



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 mai 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 22/09/2007 (JO du 02/04/2009).

ZECLAR 25 mg/ml, granulé enrobé pour suspension buvable

Flacon de 100 ml (CIP : 345 654-5)

ZECLAR 50 mg/ml, granulé enrobé pour suspension buvable

Flacon de 60 ml (CIP : 347 852-9)

ZECLAR 250 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 10 (CIP : 334 031-1)

ZECLAR 500 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 10 (CIP : 338 013-8)

Boîte de 14 (CIP : 338 280-6)

Boîte de 30 (CIP : 337 204-4)

MONOZECLAR 500 mg, comprimé à libération modifiée

Boîte de 5 (CIP : 365 533-9)

Boîte de 10 (CIP : 365 537-4)

Laboratoire ABBOTT France

Clarithromycine

Liste I

ATC : J01FA09 (antibiotique de la classe des macrolides)

Date des AMM :

ZECLAR 25 mg/ml, granulé enrobé pour suspension buvable : 30/12/1997

ZECLAR 50 mg/ml, granulé enrobé pour suspension buvable : 17/08/1998

ZECLAR 250 mg, comprimé pelliculé : 11/09/1991

ZECLAR 500 mg, comprimé pelliculé : 28/03/1994

MONOZECLAR 500 mg, comprimé à libération modifiée : 11/08/2004

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique.

Caractéristiques du médicament

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 ».

Posologie : cf. RCP

Données de prescription

Selon les données IMS (CMA novembre 2011), il a été observé 453 000 prescriptions de ZECLAR (50% pour les formes pédiatriques) et 699 000 prescriptions de MONOZECLAR. Ces spécialités ont été majoritairement prescrites dans les affections aiguës des voies respiratoires (bronchite aiguë ou non précisée, pharyngite aiguë, rhino-pharyngite aiguë, laryngite et trachéite aiguë).

Tableau 1 : Prescriptions par présentation et diagnostic clinique (source IMS, CMA novembre 2011)

	Nombre de Prescriptions (x1 000)	% Prescriptions	Posologie Moyenne (cp ou dose/jour)	Durée Moyenne de traitement (nombre de jours)
Formes adultes				
MONOZECLAR 500MG B/5	370	100,0	1	5
Pharyngite, rhino-pharyngite, laryngite et trachéite	243	65,7	1	5
Bronchite	70	19	1	5
Sinusite chronique	10	2,7	1	5
MONOZECLAR 500MG B/10	329	100,0	2	5
Bronchite	166	50,5	2	5
Pharyngite, rhino-pharyngite, laryngite et trachéite	67	20,4	2	5
Sinusite chronique	28	8,5	2	6
ZECLAR 250MG B/10	141	100,0	2	6
Bronchite	53	37,6	2	6
Pharyngite, rhino-pharyngite, laryngite et trachéite	52	36,9	2	5
ZECLAR 500MG B/10	65	100,0	2	6
Pharyngite, rhino-pharyngite, laryngite et trachéite	21	32,3	2	6
Bronchite	19	29,2	2	5
ZECLAR 500MG B/14	57	100,0	2	7
Bronchite	25	43,9	2	7
ZECLAR 500MG B/30	8	100,0	2	14
Pharyngite	4	50	2	8
Bronchite	2	25	2	7
Sinusite chronique	1	1,5	2	41
Formes pédiatriques				
ZECLAR 25MG/ML 100ML	108	100	3	6
Bronchite	44	40,7	3	6
Pharyngite, rhino-pharyngite, laryngite et trachéite	45	41,7	3	6
Otite	11	10,2	3	6
ZECLAR 50MG/ML 60ML	75	100	2	6
Pharyngite, rhino-pharyngite, laryngite et trachéite	36	48	2	6
Bronchite	20	26,7	2	6

Actualisation des données cliniques

➤ Efficacité

Le laboratoire a présenté une revue de la littérature comportant :

- six études cliniques^{1,2,3,4,5,6} évaluant différents schémas thérapeutiques avec la clarithromycine en association à l'amoxicilline et à un anti-sécrétoire (oméprazole, lafutidine, lansoprazole) dans l'éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale.
- une analyse de deux études cliniques⁷ évaluant la clarithromycine à libération prolongée (LP) dans le traitement des exacerbations bactériennes aiguës de la bronchite chronique.
- une étude clinique⁸ évaluant la clarithromycine et l'érythromycine dans le traitement des pneumonies communautaires à mycoplasma ou *chlamydia pneumoniae* chez l'enfant.

Les résultats de ces études confortent l'efficacité de la clarithromycine dans ces indications.

➤ Tolérance

Les données issues des essais cliniques et de la pharmacovigilance (PSUR couvrant la période du 12 avril 2006 au 22 avril 2009) ne modifient pas le profil de sécurité d'emploi connu de la clarithromycine.

Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent de la Commission de la transparence (avis du 7 novembre 2007).

Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission du 7 novembre 2007.

¹ Kim BG, Lee DH, Ye BD et al. Comparison of 7-day and 14-day proton pump inhibitor-containing triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: neither treatment duration provides acceptable eradication rate in Korea. *Helicobacter* 2007 Feb;12(1):31-5.

² Kim N, Park SH, Seo GS et al. Lafutidine versus lansoprazole in combination with clarithromycin and amoxicillin for one versus two weeks for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Helicobacter* 2008 Dec;13(6):542-9.

³ Felga G, Silva FM, Barbuti RC et al. Clarithromycin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* treatment in peptic ulcer patients. *J Infect Dev Ctries* 2010 Nov 24;4(11):712-6.

⁴ Riquelme A, Soza A, Pedreros C et al. Optimal length of triple therapy for *H pylori* eradication in a population with high prevalence of infection in Chile. *World J Gastroenterol* 2007 Jun 7;13(21):2967-72.

⁵ Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS et al. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol* 2010 Jan;105(1):65-73.

⁶ Wenzhen Y, Kehu Y, Bin M et al. Moxifloxacin-based triple therapy versus clarithromycin-based triple therapy for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Med*. 2009;48(24):2069-76.

⁷ Gotfried M, Busman TA, Norris S et al. Role for 5-day, once-daily extended-release clarithromycin in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Curr Med Res Opin* 2007 Feb;23(2):459-66.

⁸ Lee PI, Wu MH, Huang LM et al. An open, randomized, comparative study of clarithromycin and erythromycin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect* 2008 Feb;41(1):54-61

Réévaluation du 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.
- 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.

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.

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 les surinfections des bronchites aiguës et les sinusites aiguës.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%