



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 février 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de cinq ans à compter du 14 avril 2005 (JO du 7 février 2007)

ZITHROMAX 250 mg, comprimé pelliculé
B/6 (Code CIP : 351 773-2)

Laboratoire PFIZER

Dihydrate d'azithromycine

Code ATC (2010) : J01FA10

Liste I

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

Renouvellement conjoint des spécialités :

ZITHROMAX MONODOSE 250 mg, comprimé pelliculé
B/4 (Code CIP : 351 777-8)

ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable
Flacon de 29,3 g (Code CIP : 356 564-2)
Flacon de 35,6 g (Code CIP : 356 565-9)

AZADOSE 600 mg, comprimé pelliculé
B/8 (Code CIP : 343 337-2)

Date des AMM (procédures nationales)

ZITHROMAX 250 mg, comprimé pelliculé : 28 juin 1999

ZITHROMAX MONODOSE 250 mg, comprimé pelliculé : 28 juin 1999

ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable : 12 avril 2001

AZADOSE 600 mg, comprimé pelliculé : 29 mai 1997

Indications thérapeutiques (RCP)

« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'azithromycine. 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.

Pour toutes ces spécialités, il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles à savoir :

ZITHROMAX 250 mg, comprimé pelliculé

- angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé
- surinfections des bronchites aiguës,
- exacerbations des bronchites chroniques,
- infections stomatologiques.

ZITHROMAX MONODOSE 250 mg, comprimé pelliculé

- urétrites et cervicites non gonococciques dus à *Chlamydiae trachomatis*.

La capacité d'un traitement par azithromycine d'éradiquer une tréponématose non diagnostiquée n'a pas été évaluée.

ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable

- angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé, chez l'enfant à partir de 3 ans.

AZADOSE 600 mg, comprimé

- prophylaxie des infections à *Mycobacterium avium*-intracellulaire (MAC), chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et présentant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm³. »

Posologie : cf. RCP

Données d'utilisation

Données de prescription

Selon le panel IMS EPPM-DOREMA (cumul mobile annuel août 2010), les spécialités ZITHROMAX ont fait l'objet de 821 000 prescriptions.

- ZITHROMAX 250 mg, comprimé pelliculé : 585 000 prescriptions dont 43,8% dans le diagnostic « pharyngite aiguë ».
- ZITHROMAX MONODOSE 250 mg, comprimé pelliculé : 72 000 prescriptions dont 15,2% dans le diagnostic « bronchite sans précision, aiguë, chronique » et 11,6% dans le diagnostic « autres infections à *Chlamydiae* ».
- ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable : 164 000 prescriptions dont 60,4% dans le diagnostic « pharyngite aiguë ».
- AZADOSE 600 mg, comprimé pelliculé : cette spécialité est trop peu prescrite pour figurer dans les panels de prescription dont nous disposons.

Réévaluation du service médical rendu

Place dans la stratégie thérapeutique^{1,2,3,4,5,6}

- Angines

Les recommandations de l'AFSSAPS limitent l'indication des antibiotiques aux seules angines à streptocoque A bêta-hémolytique documentées par un test de diagnostic rapide ou éventuellement une culture. Ce traitement est justifié essentiellement par la prévention des complications septiques, celle du RAA, et pour limiter la contagion.

Les traitements courts validés sont à privilégier. Le traitement recommandé est l'amoxicilline pendant 6 jours.

Les céphalosporines de 2^{ème} et 3^{ème} générations par voie orale peuvent être utilisées, notamment en cas d'allergie aux pénicillines (céfuroxime-axétil : 4 jours, cefpodoxime-proxétil : 5 jours, céfotiam-hexétil : 5 jours).

En cas de contre-indication aux bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines) les macrolides sont recommandés ainsi que les kétolides et la pristinaamycine :

▪ Macrolides et kétolides

Les macrolides (ayant une durée de traitement raccourcie validée par l'AMM) ou kétolides sont indiqués après réalisation d'un prélèvement bactériologique (avec culture et antibiogramme) pour vérifier la sensibilité des streptocoques β -hémolytique du groupe A (SGA). La mise en route du traitement antibiotique peut se faire dès la réalisation du prélèvement sans attendre les résultats : une réévaluation est nécessaire. Le traitement sera adapté ultérieurement selon les résultats de l'antibiogramme.

- Macrolides : azithromycine : 3 jours ; clarithromycine : 5 jours ; josamycine : 5 jours

- Kétolides : télithromycine⁷ : 5 jours (réservée à l'adulte et l'enfant > 12 ans)

- Pristinaamycine au moins 8 jours (réservée à l'adulte et l'enfant > 6 ans)

Ainsi, comme les autres macrolides, zithromax® ne doit être prescrit qu'en cas d'impossibilité de traitement par une bêta-lactamine. Le prélèvement permettra d'évaluer la sensibilité ou non du SGA, à des fins épidémiologiques, mais aussi pour envisager un autre traitement, en cas d'échec.

- Exacerbations aiguës des bronchites chroniques

Seules certaines exacerbations de BPCO sont d'origine bactérienne et justifient alors une antibiothérapie pendant 7 à 14 jours sur les critères suivants :

- dyspnée d'effort ou VEMS<50% (évalués en dehors de toute exacerbation) et expectoration franchement purulente verdâtre. Dans ce cas sont recommandés : amoxicilline ou céfuroxime-axétil ou cefpodoxime-proxétil* ou céfotiam-hexétil* ou macrolide ou pristinaamycine ou télithromycine⁷;

- dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos ou VEMS<30% (évalués en dehors de toute exacerbation). Dans ce cas les macrolides ne sont pas recommandés mais : amoxicilline-acide clavulanique ou céphalosporine de 3^{ème} génération intraveineuse ou lévofloxacine.

* L'émergence de souches sécrétrices de bêta-lactamase dans la communauté devrait faire limiter leur utilisation

¹ AFSSAPS. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes. Octobre 2005.

² AFSSAPS. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires basses. Octobre 2005.

³ Mise au point : Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. AFSSAPS – juillet 2010.

⁴ AFSSAPS. Prescription des Antibiotiques en Odontologie et Stomatologie. Juillet 2001.

⁵ AFSSAPS. Mise au point : Traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées. Actualisation – Octobre 2008.

⁶ Recommandations du groupe d'experts, sous la direction du Professeur Patrick Yeni. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. 2008.

⁷ En comparaison aux autres antibiotiques, la télithromycine est associée à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables graves. Elle est utilisable si les autres antibiotiques proposés ne peuvent être prescrits (cf. RCP).

- Infections stomatologiques

Dans les infections stomatologiques de sévérité moyenne, les antibiotiques recommandés en première intention regroupent les pénicillines A (amoxicilline), les 5-nitro-imidazolés seuls ou associés aux macrolides, et notamment en cas d'allergie aux bêta-lactamines, les macrolides, les streptogramines (pristinamycine) et les lincosamides.

L'association amoxicilline-acide clavulanique est recommandée en deuxième intention.

Les cyclines doivent être réservées au seul traitement de la parodontite juvénile localisée, même si d'autres antibiotiques peuvent être utilisés.

L'utilisation des céphalosporines n'est pas recommandée.

- Urétrites et cervicites non gonococciques dues à *Chlamydiae trachomatis*

Les deux agents infectieux le plus souvent isolés en France et responsables des urétrites et cervicites non compliquées sont *Neisseria gonorrhoeae* (gonocoque) et *Chlamydia trachomatis*, seuls ou associés dans de nombreux cas.

Le traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées est le suivant :

- traitement anti-gonococcique reposant sur la ceftriaxone. La spectinomycine est utilisée en cas de contre-indication aux bêta-lactamines et le céfixime en cas de refus ou d'impossibilité d'administrer un traitement par voie parentérale.

- traitement anti-*Chlamydia* systématiquement associé : azithromycine en dose unique ou cycline en traitement standard.

- Infections à *Mycobacterium avium*-intracellulaire

Pour les infections à *Mycobacterium avium*, le traitement d'entretien (ou prophylaxie secondaire) repose sur l'association de clarithromycine (1 g/j) et d'éthambutol (15 mg/kg/j).

L'azithromycine (600 mg/j) est une alternative à la clarithromycine, qui présente l'avantage de ne pas avoir d'interaction avec les Inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir (IP/r) ou les Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Le traitement est recommandé pour une durée minimale de 12 mois, mais ne peut être interrompu tant que persiste un déficit immunitaire.

En prophylaxie primaire, une chimioprophylaxie peut être envisagée si les CD4 sont inférieurs à 75/mm³ et en l'absence de suspicion de tuberculose (risque de sélection d'une souche résistante à la rifampicine) ou d'infection à *M. avium*. L'azithromycine est la molécule de choix (2 comprimés à 600 mg/sem). La rifabutine (300 mg/j) est une alternative théorique mais non recommandée compte tenu de ses fortes interactions avec les IP/r et les INNTI.

L'alternative à la prophylaxie est la surveillance clinique rapprochée des patients fortement immunodéprimés, qui permet de débiter précocement une thérapie curative anti-MAC dès la positivité des hémocultures spécifiques (réalisées en cas d'hyperthermie même modérée).

EN CONCLUSION

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle étude clinique.

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}. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence (14 décembre 2005) :

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 chez l'adulte et l'enfant à partir de 3 ans
- exacerbations des bronchites chroniques
- infections stomatologiques
- urétrites et cervicites non gonococciques dus à *Chlamydiae trachomatis*
- prophylaxie des infections à *Mycobacterium avium*-intracellulaire (MAC), chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et présentant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm³

Ces affections se caractérisent par une évolution potentiellement grave et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif.

Le rapport efficacité/sécurité de ces spécialités reste important.

Ces spécialités sont des médicaments de première ou seconde intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu reste important dans ces indications.

Pour l'indication :

- surinfections des bronchites aiguës

Les recommandations actuelles précisent clairement que l'abstention de toute prescription d'antibiotique doit être la règle dans la prise en charge thérapeutique des bronchites aiguës, y compris chez les sujets à risque décrits dans l'AMM. En effet, aucune preuve n'a pu être apportée sur l'intérêt d'un antibiotique dans ce cas, quelle que soit la durée de traitement et quel que soit l'antibiotique utilisé.

Le service médical rendu reste insuffisant dans cette indication.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications thérapeutiques excepté dans les surinfections des bronchites aiguës.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

⁸ Panpanich R, Lerttrakarnnon P, Laopaiboon M. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD001954. DOI: 10.1002/14651858.CD001954.pub3.

⁹ INVS. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2010. Bulletin épidémiologique hebdomadaire n°21-22. 1er juin 2010.

¹⁰ HAS. Guide Affection de Longue Durée : Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Décembre 2007.