

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 octobre 2012

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

DCI	pristinamycine
Code ATC (2011)	J01FG01 (antibiotique de la famille des streptogramines : synergistines)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none">• sinusites maxillaires aiguës (voir rubrique 4.4 « Infections ORL »),• exacerbations aiguës de bronchites chroniques,• pneumonies communautaires de gravité légère à modérée,• infections de la peau et des tissus mous.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	PYOSTACINE 250 mg : 21/08/1995 PYOSTACINE 500 mg : 17/01/1983 Rectificatif d'AMM : 12/07/2012 (restriction des indications thérapeutiques)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2011 J Antiinfectieux généraux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01 F Macrolides, lincosamides et streptogramines J01FG Streptogramines J01FG01 Pristinamycine
----------------	---

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités inscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 20/07/2007 (JO du 29/04/2009).

PYOSTACINE, comprimé avait été autorisé par un visa en date du 21/03/1972 (AMM validée le 17/01/1983) dans les indications suivantes :

- « *ORL, dont les sinusites aiguës*
- *Bronchopulmonaires, dont les exacerbations aiguës de bronchites chroniques,*
- *Stomatologiques,*
- *Génitales (en particulier prostatiques),*
- *Cutanées,*
- *Osseuses et articulaires,*

Lorsque ces infections requièrent une antibiothérapie orale, à l'exclusion des localisations méningées.

En cas d'allergie aux bêtalactamines, la pristinamycine est indiquée en prophylaxie de l'endocardite infectieuse lors des soins dentaires et d'actes portant sur les voies aériennes supérieures effectués en ambulatoire ».

Dans son précédent avis, la Commission de la Transparence (18 avril 2007), tenant compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens, a estimé que le service médical rendu par cette spécialité était important dans les indications de l'AMM.

En 2011, à la suite de résultats d'efficacité inattendus et défavorables à la pristinamycine dans une étude clinique conduite dans l'angine, l'ANSM a décidé de réévaluer le rapport bénéfice/risques de cet antibiotique dans l'ensemble de ses indications.

A l'issue de cette réévaluation, le rapport bénéfice/risques a été réévalué comme étant :

- défavorable dans le traitement de l'angine, compte tenu des résultats défavorables de l'étude PRIST-L-01683 et bien que cette indication ne figure pas en tant que telle dans le libellé d'indication. Les résultats de l'étude ont été reportés dans la rubrique relative aux mises en garde (cf. RCP) ;
- défavorable dans le traitement curatif des infections odonto-stomatologiques, génitales (dont prostatiques), osseuses et articulaires et dans le traitement prophylactique de l'endocardite infectieuse et ce, dans la mesure où le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques ;
- favorable dans le traitement des sinusites aiguës, des exacerbations aiguës de bronchite chronique, des pneumonies de gravité légère à modérée et des infections de la peau et des tissus mous, avec néanmoins la nécessité d'une consolidation par des investigations complémentaires¹.

Aussi, depuis le rectificatif de l'AMM en date du 12 juillet 2012, l'utilisation des spécialités PYOSTACINE est restreinte aux indications mentionnées ci-dessous (chapitre 03).

Une lettre d'information sur ces modifications d'AMM a été adressée en juillet 2012 aux professionnels de santé (généralistes, ORL, pneumologues de ville et pédiatres)².

Un tableau comparatif du RCP actuel et du RCP précédent est présenté en annexe.

¹ Une étude clinique dans la pneumonie communautaire a été demandée par l'ANSM.

² ANSM. Spécialités PYOSTACINE : modifications importantes des Autorisations de Mise sur le Marché des spécialités à l'issue d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'ANSM - Lettre aux professionnels de santé. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/>

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

- sinusites maxillaires aiguës (voir rubrique 4.4 du RCP « Infections ORL »),
- 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 ».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a présenté aucune nouvelle étude clinique dans les indications de l'AMM.

Les données cliniques présentées par la firme à l'appui de la demande de renouvellement d'inscription sont essentiellement :

- les résultats négatifs obtenus avec la pristinamycine dans l'étude clinique (étude PRIST-L-01683), menée chez l'adulte et l'enfant dans le traitement de l'angine, ayant conduit à une révision des AMM des spécialités PYOSTACINE. Dans cette étude clinique comparant la pristinamycine (2 g/j chez l'adulte et 50 mg/kg/j chez l'enfant, pendant 4 jours) à l'amoxicilline (2 g/j chez l'adulte et 50 mg/kg/j chez l'enfant pendant 6 jours), les pourcentages d'éradication bactérienne du streptocoque A bêta-hémolytique ont été largement en défaveur de la pristinamycine par rapport à l'amoxicilline (41,8% [84/201] versus 90,3% [102/113] ; différence de 48,5% [40,4% ; 56,5%]). Ces résultats ont été intégrés dans le RCP (cf. RCP mises en grades et précautions d'emploi).
- des publications d'études *in vitro* montrant une bonne activité de la pristinamycine sur le pneumocoque³ (impliqué dans les infections respiratoires) et sur *Staphylococcus aureus*^{4,5} (impliqué dans les infections cutanées).

Aucun problème particulier majeur de résistance bactérienne à la pristinamycine n'a été souligné. Néanmoins, concernant le staphylocoque, en cas de résistance MLS_B constitutive, si la pristinamycine peut être suffisante dans le traitement d'infections où une activité bactéricide n'est pas requise, elle peut être insuffisante pour le traitement d'infections plus sévères. En revanche, chez *S. pneumoniae*, l'activité bactéricide de la pristinamycine n'est pas influencée par la résistance aux macrolides.

Une étude clinique dans la pneumonie communautaire a été demandée par l'ANSM pour consolider l'efficacité dans la prise en charge des infections respiratoires.

³ Drugeon H.B., Michaud-Nerard A., et le groupe d'étude. Activité *in vitro* des antibiotiques vis-à-vis des souches de *Streptococcus pneumoniae* (SP) isolées au cours d'infections respiratoires chez l'adulte en France métropolitaine depuis 2002 RICA1 2011, abstract n°424/75 A, page 185

⁴ Lorette G. et al., Superficial community-acquired skin infections: Prevalence of bacteria and antibiotic susceptibility in France, J Eur Acad Dermatol. Venereol 2009, 23: 1423-1426

⁵ Kieffer et al., Les souches de *Staphylococcus aureus* méticilline-résistant communautaires en consultation externe hospitalière en dermatologie, Ann Dermatol. Venereol. 2008, 135: 263-270

04.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 28 septembre 2005 au 27 Mars 2010).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités. Aucune modification de RCP concernant la tolérance n'est survenue depuis l'avis précédent.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (CMA printemps 2012), les spécialités PYOSTACINE 250 mg et 500 mg, comprimé, ont fait l'objet de 1 807 706 prescriptions (dont 118 641 pour PYOSTACINE 250 mg et 1 689 065 pour PYOSTACINE 500 mg). Les prescriptions ont été réalisées dans la majorité des cas par des médecins généralistes (92,5%). Les principaux diagnostics cliniques traités ont été :

Autres maladies des voies respiratoires supérieures	25,6%
<i>Dont sinusite chronique</i>	23,3%
Infections aiguës des voies respiratoires supérieures	7%
Maladies chroniques des voies respiratoires inférieures	19,0%
<i>Dont bronchite (non spécifiée aiguë ou chronique)</i>	13,9%
<i>Dont maladie pulmonaire obstructive chronique</i>	2,5%
Infections de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané	13,7%
<i>Dont abcès cutané, furoncle et anthrax</i>	6,2%
<i>Dont phlegmon</i>	2,4%

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Les spécialités PYOSTACINE gardent une place dans la prise en charge des infections qui relèvent des indications thérapeutiques de l'AMM, en première ou seconde intention selon les situations cliniques :

- sinusite maxillaires aiguës : si contre-indication aux bêta-lactamines,
- exacerbations aiguës de bronchites chroniques : si dyspnée d'effort (ou VEMS < 50% et ≥ 30%) et expectoration franchement purulente et verdâtre,
- pneumonies communautaires : sans facteur de risque de mortalité ni signe de gravité, si doute entre pneumocoque et bactéries « atypiques » et/ou si contre-indication aux bêta-lactamines,
- infections de la peau et des tissus mous :
 - o infections à staphylocoques,
 - o infections dont l'étiologie peut être staphylococcique ou streptococcique : impétigo ou dermohypodermite bactérienne aiguë, si contre-indication aux bêta-lactamines.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 18 avril 2007 sont modifiées comme suit :

Service Médical Rendu :

Suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités PYOSTACINE, les indications suivantes ont été supprimées : infection ORL (angine), infections odontostomatologiques, infections génitales (en particulier prostatiques), infections osseuses et articulaires et prophylaxie de l'endocardite infectieuse.

Aussi, depuis le rectificatif de l'AMM en date du 12 juillet 2012, l'utilisation des spécialités PYOSTACINE est restreinte aux indications suivantes :

- sinusites maxillaires aiguës,
- exacerbations aiguës de bronchites chroniques,
- pneumonies communautaires de gravité légère à modérée,
- infections de la peau et des tissus mous.

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 s'agit d'un traitement de première ou seconde intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PYOSTACINE reste important dans les indications actuelles de l'AMM.

06 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 actuelles de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65%

► Conditionnements

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

► Autres demandes

Etant donné qu'une étude clinique dans la pneumonie communautaire a été demandée par l'ANSM dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfice/risques pour consolider l'efficacité dans la prise en charge des infections respiratoires, la Commission de la transparence demande à être aussi récipiendaire des conclusions de cette étude et envisagera la révision de son avis selon les conclusions émises.

RCP actuel	Rectificatif d'AMM du 18/07/2012
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la pristinamycine. 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>Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles, principalement dans leurs manifestations :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORL dont les sinusites aiguës, • Bronchopulmonaires dont les exacerbations aiguës de bronchites chroniques, • Cutanées, • Stomatologiques, • Génitales (en particulier prostatiques), • Osseuses et articulaires, <p>lorsque ces infections requièrent une antibiothérapie orale, et à l'exclusion des localisations méningées.</p> <p>En cas d'allergie aux bêta-lactamines, la pristinamycine est indiquée en prophylaxie de l'endocardite infectieuse lors des soins dentaires et d'actes portant sur les voies aériennes supérieures effectués en ambulatoire.</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>PYOSTACINE est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques Mises en garde et Propriétés pharmacodynamiques) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sinusites maxillaires aiguës (voir rubrique Mises en garde « Infections ORL »), • exacerbations aiguës de bronchites chroniques, • Pneumonies communautaires de gravité légère à modérée, • Infections de la peau et des tissus mous. <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>

<p><u>4.2 Posologie et mode d'administration</u></p> <p>Adultes : 2 à 3 g par jour, en 2 ou 3 prises au moment des repas ; dans les infections sévères, cette posologie peut être portée à 4 g par jour.</p> <p>Sinusites maxillaires aiguës : traitement de 4 jours à la posologie de 2g/jour, en deux prises.</p> <p>Exacerbations aiguës de bronchites chroniques : traitement de 4 jours à la posologie de 3g/jour, en trois prises.</p> <p>Prophylaxie de l'endocardite infectieuse : Prise unique dans l'heure précédant le geste à risque : -adultes : 1 g -enfants : 25 mg/kg</p>	<p><u>4.2 Posologie et mode d'administration</u></p> <p><u>Posologie</u></p> <p>Adultes : La posologie est de 2 g/jour à 3 g/jour La posologie peut être portée à 4 g par jour dans les cas sévères.</p> <p>Sinusites maxillaires aiguës : Posologie quotidienne : 1 g x 2/jour Durée du traitement : 4 jours</p> <p>Exacerbations aiguës de bronchites chroniques : Posologie quotidienne : 1 g x 3/jour Durée du traitement : 4 jours</p> <p>Pneumonies communautaires de gravité légère à modérée: Posologie quotidienne : 1 g x 3/jour Durée du traitement : 7 à 14 jours</p> <p>Infections de la peau et des tissus mous: Posologie quotidienne : 1 g x 2/jour à 1 g x 3/jour Durée du traitement : 7 à 14 jours</p>
<p>Enfants : sur la base de 50 mg par kg de poids et par jour, en deux ou trois prises au moment des repas ; dans les infections sévères, cette posologie peut être portée à 100 mg/kg/jour.</p>	<p>Enfants : La posologie est de 50 mg par kg de poids et par jour, en deux ou trois prises. Dans les infections sévères, cette posologie peut être portée à 100 mg/kg/jour. La posologie chez l'enfant ne doit pas dépasser la posologie de l'adulte.</p>
	<p>Patients insuffisants rénaux : La pristinamycine étant peu éliminée par le rein, aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.</p>

	<p>Mode d'administration : VOIE ORALE Ce médicament est à prendre au moment des repas. Les comprimés sont à avaler avec une boisson. Lorsque l'administration chez un jeune enfant est envisagée, les comprimés peuvent être écrasés dans un peu de lait ou dans un excipient sucré (confiture) (voir rubrique Mises en garde).</p>
<p><u>4.3 Contre-indications</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergie à la pristinamycine et/ou à la virginiamycine. • Antécédent d'éruption pustuleuse avec la pristinamycine. • Allergie au blé (autre que la maladie cœliaque). • En association avec la colchicine. • Allaitement (cf. rubrique Grossesse et allaitement) 	<p><u>4.3 Contre-indications</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la pristinamycine, aux autres synergistines, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6. • Antécédent de pustulose exanthématique aiguë généralisée survenue après la prise de pristinamycine (voir rubrique Mises en garde). • Allergie au blé (autre que la maladie cœliaque). • Administration concomitante de pristinamycine et de colchicine (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments). • Allaitement (voir rubrique « Grossesse et allaitement »).
<p><u>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :</u></p>	<p><u>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :</u></p> <p><u>Infections ORL</u></p> <p><i>Sinusites</i> L'efficacité de la pristinamycine a été démontrée dans le traitement des sinusites maxillaires aiguës, alors que l'efficacité dans les sinusites chroniques n'a pas été documentée par des essais cliniques.</p>

	<p>Angines La pristinamycine n'est pas adaptée dans le traitement de l'angine. Dans une étude clinique menée dans l'angine chez l'adulte et chez l'enfant, comparant la pristinamycine (2 g/j chez l'adulte et 50 mg/kg/j chez l'enfant, pendant 4 jours) à l'amoxicilline (2 g/j chez l'adulte et 50 mg/kg/j chez l'enfant pendant 6 jours), les taux d'éradication bactérienne du streptocoque A bêta-hémolytique ont été largement en défaveur de la pristinamycine par rapport au comparateur (différence de 48 % entre les deux bras).</p>
	<p>Otites Les données sont très limitées dans le traitement des otites (arguments microbiologiques, absence d'étude clinique).</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 (cf. rubrique Effets indésirables), impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration.</p> <p>Une sensibilisation antérieure par la virginiamycine locale ou systémique est possible.</p>	<p><u>Hypersensibilité</u> Des réactions d'hypersensibilité, y compris œdème de Quincke et choc anaphylactique, peuvent survenir avec la prise de pristinamycine (voir rubrique Effets indésirables) et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Dans ces cas, le traitement par pristinamycine doit être interrompu et un traitement médical adapté doit être mis en place.</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 Effets indésirables); elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de pristinamycine.</p> <p>Une sensibilisation antérieure par la virginiamycine locale ou systémique est possible.</p>
<p>Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.</p>	<p>Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints de maladie cœliaque.</p>

<p>La prise concomitante de pristinamycine avec la colchicine est contre-indiquée (cf. rubriques Contre-indication et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Ce médicament étant peu éliminé par le rein, la posologie n'est pas à modifier en cas d'insuffisance rénale.</p>	
	<p><u>Population pédiatrique :</u> La prise de comprimé est déconseillée chez l'enfant âgé de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse route. Il n'existe pas d'autres présentations à base de pristinamycine adaptée au jeune enfant.</p>
<p><u>4.8 Effets indésirables</u></p> <p><u>Troubles gastro-intestinaux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Vomissements, diarrhée, pesanteur gastrique. •Colites pseudo-membraneuses, colites aiguës hémorragiques. <p><u>Atteintes cutanées :</u></p> <p>•Pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf. rubrique « Mises en garde »). Très rarement ont été rapportés :</p> <ul style="list-style-type: none"> •Des cas d'eczéma avec possibilité d'aggravation d'un eczéma. •Des cas de purpura vasculaire. •Des cas d'éruptions bulleuses incluant syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell. <p><u>Hypersensibilité :</u></p> <p>•Manifestations immunoallergiques générales : urticaire, œdème de Quincke et choc anaphylactique.</p>	<p><u>4.8 Effets indésirables</u></p> <p><u>Troubles gastro-intestinaux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Vomissements, diarrhée, pesanteur gastrique. •Colites pseudo-membraneuses, colites aiguës hémorragiques. <p><u>Atteintes cutanées :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubriques Contre-indications et Mises en garde). •Très rarement ont été rapportés : <ul style="list-style-type: none"> ○ Des cas d'eczéma avec possibilité d'aggravation d'un eczéma. ○ Des cas de purpura vasculaire. ○ Des cas d'éruptions bulleuses incluant syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell. <p><u>Hypersensibilité :</u></p> <p>Manifestations immunoallergiques générales : urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique.</p>

Cf. RCP Pour les modifications concernant les rubriques « Propriétés pharmacologiques » et « propriétés pharmacocinétiques ».