

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 septembre 2018

*pristinamycine***PYOSTACINE 250 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 16 (CIP : 34009 339 372 1 8)

PYOSTACINE 500 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 16 (CIP : 34009 313 585 8 9)

Laboratoire SANOFI AVENTIS FRANCE

Code ATC	J01FG01 (antibiotique de la famille des streptogramines : synergistine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement chez l'adulte et l'enfant des infections suivantes : - sinusites maxillaires aiguës, - exacerbations aiguës de bronchites chroniques, - pneumonies communautaires de gravité légère à modérée, - infections de la peau et des tissus mous. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : PYOSTACINE 250 mg : 21/08/1995 PYOSTACINE 500 mg : 17/01/1983 Rectificatifs du 29/01/2016 (cf. rubrique « 04.2. Tolérance » et annexe) : modifie les rubriques suivantes du RCP : « 4.2. Posologie et mode d'administration », « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « 5.1 Propriétés pharmacodynamiques ».
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2018 J Antiinfectieux généraux à usage systémique J01 Antibactériens généraux à usage systémique J01F Macrolides, lincosamides et streptogramines J01FG Streptogramines J01FG01 Pristinamycine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 20 juillet 2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 17 octobre 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de PYOSTACINE restait important dans l'ensemble des indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« PYOSTACINE 250 et 500 mg comprimé pelliculé sont indiqués chez l'adulte et chez l'enfant dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP) :

- Sinusites maxillaires aiguës (voir rubrique 4.4 « Infections ORL » du RCP),
- Exacerbations aiguës de bronchites chroniques,
- Pneumonies communautaires de gravité légère à modérée (voir rubrique 4.4 du RCP),
- Infections de la peau et des tissus mous (voir rubrique 4.4 du RCP).

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

▀ Aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité relative à la pristinamycine n'a été fournie par le laboratoire.

▀ Dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de PYOSTACINE, l'ANSM a demandé au laboratoire la mise en place d'une étude clinique dans la pneumonie communautaire afin de consolider l'efficacité des schémas posologiques dans la prise en charge des infections respiratoires. Le laboratoire a ainsi mis en place une étude de phase IV de non-infériorité, multicentrique, randomisée en double-aveugle qui a pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de la pristinamycine (2g x 2 par jour pendant 2 jours puis 1g x 3 par jour pendant 5 à 7 jours) par rapport à l'amoxicilline (1g x 3 par jour pendant 7 à 9 jours) chez des adultes atteints de pneumonie aiguë communautaire avec un score PORT¹ de II ou III. A la date de fin octobre 2017, les inclusions sont toujours en cours (144 patients inclus sur les 500 attendus) et aucun rapport d'étude n'est disponible.

▀ Le laboratoire a fourni des données actualisées de résistance in-vitro de *Staphylococcus Aureus* et de *Streptococcus Pneumoniae* à la pristinamycine^{2,3,4}. Aucun problème particulier majeur de résistance bactérienne à la pristinamycine n'a été souligné.

▀ Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

▀ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant la période du 23 mars 2010 au 27 mars 2013). Les risques identifiés ont été :

- risques identifiés importants : réactions d'hypersensibilité (incluant des angioedèmes et des chocs anaphylactiques), réactions cutanées sévères (incluant la pustulose exanthématique aiguë généralisée, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell), purpura vasculaire et colites sévères (colite pseudomembraneuse et colite hémorragique)
- risques potentiels importants : augmentation de la toxicité de la ciclosporine, du tacrolimus et de la colchicine lors d'administration concomitante avec la pristinamycine
- informations manquantes : utilisation chez la femme enceinte/allaitante

▀ Depuis le dernier renouvellement d'inscription, des modifications de RCP en date du 25 février 2014 et du 5 septembre 2014 ont été actées par la Commission dans ses avis respectifs du 16 septembre 2015⁵ et du 4 mars 2015⁶, notamment :

¹ Le score PORT est un index clinique de sévérité des pneumonies aiguës communautaires basé sur différents paramètres (âge, sexe, existence de co-morbidités, examen clinique et valeurs biologiques). Le score PORT est classé de I (meilleur pronostic) à V (plus mauvais pronostic).

² ONERBA (Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques) France. Rapport d'activité 2015 <http://onerba.org/publications/rapports-onerba/> [accédé le 06/08/2018]

³ Lamy B, Laurent F, Gallon O et al. Antibacterial resistance, genes encoding toxins and genetic background among *Staphylococcus aureus* isolated from community-acquired skin and soft tissue infections in France: a national prospective survey Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012 ; 31:1279-84

⁴ Varon E, Janor C. CNRP (Centre National de Référence des Pneumocoques). Rapport d'activité 2016

⁵ Avis de la Commission PYOSTACINE-PRISTAM du 16 septembre 2015.

⁶ Avis de la Commission PYOSTACINE-PRISTAM du 4 mars 2015.

- « 4.3. Contre-indications » : ajout des antécédents d'éruption graves telles qu'un syndrome de Lyell, de Stevens-Johnson ou de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS), ou encore une vascularite ;
- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :
 - o ajout d'une mise en garde dans l'indication des pneumonies précisant que l'efficacité avec le schéma d'administration optimal de la pristinamycine dans le traitement par voie orale de pneumonies nécessite une consolidation et que des résultats d'investigations complémentaires requises sont attendus ;
 - o ajout d'une mise en garde dans l'indication des infections de la peau et des tissus mous précisant que la pristinamycine n'a pas fait l'objet d'étude clinique spécifique dans le traitement d'infections du pied chez le diabétique ;
 - o ajout d'une mise en garde sur le rôle de la pristinamycine lors de la survenue d'effets indésirables cutanés graves ;
- « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : ajout de l'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique avec la nécessité d'un contrôle plus fréquent de l'INR et une adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la pristinamycine et après son arrêt. ;
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout des infections à Clostridium difficile et des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) et modifications de la fréquence de survenue des pustuloses exanthémateuses aiguës généralisées (de très rare à rare).
- « 4.9. Surdosage » : ajout du traitement symptomatique en cas de surdosage

Des nouvelles modifications de RCP ont également été réalisées le 29 janvier 2016 et ont concerné les rubriques suivantes (voir annexe) :

- « 4.2. Posologie et mode d'administration » : ajout de l'évaluation du schéma d'administration optimisé de la pristinamycine dans le traitement des pneumonies communautaires ;
- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de l'évaluation du schéma d'administration optimisé de la pristinamycine dans le traitement des pneumonies communautaires ;
- « 5.1 Propriétés pharmacodynamiques » : ajout des données pharmacocinétiques-pharmacodynamiques.

► Une revue de la littérature a permis d'identifier une étude rétrospective⁷ réalisée à partir des données du centre de pharmacovigilance et du laboratoire d'immuno-hématologie de l'établissement français du sang de Lyon entre 2000 et 2012 et ayant rapporté 10 cas d'anémies hémolytiques immunologiques médicamenteuses dont un cas lié à la prise de pristinamycine. Le cas d'anémie concernée est apparu dans un délai de 6 jours après la prise du traitement avec des troubles cliniques de type diarrhée et asthénie. L'anémie a duré 10 jours et a été traitée par transfusion. La négativation du test direct à l'antiglobuline n'a pas été évaluée. Cet effet indésirable n'est, à ce jour, pas mentionné dans le RCP de PYOSTACINE.

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

⁷ Bollotte A., Vial T., Bricca P. et al. Drug-induced immune hemolytic anemia: a retrospective study of 10 cases. Rev Med Interne. 2014 ; 35 : 779-89

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 printemps 2018), le nombre de prescriptions des spécialités PYOSTACINE est estimé à 1 966 493 (dont 11 080 pour PYOSTACINE 250 mg et 1 955 413 pour PYOSTACINE 500 mg).

Les spécialités PYOSTACINE sont majoritairement prescrites dans les indications suivantes : sinusite aiguë (15,4 % des prescriptions), bronchite (5,6 %), bronchite aiguë (5,6 %) et abcès cutané, furoncle et anthrax (5,3 %).

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^{8,9,10,11}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 17 octobre 2012, la place de PYOSTACINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 octobre 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les infections qui relèvent de ce traitement antibiotique peuvent être graves, et mettre en jeu le pronostic vital.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre de traitements curatifs.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de première ou seconde intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PYOSTACINE reste important dans les indications de l'AMM.

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.

⁸ CMIT. Infections naso-sinusiennes de l'adulte et de l'enfant. ECN.PILLY 2018 : pp 41-44

⁹ HAS/SPILF Fiche Mémo Sinusite de l'adulte. 2016 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_sinusite_adulte-171116.pdf [accédé le 06/08/2018]

¹⁰ CMIT. Infections broncho-pulmonaires communautaires de l'adulte et de l'enfant. ECN.PILLY 2018 : pp 85-98

¹¹ CMIT. Infections cutané-muqueuses et des phanères, bactériennes et mycosiques, de l'adulte et de l'enfant. ECN.PILLY 2018 : pp 96-106

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

► **Conditionnements**

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

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DU RCP DE PYOSTACINE SUITE AUX MODIFICATIONS DE L'AMM

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur																														
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie : Adultes : La posologie est de 2 g/jour à 3 g/jour, selon le tableau suivant :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Indications</th> <th>Posologie quotidienne</th> <th>Durée de traitement</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>sinusites maxillaires aiguës</td> <td>1g x 2/jour</td> <td>4 jours</td> </tr> <tr> <td>exacerbations aiguës de bronchites chroniques</td> <td>1g x 3/jour</td> <td>4 jours</td> </tr> <tr> <td>pneumonies communautaires de gravité légère à modérée</td> <td>1g x 3/jour</td> <td>7 à 14 jours</td> </tr> <tr> <td>infections de la peau et des tissus mous</td> <td>1g x 2/jour à 1g x 3/jour</td> <td>8 à 14 jours</td> </tr> </tbody> </table> <p>La posologie peut être portée à 4 g/jour dans des cas pouvant présenter des facteurs de sévérité (voir rubrique 4.4).</p> <p>[...]</p> <p>Enfants : La posologie est de 50 mg par kg de poids et par jour, en deux ou trois prises. Cette posologie peut être portée à 100 mg/kg/jour dans des cas pouvant présenter des facteurs de sévérité.</p>	Indications	Posologie quotidienne	Durée de traitement	sinusites maxillaires aiguës	1g x 2/jour	4 jours	exacerbations aiguës de bronchites chroniques	1g x 3/jour	4 jours	pneumonies communautaires de gravité légère à modérée	1g x 3/jour	7 à 14 jours	infections de la peau et des tissus mous	1g x 2/jour à 1g x 3/jour	8 à 14 jours	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie : Adultes :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Indications</th> <th>Posologie quotidienne</th> <th>Durée de traitement</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>sinusites maxillaires aiguës</td> <td>1g x 2/jour</td> <td>4 jours</td> </tr> <tr> <td>exacerbations aiguës de bronchites chroniques</td> <td>1g x 3/jour</td> <td>4 jours</td> </tr> <tr> <td>pneumonies communautaires de gravité légère à modérée</td> <td>1g x 3/jour</td> <td>7 à 14 jours</td> </tr> <tr> <td>infections de la peau et des tissus mous</td> <td>1g x 2/jour à 1g x 3/jour</td> <td>8 à 14 jours</td> </tr> </tbody> </table> <p>La posologie peut être portée à 4 g/jour dans des cas pouvant présenter des facteurs de sévérité. La détermination de schémas d'administration optimisés de la pristinamycine nécessite une consolidation (voir rubriques 4.4 et 5.1). Le schéma posologique évalué dans une étude clinique en cours menée chez l'adulte dans le traitement des pneumonies communautaires est le suivant : 2 g x 2/jour pendant 2 jours, puis 1 g x 3/jour pendant 5 à 7 jours (soit une durée totale de 7 à 9 jours).</p> <p>[...]</p> <p>Enfants : La posologie est de 50 mg/kg/jour, en 2 ou 3 prises. Cette posologie peut être portée à 100 mg/kg/jour dans des cas pouvant présenter des facteurs de sévérité. Il existe une incertitude sur des schémas d'administration optimisés de la pristinamycine. Des investigations sont en cours. Le schéma posologique évalué dans une étude clinique en cours menée chez l'adulte dans le traitement des pneumonies communautaires est : 2 g x 2/jour pendant 2 jours, puis 1 g x 3/jour pendant 5 à 7 jours (soit une durée totale de 7 à 9 jours), ce qui correspondrait par analogie chez l'enfant au schéma posologique suivant : 100 mg/kg/jour en 2 prises quotidiennes pendant 2 jours, puis 50 mg/kg/jour en 3</p>	Indications	Posologie quotidienne	Durée de traitement	sinusites maxillaires aiguës	1g x 2/jour	4 jours	exacerbations aiguës de bronchites chroniques	1g x 3/jour	4 jours	pneumonies communautaires de gravité légère à modérée	1g x 3/jour	7 à 14 jours	infections de la peau et des tissus mous	1g x 2/jour à 1g x 3/jour	8 à 14 jours
Indications	Posologie quotidienne	Durée de traitement																													
sinusites maxillaires aiguës	1g x 2/jour	4 jours																													
exacerbations aiguës de bronchites chroniques	1g x 3/jour	4 jours																													
pneumonies communautaires de gravité légère à modérée	1g x 3/jour	7 à 14 jours																													
infections de la peau et des tissus mous	1g x 2/jour à 1g x 3/jour	8 à 14 jours																													
Indications	Posologie quotidienne	Durée de traitement																													
sinusites maxillaires aiguës	1g x 2/jour	4 jours																													
exacerbations aiguës de bronchites chroniques	1g x 3/jour	4 jours																													
pneumonies communautaires de gravité légère à modérée	1g x 3/jour	7 à 14 jours																													
infections de la peau et des tissus mous	1g x 2/jour à 1g x 3/jour	8 à 14 jours																													

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
<p>La posologie chez l'enfant ne doit pas dépasser la posologie de l'adulte (voir rubrique 4.4).</p>	<p>prises quotidiennes pendant 5 à 7 jours (soit une durée totale de 7 à 9 jours). La posologie chez l'enfant ne doit pas dépasser la posologie de l'adulte.</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>
<p>[...] Pneumonies : L'efficacité avec le schéma d'administration optimal de la pristinamycine dans le traitement par voie orale de pneumonies nécessite une consolidation.</p> <p>Des résultats d'investigations complémentaires requises en lien avec les référentiels actuels d'évaluation sont attendus en ce sens. [...]</p>	<p>[...] Pneumonies : L'efficacité dans le traitement par voie orale de pneumonies avec un schéma d'administration de la pristinamycine plus adapté aux pré-requis de pharmacocinétique-pharmacodynamie nécessite une consolidation notamment clinique avec l'évaluation de la posologie suivante : 2g x 2/jour pendant 2 jours, puis 1g x 3/jour les jours suivants.</p> <p>Des résultats d'investigations complémentaires requises en lien avec les référentiels actuels d'évaluation sont attendus en ce sens. [...]</p>
<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p>	<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p>
	<p>Données de pharmacocinétique-pharmacodynamie Une étude de Phase I, mono-centrique, randomisée, menée en ouvert en cross-over, réalisée en 2013, évaluant des données pharmacocinétiques-pharmacodynamiques de la pristinamycine a été menée sur 20 volontaires sains avec deux posologies quotidiennes différentes : -schéma A : 1 g x3/jour (3g/jour), -schéma B : 2 g x2/jour (4g/jour), pendant 4 jours pour les deux schémas posologiques. Les critères d'évaluation étaient des critères pharmacocinétiques (Tmax, Cmax, Cmin, AUC, T1/2 él), une évaluation de la bactéricidie par la mesure du pouvoir bactéricide du sérum sur <i>S.pneumoniae</i> (SP) (2 souches Ery-S, 1 souche Ery-R) et <i>S.aureus</i> (SA) (1 souche Ery-S et 1 souche Ery-R) à J1 et J4, des critères pharmacodynamiques prédictifs de succès thérapeutiques à J1 et à J4: AUC/CMI, T > CMI, Cmax/CMI, Cmin/CMI. Les CMI pour la pristinamycine des souches utilisées étaient de 0,5 mg/l pour SA Ery-S et SP Ery-S1, et sont de 1 mg/l pour SA Ery-R, SP Ery-R et SP Ery-S2. Sur la base des résultats disponibles avec des sérums dilués au 1/2 : Avec le schéma A, seule une décroissance bactérienne d'un peu plus de 2 log est atteinte pour la souche SA Ery-S pendant 2-3 heures. Il est observé avec le schéma B une décroissance de 4 log qui n'est atteinte qu'à J1 pendant 2 heures, une décroissance de 3 log et un peu plus de 2 log atteinte pour toutes les souches à J1 pendant 3 heures et pour la souche SA Ery-S à J4 pendant 3 heures, suggérant que le schéma B serait le plus conservateur et ce pour toutes les souches testées.</p>