



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 mai 2018

clarithromycine

ZECLAR 25 mg/ml, granulés pour suspension buvable

1 flacon de 100 ml (CIP : 34009 345 655 1 9)

ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable

1 flacon de 60 ml (CIP : 34009 347 853 5 1)

ZECLAR 250 mg, comprimé pelliculé

B/10 (CIP : 34009 334 031 1 9)

ZECLAR 500 mg, comprimé pelliculé

B/10 (CIP : 34009 338 013 8 0)

B/14 (CIP : 34009 338 280 6 6)

MONOZECLAR 500 mg, comprimé pelliculé à libération modifiée

B/5 (CIP : 34009 365 533 9 2)

B/10 (CIP : 34009 365 537 4 3)

Laboratoire MYLAN MEDICAL SAS

Code ATC	J01FA09 (antibiotique de la classe des macrolides)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	Chez l'enfant : <u>ZECLAR 25 mg/ml et ZECLAR 50 mg/ml</u> - Angines documentées à Streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé. - Surinfection des bronchites aiguës chez l'enfant âgé de plus de 3 ans. - Pneumopathies communautaires atypiques chez l'enfant âgé de plus de 3 ans : o sans facteurs de risque, o sans signe de gravité clinique, o en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique

chez l'adulte :

ZECLAR 250 mg

- Angines documentées à Streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Surinfection des bronchites aiguës
- Infections cutanées bénignes : impétigo, impétigénisation des dermatoses, ecthyma, dermohypodermite infectieuse (en particulier érysipèle), erythrasma.
- Infections stomatologiques.

ZECLAR 500 mg

- En association à un autre antibiotique (amoxicilline ou imidazolé) et à un anti-sécrétoire, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale.

ZECLAR 250 mg et ZECLAR 500 mg

- Sinusites aiguës. Compte-tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêta-lactamine est impossible.
- exacerbations des bronchites chroniques.
- pneumopathies communautaires chez des sujets :
 - o sans facteurs de risques,
 - o sans signes de gravité clinique,
 - o 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.

- au traitement curatif des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients infectés par le VIH (cf. RCP. Mises en garde).

MONOZECLAR 500 mg

- 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 bêta-lactamine est impossible.
- Exacerbations des bronchites chroniques.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédures nationales) ZECLAR 250 mg, comprimé pelliculé : 11/09/1991 ZECLAR 500 mg, comprimé pelliculé : 28/03/1994 ZECLAR 25 mg/ml, granulés pour suspension buvable : 30/12/1997 ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable : 17/08/1998 MONOZECLAR 500 mg, comprimé pelliculé à libération modifiée : 11/08/2004 Rectificatifs du 24 avril 2013 et 2 avril 2015 (cf.04.2)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	Année J J01 J01F J01FA J01FA09	Antiinfectieux généraux à usage systémique Antibactériens à usage systémique Macrolides, lincosamides et streptogramines Macrolides clarithromycine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 22/09/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 09/05/2012, la Commission a considéré que le SMR de ZECLAR 250 mg – 500 mg, comprimé pelliculé et MONOZECLAR 500 mg, comprimé à libération modifiée restait important indications de l'AMM excepté dans les surinfections des bronchites aiguës et les sinusites aiguës où il restait insuffisant.

Dans son avis d'inscription du 06/06/2012, la Commission a considéré que le SMR de ZECLAR 25 mg/ml, granulés pour suspension buvable et ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable était important dans les indications de l'AMM excepté dans les surinfections des bronchites aiguës où il était insuffisant.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

➤ **Chez l'enfant :**

ZECLAR 25 mg/ml et ZECLAR 50 mg/ml

- Angines documentées à Streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Surinfection des bronchites aiguës chez l'enfant âgé de plus de 3 ans.
- Pneumopathies communautaires atypiques chez l'enfant âgé de plus de 3 ans :
 - o sans facteurs de risque,
 - o sans signe de gravité clinique,
 - o en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique

➤ **chez l'adulte :**

ZECLAR 250 mg

- Angines documentées à Streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Surinfection des bronchites aiguës
- Infections cutanées bénignes : impétigo, impétigénisation des dermatoses, ecthyma, dermohypodermite infectieuse (en particulier érysipèle), erythrasma.
- Infections stomatologiques.

ZECLAR 500 mg

- En association à un autre antibiotique (amoxicilline ou imidazolé) et à un anti-sécrétoire, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale.

ZECLAR 250 mg et ZECLAR 500 mg

- Sinusites aiguës. Compte-tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêta-lactamine est impossible.
- exacerbations des bronchites chroniques.
- pneumopathies communautaires chez des sujets :
 - o sans facteurs de risques,
 - o sans signes de gravité clinique,
 - o 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.

- au traitement curatif des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients infectés par le VIH (cf. RCP. Mises en garde).

MONOZECLAR 500 mg

- 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 bêta-lactamine est impossible.
- Exacerbations des bronchites chroniques.

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 étude clinique d'efficacité.

Les données présentées sont une revue de la littérature évaluant l'efficacité et la tolérance de la clarithromycine dans le traitement des infections des voies aériennes supérieures chez les enfants âgés de moins de 12 ans¹.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission sur l'efficacité de la clarithromycine.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a présenté une revue de la littérature évaluant le risque cardiovasculaire associé l'utilisation des antibiotiques de la classe des macrolides².

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} mai 2012 au 30 novembre 2016).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (rectificatifs du 24 avril 2013 et du 2 avril 2015) portant sur les rubriques:

- 4.3 Contre-indications
- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- 4.6 Grossesse et allaitement
- 4.7 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
- 4.8 Effets indésirables
- 4.9 Surdosage

Cf. RCP en vigueur des différentes spécialités pour plus de précisions.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission sur la tolérance de la clarithromycine.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel – Hiver 2017) :

ZECLAR a fait l'objet de 384 846 prescriptions (201 965 prescriptions de ZECLAR 500 mg et 95 911 prescriptions de ZECLAR 250 mg, comprimés pelliculés ; 47 016 prescriptions de ZECLAR 25 mg/ml et 39 954 prescriptions de ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable). Ces spécialités ont été majoritairement prescrites dans les affections des voies respiratoires (64,6% des prescriptions), dont 33,2% dans les affections aiguës des voies respiratoires supérieures

¹ Gutiérrez-Castrellón P, and al. Efficacy and safety of clarithromycin in pediatric patients with upper respiratory infections: a systematic review with meta-analysis. Rev Invest Clin. 2012 Mar-Apr; 64(2):126-35.

² Cheng YJ and al. The Role of Macrolide Antibiotics in Increasing Cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol. 2015 Nov 17;66(20):2173-84.

(essentiellement rhinopharyngite, pharyngite aiguë, laryngite et trachéite aiguës) et 17,9% dans les affections chroniques des voies respiratoires inférieures (essentiellement bronchite 12%).

MONOZECLAR a fait l'objet de 265 976 prescriptions. Cette spécialité a été majoritairement prescrite dans les affections des voies respiratoires (78,6% des prescriptions), dont 47,3% dans les affections aiguës des voies respiratoires supérieures (essentiellement rhinopharyngite, pharyngite aiguë, laryngite et trachéite aiguës) et 17,8% dans les affections chroniques des voies respiratoires inférieures (essentiellement bronchite 14%).

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^{3,4,5,6,7,8,9}

Depuis la dernière évaluation par la Commission des 09/05/212 et 06/06/2012, les spécialités ZECLAR et MONOZECLAR conservent leurs places dans la stratégie thérapeutique dans les situations suivantes (selon les AMM des spécialités) :

- Angines aiguës à streptocoque (TDR positif), si allergie ou contre-indication à l'ensemble des bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines),
- Exacerbation de bronchite chronique stade II (si crachats purulents),
- Pneumopathies à bactéries intracellulaires (chlamydiae, mycoplasme, légionelles),
- Ulcère duodénal (éradication d'*H. pylori*),
- Infections à *Mycobacterium avium* chez les patients infectés par le VIH,
- Infections stomatologiques et infections cutanées bénignes.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents des 09/05/212 et 06/06/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- Pour les indications :
 - exacerbations des bronchites chroniques : en cas d'exacerbation de bronchite chronique de stade II (si crachats purulents),
 - traitement curatif des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients infectés par le VIH,
 - 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.

³ Fiche Mémo Rhinopharyngite aiguë et angine aiguë de l'enfant Novembre 2016. HAS SPILF

⁴ Fiche Mémo Rhinopharyngite aiguë et angine aiguë de l'adulte Novembre 2016. HAS SPILF

⁵ AFSSAPS 2010 : Mise au point : Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte

⁶ HAS. Guide du parcours de soins : Bronchopneumopathie chronique obstructive. Juin 2014.

⁷ Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). OMS. Aide-mémoire N°315. Novembre 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/fr/>

⁸ AFSSAPS. Prescription des antibiotiques en odontologie ou stomatologie. Juillet 2011

⁹ HAS. Pertinence des soins - Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte. Mai 2017.

- éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale (après preuve endoscopique de la lésion et de l'infection), en association à un autre antibiotique (amoxicilline ou imidazolé), et à un anti-sécrétoire.
- angines documentées à Streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- infections cutanées bénignes et infections stomatologiques.

▮ 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.

▮ Il s'agit de médicaments de première intention 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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZECLAR et MONOZECLAR reste important dans les indications de l'AMM, excepté dans les surinfections des bronchites aiguës et les sinusites aiguës où il reste insuffisant.

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 %**

05.2 Recommandations de la Commission

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

▮ **Portée de l'avis**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités,
- aux génériques à base de clarithromycine.