

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 avril 2016

### *amoxicilline sodique amoxicilline trihydratée*

**CLAMOXYL 125 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable**

Flacon de 60 ml (CIP : 34009 321 110 5 3)

**CLAMOXYL 250 mg/ 5 ml, poudre pour suspension buvable**

Flacon de 60 ml (CIP : 34009 321 112 8 2)

**CLAMOXYL 500 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable**

Flacon de 60 ml (CIP : 34009 323 000 2 0)

**CLAMOXYL 500 mg, gélule**

B/12 (CIP : 34009 315 875 3 8)

**CLAMOXYL 1 g, comprimé dispersible**

B/3 (CIP : 34009 331 981 9 0)

B/6 (CIP : 34009 330 549 6 0)

B/14 (CIP : 34009 341 717 2 7)

**CLAMOXYL 1 g, poudre et solvant pour solution injectable (I.M.)**

B/1 flacon (CIP : 34009 323 320 7 6)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Code ATC	J01CA04 (Pénicillines à large spectre)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'amoxicilline. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :</p> <p>•Voie orale</p> <p><b><u>Chez l'adulte et l'enfant :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en traitement initial des :</li> </ul>

- pneumopathies aiguës,
- surinfections de bronchites aiguës et exacerbations de bronchites chroniques,
- infections ORL (otite, sinusite, angine documentée à streptocoque A bêta- hémolytique) et stomatologiques,
- infections urinaires,
- infections génitales masculines et infections gynécologiques,
- infections digestives et biliaires,
- maladie de Lyme: traitement de la phase primaire (érythème chronique migrant) et de la phase primo-secondaire (érythème chronique migrant associé à des signes généraux: asthénie, céphalées, fièvre, arthralgies...),

- en traitement de relais de la voie injectable des endocardites, septicémies,

- en traitement prophylactique de l'endocardite bactérienne.

**Chez l'adulte uniquement :**

- en association à un autre antibiotique (clarithromycine ou imidazolé) et à un antisécrétoire, éradication de Helicobacter pylori en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale de l'adulte.

**• Voie injectable**

- pneumopathies aiguës,
- surinfections de bronchites aiguës et exacerbation de bronchites chroniques,
- infections ORL (otite, sinusite, angine) et stomatologiques,
- infections urinaires,
- infections génitales masculines et infections gynécologiques,
- infections digestives et biliaires,
- endocardites, septicémies,
- méningites,
- maladie de Lyme : traitement de la phase primaire (érythème chronique migrant) et de la phase primo-secondaire (érythème chronique migrant associé à des signes généraux: asthénies, céphalées, fièvre, arthralgies...),
- prophylaxie de l'endocardite bactérienne.

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

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	(procédure nationale) CLAMOXYL 1 g, comprimé dispersible : 23/02/1988 CLAMOXYL 1 g, poudre et solvant pour solution injectable (I.M.) : 27/09/1982 CLAMOXYL 125 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable : 22/03/1983 CLAMOXYL 250 mg/ 5 ml, poudre pour suspension buvable : 22/03/1983 CLAMOXYL 500 mg, gélule : 22/03/1983 CLAMOXYL 500 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable : 22/03/1983
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 L Anti-infectieux L04 Antibactériens à usage systémique L04A Bêta-lactamines : Pénicillines L04AB Pénicillines à large spectre L04AB06 Amoxicilline

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 30/04/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 14/03/2012, la Commission a considéré que le SMR de CLAMOXYL était important dans toutes les indications, excepté dans les surinfections de bronchites aiguës où il restait insuffisant.

## 03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

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

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

- Voie orale

**Chez l'adulte et l'enfant :**

- en traitement initial des :
  - pneumopathies aiguës,
  - surinfections de bronchites aiguës et exacerbations de bronchites chroniques,
  - infections ORL (otite, sinusite, angine documentée à streptocoque A bêta-hémolytique) et stomatologiques,
  - infections urinaires,
  - infections génitales masculines et infections gynécologiques,

- infections digestives et biliaires,
- maladie de Lyme: traitement de la phase primaire (érythème chronique migrant) et de la phase primo-secondaire (érythème chronique migrant associé à des signes généraux: asthénie, céphalées, fièvre, arthralgies...),
- en traitement de relais de la voie injectable des endocardites, septicémies,
- en traitement prophylactique de l'endocardite bactérienne.

#### **Chez l'adulte uniquement :**

- en association à un autre antibiotique (clarithromycine ou imidazolé) et à un antisécrétoire, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale de l'adulte.

- Voie injectable

- pneumopathies aiguës,
- surinfections de bronchites aiguës et exacerbation de bronchites chroniques,
- infections ORL (otite, sinusite, angine) et stomatologiques,
- infections urinaires,
- infections génitales masculines et infections gynécologiques,
- infections digestives et biliaires,
- endocardites, septicémies,
- méningites,
- maladie de Lyme : traitement de la phase primaire (érythème chronique migrant) et de la phase primo-secondaire (érythème chronique migrant associé à des signes généraux: asthénies, céphalées, fièvre, arthralgies...),
- prophylaxie de l'endocardite bactérienne.

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

## **03.2 Posologie**

Cf. RCP

# **04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES**

---

## **04.1 Efficacité**

Le laboratoire a fourni des données bibliographiques, publiées depuis le dernier avis de renouvellement d'inscription de CLAMOXYL du 14 mars 2012 :

- 1 méta-analyse évaluant l'efficacité de différents antibiotiques (dont l'amoxicilline) chez les enfants atteints de pneumonies communautaires, selon le niveau de sévérité de l'infection<sup>1</sup>,
- 1 méta-analyse évaluant deux schémas d'administration (1 à 2 doses quotidiennes par rapport à 3 à 4 doses) de l'amoxicilline avec ou sans acide clavulanique chez des enfants atteints d'OMA<sup>2</sup>,
- 2 méta-analyses évaluant l'efficacité de l'amoxicilline en association au métronidazole pour le traitement des parodontites chroniques<sup>3</sup> et agressives<sup>4</sup>, en complément d'un détartrage-surfçage, par rapport à un détartrage-surfçage seul,

<sup>1</sup> Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 4;6:CD004874.

<sup>2</sup> Thanaviratnanich S, Laopaiboon M, Vatanasapt P. Once or twice daily versus three times daily amoxicillin with or without clavulanate for the treatment of acute otitis media. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec 13;12:CD004975

- 3 méta-analyses (*Peedikayil 2014* ; *Di Caro 2012* ; *Gisbert 2011*) évaluant l'efficacité et la tolérance de l'amoxicilline dans le traitement des infections à *Helicobacter pylori*<sup>5,6,7</sup>.

Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions de l'avis précédent dans ces indications.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période 8 mars 2009 au 7 mars 2012).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2015) CLAMOXYL a fait l'objet de 2 605 051 prescriptions. CLAMOXYL est majoritairement prescrit dans les pharyngites aiguës (sans précision) (29% des prescriptions), les rhinopharyngites aiguës (15% des prescriptions) et les bronchites (non précisées comme aiguës ou chroniques (14% des prescriptions)).

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>8,9,10,11,12,13,14,15,16</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 14/03/2012, la place de CLAMOXYL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

CLAMOXYL reste un traitement de première ou de deuxième intention selon les indications de l'AMM, excepté dans les surinfections de bronchites aiguës où il n'y a pas lieu d'antibiothérapie.

---

<sup>3</sup> Sgolastra F [a], Gatto R, Petrucci A et al. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2012;83:1257-69.

<sup>4</sup> Sgolastra F [b], Petrucci A, Gatto R et al. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as an adjunctive therapy to full-mouth scaling and root planing in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2012;83:731-43.

<sup>5</sup> Di Caro S, Fini L, Daoud Y et al. Levofloxacin/amoxicillin-based schemes vs quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in second-line. *World J Gastroenterol*. 2012 ;18:5669-78.

<sup>6</sup> Gisbert JP, Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34 :1255-68.

<sup>7</sup> Peedikayil MC, Alsohaibani FI, Alkhenizan AH et al. Levofloxacin-based first-line therapy versus standard first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014 ;9(1):e85620.

<sup>8</sup> SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Mise au point 2014. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com>

<sup>9</sup> SPILF. Recommandations de bonne pratique– Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. Mise au point 2011. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com>

<sup>10</sup> ANSM. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte - Mise au point. Juil 2010.

<sup>11</sup> CMIT.  $\beta$ -lactamines. In PILLY : ALINEA Plus Ed ; 2014 : pp 36-44

<sup>12</sup> AFSSAPS. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. Juillet 2011

<sup>13</sup> Raymond J, Lamarque D, Kalach N, Chaussade S, Burucoa C. High level of antimicrobial resistance in French *Helicobacter pylori* isolates. *Helicobacter* 2010;15:21-7.

<sup>14</sup> Megraud F. The challenge of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy. *Ther Advances Gastroenterol* 2012;5:103-9.

<sup>15</sup> Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013; ;62:34-42

<sup>16</sup> Malfertheiner P, Megraud F. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012 ;61:646-64.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 14/03/2012 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les infections concernées par ces spécialités se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie, et peuvent dans certains cas engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif selon l'indication thérapeutique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première ou de seconde intention selon l'indication thérapeutique, sauf dans les « surinfections des bronchites aiguës » où il n'y a pas d'indication d'une antibiothérapie.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.

#### ▶ Intérêt de santé publique

Le poids de santé publique que représentent les infections concernées par la gamme CLAMOXYL peut être considéré comme majeur compte-tenu de leur fréquence et de leur gravité potentielle.

Il existe un besoin de santé publique en termes de prise en charge des pathologies infectieuses et la gamme CLAMOXYL y répond partiellement.

L'impact de la gamme CLAMOXYL en termes de morbi-mortalité est important.

En conséquence, l'intérêt de santé publique rendu par la gamme CLAMOXYL peut être considéré comme majeur.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CLAMOXYL reste important dans toutes les indications, excepté dans les surinfections de bronchites aiguës où il reste insuffisant.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

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

#### ▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

#### ▶ Conditionnements

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