

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mars 2016

amoxicilline et inhibiteur d'enzyme**AUGMENTIN 100 mg/12,50 mg par ml Enfant, poudre pour suspension buvable en flacon [8/1]**

FI/60 ml (CIP: 34009 343 925 1 1)

AUGMENTIN 100 mg/12,50 mg par ml Nourrisson, poudre pour suspension buvable en flacon [8/1]

FI/30 ml (CIP: 34009 333 140 1 9)

AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg Adulte, comprimé pelliculé [8/1]

B/16 (CIP : 34009 353 370 2 3)

B/24 (CIP : 34009 353 372 5 2)

AUGMENTIN 1 g/125 mg Adulte, poudre pour suspension buvable en sachet-dose [8/1]

B/8 (CIP : 34009 344 508 5 3)

B/12 (CIP : 34009 344 511 6 4)

AUGMENTIN 1 g/200 mg poudre pour solution injectable/pour perfusion (IV)

B/1 (CIP : 34009 330 403 1 4)

AUGMENTIN 500 mg/50 mg poudre pour solution injectable/pour perfusion (IV)

B/10 (CIP : 34009 350 818 2 7)

AUGMENTIN 2 g/200 mg Adulte, poudre pour solution injectable (IV)

B/10 (CIP : 34009 350 820 7 7)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

| | |
|-------------------|--|
| Code ATC | J01CR02 (Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme) |
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) |

Indications
concernées

➤ **Formes orales**

AUGMENTIN® est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1) :

- sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de façon appropriée),
- otite moyenne aiguë,
- exacerbation de bronchite chronique (diagnostiquée de façon appropriée),
- pneumonie aiguë communautaire,
- cystite,
- pyélonéphrite,
- infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite,
- infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite.

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

➤ **Formes injectables**

AUGMENTIN® est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP) :

- infections sévères O.R.L. (telles que mastoïdite, infections péri-amygdaliennes, épiglottite et sinusite, lorsqu'elles sont accompagnées de signes et symptômes systémiques sévères),
- exacerbation de bronchite chronique (diagnostiquées de façon appropriée),
- pneumonie aiguë communautaire,
- cystite,
- pyélonéphrite,
- infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite,
- infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite,
- infections intra-abdominales,
- infections génitales de la femme.

Prophylaxie des infections post-opératoires chez l'adulte, impliquant :

- l'appareil digestif,
- la cavité pelvienne,
- la tête et le cou,
- le système biliaire.

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

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM | <p>Date initiale :</p> <ul style="list-style-type: none">- AUGMENTIN® 500 mg/50 mg, poudre pour solution injectable / pour perfusion (I.V.) : 04/06/1985- AUGMENTIN® 2 g/ 200 mg ADULTES, poudre pour solution pour perfusion : 04/06/1985- AUGMENTIN® 1 g/200 mg ADULTES, poudre et solvant pour solution injectable / pour perfusion (I.V.): 04/06/1985- AUGMENTIN® 100 mg/12,50 mg par ml NOURRISSONS, poudre pour suspension buvable en flacon : 16/08/1990- AUGMENTIN® 1 g/125 mg ADULTES, poudre pour suspension buvable en sachet-dose : 03/09/1997- AUGMENTIN® 100 mg/12,50 mg par ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable en flacon : 03/09/1997- AUGMENTIN® 500 mg/62,5 mg ADULTES, comprimé pelliculé : 19/01/2000 <p>Procédure nationale : pour les formes orales sachets et comprimés d'AUGMENTIN Reconnaissance mutuelle, pour les formes orales suspensions buvables et pour les formes injectables d'AUGMENTIN) Pays rapporteur : Allemagne</p> |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I |
| Classification ATC | 2015 J Anti-infectieux J01 Antibactériens à usage systémique J01C Bétalactamines : Pénicillines J01CR Association de pénicillines, inhibiteurs de bétalactamases inclus J01CR02 Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme |

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 9 mars 2011, la Commission a considéré que le SMR de AUGMENTIN était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

➤ Formes orales

AUGMENTIN est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1) :

- sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de façon appropriée),
- otite moyenne aiguë,
- exacerbation de bronchite chronique (diagnostiquée de façon appropriée),
- pneumonie aiguë communautaire,
- cystite,
- pyélonéphrite,
- infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite,
- infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite.

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

➤ Formes injectables

AUGMENTIN est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP) :

- infections sévères O.R.L. (telles que mastoïdite, infections péri-amygdaliennes, épiglottite et sinusite, lorsqu'elles sont accompagnées de signes et symptômes systémiques sévères),
- exacerbation de bronchite chronique (diagnostiquées de façon appropriée),
- pneumonie aiguë communautaire,
- cystite,
- pyélonéphrite,
- infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite,
- infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite,
- infections intra-abdominales,
- infections génitales de la femme.

Prophylaxie des infections post-opératoires chez l'adulte, impliquant :

- l'appareil digestif,
- la cavité pelvienne,
- la tête et le cou,
- le système biliaire.

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

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité susceptible de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence, l'effet indésirable « méningite aseptique » (fréquence indéterminée) a été ajouté au RCP.

Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2015), AUGMENTIN a fait l'objet de 3 448 971 prescriptions.

AUGMENTIN est majoritairement prescrit dans les otites moyennes (13% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la précédente évaluation des spécialités de la gamme AUGMENTIN par la Commission de la Transparence en 2011 :

- un rapport d'expertise a été publié en 2013 par l'ANSM concernant la caractérisation des antibiotiques considérés comme critiques ainsi qu'un document à destination des professionnels de santé concernant la prescription des antibiotiques par la HAS en 2014,
- une recherche des recommandations de bonne pratique a été effectuée et sont présentées ci-dessous.

4.4.1 Recommandations de bon usage des antibiotiques par les Autorités de Santé françaises

Un rapport d'expertise a été publié en 2013 par l'ANSM¹ concernant la caractérisation des antibiotiques considérés comme critiques. Ainsi, 3 antibiotiques (ou familles d'antibiotiques), particulièrement générateurs de résistances bactériennes sont concernés, dont l'association amoxicilline-acide clavulanique. Il n'y a pas lieu en général de prescrire l'association amoxicilline-acide clavulanique en première intention. L'amoxicilline seule à dose adaptée est le plus souvent suffisante.

Suite à ce rapport, la HAS a rédigé en 2014 un document à destination des professionnels de santé sur le bon usage des antibiotiques, afin de préserver l'efficacité de ces traitements².

¹ ANSM. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques ». Novembre 2013.

² HAS. Fiche mémo - Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours - Février 2014.

4.4.2 Synthèses des nouvelles recommandations

Depuis 2011, de nouvelles recommandations de bonne pratique ont été publiées pour le traitement des infections suivantes (cf. tableau 1) :

- urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, émises par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française en 2014³,
- respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant, émises par la SPILF en 2011⁴,
- gynécologiques hautes, émises par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français en 2012⁵,
- bucco-dentaires, émises par l'AFSSAPS en 2011⁶,
- intra-abdominales, émises par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation en 2015⁷.

Elles ne modifient pas la place dans la stratégie thérapeutique des spécialités de la gamme AUGMENTIN.

Aucune recommandation n'a été publiée concernant les autres indications d'AMM d'AUGMENTIN.

Tableau 1 : Synthèses des nouvelles recommandations

| Société savante (année de publication) | Type d'infections | Principales recommandations et place de l'association amoxicilline/acide clavulanique |
|---|--|---|
| Infections urinaires bactériennes communautaires | | |
| SPILF (2014) | Cystite aiguë simple | Traitement probabiliste recommandé en 1 ^{ère} intention : fosfomycine-trométamol en dose unique. |
| | | Compte tenu d'un taux de résistance trop élevé et d'un impact sur le microbiote, l'association amoxicilline/acide clavulanique n'est pas indiquée pour le traitement de cette affection sauf en cas d'évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours) ou de récurrence précoce dans les deux semaines. |
| | | Si examen cytobactériologique des urines (ECBU) positif à <i>E. coli</i> producteur de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), possibilité d'utiliser en plus des antibiotiques indiqués en 1 ^{ère} , 2 ^{ème} ou 3 ^{ème} intention, et selon les données de l'antibiogramme, de l'amoxicilline/acide clavulanique, parmi d'autres antibiotiques. |
| | Cystite aiguë à risque de complication | Par ordre de préférence, selon l'antibiogramme : amoxicilline, pivmécillinam, nitrofurantoïne. Puis amoxicilline/acide clavulanique recommandée parmi d'autres antibiotiques. |
| | PNA non compliquée (traitement probabiliste) | Céphalosporine de 3 ^{ème} génération ou fluoroquinolone en 1 ^{ère} intention. Amoxicilline/acide clavulanique non recommandée étant donné la fréquence des résistances à <i>E. Coli</i> . |
| | PNA non compliquée (traitement de relais) | En l'absence de BLSE, l'association amoxicilline/acide clavulanique peut être proposée, parmi d'autres antibiotiques. |
| | PNA à risque de complications, sans signe de gravité (traitement probabiliste) | C3G ou fluoroquinolone |
| PNA à risque de complications, sans | En l'absence de BLSE : amoxicilline/acide clavulanique recommandée parmi d'autres antibiotiques. | |

³ SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. 2014.

⁴ SPILF. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. 2011.

⁵ CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique : les infections génitales hautes. 2012.

⁶ Afssaps. Recommandations Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. 2011.

⁷ SFAR. Prise en charge des infections intra-abdominales. Anesth Reanim. 2015; 1: 75-99.

| | | |
|---|---|--|
| | signe de gravité (traitement de relais) | |
| | PNA grave (traitement probabiliste) | C3G/amikacine |
| | PNA grave (traitement de relais) | En l'absence de BLSE : amoxicilline/acide clavulanique recommandée parmi d'autres antibiotiques. |
| Infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant | | |
| SPILF (2011) | / | Amoxicilline en 1 ^{ère} intention. Association amoxicilline/acide clavulanique peut être proposée en cas d'échec de traitement, parmi d'autres antibiotiques. |
| Infections génitales hautes | | |
| CNGOF (2012) | Infections du post partum | En cas d'allaitement maternel, l'association amoxicilline/acide clavulanique peut être proposée, parmi d'autres antibiotiques. |
| Infections bucco-dentaires | | |
| AFSSAPS (2011) | / | Monothérapie en 1 ^{ère} intention (amoxicilline, azithromycine, ...). En cas d'échec de la monothérapie, l'association amoxicilline/acide clavulanique peut être proposée, parmi d'autres antibiotiques. |
| Infections intra-abdominales | | |
| SFAR (2015) | / | Association amoxicilline/acide clavulanique recommandée en 1 ^{ère} intention. |

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 9 mars 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Les affections 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.

Les formes orales d'AUGMENTIN entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Les formes injectables d'AUGMENTIN entrent dans le cadre d'un traitement préventif et curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Ces spécialités sont des médicaments de première ou de seconde intention selon l'indication thérapeutique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AUGMENTIN reste important dans les indications de l'AMM.

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 de l'AMM.

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

► **Conditionnements**

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