

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

03 octobre 2018

*spiramycine***ROVAMYCINE 1,5 millions UI, comprimé pelliculé**

B/16 (CIP : 34009 312 416 8 3)

ROVAMYCINE 3 millions UI, comprimé pelliculé

B/10 (CIP : 34009 332 470 8 9)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	J01FA02 (spiramycine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la spiramycine. 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 définis comme sensibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêtalactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé. • Exacerbations des bronchites chroniques. • Pneumopathies communautaires chez des sujets : <ul style="list-style-type: none"> - sans facteurs de risque, - 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, impétiginisation des dermatoses, ecthyma, dermohypodermite infectieuse (en particulier, érysipèle), érythrasma. • Infections stomatologiques. • Infections génitales non gonococciques. • Chimio prophylaxie des rechutes du RAA en cas d'allergie aux

bêtalactamines.

- Toxoplasmose de la femme enceinte.

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

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	ROVAMYCINE 1,5 millions UI : 21 mars 1983 (procédure nationale) ROVAMYCINE 3 millions UI : 5 mars 1990 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	J	Antiinfectieux généraux à usage systémique
	J01	Antibactériens à usage systémique
	J01F	Macrolides et lincosamides
	J01FA	Macrolides
	J01FA02	Spiramycine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2013 par tacite reconduction.

Dans son dernier avis de renouvellement du 22 juillet 2015, la Commission a considéré que le SMR de ROVAMYCINE était important dans les indications de l'AMM, sauf dans les indications « sinusites aiguës », « surinfections des bronchites aiguës » et « prophylaxie des méningites à méningocoque en cas de contre-indication à la rifampicine », où le SMR était insuffisant.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la spiramycine. 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 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 des sujets:
 - sans facteurs de risque,
 - 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, impétiginisation des dermatoses, ecthyma, dermohypodermite infectieuse (en particulier, érysipèle), érythrasma.
- Infections stomatologiques.
- Infections génitales non gonococciques.
- Chimio prophylaxie des rechutes du RAA en cas d'allergie aux bêta-lactamines.
- Toxoplasmose de la femme enceinte.
- Prophylaxie des méningites à méningocoque en cas de contre-indication à la rifampicine:
 - le but est d'éradiquer le germe (*Neisseria meningitidis*) du nasopharynx,
 - la spiramycine n'est pas un traitement de la méningite à méningocoque,
 - elle est préconisée en prophylaxie chez:
 - le malade après son traitement curatif et avant sa réintégration en collectivité,
 - les sujets ayant été exposés aux sécrétions oropharyngées dans les dix jours précédant son hospitalisation.

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 a fourni deux nouvelles méta-analyses sur les risques et la prise en charge de la toxoplasmose chez la femme enceinte^{1,2}.

► Aucune nouvelle donnée d'efficacité de la spiramycine dans les autres indications de l'AMM n'a été fournie par le laboratoire.

► Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Aucun PBRER n'a été soumis aux Autorités depuis la dernière réinscription de ROVAMYCINE (la fréquence des PBRERs pour ce produit est tous les 13 ans).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. annexe). Elles portent essentiellement sur les rubriques 4.4 « mises en garde et précautions d'emploi » et 4.8 « effets indésirables » concernant :

- des cas de réactions cutanées (incluant syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, pustulose exanthématique aiguë généralisée) ;
- des cas d'allongement de l'intervalle QT ;
- des cas d'hépatite cholestatique, mixte ou plus rarement cytolytique.

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

► A ce jour, les risques importants identifiés pour la spiramycine sont :

- Les réactions d'hyper-sensibilité comme l'angioedème, le choc anaphylactique et les vascularites
- Les colites pseudo-membraneuses
- La prolongation de l'intervalle QT
- Les réactions cutanées graves comme le syndrome de Stevens Johnson, le syndrome de Lyell et la Pustulose Exanthématique Généralisée Aigue.

A noter que le laboratoire précise qu'une demande de modification de l'information du produit concernant des vascularites comme risque important identifié à la spiramycine sera prochainement soumise à l'ANSM.

04.3 Données d'utilisation/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 printemps 2018), le nombre de prescriptions des spécialités ROVAMYCINE 1,5 et 3 millions UI, comprimé pelliculé est estimé à 112 540 prescriptions.

¹ Li X-L, and al. A Meta-Analysis on Risks of Adverse Pregnancy Outcomes in Toxoplasma gondii Infection. PLOS ONE 2014;9(5):e97775.

² Wei H-X, and al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Anti-Toxoplasma gondii Medicines in Humans. PLoS One 2015;10(9).

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^{3,4,5,6}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 22 juillet 2015, la place de ROVAMYCINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Pour rappel, la spiramycine n'a plus de place dans le traitement des sinusites aiguës, des surinfections de bronchites aiguës et dans la prophylaxie des méningites à méningocoque (en cas de contre-indication à la rifampicine).

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 22 juillet 2015 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.

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

⁴ HAS. Guide du parcours de soins : Bronchopneupathie chronique obstructive. Juin 2014.

⁵ HAS. Fiche memo : Urétrites et cervicites non compliquées : stratégie diagnostique et thérapeutique de prise en charge. Octobre 2015. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/2015_11_05_rapport_elaboration.pdf [consulté le 30/08/2018].

⁶ HAS. Diagnostic biologique de la toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent (dont la femme enceinte), la toxoplasmose congénitale (diagnostic pré- et postnatal) et la toxoplasmose oculaire. Février 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-02/argumentaire_toxoplasmose_me_to.pdf [consulté le 30/08/2018].

➤ 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.
- Prophylaxie des méningites à méningocoque
La spiramycine n'a plus de place dans cette indication.

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

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par ROVAMYCINE reste important dans les indications de l'AMM, sauf dans les indications «sinusites aiguës», «surinfections des bronchites aiguës» et «prophylaxie des méningites à méningocoque» 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 les indications de l'AMM, sauf dans les indications «sinusites aiguës», «surinfections de bronchites aiguës» et «prophylaxie des méningites à méningocoque».

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

▶ 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 de ROVAMYCINE.

Rectificatif RCP du 28.03.2014	RCP du 05.10.2017 (dernière mise à jour ANSM)
ROVAMYCINE, comprimé pelliculé	
4. DONNEES CLINIQUES	4. DONNEES CLINIQUES
<u>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u>	<u>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u>
<p>« La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 5.8) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de spiramycine seule ou associée.</p> <p>La prise de comprimé est contre-indiqué chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.</p> <p>L'absence d'élimination rénale de la molécule active permet de ne pas modifier les posologies en cas d'insuffisance rénale.</p> <p>De très rares cas d'anémie hémolytique ayant été rapportés chez les patients ayant un déficit en Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase, l'utilisation de la spiramycine dans cette population de patients n'est pas recommandée. »</p>	<p>La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 5.8) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de spiramycine seule ou associée.</p> <p>La prise de comprimé est contre-indiqué chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.</p> <p>Des cas de réaction cutanées sévères incluant syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) ont été rapportés avec la Rovamycine. Les patients doivent être informés des signes et symptômes et une surveillance cutanée rapprochée doit être pratiquée.</p> <p>La survenue de signes ou symptômes de Syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell (ex : éruption progressive souvent accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses) ou AGEP (érythème généralisé fébrile associé à des pustules) (voir rubrique 4.8) impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de spiramycine seule ou associée.</p> <p>L'absence d'élimination rénale de la molécule active permet de ne pas modifier les posologies en cas d'insuffisance rénale.</p> <p>De très rares cas d'anémie hémolytique ayant été rapportés chez les patients ayant un déficit en Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase, l'utilisation de la spiramycine dans cette population de patients n'est pas recommandée.</p> <p>Allongement de l'intervalle QT</p> <p>Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés chez des patients prenant des macrolides, y compris la spiramycine.</p> <p>La prudence est recommandée lors d'un traitement par spiramycine, chez des patients présentant des facteurs de risques connus pour allonger l'intervalle QT tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie), • un syndrome du QT long congénital, • des pathologies cardiaques (par exemple, une insuffisance cardiaque, un infarctus du

Rectificatif RCP du 28.03.2014	RCP du 05.10.2017 (dernière mise à jour ANSM)
	<p>myocarde, une bradycardie).</p> <ul style="list-style-type: none"> • un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les antiarythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, certains antibiotiques, certains antipsychotiques), • les personnes âgées, les nouveaux-nés et les femmes peuvent être plus sensibles à l'allongement du QT. <p>(Voir rubriques 4.2, 4.5, 4.8 et 4.9)</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Association faisant l'objet de précautions d'emploi</p> <p>+ Lévodopa « En cas d'association...posologie de la lévodopa »</p> <p>+ Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR « De nombreux cas...certaines céphalosporines »</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</p> <p>+ Médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), sultopride (neuroleptique benzamide), autres torsadogènes (arsénieux, bépridil, cisapride, diphémanil, dolasétron IV, érythromycine IV, lévofloxacine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, torémifène, vincamine IV)</p> <p>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p>+ Lévodopa En cas d'association à la carbidopa : inhibition de l'absorption de la carbidopa avec diminution des concentrations plasmatiques de la lévodopa. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la lévodopa.</p> <p>Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR : De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Système gastro-intestinal Gastralgies, nausées, vomissements, diarrhée et très rares cas de colites pseudo-membraneuses.</p> <p>Peau et annexes Eruption, urticaire, prurit Très rarement œdème de Quincke, chocs anaphylactiques. Très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4).</p> <p>Système nerveux central et périphérique Paresthésies occasionnelles et transitoires</p> <p>Manifestations hépatiques Très rares cas d'anomalies des tests hépatiques. Fréquence indéterminée : cas d'hépatite cholestatique, mixte ou plus rarement cytolytique.</p> <p>Lignée sanguine</p>	<p>4.5 Effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables sont présentés par système classe-organe et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1,000 ; < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$) ; très rare ($< 1/10,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).</p> <p>Système cardiovasculaire Fréquence indéterminée : allongement de l'intervalle QT, arythmie ventriculaire, tachycardie ventriculaire, torsade de pointes pouvant conduire à un arrêt cardiaque (voir rubrique 4.4)</p> <p>Système gastro intestinal Fréquent : douleur abdominale, nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée. Très rares : colites pseudo-membraneuses.</p> <p>Peau et annexes Fréquent : éruptions. Fréquence indéterminée : urticaire, prurit, oedème de Quincke, chocs anaphylactiques Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, pustulose exanthématique aiguë</p>

Rectificatif RCP du 28.03.2014	RCP du 05.10.2017 (dernière mise à jour ANSM)
De très rare cas d'anémie hémolytique ont été rapportés (voir rubrique 4.4).	<p>généralisée (PEAG) (voir rubrique 4.4).</p> <p>Système nerveux central et périphérique</p> <p>Très fréquent : paresthésies occasionnelles et transitoires.</p> <p>Fréquent : dysgueusie transitoire.</p> <p>Manifestations hépatiques</p> <p>Très rares cas d'anomalies des tests hépatiques.</p> <p>Fréquence indéterminée : cas d'hépatite cholestatique, mixte ou plus rarement cytolytique.</p> <p>Lignée sanguine</p> <p>Fréquence indéterminée : leucopénie, neutropénie, anémie hémolytique (voir rubrique 4.4).</p>

1