

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 octobre 2012

BIRODOGYL, comprimé pelliculé

B/10 (CIP : 34009 348 281 5 7)

RODOGYL, comprimé pelliculé

B/20 (CIP : 34009 307 477 2 8)

Laboratoire SANOFI AVENTIS France

DCI	BIRODOGYL : spiramycine (1,5 M.UI), métronidazole (250 mg) RODOGYL : spiramycine (0,75 M.UI), métronidazole (125 mg)
Code ATC (année)	J01RA04 (Antibactériens à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« <i>Traitement curatif :</i> Les indications sont limitées aux infections stomatologiques aiguës, chroniques ou récidivantes : - abcès dentaires, phlegmons, cellulites périmaxillaires, péri coronarites; - gingivites, stomatites; - parodontites; - parotidites, sous-maxillites. <i>Traitement préventif :</i> Traitement préventif des complications infectieuses locales post-opératoires en chirurgie odonto-stomatologique. L'efficacité dans la prévention de l'endocardite infectieuse n'a pas été démontrée. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibiotiques ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	BIRODOGYL, comprimé pelliculé : 28 octobre 1998 RODOGYL, comprimé pelliculé : 22 juillet 1992	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I	
Classement ATC	2011 J J01 J01R J01RA J01RA04	Anti-infectieux généraux à usage systémique Antibactériens à usage systémique Associations d'antibactériens Associations d'antibactériens Spiramycine en association avec d'autres antibactériens

02 CONTEXTE

BIRODOGYL et RODOGYL sont des associations fixes de spiramycine et métronidazole. Le SMR attribué à ces spécialités dans le précédent avis du 29 novembre 2006 est important. L'ANSM ayant actualisé ses recommandations sur la prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire en juillet 2011, une réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces spécialités est en cours. Cette réévaluation par l'ANSM est motivée par plusieurs raisons :

- le libellé des AMM n'est pas conforme aux recommandations en vigueur,
- les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie montrent qu'il faudrait augmenter les doses de ces antibiotiques pour obtenir une efficacité acceptable. Mais l'augmentation de doses selon les recommandations ne tient pas compte d'une synergie potentielle de l'association de ces deux antibiotiques.
Il serait possible d'augmenter les doses avec BIRODOGYL mais la présentation de RODOGYL est moins adaptée.
- Sanofi aurait déposé à l'ANSM des nouvelles données de tolérance sur les risques du métronidazole seul ou en association. Le profil de tolérance de l'association doit être ré-analysé.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

Traitement curatif :

Les indications sont limitées aux infections stomatologiques aiguës, chroniques ou récidivantes :

- abcès dentaires, phlegmons, cellulites périmaxillaires, péri coronarites ;
- gingivites, stomatites ;
- parodontites ;
- parotidites, sous-maxillites.

Traitement préventif :

Traitement préventif des complications infectieuses locales post-opératoires en chirurgie odonto-stomatologique.

L'efficacité dans la prévention de l'endocardite infectieuse n'a pas été démontrée.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

04 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Avis de la Commission du 6 janvier 1999

BIRODOGYL, comprimé pelliculé : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

« Compte tenu de la synergie d'action et du spectre antibactérien des deux antibiotiques, la place de l'association de ces deux antibiotiques dans la stratégie du traitement des infections bactériennes en odonto-stomatologie est importante. »

« Compte tenu du nombre de prises journalières identique, BIRODOGYL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à RODOGYL ».

Avis de la Commission du 23 mars 2000

RODOGYL, comprimé pelliculé :

« Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important ».

BIRODOGYL, comprimé pelliculé :

« Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important ».

Avis de la Commission du 11 septembre 2002

BIRODOGYL, comprimé pelliculé : renouvellement de l'inscription

« Le niveau du service médical rendu pour cette spécialité est important. »

« Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et posologies de l'AMM. »

Avis de la Commission du 29 novembre 2006

BIRODOGYL et RODOGYL, comprimé pelliculé : renouvellement de l'inscription

« Le service médical rendu de ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM. »

« Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans toutes l'indication et aux posologies de l'AMM. »

05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Le laboratoire n'a présenté aucune étude clinique évaluant l'association spiramycine/métronidazole dans les indications de l'AMM.

05.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 30 juillet 2005 au 29 juillet 2009).

Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucune modification du RCP concernant les rubriques effets indésirables, mises et garde et précautions d'emploi ou contre-indications n'a été réalisée.

Cependant, une réévaluation du rapport bénéfice/risque est en cours à l'ANSM, compte tenu des données disponibles sur les risques du métronidazole seul ou en association. Les principales modifications de RCP demandées par le laboratoire sont :

- ajout des interactions liées au métronidazole : busulfan, anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, rifampicine
- ajout des effets indésirables suivants : ictère, humeur dépressive, méningite aseptique, neuropathie/névrite optique, diminution de l'acuité visuelle et changement dans la vision des couleurs.

05.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel février 2012), BIRODOGYL a fait l'objet de 262 604 prescriptions et RODOGYL a fait l'objet de 13 336 prescriptions. Les prescriptions faites par les dentistes et les stomatologues ne sont pas prises en compte dans cette base de données ; ces chiffres sous-estiment donc de manière majeure les prescriptions.

Selon les données de la base Xpr-So (cumul mobile annuel août 2012), 533 033 boîtes de BIRODOGYL et 109 029 boîtes de RODOGYL ont été dispensées en officine.

05.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte¹.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription, la place de BIRODOGYL et RODOGYL dans la stratégie thérapeutique a été modifiée. Elle est décrite ci-après.

Stratégie thérapeutique des affections bucco-dentaires

L'ANSM a actualisé en juillet 2011 ses recommandations¹ sur la prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire.

- Antibiothérapie prophylactique :

L'antibiothérapie prophylactique est recommandée selon le risque infectieux du patient et l'acte invasif pratiqué.

Elle est instaurée pour limiter un risque d'endocardite infectieuse ou pour limiter un risque d'infection locale et son extension éventuelle.

¹ AFSSAPS. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. Juillet 2011

Place de BIRODOGYL et RODOGYL dans la stratégie thérapeutique en préventif

BIRODOGYL et RODOGYL ne sont plus recommandés dans le traitement préventif des infections locales². L'efficacité n'est pas démontrée dans la prévention de l'endocardite infectieuse.

- Antibiothérapie curative :

L'antibiothérapie curative consiste en l'administration d'antibiotique(s) par voie systémique dans l'objectif de traiter une infection.

Le recours à une antibiothérapie curative se fera toujours en complément du traitement local adéquat (débridement, drainage, chirurgie), en particulier dans le traitement des maladies parodontales et des péri-implantites.

Quel que soit le niveau de risque infectieux du patient, en présence d'une infection accompagnée de fièvre, trismus, adénopathie ou œdème persistant ou progressif, l'antibiothérapie curative sera toujours indiquée en complément du traitement local adéquat. L'antibiothérapie curative ne devra ni différer, ni se substituer au traitement étiologique non médicamenteux, en particulier chirurgical, du foyer infectieux.

L'antibiothérapie est recommandée dans les situations suivantes :

- I : cas général
 - abcès parodontal
 - infection locale relative aux protocoles de régénération parodontale
 - péri-implantite
 - accidents d'éruption dentaire :
 - dent temporaire
 - dent permanente (péricoronarite)
 - cellulite aiguë (circonscrite, diffusée, diffuse)
 - ostéites :
 - alvéolite suppurée³
 - ostéite³ (maxillo-mandibulaire)
 - infections bactériennes des glandes salivaires
 - stomatites bactériennes
- II : maladies parodontales nécrosantes
- III : parodontite agressive localisée
- IV : parodontite agressive localisée ou généralisée
- V : sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire

Les schémas d'administration préconisés chez l'adulte (posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale) sont résumés dans le tableau ci-dessous.

² L'AMM de BIRODOGYL et RODOGYL précise notamment que ces spécialités peuvent être utilisées à titre préventif ce qui n'est pas conforme aux recommandations en vigueur.

³ Jusqu'à amendement des signes infectieux locaux

Tableau 1 :

Renvoi vers tableaux 8 à 11	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
I cas général	- amoxicilline : 2 g/j en 2 prises - azithromycine : 500 mg/j en 1 prise* - clarithromycine : 1 000 mg/j en 2 prises - spiramycine : 9 MUI/j en 3 prises - clindamycine : 1 200 mg/j en 2 prises	- amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1) : 2 g/jour en deux prises à 3 g/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) - amoxicilline : 2 g/jour en deux prises et métronidazole : 1 500 mg/jour en deux ou trois prises - métronidazole : 1 500 mg/jour en deux ou trois prises et azithromycine : 500 mg/jour en une prise* ou clarithromycine : 1 000 mg/jour en deux prises ou spiramycine : 9 MUI/jour en trois prises
II maladies parodontales nécrosantes	métronidazole : 1 500 mg/jour en deux ou trois prises	
III parodontite agressive localisée	doxycycline : 200 mg/jour en une prise†	
IV parodontite agressive localisée ou généralisée	- amoxicilline : 1,5 g/jour en trois prises ou 2 g/jour en deux prises et métronidazole : 1 500 mg/jour en deux ou trois prises - en cas d'allergie aux pénicillines : métronidazole : 1 500 mg/jour en deux ou trois prises	
V sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire	amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1) : 2 g/jour en deux prises à 3 g/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline)	pristinamycine : 2 g/jour en deux prises

Durée des traitements : 7 jours, sauf *, † et ‡.

* : durée du traitement 3 jours.

† : en une prise, le midi ou le soir, pendant le repas, au plus tard une heure avant le coucher ; en dessous de 60 kg, 200 g le premier jour puis 100 mg les jours suivants. Durée du traitement : 14 jours.

‡ : jusqu'à amendement des signes infectieux locaux.

Les schémas d'administration préconisés chez l'enfant (posologies quotidiennes établies pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte) sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 :

Renvoi vers tableaux 8 à 11	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
I cas général	- amoxicilline : 50 à 100 mg/kg/jour en deux prises - azithromycine (hors AMM) : 20 mg/kg/jour en une prise – 3 jours* - clarithromycine (hors AMM) : 15 mg/kg/jour en deux prises - spiramycine : 300 000 UI/kg/jour en trois prises - clindamycine† : 25 mg/kg/jour en trois ou quatre prises	- amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1) : 80 mg/kg/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) - amoxicilline : 50 à 100 mg/kg/jour en deux prises et métronidazole : 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises - métronidazole : 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises et azithromycine (hors AMM) : 20 mg/kg/jour en une prise* ou clarithromycine (hors AMM) : 15 mg/kg/jour en deux prises ou spiramycine : 300 000 UI/kg/jour en trois prises
II maladies parodontales nécrosantes	métronidazole : 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises	
III parodontite agressive localisée	doxycycline : 4 mg/kg/jour en une prise‡	
IV parodontite agressive localisée ou généralisée	- amoxicilline : 50 à 100 mg/kg/jour en deux ou trois prises et métronidazole : 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises - en cas d'allergie aux pénicillines : métronidazole : 30 mg/kg/jour en deux prises ou trois	
V sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire	amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1) : 80 mg/kg/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline)	pristinamycine‡ : 50 mg/kg/jour en deux prises

Durée des traitements : 7 jours, sauf * et ‡.

* : durée du traitement 3 jours.

† : du fait des présentations pharmaceutiques de la clindamycine et la pristinamycine disponibles pour la voie orale, ces antibiotiques sont recommandés chez l'enfant à partir de 6 ans (prise de gélule ou comprimé contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans, par risque de fausse route). La clindamycine peut être utilisée par voie intraveineuse chez l'enfant à partir de 3 ans.

‡ : en une prise, le midi ou le soir, pendant le repas, au plus tard une heure avant le coucher ; en dessous de 60 kg, 200 g le premier jour puis 100 mg les jours suivants. Durée du traitement : 14 jours. L'emploi de ce médicament doit être évité chez l'enfant de moins de huit ans en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire.

Place de BIRODOGYL et RODOGYL dans la stratégie thérapeutique en curatif

BIRODOGYL et RODOGYL étant des associations fixes de métronidazole et de spiramycine, peuvent être utilisés en deuxième intention dans le traitement des infections de type I (cas général).

Les posologies recommandées en traitement curatif dans ces pathologies sont :

- chez l'adulte : métronidazole 1500 mg/jour en deux ou trois prises et spiramycine 9MUI/jour en trois prises
- chez l'enfant : métronidazole 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises et spiramycine 300 000 UI/kg/jour en trois prises

A noter que les doses recommandées pour chacun des antibiotiques spiramycine et métronidazole sont supérieures aux posologies mentionnées dans les RCP en vigueur de BIRODOGYL et RODOGYL.

06 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 29 novembre 2006 sont modifiées comme suit :

Service Médical Rendu :

Les infections buccodentaires sont des pathologies fréquentes pouvant entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et un handicap, notamment quand elles limitent la capacité de mastication et d'ingestion du bol alimentaire. Dans de rares cas, le pronostic vital peut être engagé par suite de complications infectieuses (endocardites, affections neuro-méningées, cellulites nécrosantes).

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif. Elles ne sont plus recommandées dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effet indésirables de ces spécialités est moyen.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Ces spécialités sont des traitements de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que :

Le service médical rendu par BIRODOGYL et RODOGYL reste important en traitement curatif des affections bucco-dentaires précisées par l'AMM. Il est insuffisant en traitement préventif des complications infectieuses locales post-opératoires en chirurgie odonto-stomatologique.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux uniquement dans le traitement curatif.

▀ Taux de remboursement proposé : 65 %

07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Cependant, si une augmentation de dose comme stipulée dans les recommandations de l'ANSM² peut être compatible avec un nombre de prises quotidiennes acceptable de comprimés de BIRODOGYL ; cette augmentation de doses est moins adaptée avec RODOGYL, y compris chez l'enfant (nombre important de comprimés à prendre quotidiennement).

► Autres demandes

La Commission de la transparence souligne que les schémas posologiques décrits dans les AMM de BIRODOGYL et RODOGYL ne sont pas conformes aux schémas posologiques préconisés dans les recommandations² en vigueur. Etant donné qu'une réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces spécialités est en cours à l'ANSM, la Commission sera récipiendaire des conclusions de cette réévaluation et envisagera la révision de son avis selon les conclusions émises.

Cet avis est disponible sur le site de la Haute Autorité de santé :
<http://www.has-sante.fr>