

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 janvier 2016

*céfaclor*

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

FI/60 ml (CIP : 34009 323 324 2 7)

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

FI/60 ml (CIP : 34009 324 562 4 6)

**ALFATIL 250 mg, gélule**

B/12 gélules (CIP : 34009 323 323 6 6)

**ALFATIL LP 375 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée**

B/8 (CIP : 34009 335 757 6 2)

**ALFATIL LP 500 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée**

B/8 (CIP : 34009 335 759 9 1)

Laboratoire ETHYPHARM

Code ATC (2013)	J01DC04 (céphalosporine de première génération)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« <b><u>ALFATIL LP 375 mg et LP 500 mg</u></b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les infections ORL : angines ;</li> <li>- les infections respiratoires basses :             <ul style="list-style-type: none"> <li>o surinfections des bronchites aiguës,</li> <li>o exacerbations des bronchites chroniques,</li> </ul> </li> <li>- les infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites.</li> </ul> <p>➤ <b><u>ALFATIL 125 mg et 250 mg</u></b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les infections ORL : angines, sinusites, otites ;</li> <li>- les infections respiratoires basses :             <ul style="list-style-type: none"> <li>o surinfections des bronchites aiguës,</li> <li>o exacerbations des bronchites chroniques,</li> <li>o pneumopathies communautaires chez des sujets : sans facteur de risques, sans signe de gravité clinique, en</li> </ul> </li> </ul>

	<p><b>l'absence d'argument faisant craindre une résistance de <i>S. pneumoniae</i> à la pénicilline, en l'absence d'argument évocateur d'une pneumopathie atypique,</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>les infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites. »</b></li></ul>
--	---

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) ; ALFATIL LP 375 mg, ALFATIL LP 500 mg : 19/02/1993 ALFATIL 125 mg/5 ml : 10/06/1981 ALFATIL 250 mg/5 ml : 21/03/1983
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	J : Anti-infectieux généraux à usage systémique J01 : Anti-bactériens à usage systémique J01D : Autres bêta-lactamines J01DA : Céphalosporines et apparentés J01DA08 : Céfaclor

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 06/01/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 6 octobre 2010, la Commission a considéré que le SMR de ALFATIL était :

- important dans les indications : infections ORL (angines) et infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites
- insuffisant dans les indications :
  - exacerbations des bronchites chroniques, sinusites aiguës, otites moyennes
  - pneumopathies communautaires
  - surinfections des bronchites aiguës

Le laboratoire sollicite le renouvellement d'inscription dans les mêmes conditions.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

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

Elles sont limitées aux infections dues aux germes sensibles, lorsque ces infections autorisent une antibiothérapie orale et à l'exclusion des localisations méningées, notamment :

- ALFATIL LP 375 mg et LP 500 mg :
  - les infections ORL : angines ;
  - les infections respiratoires basses :
    - o surinfections des bronchites aiguës,
    - o exacerbations des bronchites chroniques,
  - les infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites.
- ALFATIL 125 mg et 250 mg :
  - les infections ORL : angines, sinusites, otites ;

- les infections respiratoires basses :
  - o surinfections des bronchites aiguës,
  - o exacerbations des bronchites chroniques,
  - o pneumopathies communautaires chez des sujets : sans facteur de risques, sans signe de gravité clinique, en l'absence d'argument faisant craindre une résistance de *S. pneumoniae* à la pénicilline, en l'absence d'argument évocateur d'une pneumopathie atypique,
- les infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites.

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.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/04/2010 au 31/03/2015).

► Aucune modification de RCP concernant les rubriques « Effets indésirables » ou « Mises en garde et précautions particulières d'emploi » n'est survenue depuis l'avis précédent de la Commission de la transparence.

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

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), ALFATIL a fait l'objet de 325 526 prescriptions :

- ALFATIL gélule : 11 331 (3%)
- ALFATIL comprimé LP : 130 725 (40%)
- ALFATIL suspension buvable : 183 470 (56%)

Ces spécialités sont prescrites par les médecins généralistes (96%) et les pédiatres (4%). La majorité des prescriptions (60%) sont principalement réalisées chez des patients âgés de 5 à 14 ans (23%), 2 à 4 ans (23%) et moins de 24 mois (13%). La répartition des principaux diagnostics de prescription selon les libellés CIM-10 est présentée ci-dessous.

Principaux diagnostics (libellés CIM-10)	Prescriptions	%
Pharyngite (aiguë), sans précision	72 070	21,5
Rhinopharyngite (aiguë) (rhume banal)	52 836	16,2
Bronchite, (non précisée comme aiguë ou chronique)	61 918	19
Bronchite aiguë, sans précision	47 275	14,5
Bronchiolite (aiguë), sans précision	11 431	3,5
Otite moyenne, sans précision	14 736	4,5
Asthme, sans précision	10 076	3,1

## 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>1,2,3,4</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 6 octobre 2010, la place de ALFATIL dans la stratégie thérapeutique a été modifiée. Les céphalosporines de première génération (C1G) n'ont pratiquement plus de place dans leurs indications AMM du fait de l'évolution des résistances, de l'impact écologique lié à leur utilisation et de l'existence d'alternatives plus appropriées.

Elles gardent une place très limitée dans les indications suivantes :

- **Traitement des angines**, les recommandations actuelles limitent l'indication des antibiotiques aux seules angines à streptocoque A bêta-hémolytique documentées par un test de diagnostic rapide ou éventuellement une culture. Ce traitement est justifié essentiellement par la prévention des complications septiques, celle du RAA, et pour limiter la contagion.

Les traitements courts validés sont à privilégier : le traitement recommandé est l'amoxicilline pendant 6 jours. Les céphalosporines de 2ème et 3ème générations par voie orale peuvent être utilisées, notamment en cas d'allergie aux pénicillines (céfuroxime-axétil : 4 jours, cefpodoxime-proxétil : 5 jours, céfotiam-hexétil : 5 jours). En cas de contre-indication au bêta-lactamines (pénicillines + céphalosporines), les macrolides (azithromycine, ou clarithromycine ou josamycine) peuvent être utilisés.

Les traitements administrés sur une durée de 10 jours, ne sont plus à privilégier du fait d'une mauvaise observance prévisible. Il s'agit de :

- la pénicilline V, traitement historique de référence de l'angine,
- **C1G orales** et l'ampicilline, qui sont moins bien tolérées et dont les spectres d'activité sont plus larges ;
- certains macrolides (dirithromycine, érythromycine, midécamycine, roxithromycine, spiramycine), qui sont moins bien tolérés que la pénicilline et vis-à-vis desquels le pourcentage de résistance bactérienne augmente.

- **Traitement des infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites** : sauf exception, les C1G ne doivent être prescrites que pour des infections urinaires basses microbiologiquement documentées.

Les C1G orales n'ont plus de place dans les autres indications de l'AMM.

<sup>1</sup> SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Mise au point 2014. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com>

<sup>2</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>3</sup> ANSM. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte - Mise au point. Juillet 2010.

<sup>4</sup> CMIT. β-lactamines. In PILLY : ALINEA Plus Ed ; 2014 : pp 36-44

## 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 6 octobre 2010 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

#### **Pour les indications :**

- infections ORL : angines ;
  - infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites.
- ▀ Les infections concernées par cette spécialité 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 par suite de complications.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses plus appropriées à ces spécialités.
- ▀ Il s'agit d'un médicament de recours dans des situations exceptionnelles, notamment lorsque les alternatives sont jugées inappropriées.

**En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ALFATIL reste important dans ces indications.**

#### **Pour les autres indications :**

- Exacerbations des bronchites chroniques
- ▀ Ces affections ont principalement pour origine bactérienne le *S.pneumoniae* et *H.influenzae*. Etant donné leur activité modeste sur *H. influenzae* et le pourcentage élevé de souches de pneumocoques résistants, les C1G ne sont plus adaptées au traitement des exacerbations de bronchites chroniques.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.
- 
- Sinusites aiguës
- ▀ Les surinfections bactériennes responsables de sinusites aiguës purulentes peuvent évoluer vers des complications suppuratives loco-régionales.
- ▀ Etant donné leur activité modeste sur *H. influenzae* et le pourcentage élevé de souches de pneumocoques résistants, les C1G ne sont plus adaptés au traitement des sinusites aiguës purulentes.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.
- 
- Otites moyennes
- ▀ Les otites font partie des infections ORL pouvant conduire à des bactériémies et des méningites chez l'enfant avant l'âge de 2 ans. L'OMA est beaucoup plus rare chez l'adulte.
- ▀ Etant donné leur activité modeste sur *H. influenzae* et le pourcentage élevé de souches de pneumocoques résistants, les C1G ne sont plus adaptées au traitement des otites.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.
- 
- Pneumopathies communautaires
- ▀ Compte tenu des comorbidités et des facteurs de mortalité associés, les pneumonies communautaires peuvent mettre en jeu le pronostic vital.
- ▀ Les C1G ne sont pas recommandées en raison d'une activité insuffisante sur les souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline et d'absence d'activité sur les germes atypiques.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

- Bronchites aiguës :
- Au cours des bronchites aiguës, il n'y a pas d'indication d'une antibiothérapie.

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ALFATIL est insuffisant dans les indications :

- exacerbations des bronchites chroniques, sinusites aiguës, otites moyennes
- pneumopathies communautaires
- surinfections des bronchites aiguës

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes :

- angines
- infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes :

- exacerbations des bronchites chroniques, sinusites aiguës, otites moyennes
- pneumopathies communautaires
- surinfections des bronchites aiguës

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

## **05.2** Recommandations de la Commission

► La Commission souhaite une actualisation des AMM de ces médicaments afin de mieux préciser leurs indications thérapeutiques.

### **► Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.