



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

12 juin 2019

*cloxacilline sodique*

### **ORBENINE 500 mg, gélule**

**B/16 (CIP : 34009 319 393 3 7)**

Laboratoire ASTELLAS PHARMA SAS

Code ATC	<b>J01CF02 (antibiotique de la classe des pénicillines M)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>« Chez l'adulte et chez l'enfant, traitement des infections cutanées peu sévères dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles, relevant d'un traitement oral d'emblée. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 21/12/1982 Rectificatifs des rubriques 4.4 « mises en garde et précautions d'emploi » et 4.8 « effets indésirables » : 08/03/2018	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	J J01 J01C J01CF J01CF02	antiinfectieux généraux à usage systémique antibactérien à usage systémique bêtalactamine : pénicillines pénicillines résistantes aux bêtalactamases cloxacilline

## 02 CONTEXTE

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

Pour rappel, les pénicillines du groupe M (oxacilline et cloxacilline) ont fait l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'Afssaps<sup>1,2</sup> en 2011 qui a abouti aux décisions suivantes :

- *retrait du marché des spécialités à base d'oxacilline orale et suppression du recours à la voie intramusculaire des spécialités à base d'oxacilline et de cloxacilline*
- *maintien de :*
  - *la voie intraveineuse pour l'oxacilline et la cloxacilline mais avec révision de leur schéma posologique,*
  - **la cloxacilline par voie orale mais uniquement dans le traitement des infections cutanées peu sévères dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles.**

En effet, il a été démontré que les recommandations posologiques actuelles exposaient à des sous-dosages avec risques d'échecs, notamment pour les infections potentiellement graves tout en favorisant l'antibiorésistance. Pour obtenir le niveau de concentration d'antibiotique requis pour être efficace dans le traitement des infections considérées, des augmentations posologiques étaient nécessaires. Compte tenu des spécificités pharmacocinétiques des spécialités disponibles et des contraintes liées aux voies d'administration, elles n'ont pas pu être possibles dans toutes les situations.

Dans son dernier avis de renouvellement du 08/01/2014, la Commission a considéré que le SMR d'ORBENINE 500 mg, gélule, restait important dans l'indication de l'AMM restreinte au « traitement des **infections cutanées peu sévères** dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles (voir rubrique 5.1 du RCP), relevant d'un traitement oral d'emblée ».

<sup>1</sup> Réévaluation des pénicillines du groupe M administrées par voies orale et injectable : oxacilline et cloxacilline- Afssaps Mai 2011.

<sup>2</sup> Spécialités à base d'oxacilline administrées par voie orale et de cloxacilline administrée par voie intra-musculaire - Retrait de produits. Afssaps 23/05/2011.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« ORBENINE 500 mg gélule est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant dans le traitement des **infections cutanées peu sévères** dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles (voir rubrique 5.1 du RCP), relevant d'un traitement oral d'emblée.

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 donnée clinique d'efficacité.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées :

- Rubrique 4.4 « mises en garde » : précision sur le risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale ;
- Rubrique 4.8 « effets indésirables » : précision sur le risque de Syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques).

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

### 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 hiver 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité ORBENINE est estimé à 304 594. ORBENINE est majoritairement prescrit dans les abcès cutané, furoncle et anthrax (11% des prescriptions).

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections cutanées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>3,4</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 08/01/2014, la place d'ORBENINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée : la cloxacilline par voie orale a une place limitée dans la stratégie thérapeutique du fait de ses propriétés pharmacocinétique (faible biodisponibilité). Son AMM est désormais restreinte au traitement **des infections cutanées peu sévères dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles, relevant d'un traitement oral d'emblée.**

D'après les recommandations de la HAS concernant la prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes, l'utilisation des pénicillines M par la voie orale n'est plus spécifiquement préconisée. Les formes IV gardent une place dans le traitement des abcès cutanés, en complément du geste chirurgical.

## 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 08/01/2014 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

► L'utilisation des pénicillines M par voie orale (cloxacilline) est actuellement restreinte au traitement des infections cutanées peu sévères, dues aux staphylocoques et/ou streptocoques sensibles relevant d'un traitement oral d'emblée.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Il s'agit d'un médicament de recours dans des situations exceptionnelles en cas « d'infections cutanées peu sévères dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles, relevant d'un traitement oral d'emblée » et lorsque les alternatives sont jugées inappropriées.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

► Il existe des alternatives plus appropriées à cette spécialité.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ORBENINE 500 mg, gélule, reste important dans l'indication 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 l'indication de l'AMM.**

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

#### ► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

<sup>3</sup> E. PILLY 2018. Maladies infectieuses et tropicales.

<sup>4</sup> HAS. Recommandations de bonne pratique. Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes. Février 2019