

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 novembre 2015

Roxithromycine

RULID 50 mg, comprimé sécable pour suspension buvable

B/10 (CIP : 34009 339 536 4 5)

B/16 (CIP : 34009 343 732 9 9)

RULID 150 mg, comprimé enrobé

B/10 (CIP : 34009 329 038 1 8)

B/16 (CIP : 34009 337 613 1 8)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC (2015)	J01FA06 (Macrolides)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé. - Sinusites aiguës. Compte tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêta-lactamine est impossible. - Surinfections des bronchites aiguës. - Exacerbations des bronchites chroniques. - Pneumopathies communautaires chez les sujets : <ul style="list-style-type: none"> - sans facteurs de risques, - sans signes de gravité clinique, - en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique. <p>En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infections cutanées bénignes : impétigo, impétigénisation des dermatoses, ecthyma, dermohypodermite infectieuse (en particulier, érysipèle), érythrasma. - Infections génitales non gonococciques. <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des anti-bactériens. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Procédure nationale RULID 150 mg, comprimé enrobé : 04/08/1986 RULID 50 mg, comprimé sécable pour suspension buvable : 04/09/1995 Rectificatif d'AMM : 22 septembre 2014 (cf. 04.2)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	J J01 J01F J01FA J01FA06	Anti-infectieux Anti-bactérien Macrolides, Lincosamides, Streptogramines Macrolides roxithromycine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 04/01/2011 (JO du 03/02/2011).

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

restait important dans les indications suivantes :

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique,
- Exacerbations des bronchites chroniques,
- Pneumopathies communautaires,
- Infections cutanées bénignes : impétigo, impétigénisation des dermatoses, ecthyma, dermohypodermite infectieuse (en particulier, érysipèle), érythrasma,
- Infections génitales non gonococciques.

restait insuffisant dans les indications suivantes :

- Sinusites aiguës :
Etant donné l'activité modeste sur *H. influenzae* et le pourcentage élevé de souches de pneumocoques résistants, les macrolides ne sont plus adaptés au traitement des sinusites aiguës purulentes,
- Surinfections des bronchites aiguës.
Au cours des bronchites aiguës, il n'y a pas d'indication d'une antibiothérapie.

La firme ne sollicite pas le remboursement dans les indications suivantes :

- Sinusites aiguës.
- Surinfections des bronchites aiguës.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la roxithromycine. 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 :

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Sinusites aiguës. Compte tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêta-lactamine est impossible.
- Surinfections des bronchites aiguës.
- Exacerbations des bronchites chroniques.
- Pneumopathies communautaires chez les sujets :
 - sans facteurs de risques,
 - sans signes de gravité clinique,
 - en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique.

En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain.

- Infections cutanées bénignes : impétigo, impétigénisation des dermatoses, ecthyma, dermohypodermite infectieuse (en particulier, érysipèle), érythrasma.
- Infections génitales non gonococciques.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des anti-bactériens. »

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

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP (Rectificatif d'AMM daté du 22/09/2014) ont été réalisées concernant les rubriques :

4.3 Contre-indications :

- ajout concernant : la Colchicine

4.4 Mises en garde spéciales et précaution d'emploi :

Mises en garde spéciales

- précisions des paragraphes :
Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, sujet âgé et allongement de l'intervalle QT.
- ajout concernant l'association avec les alcaloïdes ergotés

Précaution d'emploi :

- ajout concernant la surveillance clinique de l'infection à *Clostridium difficile* en cas de traitement prolongé.

4.8 Effets indésirables : présentation sous forme de tableau des effets indésirables classés par système et organe, ajout des fréquences.

- Ajout : Infections
Surinfection (en cas d'utilisation prolongée) : colite à *Clostridium difficile* (colite pseudomembraneuse).
Affections hématologiques et du système lymphatique :
 - Ajout : thrombopénie, neutropénie, agranulocytose, éosinophilieAffection du système immunitaire :
 - Ajout : choc anaphylactique,Affections psychiatriques :
 - Ajout : état confusionnel (confusion).Affections du système nerveux :
 - Ajout : agueusie, parosmie.Affections gastro-intestinales
 - Ajout : pancréatiteAffections hépatobiliaires
 - hépatite cholestatique ou cytolytique : Ajout : » aigüe » (voir rubrique 4.4 du RCP)
 - Ajout : Affections de l'oreille et du labyrinthe :
Surdité transitoire, hypoacousie, vertige, acouphène.Affections cardiaques
 - Information intégrée dans le tableau : *Tachycardie ventriculaire, pouvant entraîner une fibrillation auriculaire ou un arrêt cardiaque (voir rubrique 4.4 du RCP)*

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 Hiver 2014), les spécialités RULID ont fait l'objet de 494 680 prescriptions :

- 430 745 prescriptions de RULID 150 mg
- 36 014 prescriptions de RULID 100 mg
- 27 922 prescriptions de RULID 50 mg

Ces spécialités sont majoritairement prescrites dans les bronchites, (non précisées comme aiguës ou chroniques) (28% des prescriptions), pharyngites (aiguës), sans précision (20% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections dues aux germes définis comme sensibles et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 6 octobre 2010, la place de RULID (roxithromycine) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée ».

Pour rappel, la roxithromycine n'a plus de place dans le traitement des sinusites aiguës et des surinfections de bronchites aiguës.

Angines documentées à streptocoque bêta-hémolytique A¹

Selon les recommandations de 2011, en cas de contre-indications à l'ensemble des bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines), les macrolides peuvent être prescrits. Les macrolides à durée de traitement raccourcie sont à utiliser préférentiellement : azithromycine (pendant 3 jours), clarithromycine et josamycine (pendant 5 jours).

Exacerbations des bronchites chroniques

Selon l'actualisation des recommandations en 2010², les macrolides restent recommandés en première intention parmi d'autres molécules dont l'amoxicilline, chez les patients atteints de BPCO avec dyspnée d'effort et/ou VEMS < 50 %, en présence d'expectoration purulente.

Pneumopathies communautaires en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique

En cas de pneumopathies communautaires chez des sujets adultes sans facteurs de risque, sans signes de gravité clinique, les macrolides sont indiqués :

- en première intention en cas de suspicion d'infection à bactérie atypiques
- après échec aux traitements de première intention, en cas de doute sur l'étiologie entre une pneumonie à pneumocoque et bactéries atypiques.

Les macrolides recommandées préférentiellement sont : clarithromycine, roxithromycine, érythromycine et azithromycine (hors AMM, à privilégier si légionellose)³.

Infections cutanées bénignes

Selon une conférence de consensus de 2000⁴, les antibiotiques recommandés dans le traitement de l'érysipèle en première intention sont toujours les β -lactamines. Les macrolides peuvent être prescrits en cas de contre-indications aux β -lactamines. Ils ne sont en revanche pas recommandés dans la fasciite nécrosante.

¹ Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. Recommandations de bonne pratique. Novembre 2011. <http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf> [accédé le 22/06/2015].

² Mise au point de l'AFSSAP et de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) sur l'antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Juillet 2010. <http://www.infectiologie.com/site/medias/documents/consensus/2010-infVRB-spilf-afssaps.pdf> [accédé le 22/06/2015].

³ CMIT. Macrolides, kétolides, lincosamides, synergistines. In E. PILLY:ALINEA Plus Ed:50-2

⁴ Société de pathologie infectieuse de la langue Française et société Française de dermatologie. Conférence de consensus. Erysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge. Med mal infect 2000;30 : 241-5

Infections génitales non gonococciques

Les antibiotiques efficaces pour les urétrites à *Chlamydia trachomatis* sont les cyclines, les quinolones et les macrolides. L'azithromycine en dose unique est le traitement de première intention à privilégier⁵.

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 :

- angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé,
- exacerbations des bronchites chroniques : en cas d'exacerbation de bronchite chronique de stade II (si crachats purulents),
- pneumopathies communautaires chez des sujets : sans facteurs de risque, sans signe de gravité clinique, en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique. En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain,
- infections cutanées bénignes et infections stomatologiques,
- infections génitales non gonococciques,
- chimioprophylaxie des rechutes du RAA en cas d'allergie aux bêta-lactamines,
- toxoplasmose de la femme enceinte.

▶ 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.

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

▶ Ces spécialités entrent dans le cadre de traitements curatifs ou préventifs.

▶ Il s'agit de médicaments de première ou seconde intention.

▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans ces indications.

➤ Pour les indications :

- Surinfections des bronchites aiguës
Au cours des bronchites aiguës, il n'y a pas d'indication d'une antibiothérapie,
- Sinusites aiguës,
Les surinfections bactériennes responsables de sinusites aiguës purulentes peuvent évoluer vers des complications suppuratives loco-régionales. Etant donné l'activité modeste sur *H. influenzae* et le pourcentage élevé de souches de pneumocoques résistants, les macrolides ne sont plus adaptés au traitement des sinusites aiguës purulentes.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste insuffisant** dans ces indications.

⁵ AFSSAPS. Mise au point : traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées. Octobre 2008. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2008-uretrites-afssaps.pdf [accédé le 22/06/2015].

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités RULID reste important dans les indications de l'AMM, sauf dans les indications «sinusites aiguës» et «surinfections des 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 toutes les indications et aux posologies de l'AMM excepté dans les surinfections des bronchites aiguës et les sinusites aiguës.

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

▸ Conditionnements

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