

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mai 2018

*Métronidazole, spiramycine***BIRODOGYL, comprimé pelliculé**

B/10 (CIP : 34009 348 281 5 7)

RODOGYL, comprimé pelliculé

B/20 (CIP : 34009 307 477 2 8)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	J01RA04 (Antibactériens à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament. 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.</p> <p>Traitement curatif : Les indications sont limitées aux infections stomatologiques aiguës, chroniques ou récidivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • abcès dentaires, phlegmons, cellulites périmaxillaires, péri coronarites, • gingivites, stomatites, • parodontites, • parotidites, sous-maxillites. <p>Traitement préventif des complications infectieuses locales post-opératoires en chirurgie odonto-stomatologique. L'efficacité dans la prévention de l'endocardite infectieuse n'a pas été démontrée. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.»</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) BIRODOGYL, comprimé pelliculé : 28/10/1998 RODOGYL, comprimé pelliculé : 22/07/1992
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	J Anti-infectieux généraux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01R Associations d'antibactériens J01RA Associations d'antibactériens J01RA04 spiramycine en association avec d'autres antibactériens

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 04/05/2012.

Les spécialités BIRODOGYL (spiramycine 1,5 M.UI, métronidazole 250 mg) et RODOGYL (spiramycine 0,75 M.UI, métronidazole 125 mg) sont des associations fixes de macrolide et d'imidazolé. Dans son dernier avis de renouvellement du 17/10/2012, la Commission a considéré que le SMR de ces spécialités restait important en traitement curatif des affections bucco-dentaires et insuffisant en traitement préventif des complications infectieuses locales post-opératoires en chirurgie odonto-stomatologique.

Depuis 2012, et comme déjà mentionné dans l'avis d'octobre 2012, une réévaluation des spécialités associant spiramycine et métronidazole par l'ANSM est en cours. Cette réévaluation est motivée par plusieurs raisons :

- le libellé des AMM de BIRODOGYL et RODOGYL n'est pas conforme aux recommandations sur la prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire en vigueur actualisées en 2011,
- les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie montrent qu'il faudrait augmenter les doses de ces antibiotiques pour obtenir une efficacité acceptable. Mais l'augmentation de doses selon les recommandations ne tient pas compte d'une synergie potentielle de l'association de ces deux antibiotiques. Il serait possible d'augmenter les doses avec BIRODOGYL mais la présentation de RODOGYL est moins adaptée.

Les résultats de cette réévaluation sont toujours en attente de l'ANSM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament. 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.

Traitement curatif

Les indications sont limitées aux infections stomatologiques aiguës, chroniques ou récidivantes:

- abcès dentaires, phlegmons, cellulites périmaxillaires, péri coronarites,
- gingivites, stomatites,
- parodontites,
- parotidites, sous-maxillites.

Traitement préventif

Traitement préventif des complications infectieuses locales post-opératoires en chirurgie odonto-stomatologique.

L'efficacité dans la prévention de l'endocardite infectieuse n'a pas été démontrée.

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

03.2 Posologie

Traitement curatif :

Pour RODOGYL, comprimé pelliculé

Adulte

- 4 à 6 comprimés par jour en 2 ou 3 prises, au cours des repas (soit : 3 à 4,5 M.U.I de spiramycine et 500 à 750 mg de métronidazole).
- Dans les cas sévères, la posologie peut être portée à 8 comprimés par jour.

Population pédiatrique

- De 6 à 10 ans : 2 comprimés par jour (soit 1,5 M.U.I de spiramycine et 250 mg de métronidazole).
- De 10 à 15 ans : 3 comprimés par jour (soit 2,25 M.U.I de spiramycine et 375 mg de métronidazole).

Cf. RCP.

Pour BIRODOGYL, comprimé pelliculé :

Traitement curatif :

Enfant de plus de 15 ans et adulte :

- 2 à 3 comprimés par jour en 2 ou 3 prises, au cours des repas (soit : 3 à 4,5 M.U.I de spiramycine et 500 à 750 mg de métronidazole).
- Dans les cas sévères, la posologie peut être portée à 4 comprimés par jour.

Traitement préventif des complications infectieuses locales post-opératoires en chirurgie odonto-stomatologique :

Enfant de plus de 15 ans et adulte : 2 à 3 comprimés par jour en 2 ou 3 prises, au cours des repas.

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

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 30/07/2012 au 29/07/2015).

► Depuis le dernier avis de la Commission de la Transparence, deux modifications du RCP ont été réalisées (rectificatif du 9/06/2017 et 13/07/2017). Elles ont concerné les rubriques 4.4 «Mises en garde et précautions d'emploi », 4.5 « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions » et 4.8 « Effets indésirables » du RCP. En particulier, ont été ajoutées des informations sur l'allongement de l'intervalle QT, les hépatites, Lyell, Steven-Johnson, ... cf. RCP. Toutefois la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de l'association fixe métronidazole/spiramycine suite à la requête de l'ANSM du 10 avril 2012 est toujours en cours et en attente des conclusions de l'ANSM.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2017), le nombre de prescriptions des spécialités BIRODOGYL est estimé à 282 389 et RODOGYL à 26 443.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2}.

Lors de la dernière évaluation par la Commission du 17/10/2012, la place de BIRODOGYL et RODOGYL dans la stratégie thérapeutique a été définie sur la base des recommandations de prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire actualisées par l'ANSM en juillet 2011. Cette place n'a pas été modifiée depuis cette évaluation. Les recommandations de l'ANSM sont rappelées ci-après.

- Antibiothérapie prophylactique :

L'antibiothérapie prophylactique est recommandée selon le risque infectieux du patient et l'acte invasif pratiqué. Elle est instaurée pour limiter un risque d'endocardite infectieuse ou pour limiter un risque d'infection locale et son extension éventuelle.

Place de BIRODOGYL et RODOGYL dans la stratégie thérapeutique en préventif

¹ AFSSAPS. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. Juillet 2011

² Antibiodentaire 2017.

BIRODOGYL et RODODOGYL ne sont plus recommandés dans le traitement préventif des infections locales³. L'efficacité n'est pas démontrée dans la prévention de l'endocardite infectieuse.

- **Antibiothérapie curative :**

L'antibiothérapie curative consiste en l'administration d'antibiotiques par voie systémique dans l'objectif de traiter une infection.

Le recours à une antibiothérapie curative se fera toujours en complément du traitement local adéquat (débridement, drainage, chirurgie), en particulier dans le traitement des maladies parodontales et des péri-implantites.

Quel que soit le niveau de risque infectieux du patient, en présence d'une infection accompagnée de fièvre, trismus, adénopathie ou œdème persistant ou progressif, l'antibiothérapie curative sera toujours indiquée en complément du traitement local adéquat. L'antibiothérapie curative ne devra ni différer, ni se substituer au traitement étiologique non médicamenteux, en particulier chirurgical, du foyer infectieux.

L'antibiothérapie est recommandée dans les situations suivantes :

- I : cas général

- abcès parodontal
- infection locale relative aux protocoles de régénération parodontale
- péri-implantite
- accidents d'éruption dentaire :
 - dent temporaire
 - dent permanente (péricoronarite)
- cellulite aiguë (circonscrite, diffusée, diffuse)
- ostéites :
 - alvéolite suppurée⁴
 - ostéite³ (maxillo-mandibulaire)
- infections bactériennes des glandes salivaires
- stomatites bactériennes

- II : maladies parodontales nécrosantes

- III : parodontite agressive localisée

- IV : parodontite agressive localisée ou généralisée

- V : sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire

Les schémas d'administration préconisés chez l'adulte (posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale) sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 :

Renvol vers tableaux 8 à 11	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
I cas général	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline: 2 g/j en 2 prises • azithromycine: 500 mg/j en 1 prise* • clarithromycine: 1 000 mg/j en 2 prises • spiramycine: 9 MUI/j en 3 prises • clindamycine: 1 200 mg/j en 2 prises 	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1): 2 g/jour en deux prises à 3 g/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) • amoxicilline: 2 g/jour en deux prises et métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises • métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises et azithromycine: 500 mg/jour en une prise* ou clarithromycine: 1 000 mg/jour en deux prises ou spiramycine: 9 MUI/jour en trois prises
II maladies parodontales nécrosantes	<ul style="list-style-type: none"> • métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises 	
III parodontite agressive localisée	<ul style="list-style-type: none"> • doxycycline: 200 mg/jour en une prise[†] 	
IV parodontite agressive localisée ou généralisée	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline: 1,5 g/jour en trois prises ou 2 g/jour en deux prises et métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises en cas d'allergie aux pénicillines: • métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises 	
V sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1): 2 g/jour en deux prises à 3 g/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) 	<ul style="list-style-type: none"> • pristinamycine: 2 g/jour en deux prises

Durée des traitements: 7 jours, sauf *, † et ‡.

*: durée du traitement 3 jours.

†: en une prise, le midi ou le soir, pendant le repas, au plus tard une heure avant le coucher; en dessous de 60kg, 200 g le premier jour puis 100 mg les jours suivants. Durée du traitement: 14 jours.

‡: jusqu'à amendement des signes infectieux locaux.

³ L'AMM de BIRODOGYL et RODODOGYL précise notamment que ces spécialités peuvent être utilisées à titre préventif ce qui n'est pas conforme aux recommandations en vigueur.

⁴ Jusqu'à amendement des signes infectieux locaux

Les schémas d'administration préconisés chez l'enfant (posologies quotidiennes établies pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte) sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 :

Renvoi vers tableaux 8 à 11	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
I cas général	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline : 50 à 100 mg/kg/jour en deux prises • azithromycine (hors AMM) : 20 mg/kg/jour en une prise – 3 jours* • clarithromycine (hors AMM) : 15 mg/kg/jour en deux prises • spiramycine : 300 000 UI/kg/jour en trois prises • clindamycine† : 25 mg/kg/jour en trois ou quatre prises 	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1) : 80 mg/kg/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) • amoxicilline : 50 à 100 mg/kg/jour en deux prises et métronidazole : 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises • métronidazole : 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises et azithromycine (hors AMM) : 20 mg/kg/jour en une prise* OU clarithromycine (hors AMM) : 15 mg/kg/jour en deux prises OU spiramycine : 300 000 UI/kg/jour en trois prises
II maladies parodontales nécrosantes	<ul style="list-style-type: none"> • métronidazole : 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises 	
III parodontite agressive localisée	<ul style="list-style-type: none"> • doxycycline : 4 mg/kg/jour en une prise‡ 	
IV parodontite agressive localisée ou généralisée	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline : 50 à 100 mg/kg/jour en deux ou trois prises et métronidazole : 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises <i>en cas d'allergie aux pénicillines :</i> • métronidazole : 30 mg/kg/jour en deux prises ou trois 	
V sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1) : 80 mg/kg/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) 	<ul style="list-style-type: none"> • pristinamycine‡ : 50 mg/kg/jour en deux prises

Durée des traitements : 7 jours, sauf * et ‡.

* : durée du traitement 3 jours.

† : du fait des présentations pharmaceutiques de la clindamycine et la pristinamycine disponibles pour la voie orale, ces antibiotiques sont recommandés *chez l'enfant à partir de 6 ans* (prise de gélule ou comprimé contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans, par risque de fausse route). La clindamycine peut être utilisée par voie intraveineuse chez l'enfant à partir de 3 ans.

‡ : en une prise, le midi ou le soir, pendant le repas, au plus tard une heure avant le coucher ; en dessous de 60 kg, 200 g le premier jour puis 100 mg les jours suivants. Durée du traitement : 14 jours. L'emploi de ce médicament doit être évité chez l'enfant de moins de huit ans en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire.

Place de BIRODOGYL et RODOGYL dans la stratégie thérapeutique en curatif

Selon les recommandations de l'ANSM en vigueur, les spécialités BIRODOGYL et RODOGYL étant des associations fixes de métronidazole et de spiramycine, peuvent être utilisées en **deuxième intention** dans le traitement des infections de type I (cas général).

Les posologies recommandées en traitement curatif dans ces pathologies sont :

- chez l'adulte : métronidazole 1500 mg/jour en deux ou trois prises et spiramycine 9MUI/jour en trois prises
- chez l'enfant : métronidazole 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises et spiramycine 300 000 UI/kg/jour en trois prises

A noter que les doses recommandées pour chacun des antibiotiques spiramycine et métronidazole sont supérieures aux posologies mentionnées dans les RCP en vigueur de BIRODOGYL et RODOGYL. L'actualisation des RCP de ces spécialités est toujours en attente de l'ANSM.

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 17/10/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les infections buccodentaires sont des pathologies fréquentes et évolutives pouvant entraîner une dégradation de la qualité de vie du patient et de sa relation avec autrui. Elles ont un retentissement sur la capacité de mastication, d'ingestion du bol alimentaire et de phonation.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif. Elles ne sont plus recommandées dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Leur rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ Ces spécialités sont des traitements de 2^{ème} intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BIRODOGYL et RODOGYL reste important en traitement curatif des affections buccodentaires précisées par l'AMM. Il reste insuffisant en traitement préventif des complications infectieuses locales post-opératoires en chirurgie odonto-stomatologique.

05.2 Recommandations de la Commission

Considérant la non-conformité des RCP actuels des spécialités BIRODOGYL et RODOGYL (indications thérapeutiques et posologies) par rapport aux recommandations de prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire de l'ANSM datant de 2011, la Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux uniquement dans le traitement curatif et pour une durée d'un an.

Cet avis est conditionné à la fourniture par le laboratoire, dans un délai maximal de un an de spécialités disposant d'un RCP conforme aux recommandations et d'un conditionnement adapté aux nouvelles posologies préconisées depuis 2011.

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

▀ Conditionnements

Si une augmentation de dose comme stipulée dans les recommandations de l'ANSM peut être compatible avec un nombre de prises quotidiennes acceptable de comprimés de BIRODOGYL (6 comprimés par jour chez l'adulte); cette augmentation de doses est moins adaptée avec RODOGYL (12 comprimés par jour chez l'adulte).