact de PROCYSBI sur l'observance au traitement, sur la qualité de vie des patients et sur la fréquence de l'halitose.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 6 septembre 2013 Procédure hybride (médicament de référence : CYSTAGON)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière Statut de médicament orphelin : 20 septembre 2010

Classification ATC	2015	
	A	Voies digestives et métabolisme
	A16	Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme
	A16A	Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme
	A16AA	Acides aminés et dérivés
	A16AA04	Mercaptamine

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités PROCYSBI 25 mg et 75 mg sur la liste des médicaments agréés aux collectivités. PROCYSBI est un médicament à base de cystéamine sous forme de bitartrate, indiqué dans le traitement d'une maladie rare, la cystinose néphropathique. PROCYSBI a obtenu le statut de médicament orphelin en septembre 2010.

Une autre spécialité à base de bitartrate de cystéamine, CYSTAGON, est autorisée dans la même indication et agréée aux collectivités depuis 1998. Elle se présente sous forme de gélule à libération immédiate nécessitant une prise toutes les 6 heures.

PROCYSBI est une spécialité hybride de CYSTAGON, qui se différencie par sa formulation galénique : cette nouvelle spécialité se présente sous forme de gélules gastro-résistantes à libération prolongée permettant de diminuer le nombre de prises quotidiennes (une prise toutes les 12 heures). Les gélules sont dosées à 25 et 75 mg de cystéamine, soit deux fois moins que les gélules de CYSTAGON. Cette nouvelle formulation a été développée dans un objectif d'améliorer l'observance au traitement, en particulier chez l'enfant.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« PROCYSBI est indiqué pour le traitement de la cystinose néphropathique confirmée. La cystéamine réduit l'accumulation de cystine dans certaines cellules (telles que leucocytes, myocytes et hépatocytes) des patients atteints de cystinose néphropathique et, si le traitement est commencé tôt, elle retarde l'apparition d'une insuffisance rénale. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par PROCYSBI doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de la cystinose.

Posologie

L'objectif thérapeutique est de maintenir un taux de cystine intra-leucocytaire inférieur à 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine, 30 mn après la prise du médicament en ajustant la dose. Chez les patients traités par une dose stable de PROCYSBI et qui n'ont pas facilement accès à une structure appropriée pour doser la cystine intra-leucocytaire, l'objectif du traitement doit être de maintenir une concentration plasmatique de la cystéamine supérieure à 0,1 mg/l, 30 mn après la prise du médicament.

Passage à PROCYSBI des patients prenant des gélules de bitartrate de cystéamine à libération immédiate

Les patients atteints de cystinose traités par du bitartrate de cystéamine à libération immédiate peuvent prendre la dose quotidienne totale de PROCYSBI égale à leur précédente dose quotidienne totale de bitartrate de cystéamine à libération immédiate.

Chez les patients qui passent du bitartrate de cystéamine à libération immédiate à PROCYSBI, il convient de mesurer les taux de cystine intra-leucocytaires après 2 semaines, puis tous les 3 mois, pour déterminer la posologie optimale décrite ci-dessus.

Horaire des dosages: la concentration de la cystine intra-leucocytaire et/ou de la cystéamine plasmatique doit être mesurée 12,5 heures après la dose de la veille au soir c'est à dire 30 minutes après l'administration de la dose suivante du matin.

Patients adultes nouvellement diagnostiqués

Les patients adultes nouvellement diagnostiqués doivent commencer avec 1/6 à 1/4 de la dose d'entretien de PROCYSBI prévue. La dose d'entretien ciblée est de 1,3 gramme/m²/jour, divisée en deux, prises séparées de 12 heures. La dose est augmentée si la tolérance est correcte et si le taux de cystine intra-leucocytaire est supérieur à 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine. La dose maximale recommandée de cystéamine est de 1,95 g/m²/jour. L'utilisation de doses supérieures à 1,95 g/m²/jour n'est pas recommandée.

Population pédiatrique nouvellement diagnostiquée

La dose d'entretien de 1,3 gramme/m²/jour peut être déterminée approximativement à l'aide du tableau suivant, qui tient compte de la surface corporelle ainsi que du poids du patient.

Poids en kilogrammes	Dose recommandée en mg toutes les 12 heures
0 – 5	200
5 – 10	300
11 – 15	400
16 – 20	500
21 – 25	600
26 – 30	700
31 – 40	800
41 – 50	900
> 50	1000

Populations spéciales

Patients ayant une mauvaise tolérance à la cystéamine

Chez les patients ayant une mauvaise tolérance à la cystéamine un bénéfice significatif du traitement est attendu si les taux de cystine intra-leucocytaires sont inférieurs à 2 nmol d'hémicystine/mg de protéine. La dose de cystéamine peut être augmentée jusqu'à un maximum de 1,95 gramme/m²/jour pour atteindre ce taux. La dose de 1,95 gramme/m²/jour de bitartrate de cystéamine à libération immédiate a été associée à une augmentation du nombre d'arrêt du

traitement, en raison d'une intolérance et d'une augmentation de l'incidence d'effets indésirables. Si la cystéamine est initialement faiblement tolérée en raison de symptômes gastro-intestinaux (GI) ou d'éruptions cutanées passagères, le traitement doit être temporairement arrêté, puis réinstauré à une dose plus faible et augmenté progressivement jusqu'à la dose appropriée.

Patients sous dialyse ou après transplantation

L'expérience limitée montre que certaines formes de cystéamine sont moins bien tolérées (c'est-à-dire entraînent davantage d'effets secondaires) par les patients sous dialyse. Une surveillance plus étroite des taux de cystine intra-leucocytaires est recommandée chez ces patients.

Patients souffrant d'insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est généralement nécessaire; il convient cependant de surveiller les taux de cystine intra-leucocytaire.

Mode d'administration

Voie orale. Le bitartrate de cystéamine ne doit pas être administré avec des aliments riches en graisses ou en protéines, ni avec des aliments très froids, tels que des crèmes glacées.

Administration avec des aliments

Les patients doivent essayer d'éviter de prendre de la nourriture ou des laitages au moins 1 heure avant et 1 heure après la prise de PROCYSBI. S'il n'est pas possible de rester à jeun pendant cette période, il est possible de prendre une petite quantité (□ 100 grammes) de nourriture (de préférence des hydrates de carbone), dans l'heure qui précède ou qui suit l'administration de PROCYSBI. Il est important de prendre les doses de PROCYSBI de façon constante et reproductible par rapport à la prise d'aliments (voir rubrique 5.2).

Chez les patients pédiatriques jusqu'à l'âge d'environ 6 ans, chez qui il existe un risque de fausse route, les gélules doivent être ouvertes et leur contenu saupoudré sur les aliments ou dispersé dans les liquides énumérés ci-dessous.

Saupoudrage sur des aliments

Les gélules de la dose du matin, ou du soir, doivent être ouvertes et leurs contenus saupoudrés sur environ 100 mg de compote de pomme ou de gelée de fruits rouges. Mélanger doucement les granules de cystéamine avec l'aliment. La quantité totale de mélange doit être avalée. Il est possible de boire ensuite 250 ml d'un liquide acide ou de jus fruit (par exemple, du jus d'orange ou tout autre jus de fruit acide). Le mélange doit être pris dans les 2 heures qui suivent sa préparation et doit être conservé au réfrigérateur entre le moment de sa préparation et celui de son administration.

Administration par sonde d'alimentation

Les gélules de la dose du matin, ou du soir, doivent être ouvertes et leurs contenus saupoudrés sur environ 100 mg de compote de pomme ou de gelée de fruits rouge. Verser lentement les granules de cystéamine sur l'aliment et mélanger doucement. Le mélange doit ensuite être administré via une sonde de gastrostomie, une sonde nasogastrique ou une sonde de gastrostomie-jéjunostomie. Il doit être administré dans les 2 heures qui suivent sa préparation et doit être conservé au réfrigérateur entre le moment de sa préparation et celui de son administration.

Dispersion dans du jus d'orange ou tout autre jus de fruit acide

Les gélules de la dose du matin, ou du soir, doivent être ouvertes et leurs contenus dispersés dans 100 à 150 ml de jus de fruit acide. La dose peut être administrée selon l'une des deux méthodes suivantes:

- Option 1 / Seringue: mélanger doucement pendant 5 minutes, puis aspirer le mélange de granules de cystéamine et de jus de fruit acide dans une seringue doseuse.
- Option 2 / Tasse: mélanger doucement pendant 5 minutes dans une tasse ou agiter doucement pendant 5 minutes dans une tasse à couvercle (par exemple, un gobelet avec couvercle à bec pour bébé). Boire le mélange de granules de cystéamine et de jus de fruit acide.

Le mélange doit être administré (bu) dans les 30 minutes qui suivent sa préparation et doit être conservé au réfrigérateur entre le moment de sa préparation et celui de son administration. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3,4}

La cystinose est une maladie rare, héréditaire, à transmission autosomique récessive, liée à un défaut de transport de cystine hors des lysosomes à l'origine d'une accumulation de cristaux de cystine dans les lysosomes des cellules de différents organes et tissus.

Le gène CTNS impliqué dans la maladie code pour une protéine de transport située sur la membrane des lysosomes, la cystinosine, protéine qui assure le transport de la cystine du lysosome vers le cytoplasme de la cellule. Plus de 100 mutations du gène CTNS ont été décrites chez des patients atteints de différentes formes cliniques de la maladie. La mutation la plus fréquemment rapportée est une grande délétion de 57 kb détectée chez environ 2/3 des patients en Europe du Nord.

Les données épidémiologiques sur la cystinose sont peu nombreuses. L'incidence est estimée entre 0,5 et 1,0 cas pour 100 000 naissances⁵.

Trois formes cliniques de cystinose sont décrites, définies par l'âge d'apparition des premiers symptômes et par leur sévérité : la forme infantile classique, la forme intermédiaire ou juvénile plus tardive et la forme de l'adulte, très rare, et souvent uniquement oculaire.

La cystinose infantile dite néphropathique, caractérisée par une néphropathie, représente la forme la plus fréquente (95% des patients) et la plus sévère. Les premiers symptômes apparaissent au cours de la 1^{ère} année de vie, en général entre 4 et 6 mois. Le tableau clinique comporte un syndrome polyuro-polydipsique et un retard de croissance staturopondéral important secondaires à un syndrome tubulaire proximal généralisé, le syndrome de De-Toni-Debré-Fanconi, accompagnés de perturbations hydroélectrolytiques sévères. Sans traitement spécifique, la maladie évolue spontanément vers l'insuffisance rénale terminale vers l'âge de 10 ans. L'atteinte oculaire est également précoce et se manifeste d'abord par des cristaux de cystine dans la cornée entraînant une photophobie et un larmoiement, puis une gêne visuelle importante. Les dépôts de cystine dans la rétine se manifestent plus tardivement mais peuvent entraîner une cécité. Les autres organes sont atteints plus tardivement : hypothyroïdie et diabète, infiltration du foie et de la rate avec destruction des plaquettes sanguines, déficit musculaire, troubles de la déglutition et possible atteinte neurologique à l'âge adulte.

La forme juvénile est beaucoup plus rare. Elle débute généralement dans la deuxième décennie, avec des symptômes tubulaires moins intenses, mais elle aboutit également à l'insuffisance rénale terminale à l'adolescence ou à l'âge adulte

La forme « adulte » caractérisée par une atteinte exclusivement oculaire est très rare.

Devant des symptômes cliniques de cystinose infantile, des dosages sanguins et urinaires devront être réalisés afin de mettre en évidence un syndrome de De-Toni-Debré-Fanconi, dont la cystinose est la principale étiologie. Le dosage de la cystine intra-leucocytaire permet de confirmer le diagnostic.

¹ Orphanet. Cystinose (résumé). Février 2007. Disponible sur le site <http://www.orpha.net>.

² Niaudet P. Cystinose et syndrome de Fanconi. EMC pédiatrie. Volume 4-084-B-11. 2012.

³ Bernard M. Cystinose et cystéamine. Dossier du Cnhim. 2006 ; 27(4): 5-25.

⁴ Cherqui S. Cysteamine therapy: a treatment for cystinosis, not a cure. *Kidney Int* 2012;81:127-9.

⁵ Emma F, Nesterova G, Langman C et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(suppl 4):iv87-iv94.

La prise en charge optimale de la cystinose est conditionnée à un diagnostic précoce de la maladie et repose à la fois sur un traitement spécifique et des traitements symptomatiques.

Dès le diagnostic posé, un traitement symptomatique non spécifique doit être instauré afin de compenser les effets du syndrome de Fanconi et les pertes en eau et en électrolytes. Les complications extra-rénales causées par l'accumulation de cystine dans l'ensemble des organes doivent également être prises en charge afin d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients. Les patients au stade de l'insuffisance rénale sont dialysés en attente d'une transplantation rénale. La greffe rénale a un très bon taux de succès dans la cystinose, et la maladie ne récidive pas sur le greffon dont les lysosomes sont normaux.

La cystéamine est actuellement le seul traitement spécifique disponible permettant de dépléter le contenu lysosomal en cystine et donc de limiter son accumulation dans les organes, traitement qui a transformé la prise en charge et le pronostic de la cystinose. L'objectif thérapeutique est de maintenir un taux de cystine intra-leucocytaire inférieur à 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine. Ce traitement doit être mis en route dès que le diagnostic de la maladie est porté, et doit être poursuivi à vie.

La cystéamine permet de retarder l'apparition de l'insuffisance rénale terminale d'autant plus que son instauration est précoce et l'observance est optimale. Même si les patients bénéficient d'une transplantation rénale, le traitement par cystéamine doit être poursuivi afin de limiter l'accumulation continue de cystine dans les différents organes et prévenir l'apparition des complications extra-rénales.

La cystéamine est également disponible sous forme de collyre, pour prévenir les dépôts cornéens, sur lesquels la forme orale de la molécule n'a pas d'action.

En France une spécialité orale à base de bitartrate de cystéamine est déjà autorisée (CYSTAGON). Cette spécialité se présente sous forme de gélule à libération immédiate nécessitant une prise toutes les 6 heures. Ce schéma d'administration impliquant une prise nocturne ainsi que les effets indésirables liés à la cystéamine (halitose et événements gastro-intestinaux) concourent à rendre difficile la bonne observance de ce traitement.

PROCYSBI est une nouvelle spécialité à base de bitartrate de cystéamine, "hybride" de CYSTAGON, dont elle diffère par sa formulation galénique à libération prolongée qui permet de diminuer et ainsi d'espacer les prises toutes les 12 heures. PROCYSBI se présente sous forme de gélules dosées à 25 et 75 mg de cystéamine, contre 50 et 150 mg pour les gélules de CYSTAGON.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

PROCYSBI (bitartrate de cystéamine, forme à libération prolongée) est un médicament hybride de la spécialité CYSTAGON (bitartrate de cystéamine, forme à libération immédiate), seule spécialité actuellement indiquée dans le traitement de la cystinose néphropathique confirmée.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
CYSTAGON, gélule 50 mg et 150 mg (cystéamine, sous forme de bitartrate de mercaptamine) ORPHAN EUROPE	CYSTAGON est destiné au traitement de la cystinose néphropathique confirmée. La cystéamine réduit l'accumulation de cystine dans certaines cellules (leucocytes, myocytes et hépatocytes) des patients atteints de cystinose néphropathique et, si le traitement est commencé tôt, elle retarde l'apparition d'une insuffisance rénale.	21/01/1998	Important	CYSTAGON présente une amélioration du service médical rendu majeure (de niveau I) dans le traitement de la cystinose. Il s'agit du premier médicament indiqué dans cette pathologie.	Collectivités

Il est à noter qu'un collyre à base de chlorhydrate de cystéamine est disponible (CYSTADROPS 0,55%) pour le traitement des dépôts cornéens de cystine en cas de cystinose (ATU de cohorte), mais sans effet systémique.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Il n'existe qu'un seul comparateur pertinent, la spécialité CYSTAGON.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	OUI/NON	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Europe	Oui (6 septembre 2013)	Traitement de la cystinose néphropathique confirmée
Etats-Unis	Oui (avril 2013)	Traitement de la cystinose néphropathique confirmée chez les patients de plus de 6 ans.*

* Variation en cours pour étendre l'indication au moins de 6 ans.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Périmètre(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui (Avril 2014)	Remboursement national
Autriche	Oui (Aout 2014)	La prise en charge est réalisée patient par patient
Danemark	Oui (Novembre 2014)	La prise en charge est réalisée patient par patient
Norvège	Oui (Novembre 2014)	La prise en charge est réalisée patient par patient
Suisse	Oui (Novembre 2014)	La prise en charge est réalisée patient par patient

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a présenté :

- les résultats d'une étude clinique de phase III, contrôlée versus bitartrate de cystéamine à libération immédiate (étude RP103-03), dont l'objectif était de comparer l'efficacité des deux formulations sur le maintien du taux de cystine intra-leucocytaire chez des adultes et des enfants de plus de 6 ans atteints de cystinose néphropathique.
- les résultats d'une analyse intermédiaire de la phase de suivi (étude RP-103-04) de l'étude pivot, ayant inclus en plus des patients ayant participé à la phase initiale 14 patients âgés de moins de 6 ans et 6 patients transplantés rénaux ;
- les résultats d'une étude et de sa phase de suivi^{6,7} ayant évalué l'efficacité et les paramètres pharmacocinétiques de PROCYSBI chez 7 enfants de plus de 6 ans. En raison du faible niveau de preuve apporté par ces données, celles-ci ne seront pas détaillées dans cet avis.

Le laboratoire a par ailleurs fait un rappel des données cliniques disponibles démontrant l'efficacité d'un traitement par le bitartrate de cystéamine à formulation immédiate (CYSTAGON) sur la fonction rénale^{8,9,10}, données qui ne seront pas détaillées dans cet avis.

⁶ Dohil R, Fidler M, Gangoiti JA et al. Twice-daily cysteamine bitartrate therapy for children with cystinosis. *J Pediatr.* 2010;156:71-75.e1-3.

⁷ Dohil R, Gangoiti JA, Cabrera BL et al. Long-term treatment of cystinosis in children with twice-daily cysteamine. *J Pediatr.* 2010;156:823-7.

⁸ Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med.* 2007 ;147:242-50.

⁹ Brodin-Sartorius A, Tête MJ, Niaudet P et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int.* 2012;81:179-89.

¹⁰ Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *N Engl J Med.* 1993 ;328:1157-62.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude RP103-03¹¹

8.1.1.1 Méthodologie

Type d'étude	Etude de phase III de non-infériorité, multicentrique, randomisée, croisée, réalisée en ouvert ¹² .
Déroulement de l'étude	Du 23/06/2010 au 3/06/2011, dans 8 centres (3 aux Etats-Unis et 5 en Europe, dont 4 en France).
Objectif principal	Démontrer qu'un traitement d'entretien par cystéamine à libération prolongée administrée toutes les 12 heures (PROCYSBI) permet de maintenir un taux de cystine intra-leucocytaire comparable à celui observé chez des patients traités par cystéamine à libération immédiate administrée toutes les 6 heures (CYSTAGON).
Groupes de traitement	<p>- PROCYSBI, 1 prise toutes les 12 heures La dose initiale de PROCYSBI administrée correspondait à 70%¹³ de la dose quotidienne totale de CYSTAGON administrée à la fin de la période de pré-inclusion. La dose pouvait être augmentée à 92% de la dose de CYSTAGON. Suite à un amendement au protocole, la dose initiale de PROCYSBI a été augmentée à 80% de la dose quotidienne totale de CYSTAGON à la fin de la période de pré-inclusion, et pouvait être augmentée à 100%. L'ajustement de la dose pouvait se faire en fonction de la tolérance au traitement et du taux de cystine intra-leucocytaire.</p> <p>- CYSTAGON, 1 prise toutes les 6 heures. Aucun ajustement de dose n'était autorisé au cours de l'étude.</p> <p>Il est à noter que l'administration d'IPP et autres médicaments visant à réduire l'acidité gastrique n'était pas autorisée dans le groupe PROCYSBI sauf en cas de troubles gastriques intolérables, selon le jugement de l'investigateur. Ces traitements restaient autorisés dans le groupe CYSTAGON.</p>
Schéma de l'étude	<p>Après une période de pré-inclusion au cours de laquelle les patients éligibles étaient traités par de la cystéamine à libération immédiate pendant 2 à 3 semaines (la dose de cystéamine pouvait être ajustée), l'étude était ensuite conduite sur deux périodes de traitement successives :</p> <ul style="list-style-type: none">- période 1 (S4 à S6 ± 3 jours) ;- période 2 (S7 à S9 ± 3 jours). <p>Les données en termes de tolérance et de taux de cystine intra-leucocytaire évalués à S2 étaient analysées pour confirmer l'éligibilité des patients dans l'étude.</p> <p>Au 7^{ème} jour de la S3, les patients éligibles étaient randomisés pour recevoir une des deux séquences de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none">- PROCYSBI de S4 à S6 ± 3 jours puis CYSTAGON de S7 à S9 ± 3 jours ;- CYSTAGON de S4 à S6 ± 3 jours puis PROCYSBI de S7 à S9 ± 3 jours.

¹¹ Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M et al. A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7:1112-20.

¹² En raison notamment de l'odeur spécifique du bitartrate de cystéamine, le laboratoire a considéré que l'étude ne pouvait être réalisée avec un double-placebo.

¹³ Cette dose à l'instauration du traitement a été déterminée dans l'étude de pharmacocinétique RP103-01.

	<p>The diagram illustrates the study protocol. It begins with a 'Randomisation' step. The study is divided into two main groups: N=43 and N=41. The N=43 group is further divided into two sub-groups: one receiving CYSTAGON and the other receiving PROCYSBI. The N=41 group also receives CYSTAGON. The protocol includes a 'Période de pré-inclusion' of 2 semaines, followed by three 3-week treatment periods. Each treatment period involves 3 tests over 3 jours. A 'Ajustement de dose potentiel' is indicated at the end of each treatment period. The study concludes with an 'Etude de suivi RP103-04'. Two patients were withdrawn from the study.</p>
Principaux critères d'inclusion	Patients : <ul style="list-style-type: none"> - homme ou femme avec une cystinose néphropathique confirmée ; - sous traitement d'entretien par CYSTAGON défini par les investigateurs comme suffisant pour maintenir un taux de cystine intra-leucocytaire $\leq 2,0$ nmol d'hémicystine/mg de protéine ; - capacité d'ingérer la capsule de CYSTAGON intacte ; - ne présentant pas de changement significatif dans les valeurs normales de leurs fonctions hépatique (ALAT et ASAT et/ou bilirubine totale $> 1,5$ fois la normale) et rénale ; - avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé selon la formule de Schwartz 2009 et corrigé par la surface corporelle > 30 ml/min/1,73 m² ; - avec une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge < 6 ans ou un poids < 21 kg ; - patient dialysé ou ayant bénéficié d'une greffe ; - patient sur liste d'attente pour une transplantation rénale ou avec une transplantation rénale programmée dans les 3 mois ; - maladie inflammatoire de l'intestin ou ayant eu une résection de l'intestin grêle ; - patient ayant reçu toute forme de cystéamine par sonde gastrique ; - hypersensibilité connue à la cystéamine et à la pénicilline ; - femme allaitante ou envisageant une grossesse.
Critère de jugement principal	Taux de cystine intra-leucocytaire. Les mesures ont été réalisées de façon répétée à J5, J6 et J7 de la S6 (période 1) et de la S9 (période 2) au moment de la nouvelle prise de cystéamine, soit quand la concentration plasmatique de cystéamine atteint son minimum (C_{min}).
Parmi les critères de jugement secondaires	Qualité de vie évaluée à partir des échelles PedsQL et SF-36
Nombre de sujets nécessaires	Analyse du critère principal : sur la base d'une marge de non-infériorité de 0,3 mg d'hémicystine/mg de protéine, un total de 36 patients devait être randomisé afin d'avoir une puissance de 90% avec un risque α unilatéral égal à 0,21.
Méthode d'analyse statistique	La marge de non-infériorité pré-établie était de 0,3. L'hypothèse nulle d'infériorité était rejetée si la valeur de p calculée par un test statistique unilatéral était $\leq 0,021$ ¹⁴ , correspondant à un intervalle de confiance unilatéral de 97,9% (soit un intervalle de confiance bilatéral de 95,8%).

¹⁴ A noter que le p a été établi à une valeur $\leq 0,02104$ car il était prévu que la taille de l'échantillon soit ré-estimée après que 20 patients évaluables aient terminé l'étude (augmentation de l'erreur de type I pour l'analyse finale), permettant ainsi de garantir que le vrai niveau de significativité ne dépasse pas 0,025.

Populations d'analyse	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Population d'efficacité totale</u> : tous les patients avec au moins un taux de cystine intra-leucocytaire évalué à J5, J6, J7 de la S6 (période 1) et de la S9 (période 2) - <u>Population per-protocole (analyse principale)</u> : tous les patients répondant à la définition de la population d'efficacité totale <u>et</u> présentant un taux moyen de cystine intra-leucocytaire ≤ 2 nmol d'hémicystine/mg de protéine au cours du traitement par CYSTAGON quelle que soit la période (pré-inclusion, période 1 et période 2). - <u>Population de tolérance</u> : tous les patients ayant reçu au moins une dose de CYSTAGON ou PROCYSBI
------------------------------	---

8.1.1.2 Résultats

Caractéristiques à l'inclusion

Au total 44 patients ont été inclus dans l'étude dont 43 ont été randomisés pour recevoir une des deux séquences de traitement.

Parmi les 43 patients randomisés, 2 patients (4,7%) sont sortis de l'étude prématurément, dont un en raison d'un événement indésirable jugé non lié au traitement. La population dite « d'efficacité totale » a ainsi inclus 41 patients, celle per-protocole 39 patients après exclusion de 2 patients considérés comme non observant et dont le taux de cystine intra-leucocytaire a été $>$ à 2 nmol d'hémicystine/mg de protéine.

A l'inclusion, les patients de la population per-protocole avaient un âge moyen de $11,9 \pm 4,33$ ans [6-26], et 84% d'entre eux étaient âgés de moins de 16 ans. Seule une femme était âgée de plus de 21 ans. Leur taille moyenne était de $140 \pm 19,5$ cm et leur IMC moyen de $17,8 \pm 2,9$ kg/cm². Leur taux de cystine intra-leucocytaire moyen était de $0,49 \pm 0,26$ nmol d'hémicystine/mg de protéine. La majorité (n=37/39, 94,9%) avait un taux inférieur à 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine. Au cours de la période de pré-inclusion, ces patients recevaient une dose moyenne de cystéamine LI de $1,83 \pm 0,54$ g/m²/jour.

Critère principal

Sur les périodes de traitement, PROCYSBI a été non-inférieur à CYSTAGON en termes de maintien du taux de cystine intra-leucocytaire (borne supérieure de l'IC à 95,8% de la différence entre les traitements inférieure à 0,3). Les résultats de l'analyse dans la population per-protocole (cf. tableau 1) ont été confirmés dans la population dite « efficacité » (ITT modifiée)¹⁵.

Ces résultats ont été observés avec une dose quotidienne moyenne de bitartrate de cystéamine dans le groupe PROCYSBI égale à environ 82% de la dose reçue dans le groupe CYSTAGON.

Tableau 1 – Etude RP103-03 : résultats sur le critère principal d'efficacité

Population Per protocole (PP) (N=39)		
	CYSTAGON	PROCYSBI
Taux maximum de cystine intra-leucocytaire* mesuré au cours de l'étude (nmol d'hémicystine/ mg de protéine) moyenne \pm Ecart-type	0,44 \pm 0,06	0,52 \pm 0,06
Différence Moyenne \pm Ecart-type IC _{95,8%} P	0,08 \pm 0,03 [0,01 ; 0,15] < 0,0001	

¹⁵ A noter que les résultats sur la population ITT ne sont pas présentés dans le rapport de l'étude mais sont issues de l'EPAR http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002465/WC500151314.pdf

Population en intention de traiter (ITT) (N=41)		
	CYSTAGON	PROCYSBI
Taux maximum de cystine intra-leucocytaire* mesuré au cours de l'étude (nmol d'hémicystine/ mg de protéine) moyenne ± Ecart-type	0,74 ± 0,14	0,53 ± 0,14
Différence Moyenne ± Ecart-type IC _{95,8%} P	-0,21 ± 0,14 [-0,48 ; 0,06] < 0,001	

* évalué par la méthode des moindres carrés

Critère secondaire

- Qualité de vie

Chez les enfants de moins de 18 ans, la qualité de vie a été évaluée à partir du questionnaire PedsQL 4.0, composé de 23 questions portant sur la capacité physique, l'état émotionnel, les relations sociales et les activités scolaires, distinguant les enfants selon 3 groupes d'âge. Les trois patients âgés de plus de 18 ans ont quant à eux répondu au questionnaire SF-36. Ces données ont été recueillies à titre exploratoire, sans que soit prévue une analyse statistique des résultats.

Au total, la qualité de vie a pu être évaluée pour 35 patients de moins de 18 ans avant l'inclusion et au cours de la période 1 de l'étude, et pour 32 patients au cours de la période 2. Les faibles effectifs évalués dans chacun des groupes de traitement ne permet pas d'interpréter les données collectées.

8.1.1.3 Phase de suivi (étude RP103-04)

Cette phase de suivi, toujours en cours, a pour principal objectif d'évaluer la tolérance à long terme (36 mois) de PROCYSBI. L'évaluation des paramètres pharmacocinétiques faisait partie des objectifs secondaires de cette étude.

Parmi les 41 patients ayant terminé l'étude RP103-03, quarante ont accepté de participer à l'étude de suivi en ouvert. Le recrutement a également été ouvert à de nouveaux patients : 14 patients âgés de moins de 6 ans et 6 patients transplantés rénaux ont ainsi été inclus dans cette phase de suivi, non représentés dans la phase initiale.

Le laboratoire a présenté les résultats d'analyses intermédiaires avec un gel des données au 10 juillet 2013. A cette date, aucun des 60 patients inclus n'avait terminé l'étude et 5 patients étaient sortis prématurément. Au cours du suivi de 31 mois, le taux moyen de cystine intra-leucocytaire des patients recevant un traitement par PROCYSBI n'a pas été supérieur à 0,92 nmol d'hémicystine/mg de protéine aux différentes mesures. Globalement la concentration plasmatique en cystéamine est également restée stable. Ces observations se fondent sur un nombre limité de patients évalués au-delà de 6 mois : 25 patients ont été ainsi évalués à 15 mois, entre 3 et 18 patients entre M16 et M29 et seuls 3 patients à M31.

D'autres critères ont fait l'objet d'analyses exploratoires à 24 mois dans le sous-groupe des 40 patients issus de l'étude RP103-03 dont les résultats ont été publiés en 2014¹⁶. Les résultats suggèrent l'absence de modification significative du débit de filtration glomérulaire moyen estimé et de la taille (évaluée au travers du Z-score), de l'IMC ainsi que de la qualité de vie par rapport à l'inclusion au terme des 24 mois.

¹⁶ Langman CB, Greenbaum LA, Grimm P et al. Quality of Life is Improved and Kidney Function Preserved in Patients with Nephropathic Cystinosis Treated for 2 Years with Delayed-Release Cysteamine Bitartrate. J Pediatr 2014;165:528-33.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues du RCP

Les effets indésirables de PROCISBY mentionnés dans le RCP comme très fréquents ($\geq 1/10$) et fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) sont présentés dans le tableau suivant :

Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Très fréquent</i> : anorexie
Affections du système nerveux	<i>Fréquent</i> : céphalées, encéphalopathie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquent</i> : odeur anormale de la peau, éruptions cutanées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Très fréquent</i> : léthargie, pyrexie <i>Fréquent</i> : asthénie
Affections gastro-intestinales	<i>Très fréquent</i> : vomissements, nausées, diarrhée <i>Fréquent</i> : douleurs abdominales, mauvaise l'haleine, dyspepsie, gastro-entérite
Investigations	<i>Fréquent</i> : anomalies des tests de la fonction hépatique

Le RCP fait état de l'expérience acquise avec la formulation à libération immédiate de bitartrate de cystéamine :

- « Avec la formulation à libération immédiate du bitartrate de cystéamine, environ 35 % des patients sont susceptibles de présenter des effets indésirables. Ceux-ci concernent essentiellement l'appareil digestif et le système nerveux central. Lorsque ces effets apparaissent au début du traitement par la cystéamine, il est possible d'améliorer la tolérance en interrompant transitoirement le traitement et en le réintroduisant très progressivement » ;
- « Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le bitartrate de cystéamine à libération immédiate: hypertension intracrânienne bénigne (ou pseudotumeur cérébrale (PTC)) avec papilloedème, lésions cutanées, pseudotumeurs molluscoïdes, vergetures, fragilité cutanée, hyperlaxité articulaire, jambes douloureuses, *genu valgum*, ostéopénie, fracture par tassement et scoliose » ;
- « Deux cas de syndrome néphrotique ont été rapportés dans les 6 mois qui ont suivi le début du traitement, avec récupération progressive à l'arrêt du traitement. L'examen histologique a conclu dans un cas à une glomérulonéphrite membraneuse de l'allogreffe rénale et, dans l'autre cas, à une néphrite interstitielle d'origine immuno-allergique ».
- « Des cas de syndrome de type Ehlers-Danlos¹⁷ au niveau des coudes ont été rapportés chez des enfants recevant un traitement chronique à fortes doses de différentes formulations de cystéamine (chlorhydrate de cystéamine ou cystamine ou bitartrate de cystéamine), le plus souvent supérieures à la dose maximale de 1,95 g/m²/jour. Dans certains cas, ces lésions cutanées étaient associées à des vergetures et des lésions osseuses découvertes lors d'un examen radiologique. Les affections osseuses rapportées étaient *genu valgum*, jambes douloureuses et hyperlaxité articulaire, ostéopénie, fractures par tassement et scoliose. Dans les quelques cas où un examen histopathologique de la peau a été réalisé, les résultats laissaient supposer l'existence d'une angioendothéliomatose. Un patient est décédé à la suite d'une ischémie cérébrale aiguë associée à une vasculopathie prononcée. Chez certains

¹⁷ Les caractéristiques de ces lésions sont identiques à celles observées dans les maladies du tissu conjonctif de type Ehlers-Danlos. La cystéamine a une structure chimique proche de la D-pénicillamine, connue pour interférer potentiellement avec la réticulation de fibres de collagène. (Source : Lettre d'information destinée aux professionnels de santé concernant l'association CYSTAGON (cystéamine) et syndrome de type Ehlers-Danlos - Lettre adressée par le laboratoire aux néphrologues pédiatres hospitaliers (29/06/2007). Disponible sur le site www.ansm.fr)

patients, les lésions cutanées sur les coudes ont régressé après une réduction de la dose de cystéamine à libération immédiate».

Le RCP mentionne également le risque de colopathie fibrosante lié à un excipient de PROCYSBI : « Des sténoses iléo-cæcales et du colon (colopathie fibrosante) ont d'abord été décrites chez des patients atteints de mucoviscidose, qui recevaient de fortes doses d'enzymes pancréatiques sous forme de comprimés avec un enrobage entérique de copolymère acide méthacrylique - acrylate d'éthyle, un des excipients de PROCYSBI. Par mesure de précaution, les symptômes abdominaux inhabituels ou les modifications des symptômes abdominaux doivent être médicalement évalués, pour exclure la possibilité d'une colopathie fibrosante. »

8.2.2 Données issues de l'étude de phase III RP103-03 et sa phase de suivi

Au cours de la période de traitement de l'étude pivot, plus de la moitié des patients recevant PROCYSBI (58,1%, 25/43) et près d'un tiers recevant CYSTAGON (31,7%, 13/41) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Ces EI ont été considérés comme au moins possiblement liés au traitement par CYSTAGON pour 6 patients (14,6%, 6/41) et au traitement par PROCYSBI pour 11 patients (25,6%, 11/43).

Globalement, au cours de la période de traitement les EI ont été majoritairement d'ordre gastro-intestinal dans les deux groupes de traitement, mais plus fréquents dans le groupe PROCYSBI que dans le groupe CYSTAGON : 32,6 % (14/43) versus 22,0% (9/41). Les EI les plus fréquents dans le groupe PROCYSBI ont ainsi été les vomissements (18,6%, 8/43), les nausées (16,3%, 7/43) et les douleurs abdominales (9,3%, 4/43), de même que les céphalées (9,3%, 4/43). Concernant plus particulièrement les affections rénales, deux cas d'insuffisance rénale liée à PROCYSBI ont été rapportés, aucun dans le groupe CYSTAGON.

Un EI grave a été rapporté par 6 patients (14,0%) du groupe PROCYSBI et 1 patient du groupe CYSTAGON (2,4%). Seul 1 cas de gêne abdominale sous PROCYSBI a été considéré comme lié au traitement.

Un patient sous PROCYSBI a rapporté un EI ayant conduit à sa sortie de l'étude. Il s'agissait d'un cas de cellulite suite à une chirurgie programmée du genou, considéré comme non lié à la prise de cystéamine.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Concernant les données à long terme issues de la phase de suivi de l'étude pivot (RP103-04), à la date de gel des données 95% des patients (57/60) recevant PROCYSBI avaient présenté au moins un EI et 56,7% (34/60) un EI considéré comme lié au traitement.

Les EI d'ordre gastro-intestinal sont restés les plus fréquents, avec 78,3% des patients ayant rapporté au moins 1 EI de ce type. Parmi eux 26 patients (43,3%) ont présenté 1 à 3 épisodes et 21 patients (35,0%) au moins 4 épisodes. Les plus fréquents ont été vomissements (61,7%), diarrhée (18,3%), nausée (16,7%) et douleur abdominale (15,0%). La céphalée a également fait partie des EI les plus fréquents et a été rapportée par 28,3% des patients.

Par ailleurs, 22 patients (36,7%) ont rapporté un total de 48 EI graves au cours du suivi. Parmi eux 5 patients ont présenté un EIG considéré comme lié au traitement par les investigateurs dont 1 cas d'insuffisance rénale ayant conduit au retrait du patient de l'étude.

Trois patients ont arrêté prématurément la phase de suivi en raison d'un EI lié au traitement, 1 patient en raison de vomissements, 1 patient en raison d'une diminution de l'appétit et d'une dyspepsie, et un patient en raison d'une insuffisance rénale.

Aucun décès n'est survenu au cours de la phase de suivi.

8.2.3 Plan de gestion des risques

Un résumé des risques importants identifiés, potentiellement importants ou pour lesquels des données sont considérées manquantes dans le PGR de PROCYSBI sont présentées dans le tableau ci-après.

Risques importants identifiés	Symptômes gastro-intestinaux : vomissement, nausée, diarrhée, douleur abdominale Encéphalopathie
Risques potentiellement importants	Tératogénicité Colopathie fibrosante Syndrome de type Ehlers-Danlos
Informations importantes manquantes concernant la tolérance	Patient avec une maladie cardiaque Patients avec une maladie inflammatoire de l'intestin ou une résection de l'intestin grêle Interaction médicamenteuse Utilisation chez les patients avec une épuration extra-rénale ou une transplantation rénale Diminution confirmée du taux de somatostatine et conséquences comportementales ou cognitives associées Utilisation à long terme (à plus de 2 ans)

L'ensemble des risques identifiés importants et potentiellement importants ont été spécifiés dans le RCP de PROCYSBI.

08.3 Résumé & discussion

PROCYSBI est une nouvelle spécialité à base de bitartrate de cystéamine, sous forme de gélule gastro-résistante à libération prolongée. Cette spécialité a obtenu une AMM par une procédure hybride de la spécialité de référence CYSTAGON, à base du même sel de cystéamine mais à libération immédiate.

L'évaluation clinique de PROCYSBI repose principalement sur une étude de phase III (RP130-03), dont l'objectif était de démontrer qu'un traitement d'entretien par cystéamine à libération prolongée administrée toutes les 12 heures (PROCYSBI) permet de maintenir un taux de cystine intra-leucocytaire comparable à celui observé chez des patients traités par cystéamine à libération immédiate administrée toutes les 6 heures (CYSTAGON).

Cette étude a inclus 43 patients de plus de 6 ans atteints de cystinose néphropathique dont le taux de cystine intra-leucocytaire était contrôlé et inférieur à 2,0 nmol d'hémicystine/mg de protéine sous CYSTAGON. Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 12 ans, un seul était âgé de plus de 18 ans.

Cette étude a été réalisée selon un schéma croisé. Les patients éligibles étaient randomisés pour recevoir une des deux séquences de traitement suivantes : PROCYSBI pendant 3 semaines puis CYSTAGON pendant 3 semaines, ou CYSTAGON puis PROCYSBI sur les mêmes durées.

Sur les deux périodes de traitement, PROCYSBI a été non-inférieur à CYSTAGON en termes de maintien du taux de cystine intra-leucocytaire : $0,44 \pm 0,06$ nmol dans le groupe CYSTAGON versus $0,52 \pm 0,06$ nmol dans le groupe PROCYSBI, soit une différence entre les traitements de $0,08 \pm 0,03$ IC_{95,8%}[0,01 ; 0,15], $p < 0,0001$ (population per-protocole).

Parmi les 41 patients ayant terminé l'étude RP103-03, quarante ont accepté de participer à une phase de suivi en ouvert (RP130-04) pour recevoir PROCYSBI sur une durée de 36 mois. Le recrutement a également été ouvert à de nouveaux patients et pas uniquement ceux inclus dans la phase initiale : 14 enfants de moins de 6 ans et 6 patients transplantés rénaux ont ainsi été inclus dans cette phase de suivi, populations exclues de la phase initiale. Le laboratoire a présenté des résultats intermédiaires à 31 mois. Ces données suggèrent un maintien des taux de cystine intra-leucocytaire inférieurs à 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine sous PROCYSBI. Ces observations se fondent sur un nombre limité de patients évalués au-delà de 6 mois : 25 patients ont été ainsi évalués à 15 mois, entre 3 et 18 patients entre M16 et M29 et seuls 3 patients à M31.

Les données cliniques évaluant PROCYSBI chez les enfants de moins de 6 ans et les patients transplantés sont à ce jour limitées.

Le profil de tolérance du bitartrate de cystéamine à libération prolongée observé au cours de l'étude RP103-03 a été conforme au profil connu pour la cystéamine à libération immédiate. Les événements les plus fréquemment rapportés sous PROCYSBI ont en effet été d'ordre gastro-intestinal avec vomissements, nausées et douleurs abdominales, qui ont été plus fréquents qu'avec CYSTAGON. Néanmoins, cette comparaison entre CYSTAGON et PROCYSBI est sujette à caution puisque la prescription d'IPP était autorisée dans le groupe CYSTAGON mais pas dans le groupe PROCYSBI, sauf trouble intolérable laissé au jugement de l'investigateur.

Concernant la fréquence de l'halitose, effet indésirable connu de la cystéamine, elle n'a pas été documentée dans cet essai clinique.

Les données de la phase de suivi à 31 mois, ayant inclus des enfants de moins de 6 ans et des patients transplantés, n'ont pas permis de mettre en évidence d'effet indésirable inattendu. Ces données confirment la mauvaise tolérance gastro-intestinale de la cystéamine, avec près de 80% des patients ayant rapporté au moins 1 événement indésirable de ce type au cours du suivi.

S'agissant du même principe actif, l'expérience clinique obtenue avec CYSTAGON est reprise dans le RCP de PROCYSBI, en particulier y est mentionné le risque de lésions cutanées graves chez les personnes traitées par des doses élevées de cystéamine.

L'observance au traitement par PROCYSBI n'a pas été évaluée au cours du développement clinique. L'impact de PROCYSBI sur la qualité de vie a été évalué, mais les données recueillies ne permettent pas de conclure, notamment en raison des faibles effectifs évalués.

08.4 Programme d'études

Deux études cliniques sont actuellement en cours :

- **Etude RP103-07** : étude dont l'objectif principal est de démontrer la supériorité de PROCYSBI par rapport à CYSTAGON en termes de maintien du taux de cystine intra-leucocytaire sur 24 heures, chez des patients atteints de cystinose et insuffisamment contrôlés par CYSTAGON.

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

- comparer les techniques de mesure du taux de cystine intra-leucocytaire utilisées par différents laboratoires,
- évaluer la qualité de vie et le sommeil des patients à long terme,
- évaluer l'observance des patients à un traitement par PROCYSBI et à un traitement par CYSTAGON,
- évaluer l'halitose des patients sous un traitement par PROCYSBI et sous un traitement par CYSTAGON.

Au total, 40 patients ont été inclus dans l'étude dont des patients transplantés. Les résultats sont attendus pour fin 2015.

- **Etude RP103-08** : étude dont l'objectif est d'évaluer la dose d'instauration de cystéamine recommandée exprimée par rapport à la dose d'entretien chez les patients atteints de cystinose naïfs de traitement par cystéamine.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dès le diagnostic posé, un traitement symptomatique non spécifique doit être instauré afin de compenser les effets du syndrome de Fanconi et les pertes en eau et en électrolytes. Les complications extra-rénales causées par l'accumulation de cystine dans l'ensemble des organes doivent également être prises en charge afin d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients.

La cystéamine est actuellement le seul traitement spécifique disponible permettant de dépléter le contenu lysosomal en cystine et donc de limiter son accumulation. L'objectif thérapeutique est de maintenir un taux de cystine intra-leucocytaire inférieur à 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine. Ce

traitement doit être mis en route dès que le diagnostic de la maladie est porté, et doit être poursuivi indéfiniment à vie. Une seule spécialité pharmaceutique à base de bitartrate de cystéamine dispose actuellement d'une AMM dans la cystinose néphropathique, CYSTAGON, formulation à libération immédiate.

Les patients au stade de l'insuffisance rénale sont dialysés en attente d'une transplantation rénale. En cas de greffe rénale, la maladie ne récidive pas sur le greffon. Néanmoins, le traitement par cystéamine doit être poursuivi afin de limiter l'accumulation de cystine dans les différents organes. La cystéamine est également disponible sous forme de collyre (ATU), pour prévenir les dépôts cornéens, sur lesquels la forme orale de la molécule n'a pas d'action.

En pratique, le schéma d'administration de CYSTAGON impliquant quatre prises et en particulier une prise nocturne, ainsi que les effets indésirables liés à la cystéamine (en particulier l'halitose) rendent difficile la bonne observance au traitement.

PROCYSBI est une nouvelle spécialité à base de bitartrate de cystéamine, même principe actif que CYSTAGON. Elle s'en différencie par une formulation à libération prolongée, permettant de diminuer par deux le nombre de prises quotidiennes, soit 1 prise toutes les 12 heures au lieu d'une prise toutes les 6 heures. PROCYSBI, en diminuant la fréquence des prises, pourrait contribuer à améliorer l'observance au traitement, et donc retarder l'évolution de la maladie, ainsi que la qualité de vie des patients.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► La cystinose néphropathique est une maladie métabolique héréditaire rare, caractérisée par une accumulation lysosomale d'un acide aminé, la cystine. Sans traitement, elle évolue spontanément vers l'insuffisance rénale terminale vers l'âge de 10 ans. En dehors des reins, l'œil est également atteint par des dépôts cornéens de cystine. L'accumulation de cystine dans les organes peut être responsable de nombreuses complications telles qu'une hypothyroïdie ou une hépatosplénomégalie.

► Cette spécialité est un traitement à visée préventive des complications de la cystinose.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe une alternative médicamenteuse également à base de bitartrate de cystéamine, la spécialité CYSTAGON sous forme de gélule à libération immédiate.

► PROCYSBI est un traitement de première intention de la cystinose néphropathique.

► Intérêt de santé publique :

La cystinose est une maladie rare en France. Sa prévalence est estimée à 1 sur 200 000 (source Orphanet). C'est une maladie grave, d'évolution chronique vers le décès généralement avant trente ans, par insuffisance rénale terminale, si les patients ne sont pas traités. Cependant, du fait de sa rareté, le poids sur la santé publique représenté par cette maladie est faible.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies orphelines constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Plan National Maladies Rares 2011 - 2014).

Au vu des résultats présentés (étude de non-infériorité par rapport à la forme à libération immédiate), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de la forme LP sur la morbi-mortalité des patients traités.

Du fait que cette forme LP permette un traitement en deux prises au lieu de quatre (évitant ainsi une prise nocturne), il est attendu un impact positif sur l'observance et la qualité de vie. L'impact sur l'observance n'a pas été étudié et ne peut être quantifié. L'impact sur la qualité de vie a été étudié mais les résultats y afférant ne peuvent être interprétés, du fait des faibles effectifs inclus dans l'étude pivot et du type d'analyse effectuée dans l'étude de suivi (analyse avant/après mise sous forme LP et non comparative). Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins. La transposabilité des résultats des études à la pratique courante est acceptable, en particulier du fait du nombre suffisant de patients français inclus dans ces essais.

PROCYSBI est susceptible d'apporter une réponse partielle supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

Au total, compte tenu notamment de la rareté de cette maladie, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de PROCYSBI sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROCYSBI est important dans le traitement de la cystinose néphropathique confirmée.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de la cystinose néphropathique confirmée » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que PROCYSBI, spécialité à base de bitartrate de cystéamine à libération prolongée, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à CYSTAGON, formulation à libération immédiate du même principe actif.

010.3 Population cible

La population cible de PROCYSBI est représentée par les patients enfants ou adultes atteints de cystinose néphropathique

La cystinose étant une maladie orpheline, peu de données épidémiologiques ont été publiées. Sa prévalence en France n'est pas connue.

Une étude a permis d'estimer sa prévalence à 0,4 cas pour 100 000 personnes au Danemark¹⁸. En appliquant cette prévalence à la population française estimée à 66 317 994 personnes selon les derniers chiffres de l'INSEE au 1^{er} janvier 2015¹⁹, la population cible de PROCYSBI peut être estimée au maximum à 265 patients.

Selon les experts, environ 200 patients seraient atteints de cystinose néphropathique en France.

En conclusion, la population cible de PROCYSBI peut être estimée au maximum à 265 patients en France.

¹⁸ Ebbesen F, Mygind KI, Holck F. Infantile nephropathic cystinosis in Denmark. Dan Med Bull. 1976;23:216-22.

¹⁹ INSEE. Population totale par sexe et âge au 1^{er} janvier 2015, France hors Mayotte. Disponible en ligne : http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo®_id=0&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age2b.htm.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

La Commission considère que les dosages de PROCYSBI disponibles ne sont pas adaptés aux conditions de prescription et souhaiterait que le laboratoire mette également à disposition des patients des dosages plus élevés. Seules des gélules de 25 mg et 75 mg sont aujourd'hui disponibles, conduisant à un nombre important de gélules par prise comparativement à CYSTAGON qui est commercialisé aux dosages de 50 mg et 150 mg. A titre d'exemple, une prise quotidienne de 1000 mg de bitartrate de cystéamine nécessite de prendre 8 gélules par prise de PROCYSBI contre 4 gélules par prise de CYSTAGON.

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude RP103-07 au cours du premier trimestre 2016, afin de disposer de données complémentaires documentant en particulier l'impact de PROCYSBI sur l'observance au traitement, sur la qualité de vie des patients et sur la fréquence de l'halitose.